

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391435 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.31

(22) Дата подачи заявки
2019.07.12

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ

(31) 62/697,497

(32) 2018.07.13

(33) US

(62) 202190070; 2019.07.12

(71) Заявитель:
АЛКЕРМЕС, ИНК. (US)

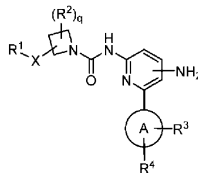
(72) Изобретатель:

Фуллер Нейтан Оливер, Лове Джон А.
III (US)

(74) Представитель:

Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатулина Е.М.,
Строкова О.В., Джермакян Р.В. (RU)

(57) В изобретении представлены соединения формулы (I) и ее фармацевтически приемлемые соли и композиции, которые являются применимы для лечения различных патологических состояний, связанных с гистондеацетилазами (HDAC).



202391435 A1

202391435 A1

БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании Предварительной заявки на патент США № 62/697497, поданной 13 июля 2018 г., полное содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), как было показано, модулируют транскрипцию и вызывают остановку роста, дифференцировку и апоптоз клеток. Ингибиторы HDAC также усиливают цитотоксические эффекты терапевтических агентов, используемых при лечении рака, включая лучевые и химиотерапевтические препараты. Marks, P., Rifkind, R. A., Richon, V. M., Breslow, R., Miller, T., Kelly, W. K. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. *Nat Rev Cancer*, 1, 194-202, (2001); и Marks, P. A., Richon, V. M., Miller, T., Kelly, W. K. Histone deacetylase inhibitors. *Adv Cancer Res*, 91, 137-168, (2004). Более того, недавние данные показывают, что нарушение регуляции транскрипции может способствовать молекулярному патогенезу некоторых нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Хантингтона, спинальная мышечная атрофия, боковой амиотрофический склероз и ишемия. Langley, B., Gensert, J. M., Beal, M. F., Ratan, R. R. Remodeling chromatin and stress resistance in the central nervous system: histone deacetylase inhibitors as novel and broadly effective neuroprotective agents. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 4, 41-50, (2005). В недавнем обзоре обобщены доказательства того, что aberrantная активность гистонацетилтрансферазы (НАТ) и гистондеацетилазы (HDAC) может представлять собой общий основной механизм, способствующий нейродегенерации. Более того, используя модель депрессии на мышах,

Nestler недавно подчеркнул терапевтический потенциал ингибиторов деацетилирования гистонов (HDAC5) при депрессии. Tsankova, N. M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R. L., Nestler, E. J. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*, 9, 519-525, (2006).

[3] Существует 18 известных человеческих гистондеацетилаз, сгруппированных в четыре класса на основе структуры их дополнительных доменов. I класс включает HDAC1, HDAC2, HDAC3, и HDAC8, и имеет гомологию с дрожжами RPD3. HDAC4, HDAC5, HDAC7 и HDAC9 относятся к классу IIa и имеют гомологию с дрожжами. HDAC6 и HDAC10 содержат два каталитических центра и относятся к классу IIb. Класс III (сиртуины) включает SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 и SIRT7. HDAC11 является еще одним недавно идентифицированным членом семейства HDAC и имеет консервативные остатки в его каталитическом центре, которые являются общими для деацетилаз класса I и класса II, и иногда их относят к классу IV.

[4] Напротив, было показано, что HDAC являются мощными негативными регуляторами процессов долговременной памяти. Неспецифические ингибиторы HDAC улучшают синаптическую пластичность, а также долговременную память. (Levenson et al., 2004, *J. Biol. Chem.* 279:40545-40559; Lattal et al., *Behav Neurosci* 121:1125-1131; Vecsey et al., 2007, *J. Neurosci* 27:6128; Bredy, 2008, *Learn Mem* 15:460-467; Guan et al., 2009, *Nature* 459:55-60; Malvaez et al., 2010, *Biol. Psychiatry* 67:36-43; Roozendaal et al., 2010, *J. Neurosci.* 30:5037-5046). Например, ингибирование HDAC может преобразовать обучающее событие, которое не приводит к долговременной памяти, в обучающее событие, которое действительно приводит к значительной долговременной памяти. (Stefanko et al., 2009, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106:9447-9452). Кроме того, ингибирование HDAC может также генерировать форму долговременной памяти, которая

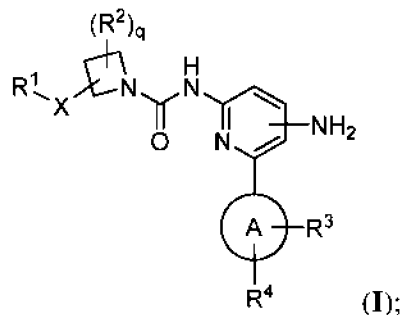
сохраняется после того момента, когда нормальная память не работает. Было показано, что ингибиторы HDAC улучшают когнитивный дефицит на генетических моделях болезни Альцгеймера. (Fischer et al., 2007, *Nature* 447:178-182; Kilgore et al., 2010, *Neuropsychopharmacology* 35:870-880). Эти данные предполагают, что модуляция памяти посредством ингибирования HDAC имеет значительный терапевтический потенциал при многих нарушениях памяти и когнитивных функций.

[5] В настоящее время роль отдельных HDAC в долговременной памяти изучалась в двух недавних исследованиях. Kilgore et al. 2010, *Neuropsychopharmacology* 35:870-880 было показано, что неспецифические ингибиторы HDAC, такие как бутират натрия, ингибируют HDAC класса I (HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8) с небольшим влиянием на членов семейства HDAC класса IIa (HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC9). Это говорит о том, что ингибирование HDAC класса I может иметь решающее значение для улучшения когнитивных функций, наблюдаемого во многих исследованиях. Действительно, сверхэкспрессия HDAC2, специфическая для переднего мозга и нейрона, но не HDAC1, снижает плотность дендритных шипов, синаптическую плотность, синаптическую пластичность и формирование памяти (Guan et al., 2009, *Nature*, 459:55-60). Напротив, мыши с нокаутом HDAC2 проявляли повышенную синаптическую плотность, повышенную синаптическую пластичность и повышенную плотность дендритов в нейронах. Такие мыши с дефицитом HDAC2 также продемонстрировали улучшенное обучение и память в арсенале обучающих поведенческих парадигм. Данное исследование демонстрирует, что HDAC2 является ключевым регулятором синаптогенеза и синаптической пластичности. Дополнительно, Guan et al. показали, что продолжительное лечение мышей SAHA (ингибитор HDAC 1,2,3,6,8) воспроизводило эффекты, наблюдаемые у мышей с дефицитом HDAC2, и устраняло когнитивные нарушения у мышей со сверхэкспрессией HDAC2.

[6] Ингибирование HDAC2 (селективное или в комбинации с ингибированием других HDAC класса I) является привлекательной терапевтической мишенью. Такое ингибирование имеет потенциал для улучшения познавательной способности и облегчения процесса обучения за счет увеличения синаптической и дендритной плотности в популяциях нейрональных клеток. Кроме того, ингибирование HDAC2 также может быть терапевтически полезным при лечении широкого спектра других заболеваний и расстройств.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[7] В настоящей заявке предложены соединения Формулы I:



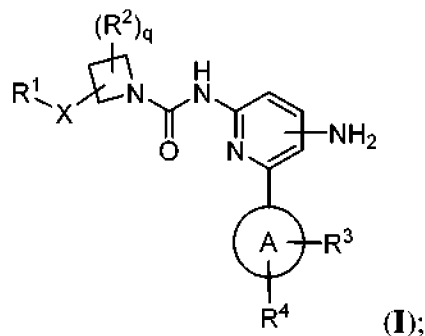
и их фармацевтически приемлемые соли и композиции, где X, R¹, R², R³, R⁴, q и кольцо A являются такими, как описано в настоящей заявке. Раскрытые соединения и композиции модулируют гистоновые деацетилазы (HDAC) (см., например, Таблицы 2 и 3), и пригодны для различных терапевтических применений, таких как, например, при лечении неврологических расстройств и ухудшений или нарушений памяти или когнитивных функций, для расстройств тренировки угасания, грибковых заболеваний или инфекций, воспалительных заболеваний, гематологических заболеваний, неопластических заболеваний, психических расстройств и потерь памяти.

[8] Некоторые соединения, описанные в настоящей заявке, обладают повышенной ингибирующей активностью при анализе клеточного лизата и рекомбинантном ферментном анализе по сравнению с гомологичными компараторами. Например, было обнаружено, что введение спейсерной группы между азетидинильным фрагментом и R^1 (т.е., переменной “X” в соединениях Формулы I) в некоторых соединениях, как было найдено, привело к 100-кратному возрастанию эффективности клеточного лизата, более чем 7-кратному увеличению HDAC2 рекомбинантной ферментной ингибирующей активности, и 10-кратному возрастанию HDAC1 рекомбинантной ферментной ингибирующей активности по сравнению с не содержащими спейсеры аналогами. Сравните, например, различия в активности между Соединением 1 и Компаратором А в Таблице 4. Единственное различие между двумя соединениями - отсутствие переменной X. Тем не менее, благодаря этой модификации было реализовано существенное увеличение активности. Аналогичные тенденции были обнаружены для других соединений Формулы I. См., например, Соединение 6 и Компаратор В, а также Соединение 14 и Компаратор С в Таблице 4.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Общее описание соединений

[9] В настоящей заявке предложено соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой

фенил или тиофенил;

X представляет собой $(CR^aR^b)_t$, O, или NR^5

q представляет собой 0, 1, или 2;

t представляет собой 1, 2, или 3;

R^1 представляет собой фенил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 3 групп, выбранных из R^c ;

R^2 представляет собой гало, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, или OH;

R^3 представляет собой водород или гало;

R^4 представляет собой гало, если кольцо A представляет собой фенил и R^4 представляет собой водород если кольцо A представляет собой тиофенил;

R^5 представляет собой водород, (C_1-C_4) алкил, или (C_1-C_4) алкилO (C_1-C_4) алкил;

R^a и R^b каждый независимо представляет собой водород, (C_1-C_4) алкил, гало (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, или гало; и

R^c представляет собой гало, (C_1-C_4) алкил, гало (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, гало (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкилO (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкилNH (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкилN $((C_1-C_4)$ алкил) $_2$, $-(C_1-C_4)$ алкилгетероарил, или $-(C_1-C_4)$ алкилгетероциклил, где указанные гетероарил и гетероциклил каждый необязательно и независимо замещены от 1 до 3 групп, выбранных из (C_1-C_4) алкила, гало (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси и гало.

2. Определения

[10] При использовании в связи с описанием химической группы, которая может иметь несколько мест присоединения, дефис (-) обозначает место присоединения этой группы к переменной, для которой она определена. Например, $-(C_1-C_4)$ алкилгетероарил и $-(C_1-C_4)$ алкилгетероциклил означает, что место присоединения находится на остатке (C_1-C_4) алкил.

[11] Термины “гало” и “галоген” относятся к атому, выбранному из фтора (флуоро, -F), хлора (хлоро, -Cl), брома (бromo, -Br), и йода (йодо, -I).

[12] Термин “алкил”, при использовании по отдельности или как часть

большого фрагмента, такого как “галоалкил”, означает насыщенный неразветвленный или разветвленный моновалентный углеводородный радикал. Если не указано иное, то алкильная группа обычно содержит 1-6 атомов углерода, т.е., (C₁-C₆)алкил.

[13] Термин “галоалкил” включает моно, поли и пергалоалкильные группы, где галогены независимо выбраны из фтора, хлора, брома и йода.

[14] “Алкокси” означает алкильный радикал, присоединенный через связывающий атом кислорода, представленный -О-алкилом. Например, “(C₁-C₄)алкокси” включает метокси, этокси, пропокси и бутокси.

[15] “Галоалкокси” представляет собой галоалкильную группу, присоединенную к другому фрагменту посредством атома кислорода, например к такому, как -OCHF₂ или -OCF₃, без ограничений.

[16] Термин «гетероарил» относится к 5-12-членному (например, 5- или 6-членному) ароматическому радикалу, содержащему 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Моноциклический гетероарил включает, например, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, и т.д. Бициклические гетероарилы включают группы, в которых моноциклическое гетероарильное кольцо конденсировано с одним или несколькими арильными или гетероарильными кольцами. Неограничивающие примеры включают индолил, имидазопиридинил, бензооксазолил, бензооксодиазолил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, хиназолинил, хиноксалинил, пирролопиридинил, пирролопиримидинил, пиразолопиридинил, тиенопиридинил, тиенопиримидинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Следует понимать, что при их указании, необязательные заместители в гетероарильной группе могут присутствовать в любом замещаемом положении и включать, например,

положение, в котором гетероарил присоединен.

[17] Термин «гетероциклил» означает 4-12-членное (например, 4-6-членное) насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Гетероциклильное кольцо может быть моноклическим, бициклическим (например, мостиковое, конденсированное или спиробициклическое кольцо) или трициклическим. Гетероциклильное кольцо может быть присоединено к своей боковой группе у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к стабильной структуре. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают без ограничений тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиридинонил, пирролидонил, пиперидинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, морфолинил, дигидрофуранил, дигидропиранил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, дигидропиримидинил, оксетанил, азетидинил и тетрагидропиримидинил. Термин «гетероциклил» также включает, например, ненасыщенные гетероциклические радикалы, конденсированные с другим ненасыщенным гетероциклическим радикалом или арильным или гетероарильным кольцом, такие как, например, тетрагидронафтиридин, индолинон, дигидропирролотриазол, имидазопиримидин, хинолинон, диоксаспиро-декан. Также будет понятно, что, если указано, необязательные заместители в гетероциклильной группе могут присутствовать в любом замещаемом положении и включают, например, положение, в котором присоединен гетероциклил (например, в случае необязательно замещенного гетероциклила или гетероциклила, который необязательно замещен).

[18] Термин «конденсированный» относится к двум кольцам, которые имеют два соседних кольцевых атома друг с другом

[19] Термин «спиро» относится к двум кольцам, которые имеют общий

атом кольца (например, углерод).

[20] Термин «мостиковый» относится к двум кольцам, которые разделяют три кольцевых атома друг с другом.

[21] Энантиомеры представляют собой один из типов стереоизомеров, которые могут возникать из хирального центра или хиральных центров. Энантиомеры представляют собой пары стереоизомеров, зеркальные изображения которых не могут накладываться друг на друга, чаще всего потому, что они содержат асимметрично замещенный атом углерода или атом углерода, который действует как хиральный центр (центры). «R» и «S» представляют собой абсолютную конфигурацию заместителей вокруг одного или нескольких хиральных атомов углерода, где каждому хиральному центру присваивается префикс «R» или «S» в зависимости от того, является ли конфигурация хирального центра правосторонней (вращение по часовой стрелке), или левосторонней (вращение против часовой стрелки). Если поворот направлен по часовой стрелке или вправо относительно хирального углерода, обозначение «R» для направления вправо. Если поворот направлен против часовой стрелки или влево относительно хирального углерода, обозначение «S» означает направление влево.

[22] Если один энантиомер назван или изображен по структуре, изображенный или названный энантиомер является оптически чистым по меньшей мере на 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9% по массе. Процент оптической чистоты по массе представляет собой отношение массы энантиомера к массе энантиомера плюс масса его оптического изомера.

[23] Если соединение изображено структурно без указания стереохимии в хиральном центре, структура включает либо конфигурацию в хиральном центре, либо, альтернативно, любую смесь конфигураций в стереоизомерах хирального центра.

[24] «Рацемат» или «рацемическая смесь» означает соединение

эквимольярных количеств двух энантиомеров, где такие смеси не проявляют оптической активности, т.е. они не вращают плоскость поляризованного света.

[25] В контексте данного документа, термины «субъект» и «пациент» могут использоваться как синонимы и означают млекопитающее, нуждающееся в лечении, например, домашние животные (например, собаки, кошки и т.п.), сельскохозяйственные животные (например, коровы, свиньи, лошади, овцы, козы и т.п.) и лабораторные животные (например, крысы, мыши, морские свинки и т.п.). Обычно субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

[26] В данное описание включены фармацевтически приемлемые соли, а также нейтральные формы представленных в настоящей заявке соединений. Для использования в лекарственных препаратах соли соединений относятся к нетоксичным «фармацевтически приемлемым солям». Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают соли натрия, калия, кальция, магния, диэтанолamina, n-метил-D-глюкамина, L-лизина, L-аргинина, аммония, этаноламина, пиперазина и триэтанолamina. Фармацевтически приемлемые кислотные/анионные соли включают, например, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, карбонат, цитрат, дигидрохлорид, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидробромид, гидрохлорид, малат, малеилат, малонат, нитрат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат и тозилат.

[27] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адьюванту или основе, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым они составлены в композицию. Фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или основы, которые можно использовать в описанных в композициях в

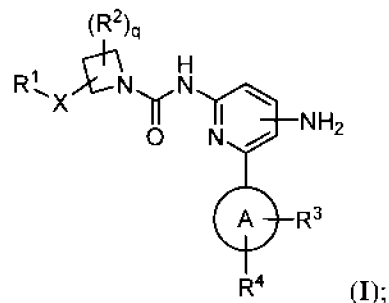
настоящей заявке, включают, но не ограничиваются приведенным, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, таких как протаминасульфат, кислый динатрий фосфат, кислый фосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин.

[28] Термины «терапия», «лечить» и «лечение» относятся к обратному развитию, облегчению, снижению вероятности развития или подавлению прогрессирования заболевания или расстройства или одного или нескольких их симптомов, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения изобретения лечение можно проводить после развития одного или нескольких симптомов, т.е. терапевтическое лечение. В других вариантах воплощения лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Например, лечение может быть назначено восприимчивому индивиду до появления симптомов (например, в свете симптомов в анамнезе и/или в свете генетических или других факторов восприимчивости), то есть профилактическое лечение. Лечение также можно продолжить после исчезновения симптомов, например, для предотвращения или отсрочки их повторения.

[29] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» предусматривает объем соединения, описанного в настоящей заявке, который будет вызывать биологический или медицинский ответ субъекта, например, от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/день предоставленного соединения, например, 0,1 - 100 мг/кг массы тела/день.

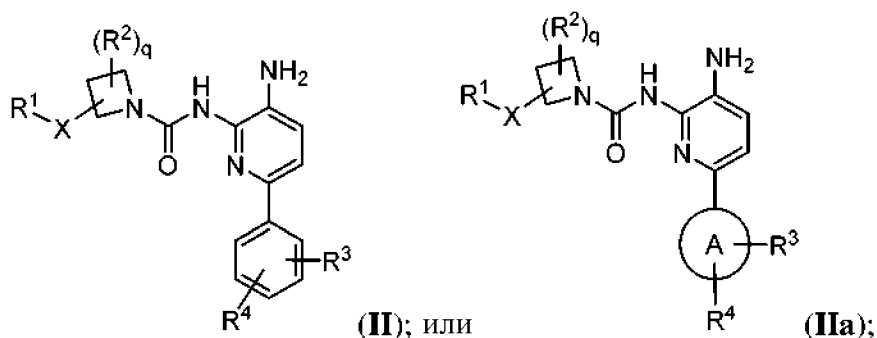
5. Описание иллюстративных соединений

[30] В первом варианте воплощения изобретения, в настоящей заявке предложено соединение Формулы I:



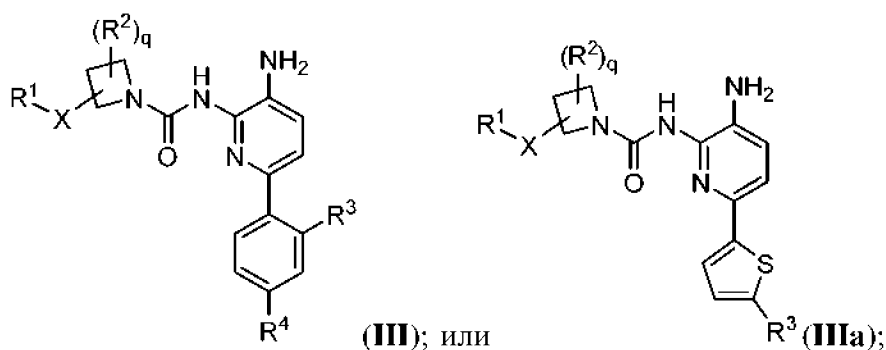
или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные являются такими, как описано выше для Формулы I.

[31] Во втором варианте воплощения изобретения, в настоящей заявке предложены соединения Формул II или IIa:



или их фармацевтически приемлемая соль, где переменные являются такими, как описано выше для Формулы I.

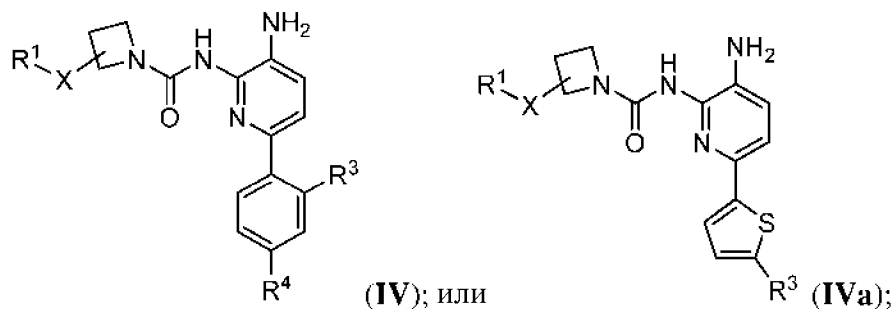
[32] В третьем варианте воплощения изобретения, в настоящей заявке предложены соединения Формулы III или IIIa:



или их фармацевтически приемлемая соль, где переменные являются такими, как

описано выше для Формулы I.

[33] В четвертом варианте воплощения изобретения, в настоящей заявке предложены соединения Формул IV или IVa:



или их фармацевтически приемлемая соль, где переменные являются такими, как

описано выше для Формулы I.

[34] В пятом варианте воплощения изобретения, R³ в любой из Формул I, II, IIa, III, IIIa, IV, или IVa представляет собой гало, где остальные переменные такие, как описано выше для Формулы I. Альтернативно, R³ в любой из Формул I, II, IIa, III, IIIa, IV, или IVa представляет собой фторо, где остальные переменные такие, как описано выше для Формулы I. В другой альтернативе, R³ в любой из Формул I, II, IIa, III, IIIa, IV, или IVa представляет собой водород, где остальные переменные такие, как описано выше для Формулы I.

[35] В шестом варианте воплощения изобретения, R⁴ является любым из Формулы I, II, IIa, III, IIIa, IV, или IVa представляет собой фторо, где остальные переменные такие, как описано выше для Формулы I, или пятого варианта воплощения изобретения.

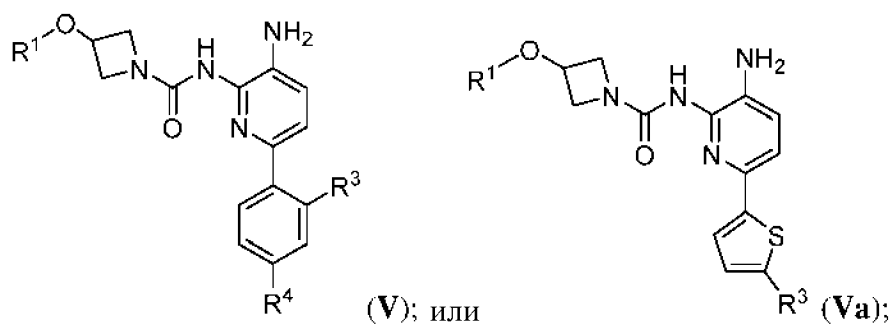
[36] В седьмом варианте воплощения изобретения, X является любым из Формулы I, II, IIa, III, III a, IV, или IVa представляет собой (CR^aR^b)_t, где

остальные переменные такие, как описано выше для Формулы **I**, или пятого или шестого варианта воплощения изобретения.

[37] В восьмом варианте воплощения изобретения, R^a является любым из Формулы **I**, **II**, **IIa**, **III**, **IIIa**, **IV**, или **IVa** представляет собой водород, (C_1 - C_4)алкил, или гало; и R^b представляет собой водород или гало, где остальные переменные такие, как описано выше для Формулы **I**, или пятого, шестого, или седьмого варианта воплощения изобретения. Альтернативно, R^a является любым из Формулы **I**, **II**, **IIa**, **III**, **IIIa**, **IV**, или **IVa** представляет собой водород, метил, или фторо; и R^b представляет собой водород или фторо, где остальные переменные такие, как описано выше для Формулы **I**, или пятого, шестого, или седьмого варианта воплощения изобретения. В качестве еще одной альтернативы, R^a представляет собой водород и R^b представляет собой гало (т.е., фторо), где остальные переменные такие, как описано выше для Формулы **I**, или пятого, шестого, или седьмого варианта воплощения изобретения. В качестве еще одной альтернативы, R^a представляет собой гало (т.е., фторо), и R^b представляет собой гало (т.е., фторо), отличающееся тем, что где остальные переменные такие, как описано выше для Формулы **I**, или пятого, шестого, или седьмого варианта воплощения изобретения.

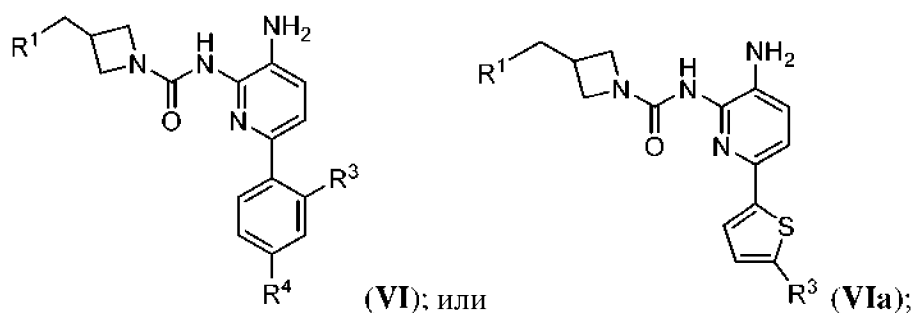
[38] В девятом варианте воплощения изобретения, t является любым из Формулы **I**, **II**, **IIa**, **III**, **IIIa**, **IV**, или **IVa** представляет собой 1 или 2, где остальные переменные такие, как описано выше для Формулы **I**, или пятого, шестого, седьмого или восьмого варианта воплощения изобретения.

[39] В десятом варианте воплощения изобретения, в настоящей заявке предложены соединения Формул **V** или **Va**:



или их фармацевтически приемлемая соль, где переменные являются такими, как описано выше для Формулы I, или пятого или шестого варианта воплощения изобретения.

[0040] В одиннадцатом варианте воплощения изобретения, в настоящей заявке предложены соединения Формул VI или VIa:



где остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I, или пятого или шестого варианта воплощения изобретения.

[0041] В двенадцатом варианте воплощения изобретения, R¹ является любым из Формулы I, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, или VIa представляет собой гетероарил, необязательно замещенный от 1 до 2 групп, выбранных из R^c, где остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I, или пятого, шестого, седьмого, восьмого или девятого варианта воплощения изобретения. Альтернативно, R¹ является любым из Формулы I, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, или VIa представляет собой пиримидинил, пиридинил, имидазопиридинил, пиразинил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил или тиадиазолил, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 2 группами, выбранных из R^c, при этом остальные переменные такие, как описано выше для Формулы I, или пятого,

шестого, седьмого, восьмого или девятого вариантов воплощения изобретения.

[0042] В тринадцатом варианте воплощения изобретения, R^c является любым из Формулы I, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, или VIa представляет собой гало, гало(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкил, или (C₁-C₄)алкилО(C₁-C₄)алкил, где остальные переменные такие, как описано выше для Формулы I, или пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого или двенадцатого вариантов воплощения изобретения. Альтернативно, R^c является любым из Формулы I, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, или VIa представляет собой фторо, CF₃, метил, или CH₂OCH₃, , при этом остальные переменные такие, как описано выше для Формулы I, или пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого или двенадцатого вариантов воплощения изобретения.

[0043] В четырнадцатом варианте воплощения изобретения, предложено соединение, описанное ниже в разделе "Примеры". Включены фармацевтически приемлемые соли и свободные формы приведенных в качестве примеров соединений.

4. Применение, композиции и введение

[0044] В некоторых вариантах воплощения изобретения, соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, полезны для лечения патологических состояний, связанных с активностью HDAC. К таким патологическим состояниям относятся, например, описанные ниже.

[0045] В недавних отчетах подробно описывается важность ацетилирования гистонов в функциях центральной нервной системы (ЦНС), таких как нейрональная дифференциация, формирование памяти, наркотическая зависимость и депрессия (Citrome, Psychopharmacol. Bull. 2003, 37, Suppl. 2, 74-88; Johannessen, CNS Drug Rev. 2003, 9, 199-216; Tsankova et al., 2006, Nat. Neurosci. 9, 519- 525). Таким образом, в одном аспекте предлагаемые соединения и композиции могут быть полезны при

лечении неврологического расстройства. Примеры неврологических расстройств включают: (i) хронические нейродегенеративные заболевания, такие как семейный и спорадический боковой амиотрофический склероз (FALS и ALS, соответственно), семейная и спорадическая болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, семейная и спорадическая болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, мышечная дистрофия, оливопонтocerebellарная атрофия, множественная системная атрофия, болезнь Вильсона, прогрессирующий надъядерный паралич, диффузная болезнь с тельцами Леви, лобно-височная долевая дегенерация (FTLD), кортикодентатонигральная дегенерация, прогрессирующая семейная миоклоническая эпилепсия, стрионигральная дегенерация, эссенциальный тремор, синдром Дауна, синдром Туретта, болезнь Халлервордена-Шпатца, диабетическая периферическая нейропатия, пугилистическая деменция, деменция, связанная со СПИДом, возрастная деменция, возрастное нарушение памяти и нейродегенеративные заболевания, связанные с амилоидозом, например, вызванные прионным белком (PrP), который связан с трансмиссивной губчатой формой энцефалопатия (Болезнь Крейтцфельдта-Якоба, синдром Герстмана-Штрауслера-Шейнкера, скрейпи и куру) и болезни, вызванные избыточным накоплением цистатина С (наследственная ангиопатия цистатина С); и (ii) острые нейродегенеративные расстройства, такие как травматическое повреждение головного мозга (например, повреждение головного мозга, связанное с хирургическим вмешательством), отек мозга, повреждение периферических нервов, повреждение спинного мозга, болезнь Лейга, синдром Гийена-Барре, лизосомные болезни накопления, такие как липофусциноз, болезнь Альпера, синдром беспокойных ног, головокружение в результате дегенерации ЦНС; патологии, возникающие при хроническом злоупотреблении алкоголем или наркотиками, включая, например, дегенерацию нейронов голубого пятна и мозжечка, двигательные расстройства, вызванные лекарственными

средствами; патологии, возникающие с возрастом, включая дегенерацию нейронов мозжечка и кортикальных нейронов, ведущую к когнитивным и двигательным нарушениям; и патологии, возникающие при хроническом злоупотреблении амфетамином, в том числе дегенерация нейронов базальных ганглиев, приводящая к двигательным нарушениям; патологические изменения, возникшие в результате очаговой травмы, такие как инсульт, очаговая ишемия, сосудистая недостаточность, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, гипергликемия, гипогликемия или прямая травма; патологии, возникающие как негативный побочный эффект терапевтических препаратов и методов лечения (например, дегенерация нейронов поясной и энторинальной коры в ответ на противосудорожные дозы антагонистов глутаматного рецептора класса NMDA) и деменция, связанная с Вемике-Корсакова. Неврологические нарушения, влияющие на сенсорные нейроны, включают атаксию Фридрейха, диабет, периферическую невропатию и дегенерацию нейронов сетчатки. Другие неврологические расстройства включают повреждение нервов или травму, связанную с повреждением спинного мозга. Неврологические нарушения лимбической и корковой систем включают церебральный амилоидоз, атрофию Пика и синдром Ретта. В другом аспекте неврологические расстройства включают расстройства настроения, такие как аффективные расстройства и тревожность; расстройства социального поведения, такие как дефекты характера и расстройства личности; расстройства обучения, памяти и интеллекта, такие как умственная отсталость и деменция. Таким образом, в одном аспекте раскрытые соединения и композиции могут быть полезны при лечении шизофрении, делирия, синдрома дефицита внимания (ADD), шизоаффективного расстройства, болезни Альцгеймера, синдрома Рубинштейна-Тайби, депрессии, мании, расстройств дефицита внимания, наркотической зависимости, деменции, возбуждения, апатии, тревожности, психозов, расстройств личности, биполярных расстройств, униполярного

аффективного расстройства, обсессивно-компульсивных расстройств, расстройств пищевого поведения, посттравматических стрессовых расстройств, раздражительности, расстройств поведения у подростков и расторможенности.

[0046] Транскрипция считается ключевым этапом в процессах долговременной памяти. (Alberini, 2009, *Physiol. Rev.* 89, 121-145). Транскрипции способствуют специфические модификации хроматина, такие как ацетилирование гистонов, которые модулируют взаимодействие гистонов с ДНК (Kouzarides, 2007, *Cell*, 128:693-705). Модифицирующие ферменты, такие как гистонацетилтрансферазы (НАТ) и гистоновые деацетилазы (HDAC), регулируют состояние ацетилирования гистоновых хвостов. В общем, ацетилирование гистонов способствует экспрессии генов, тогда как деацетилирование гистонов приводит к подавлению генов. Многочисленные исследования показали, что активная НАТ, цАМФ-ответный элемент активирующего белка (CREB)-связывающий белок (СВР), необходим для долговременных форм синаптической пластичности и долговременной памяти (обзор см. Barrett, 2008, *Learn Mem* 15:460-467). Таким образом, в одном аспекте предлагаемые соединения и композиции могут быть полезны для стимулирования когнитивной функции и улучшения обучения и формирования памяти.

[0047] Описанные в настоящей заявке соединения и композиции также могут быть использованы для лечения грибковых заболеваний или инфекций.

[0048] В другом аспекте соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, могут быть использованы для лечения воспалительных заболеваний, таких как инсульт, ревматоидный артрит, красная волчанка, язвенный колит и травматическое повреждение головного мозга (Leoni et al., *PNAS*, 99(5); 2995-3000(2002); Suuronen et al. *J. Neurochem.* 87; 407-416 (2003) and *Drug Discovery Today*, 10: 197-204 (2005).

[0049] В еще одном аспекте описанные в настоящей заявке соединения и композиции могут быть использованы для лечения рака, вызванного пролиферацией неопластических клеток. Такие виды рака включают, например, солидные опухоли, новообразования, карциномы, саркомы, лейкозы, лимфомы и тому подобное. В одном аспекте раковые заболевания, которые можно лечить описанными в настоящей заявке соединениями и композициями, включают без ограничений приведенным: рак сердца, рак легких, рак желудочно-кишечного тракта, рак мочеполовых путей, рак печени, рак нервной системы, гинекологический рак, гематологический рак, рак кожи и рак надпочечников. В одном аспекте соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, применимы для лечения рака сердца, выбранного из саркомы (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы. В другом аспекте соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, применимы для лечения рака легких, выбранного из бронхогенной карциномы (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы и мезотелиомы. В одном аспекте соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, применимы для лечения рака желудочно-кишечного тракта, выбранного из рака пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (аденокарцинома протока, глюкома, инсулинома гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкой кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма) и толстой кишки (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома). В одном аспекте соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, применимы для лечения рака

мочеполовых путей, выбранного из рака почек (аденокарцинома, опухоль Вильма [нефробластома], лимфома, лейкемия), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточная карцинома, переходно-клеточная карцинома, аденокарцинома), простаты (аденокарцинома, саркома) и яичек (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома). В одном аспекте соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, полезны для лечения рака печени, выбранного из гепатомы (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, гепатоцеллюлярной аденомы и гемангиомы.

[0050] В некоторых вариантах воплощения соединения, описанные в настоящей заявке, относятся к лечению рака кости, выбранного из остеогенной саркомы (остеосаркомы), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикулоцеллюлярная саркома), множественной гигантской миеломы, злокачественной гигантоклеточной опухолевой хордомы, остеохондромы (остеохрящевые экзостозы), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофиброма, остеоид-остеомы и гигантоклеточных опухолей.

[0051] В одном аспекте соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, применимы для лечения рака нервной системы, выбранного из рака черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), мозговых оболочек (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимомы, герминома [пинеаломы], мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома).

[0052] В одном аспекте соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, могут быть использованы для лечения гинекологического рака, выбранного из рака матки (карцинома эндометрия), шейки матки (карцинома шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичников (карцинома яичников [серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома], гранулозатоклеточных опухолей, опухолей из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), ботинноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, сквамозной карциномы, ботриоидной саркомы (эмбриональная рабдомиосаркома) и фаллопиевых труб (карцинома).

[0053] В одном аспекте соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, полезны для лечения рака кожи, выбранного из злокачественной меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточного рака, саркомы Капоши, диспластических родинок-невусов, липом, ангиом, дерматофибром, келоидов и псориаза.

[0054] В одном аспекте, соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, могут быть использованы для лечения рака надпочечников, выбранного из нейробластомы.

[0055] В одном аспекте соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, могут быть использованы для лечения рака, который включает без ограничений приведенным: лейкемии, включая острые лейкозы и хронические лейкозы, такие как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML) и волосатоклеточный лейкоз; лимфомы, такие как кожные Т-клеточные лимфомы (CTCL), некожные периферические Т-клеточные лимфомы, лимфомы, связанные с Т-клеточным лимфотрофным вирусом человека

(HTLV), такие как Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых (ATLL), болезнь Ходжкина и неходжкинская болезнь. лимфомы, крупноклеточные лимфомы, диффузные крупные В-клеточные лимфомы (DLBCL); лимфома Беркитта; мезотелиома, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС); множественная миелома; детские солидные опухоли, такие как опухоли головного мозга, нейробластома, ретинобластома, опухоль Вильма, опухоли костей и саркомы мягких тканей, солидные опухоли взрослых на поздней стадии, такие как рак головы и шеи (например, рак полости рта, гортани и пищевода), рак мочеполовых органов (например, рак простаты, мочевого пузыря, почек, матки, яичников, яичек, прямой кишки и толстой кишки), рак легких, рак груди, рак поджелудочной железы, меланома и другие виды рака кожи, рак желудка, опухоли головного мозга, рак печени и рак щитовидной железы.

[0056] В одном аспекте, соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, полезны для лечения состояния, выбранного из болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, лобно-височной деменции, атаксии Фридрейха, посттравматического стрессового расстройства, болезни Паркинсона, деменции при болезни Паркинсона, восстановления после лекарственной зависимости, расстройства или нарушения памяти или когнитивной функции, неврологического расстройства с синаптической патологией, расстройства способности к обучению, психических расстройств, расстройства или нарушения когнитивной функции, связанного с болезнью Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, шизофрении, синдрома Рубинштейна-Тайби, синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, рассеянного склероза, возрастных снижений когнитивных функций, возрастных нарушений памяти, и социальных, когнитивных расстройств и расстройств обучения, связанных с аутизмом.

[0057] В одном аспекте, в настоящей заявке предложен способ лечения субъекта, страдающего от неврологического расстройства, расстройства или

нарушения памяти или когнитивной функции, угасающего тренировки угасания, грибкового заболевания или инфекции, воспалительного заболевания, гематологического заболевания, психических расстройств и неопластических заболеваний, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение, описанное в настоящей заявке.

[0058] В настоящей заявке также предлагается способ лечения субъекта, страдающего от (а) расстройства или нарушения когнитивной функции, связанного с болезнью Альцгеймера, задней кортикальной атрофией, гидроцефалией нормального давления, болезнью Хантингтона, вызванной судорогами потери памяти, шизофренией, синдромом Рубинштейна-Тайби, синдромом Ретта, депрессией, синдромом ломкой X-хромосомы, деменцией с тельцами Леви, сосудистой деменцией, сосудистыми когнитивными нарушениями (VCI), болезнью Бинсвангера, лобно-височной долевой дегенерацией (FTLD), СДВГ, дислексией, большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством и социальными, когнитивными и расстройствами обучения, связанными с аутизмом, травматическим повреждением головного мозга (ТВИ), хронической травматической энцефалопатией (ХТЭ), рассеянным склерозом (РС), синдромом дефицита внимания, тревожным расстройством, условной реакцией страха, паническим расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), фобией, социальным тревожным расстройством, восстановлением после лекарственной зависимости, возрастным нарушением памяти (ААМІ), возрастным снижением когнитивных функций (ARCD), атаксией, болезнью Паркинсона или деменцией при болезни Паркинсона; или (б) гематологического заболевания, выбранного из острого миелоидного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза, острого лимфобластного

лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, миелодиспластических синдромов и серповидно-клеточной анемии; или (в) неопластического заболевания; или (г) расстройства тренировки угасания, выбранное из угасания страха и посттравматического стрессового расстройства; или (д) потери слуха или нарушения слуха; или (е) фиброзных заболеваний, таких как фиброз легких, фиброз почек, фиброз сердца и склеродермия; или (ж) боли в костях у пациентов, больных раком; или (з) невропатической боли; включающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение, описанное в настоящей заявке.

[0059] Также предлагается способ лечения субъекта, страдающего болезнью Альцгеймера, болезнью Хантингтона, лобно-височной деменцией, атаксией Фридрейха, посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), болезнью Паркинсона или восстановления после лекарственной зависимости, включающий введение субъекту эффективного количество соединения, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение, описанное в настоящей заявке.

[0060] Также предложено соединение, описанное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемая соль, или предложена композиция для лечения одного или нескольких из описанных патологических состояний.

[0061] Также предложено соединение, описанное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемая соль или предложена композиция для получения лекарственного средства для лечения одного или нескольких из описанных патологических состояний.

[0062] Также могут быть выбраны субъекты, страдающие одним или несколькими из описанных патологических состояний до лечения описанным в настоящей заявке соединением, или его фармацевтически приемлемой солью или предлагаемой композицией.

[0063] Настоящее изобретение также предлагает фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединение, описанное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель. Эти композиции можно использовать для лечения одного или нескольких патологических состояний, описанных выше.

[0064] Композиции, описанные в настоящей заявке, можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин «парентеральный» в контексте настоящей заявки включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, интрасиновиальные, внутригрудинные, интратекальные, внутripеченочные, внутриочаговые и внутричерепные инъекции или методы инфузии. Жидкие лекарственные формы, препараты для инъекций, твердые дисперсионные формы и лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения включены в данную заявку.

[0065] Также следует понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время приема, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, заключение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количество предусматриваемого соединения в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

[0066] Как показано в приведенных ниже Примерах, в некоторых иллюстративных вариантах воплощения изобретения, соединения получают в соответствии со следующими общими процедурами. Следует понимать, что, хотя общие методы описывают синтез определенных соединений по настоящему изобретению, следующие общие методы и другие методы,

известные среднему специалисту в данной области техники, могут применяться ко всем соединениям и подклассам и видам каждого из данных соединений, как описано в настоящей заявке.

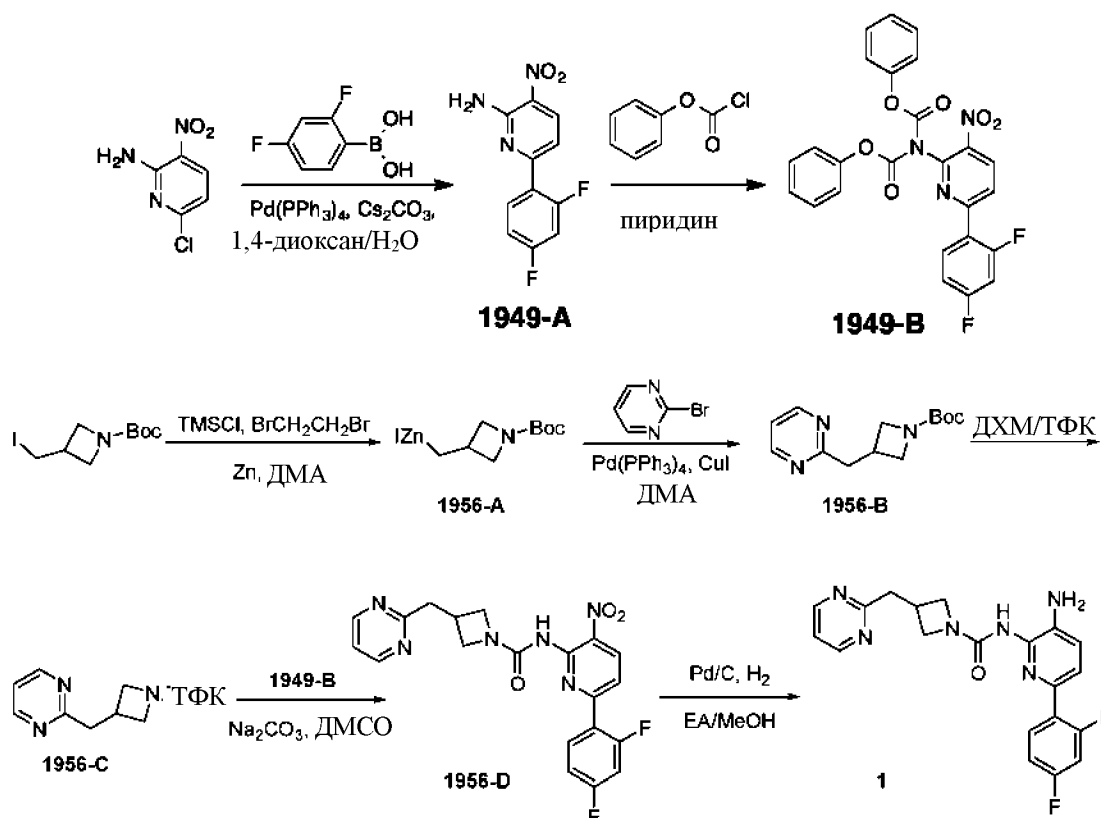
Общая информация

[0067] Пятна визуализировали при помощи УФ-излучения (254 и 365 нм). Очистку с помощью колоночной и флэш-хроматографии проводили с использованием силикагеля (200-300 меш). Системы растворителей указывают как соотношение растворителей.

[0068] Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker 400 (400 МГц). Химические сдвиги ^1H представлены в 8 значениях в ppm с тетраметилсиланом (TMS, = 0,00 ppm) в качестве внутреннего стандарта. См., например, данные, представленные в **Таблице 1**.

[0069] Спектры ЖХ-МС были получены на масс-спектрометре Agilent 1200 серия 6110 или 6120 с режимом ионизации ESI (+). См., например, данные, представленные в **Таблице 1**.

Пример 1



[0070] *Синтез 1949-А.* Смесь 6-хлоро-3-нитропиридин-2-амина (4,58 г, 26,4 ммоль), 2,4-дифторофенилбороновой кислоты (5,00 г, 31,7 ммоль) и Cs_2CO_3 (25,73 г, 79,2 ммоль) в диоксан/ H_2O (100 мл/10 мл) обрабатывали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,10 г, 0,95 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл) и полученный раствор промывали солевым раствором (100 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{PE}:\text{EtOAc} = 7:1 \sim 5:1$) с получением **1949-А** (4,0 г, 61%) в виде желтого твердого вещества. МС 252,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0071] *Синтез 1949-В.* Раствор **1949-А** (4,0 г, 15,94 ммоль) в пиридине (60 мл) охлаждали до 0 °С, а затем по каплям добавляли фенилкарбонхлоридат (7,50 г, 47,81 ммоль). После завершения добавления смесь нагревали до 50 °С и перемешивали при 50 °С в течение 4 часов. Затем смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{ПЭ}:\text{ДХМ} = 3:2 - 1:1$) с получением **1949-В** (7,1 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. МС 492,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0072] *Синтез 1956-А.* К смеси цинковой пыли (896 мг, 13,8 ммоль) в безводном ДМА (3 мл) добавляли TMSCl и 1,2-дибромэтан (0,24 мл, об./об. = 7/5), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин в атмосфере N_2 . Затем к указанной выше смеси добавляли раствор трет-бутил-3-(иодметил)азетидин-1-карбоксилата (3,15 г, 10,6 ммоль) в безводном ДМА (4 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии как **1956-А**. Концентрация **1956-А** была приблизительно 1,0 моль/л в ДМА.

[0073] *Синтез 1956-B.* Смесь 2-бромпиримидина (265 мг, 1,67 ммоль), CuI (32 мг, 0,17 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (96 мг, 0,084 ммоль) в безводном ДМА (6 мл) в атмосфере N₂ обрабатывали с 1956-A (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 48 ч в атмосфере N₂. Затем смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : PE = 1:1) с получением **1956-B** (160 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества. MS 250,2 [M + H]⁺.

[0074] *Синтез 1956-C.* К раствору 1956-B (160 мг, 0,64 ммоль) в ДХМ (6 мл) по каплям добавляли TFA (2 мл). Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме, с получением **1956-C** в виде сырого продукта, который использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. MS 150,2 [M + H]⁺.

[0075] *Синтез 1956-D.* Смесь 1956-C (0,64 ммоль, неочищенный продукт с последней стадии) и 1949-B (177 мг, 0,36 ммоль) в ДМСО (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем Na₂CO₃ (377 мг, 3,55 ммоль) добавляли к указанной выше смеси и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (ДХМ: EtOAc = 1:1) с получением **1956-D** (70 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества MS 427.2 [M + H]⁺.

[0076] *Синтез Соединения 1.* Смесь **1956-D** (70 мг, 0,16 ммоль) и Pd/C (70 мг) в MeOH/EtOAc (2 мл/2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 50 минут в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток

очищали с помощью Преп-ТСХ (ДХМ: MeOH = 30:1), с получением **1** (40 мг, 63%) в виде коричневого твердого вещества. MS 397,2 [M + H]⁺.

[0077] Соединения **2-27, 48, 49, и 50** синтезировали аналогично при помощи соответствующим образом замещенной бороновой кислоты и арилбромидных вариантов реагентов, использованных для синтеза **1**.

[0078] *Соединение 2.* 15 мг, 36%, желтое твердое вещество.

[0079] *Соединение 3.* 100 мг, 57%, белое твердое вещество.

[0080] *Соединение 4.* 20 мг, 21%, желтое твердое вещество.

[0081] *Соединение 5.* 20 мг, 42%, грязно-белое твердое вещество.

[0082] *Соединение 6.* 50 мг, 72%, грязно-белое твердое вещество.

[0083] *Соединение 7.* 35 мг, 63%, светло-желтое твердое вещество.

[0084] *Соединение 8.* 35 мг, 42%, серое твердое вещество.

[0085] *Соединение 9.* 15 мг, 40%, оранжевое твердое вещество.

[0086] *Соединение 10.* 118 мг, 70%, светло-желтое твердое вещество.

[0087] *Соединение 11.* 90 мг, 48%, желтое твердое вещество.

[0088] *Соединение 12.* 40 мг, 29%, светло-желтое твердое вещество.

[0089] *Соединение 13.* 30 мг, 40%, желтое твердое вещество.

[0090] *Соединение 14.* 120 мг, 80%, желтое твердое вещество.

[0091] *Соединение 15.* 120 мг, 54%, твердое вещество телесного цвета.

[0092] *Соединение 16.* 5 мг, 27 %, белое твердое вещество.

[0093] *Соединение 17.* 90 мг, 53%, белое твердое вещество.

[0094] *Соединение 18.* 85 мг, 53%, белое твердое вещество.

[0095] *Соединение 19.* 80 мг, 43%, белое твердое вещество.

[0096] *Соединение 20.* 10 мг, 36%, оранжевое твердое вещество.

[0097] *Соединение 21.* 60 мг, 58%, светло-желтое твердое вещество.

[0098] *Соединение 22.* 90 мг, 54%, желтое твердое вещество.

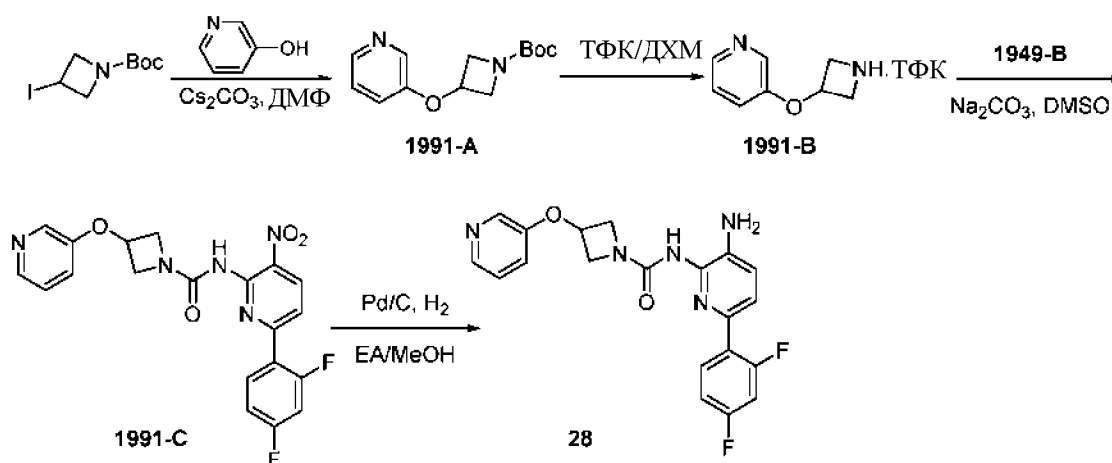
[0099] *Соединение 23.* 100 мг, 43%, желтое твердое вещество.

[00100] *Соединение 24.* 28 мг, 32%, светло-желтое твердое вещество.

[00101] *Соединение 25.* 55 мг, 59%, белое твердое вещество.

- [00102] *Соединение 26.* 20 мг, 43%, грязно-белое твердое вещество.
 [00103] *Соединение 27.* 25 мг, 58%, светло-желтое твердое вещество.
 [00104] *Соединение 48.* 15 мг, 36%, желтое твердое вещество.
 [00105] *Соединение 49.* 100 мг, 57%, белое твердое вещество.
 [00106] *Соединение 50.* 53 мг, 44%, грязно-белое твердое вещество.

Пример 2



- [00107] *Синтез 1991-А.* Перемешивали смесь трет-бутил-3-йодоазетидин-1-карбоксилата (600 мг, 2,12 ммоль), пиридин-3-ола (168 мг, 1,77 ммоль) и CS₂CO₃ (865 мг, 2,66 моль) в ДМФ (10 мл) при 100 °С в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ: EtOAc = 10:1 - 1:1) с получением **1991-А** (300 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. МС 195,3 [М -56 + Н]⁺.
- [00108] *Синтез 1991-В.* К раствору **1991-А** (300 мг, 1,20 ммоль) в ДХМ (6 мл) по каплям добавляли TFA (2 мл). Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме, с получением **1991-В** в виде сырого продукта, который использовали на

следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. MS 151,3 [M + H]⁺.

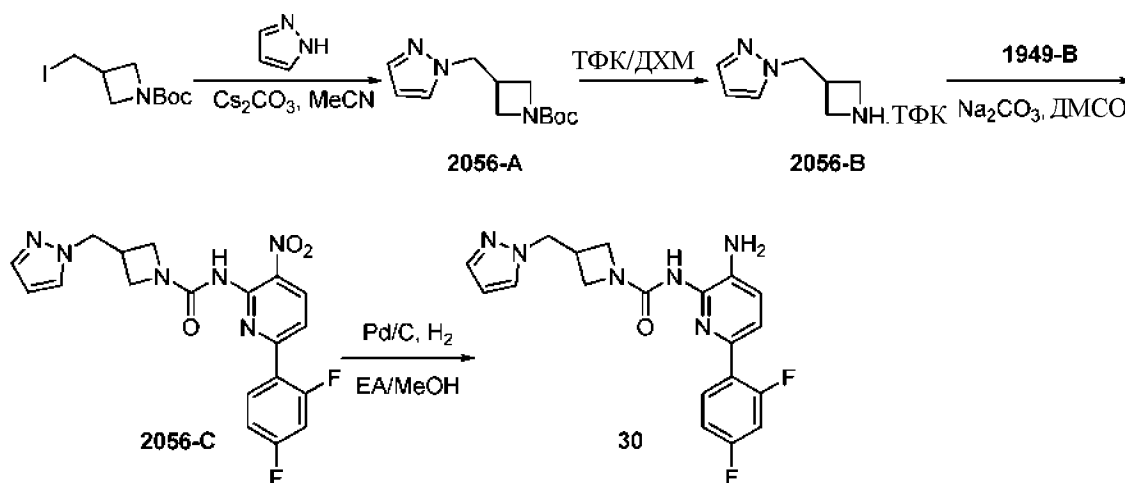
[00109] **Синтез 1991-С.** Смесь **1991-В** (1,20 ммоль, неочищенный продукт с последней стадии) и **1949-В** (329 мг, 0,67 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем Na₂CO₃ (707 мг, 6,67 ммоль).) добавляли к указанной выше смеси и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (ДХМ: MeOH = 30:1) с получением 1991-С (160 мг, 56%) в виде желтого твердого вещества. MS 428,1 [M + H]⁺.

[00110] **Синтез Соединения 28.** Смесь **1991-Д** (160 мг, 0,37 ммоль) и Pd/C (160 мг) в MeOH/EtOAc (5 мл/5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (ДХМ: MeOH = 20:1), с получением 28 (80 мг, 54%) в виде светло-желтого твердое вещество. MS 199,6 [M/2 + H]⁺, 398,1 [M + H]⁺, 420,1 [M + 23]⁺.

[00111] **Соединение 29** синтезировали аналогично с использованием незамещенного спиртового варианта реагентов, использованных для синтеза **28**.

[00112] **Соединение 29.** 40 мг, 21%, белое твердое вещество.

Пример 3



[113] *Синтез 2056-А.* Смесь трет-бутил-3- (иодметил) азетидин-1-карбоксилата (419 мг, 1,41 ммоль), пиразола (80 мг, 1,18 ммоль) и CS₂CO₃ (769 мг, 2,36 моль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = 10:1 - 1:1) с получением 2056-А (190 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. MS 238,3 [M + H]⁺.

[114] *Синтез 2056-В.* К раствору 2056-А (190 мг, 0,80 ммоль) в DXМ (6 мл) по каплям добавляли TFA (2 мл). Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме с получением 2056-В в виде сырого продукта, используемого непосредственно на следующей стадии. MS 138,3 [M + H]⁺.

[115] *Синтез 2056-С.* Смесь 2056-В (0,80 ммоль, сырой продукт с последней стадии) и 1949-В (218 мг, 0,44 ммоль) в DMSO (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем Na₂CO₃ (471 мг, 4,44 ммоль) добавляли к указанной выше смеси и перемешивали при комнатной

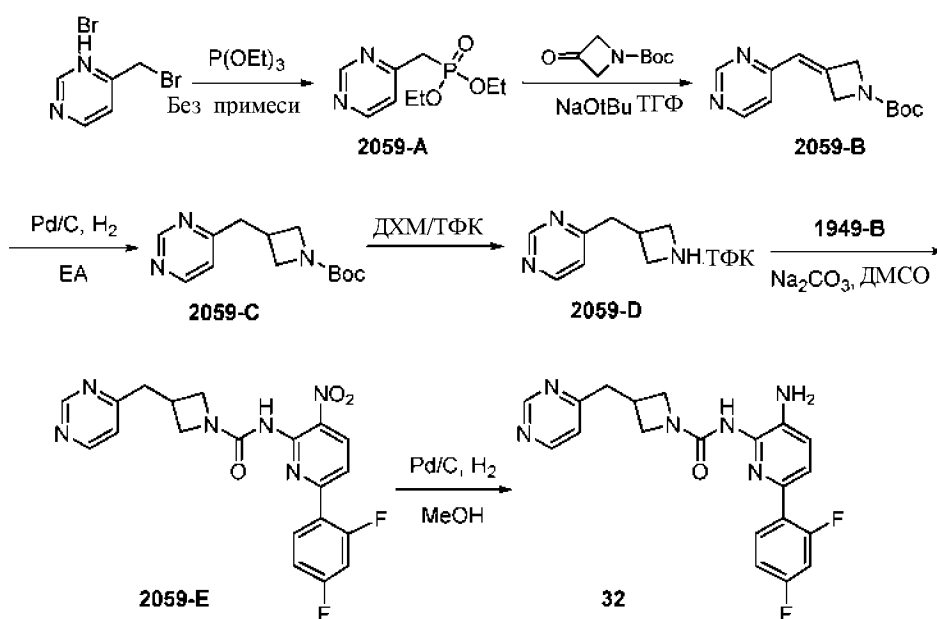
температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (ДХМ: MeOH = 40:1) с получением 2056-С (120 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества. МС 428,1 [М + Н]⁺.

[116] *Синтез Соединения 30*. Смесь 2056-С (120 мг, 0,29 ммоль) и Pd/C (120 мг) в MeOH / EtOAc (5 мл 5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (ДХМ: MeOH = 20:1) с получением 30 (68 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. МС 385,2 [М + Н]⁺.

[117] *Соединение 31* синтезировали аналогично, с использованием имидазола.

[118] *Соединение 31* 85 мг, 83%, белое твердое вещество.

Пример 4



[119] *Синтез 2059-А* Раствор 4-(бромметил) пиридингидробромида (450

мг, 1,77 ммоль) в P(OEt) 3 (10 мл) перемешивали при 160 °C в течение 4 часов. Затем смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ : EtOAc = 10:1 до EtOAc) с получением **2059-A** (220 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. МС 231,2 [M+H]⁺.

[120] *Синтез 2059-B*. К раствору **2059-A** (220 мг, 0,96 ммоль) в THF (10 мл) добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (213 мг, 1,3 ммоль) и tBuONa (240 мг, 2,5 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл x 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = 10:1 до EtOAc), с получением **2059-B** (100 мг, 42%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС 248,2 [M+H]⁺.

[121] *Синтез 2059-C*. Смесь **2059-B** (100 мг, 0,41 ммоль) и Pd/C (100 мг) в EtOAc (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H₂. Затем Pd/C удаляли фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : PE = 10:1) с получением **2059-C** (90 мг, 89%) в виде желтого твердого вещества. МС 250,2 [M+H]⁺.

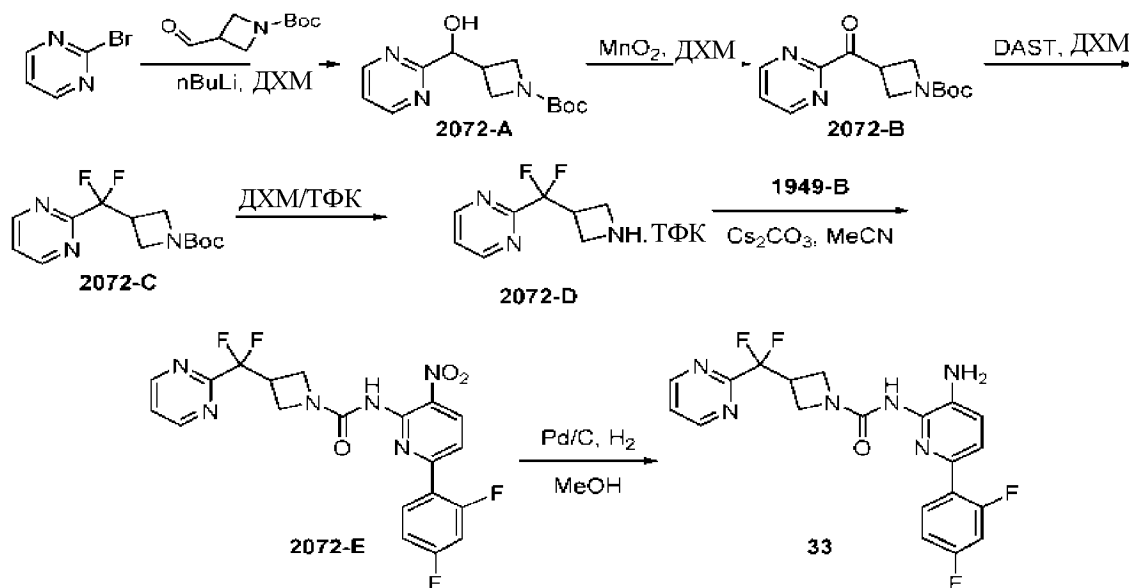
[122] *Синтез 2059-D*. К раствору **2059-C** (90 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ (6 мл) по каплям добавляли TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме, с получением **2059-D** в виде неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки.

[123] *Синтез 2059-E*. Смесь **1949-B** (98 мг, 0,2 ммоль) и **2059-D** (0,36 ммоль, сырой продукт с последней стадии) в ДМСО (5 мл) обрабатывали Na₂CO₃ (382 мг, 3,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : PE = 5:1) с получением 2059-Е (80,0 мг, 94%) в виде желтого твердого вещества. MS 427.2 [M+H]⁺.

[124] *Синтез Соединения 32.* Смесь 2059-Е (80.0 мг, 0,188 ммоль) и Pd/C (80,0 мг) в MeOH (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере H₂. Затем удаляли Pd/C фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : MeOH = 5:1) с получением 32 (41 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. MS 397,2 [M+H]⁺.

Пример 5



[125] *Синтез 2072-А.* К раствору 2-бромпиримидина (1,0 г, 6,29 ммоль) в ДХМ (20 мл) в атмосфере N₂ по каплям добавляли nBuLi (3,0 мл, 7,55 ммоль) при минус 78 °С, и реакционную смесь перемешивали при минус 78 °С в течение 1 ч. Затем к вышеуказанной смеси по каплям при минус 78 °С добавляли трет-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (1,4 г, 7,55 ммоль) в ДХМ (10 мл). Затем полученной смеси давали нагреться до комнатной

температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем смесь разбавляли насыщенным водным NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. (PE: EtOAc = 10:1 тк EtOAc) с получением **2072-A** (300 мг, 18%) в виде светло-желтого твердого вещества МС 266,2 [M+H]⁺.

[126] *Синтез 2072-B.* Смесь **2072-A** (300 мг, 1,13 ммоль) и MnO_2 (3,0 г) в ДХМ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем MnO_2 удаляли фильтрованием через целит. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : PE = 10:1) с получением **2072-B** (150 мг, 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС 264,2 [M+H]⁺.

[127] *Синтез 2072-C.* Раствор **2072-B** (150 мг, 0,57 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали DAST (0,3 мл) по каплям при минус 78 °С, и реакционной смеси давали нагреться до температуры, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : PE = 10:1) с получением **2072-C** (60 мг, 37%) в виде коричневого твердого вещества. МС 286,2 [M+H]⁺.

[128] *Синтез 2072-D.* К раствору **2072-C** (60 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли TFA (1 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме с получением **2072-D** в виде неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[129] *Синтез 2072-E.* Смесь **1949-B** (86 мг, 0,18 ммоль) и **2072-D** (0,21 ммоль, неочищенный продукт с последней стадии) в ацетонитриле (10 мл)

обрабатывали CS_2CO_3 (285 мг, 0,88 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2 часа. Затем смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ ($\text{EtOAc} : \text{PE} = 5:1$) с получением **2072-Е** (60 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества. МС 463,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[130] Синтез Соединения 33 Смесь **2072-Е** (60 мг, 0,13 ммоль) и Pd/C (60 мг) в MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H_2 . Затем удаляли Pd/C фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ ($\text{EtOAc} : \text{MeOH} = 15: 1$), с получением **33** (30 мг, 53%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС 433,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[131] Соединения **34**, **35**, **36**, **37** и **38** синтезировали аналогично, с использованием соответственно замещенных вариантов реагентов бороновой кислоты и бромированных вариантов реагентов, использованных для синтеза **33**.

[132] Соединение 34. 38 мг, 56%, грязно-белое твердое вещество.

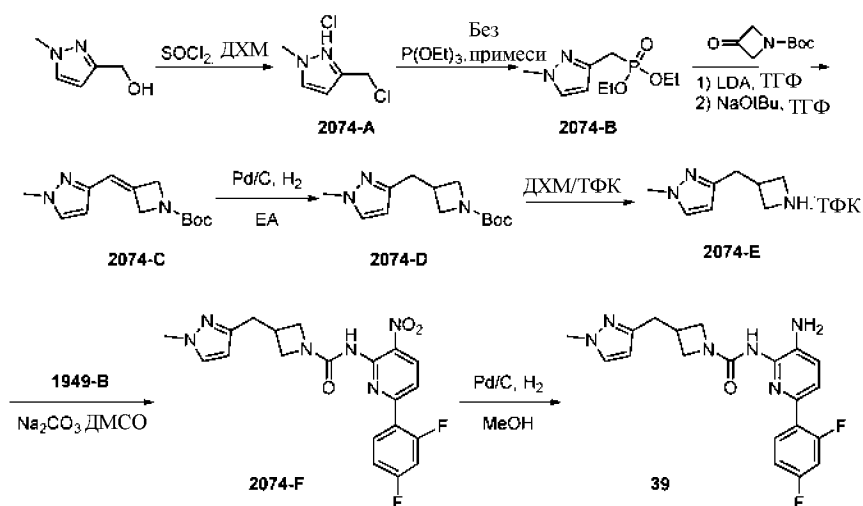
[133] Соединение 35 15 мг, 26%, белое твердое вещество.

[134] Соединение 36. 17 мг, 37%, белое твердое вещество.

[135] Соединение 37. 38 мг, 59%, белое твердое вещество.

[136] Соединение 38. 34 мг, 52%, светло-желтое твердое вещество.

Пример 6



[137] *Синтез 2074-А* К раствору (1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанола (1,0 г, 8,92 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям при 0 °С добавляли SOCl_2 (2,66 г, 22,3 ммоль). Затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением **2074-А** (1,0 г, 67%) в виде белого твердого вещества. MS 131,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, MS 133,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[138] *Синтез 2074-А* Раствор **2074-А** (1,0 г, 6,0 ммоль) в $\text{P}(\text{OEt})_3$ (10 мл) перемешивали при 145 °С в течение 16 часов. Затем смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc к EtOAc : MeOH = 10: 1) с получением **2074-В** (550 мг, 40%) в виде бесцветного масла. MS 233,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[139] *Синтез 2074-С* Раствор **2074-В** (400 мг, 1,72 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали раствором LDA (2,6 мл, 5,2 ммоль, 2 М в THF) по каплям при минус 78 °С, и реакционную смесь перемешивают 1 час. Затем к реакционной смеси по каплям при минус 78 °С добавляли раствор трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (441 мг, 2,58 ммоль) в ТГФ (5 мл), после чего реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. температуры и перемешивали в течение 2 часов. Наконец, трет-BuONa (330 мг, 3,44 ммоль) добавляли при комнатной температуре и перемешивание продолжали еще 4 часа. Затем смесь разбавляли насыщенным водным

NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc) с получением **2074-C** (90 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. МС 250,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[140] *Синтез 2074-D*. Смесь **2074-C** (90 мг, 0,36 ммоль) и Pd/C (90 мг) в EtOAc (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H_2 . Затем Pd/C удаляли фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc), с получением **2074-D** (65 мг, 72%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС 252,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

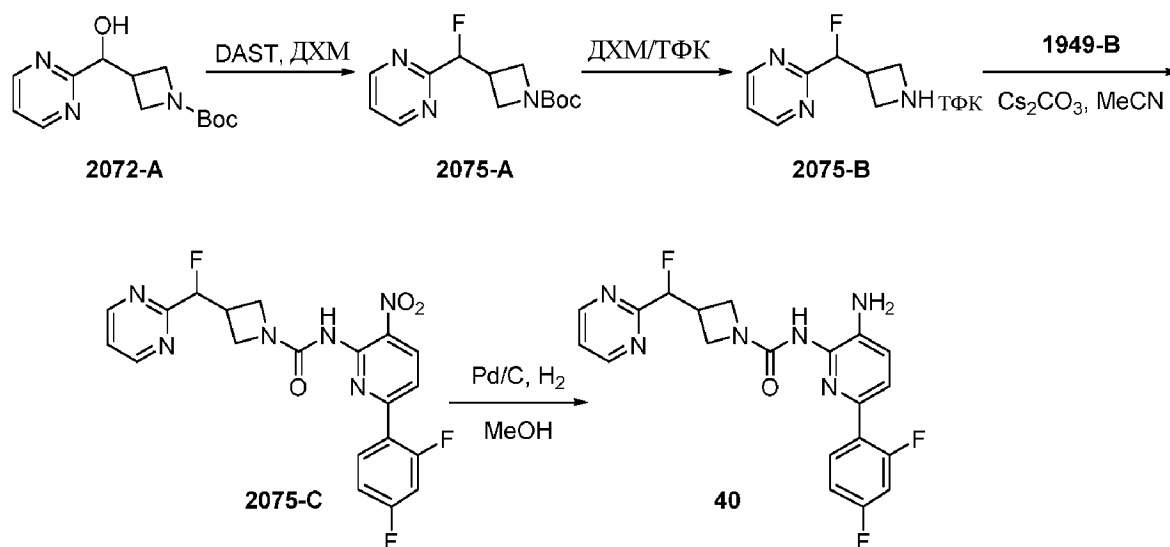
[141] *Синтез 2074-E*. К раствору **2074-D** (65 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли TFA (1 мл). Затем полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме с получением **2074-E** в виде сырого продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[142] *Синтез 2074-F*. Смесь **1949-B** (71 мг, 0,14 ммоль) и **2059-D** (0,26 ммоль, сырой продукт с последней стадии) в ДМСО (5 мл) обрабатывали Na_2CO_3 (153 мг, 1,44 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ ($\text{EtOAc} : \text{MeOH} = 50:1$) с получением **2074-F** (50 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества. МС 429,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[143] *Синтез Соединения 39*. Смесь **2074-F** (50 мг, 0,12 ммоль) и Pd/C (50 мг) в MeOH (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере H_2 . Затем удаляли Pd/C фильтрованием через целит,

фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (ДХМ: MeOH = 30:1) с получением **39** (30 мг, 63%) в виде белого твердого вещества MS 399,2 [M+H]⁺.

Пример 7



[144] **Синтез 2075-А.** Раствор **2072-А** (240 мг, 0,91 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали DAST (0,6 мл) по каплям при минус 78 °С, затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре. температура в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : PE = 10:1) с получением **2075-А** (50 мг, 20%) в виде коричневого твердого вещества. MS 268,2 [M+H]⁺.

[145] **Синтез 2075-В.** К раствору **2075-А** (50 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли TFA (1 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме, с получением **2075-В** в виде неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

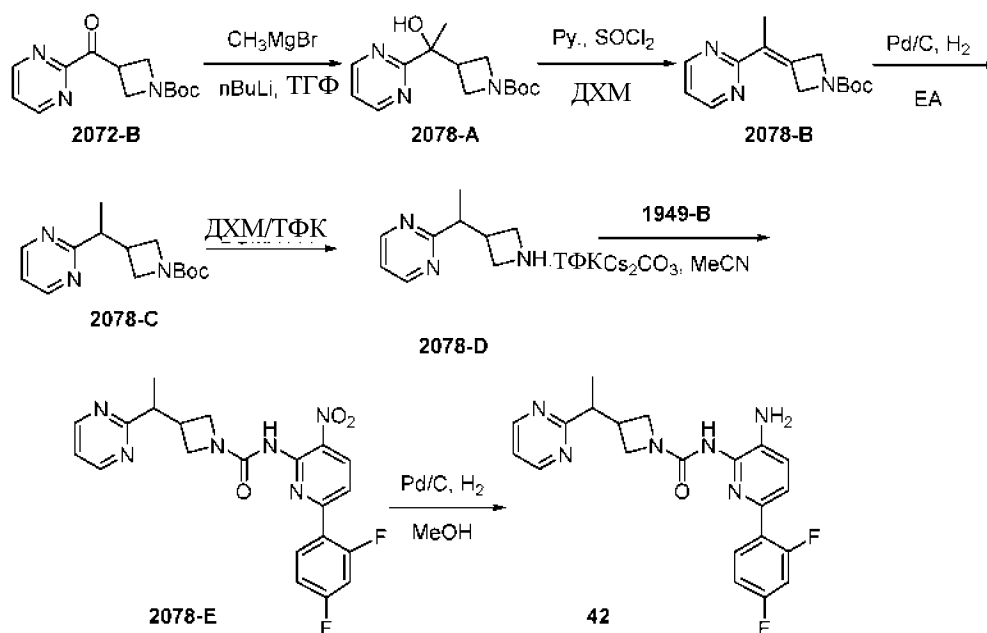
[146] *Синтез 2075-С*. Смесь **1949-В** (78 мг, 0,16 ммоль) и **2075-В** (0,19 ммоль, сырой продукт с последней стадии) в ацетонитриле (10 мл) обрабатывали CS_2CO_3 (247 мг, 0,76 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Затем смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ ($\text{EtOAc} : \text{PE} = 5:1$) с получением **2075-С** (50 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества. МС 445,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[147] *Синтез Соединения 40* Смесь **2075-С** (50 мг, 0,11 ммоль) и Pd/C (50 мг) в MeOH (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H_2 . Затем Pd/C удаляли фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ ($\text{EA} : \text{MeOH} = 15:1$), с получением **40** (17,0 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. МС 415,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[148] **Соединение 41** синтезировали аналогично, с использованием соответственно замещенного варианта брома реагентов, использованных для синтеза **40**.

[149] **Соединение 41**. 20 мг, 31%, светло-желтое твердое вещество.

Пример 8



[150] *Синтез 2078-А.* Раствор **2072-В** (500 мг, 1,9 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали CH_2MgBr (1,3 мл, 3,80 ммоль, раствор в THF) по каплям при минус 78 °С. Затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем смесь разбавляли насыщенным водным NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc = 10:1 - 5:1) с получением **2078-А** (300 мг, 56%) в виде коричневого масла. MS 280,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[151] *Синтез 2078-В.* Раствор **2078-А** (300 мг, 1,1 ммоль) в ДХМ (6 мл) охлаждали до 0 °С и обрабатывали пиридином (170 мг, 2,15 ммоль) с последующим добавлением по каплям SOCl_2 (128 мг, 1,07 ммоль). Затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc =

10:1 - 5:1) с получением **2078-B** (80 мг, 27%) в виде коричневого масла. МС 262,2 [M+H]⁺.

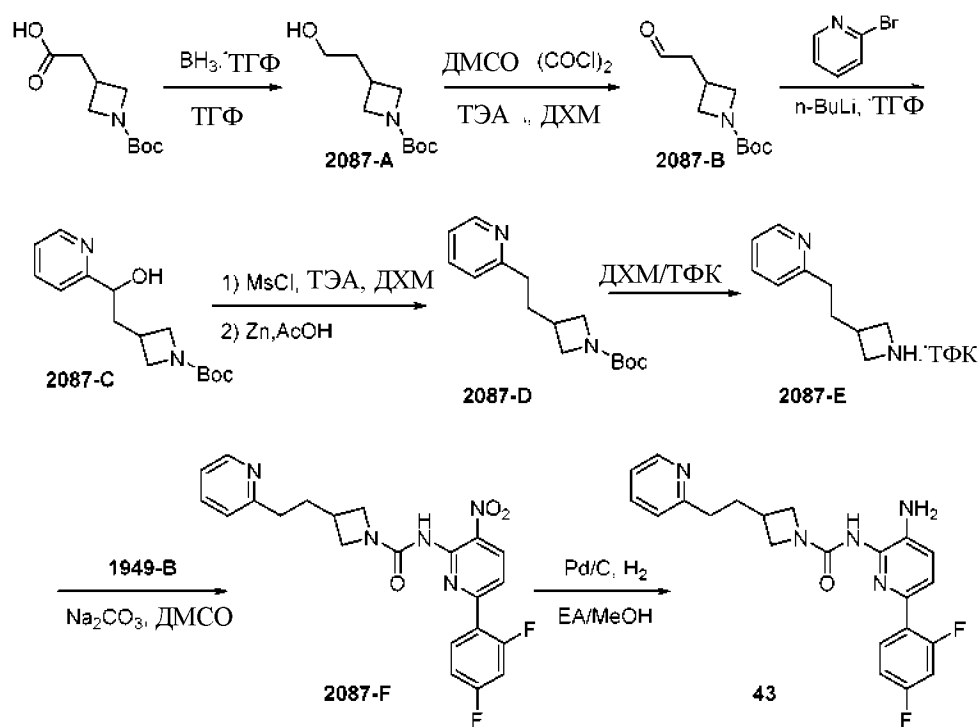
[152] *Синтез 2078-C*. Смесь **2078-B** (80 мг, 0,31 ммоль) и Pd/C (40 мг) в ЕА (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере Н₂. Затем Pd/C удаляли фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : PE = 10:1) с получением **2078-C** (60 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества. МС 264,2 [M+H]⁺.

[153] *Синтез 2078-D*. К раствору **2078-C** (60 мг, 0,23 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли ТФК (1 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме с получением **2078-D** в виде неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[154] *Синтез 2078-E*. Смесь **1949-B** (93 мг, 0,19 ммоль) и **2078-D** (0,23 ммоль, неочищенный продукт с последней стадии) в ацетонитриле (10 мл) обрабатывали Cs₂CO₃ (247 мг, 0,76 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Затем смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : PE = 5:1) с получением **2078-E** (40 мг, 48%) в виде желтого твердого вещества. МС 441,2 [M+H]⁺.

[155] *Синтез Соединения 42*. Смесь **2078-E** (40 мг, 0,09 ммоль) и Pd/C (40 мг) в MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере Н₂. Затем удаляли Pd/C фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : MeOH = 15:1), с получением **42** (8,0 мг, 22%) в виде желтого твердого вещества. МС 411,2 [M+H]⁺.

Пример 9



[156] **Синтез 2087-А.** К раствору 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)уксусной кислоты (5,0 г, 23,3 ммоль) в THF (25 мл) добавляли $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (70 мл, 70,0 ммоль) по каплям при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, после чего раствор гасили водой (30 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. THF удаляли в вакууме, затем оставшийся водный остаток экстрагировали EtOAc (20 мл x 3) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc = 5:1 - 1:1) с получением **2087-А** (4,0 г, 85%) в виде бесцветного масла. MS 146,2 [M⁺ + H]⁺.

[157] **Синтез 2087-В.** Раствор ДМСО (1,17 г, 15,0 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали $(\text{COCl})_2$ (1,27 г, 10,0 ммоль) по каплям при минус 78 °С в

атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при минус 78 °С в течение 1 ч, после чего по каплям добавляли раствор **2087-А** (1,0 г, 5,0 ммоль) в ДХМ (5 мл), и реакционная смесь продолжала перемешиваться при минус 78 °С в течение 30 мин. Наконец, к реакционной смеси по каплям добавляли ТЕА (657 мг, 6,5 ммоль) при минус 78 °С, затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 30 минут. Затем смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и затем промывали водой (10 мл x 3) и насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, а затем концентрировали в вакууме, с получением **2087-В** (900 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества. МС 144,2 [М -56 + Н]⁺.

[158] *Синтез 2087-С*. Раствор 2-бромпиридина (710 мг, 4,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали n-BuLi (2,2 мл, 5,4 ммоль) по каплям при минус 78 °С в атмосфере N₂. Полученную реакционную смесь перемешивали при минус 78 °С в течение 1 ч, затем по каплям добавляли раствор **2087-В** (900 мг, 4,5 ммоль) в THF (5 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 3), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = 10:1 - 1:1) с получением **2087-С** (310 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. МС 279,2 [М + Н]⁺.

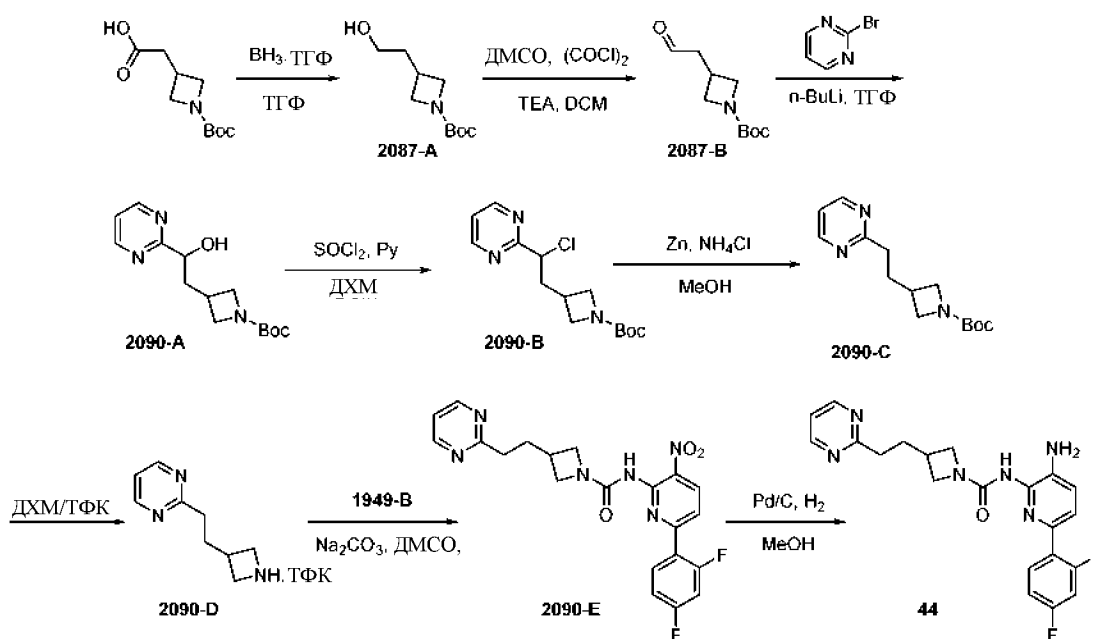
[159] *Синтез 2087-Д*. К смеси **2087-С** (310 мг, 1,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли MsCl (192 мг, 1,6 ммоль) при 0 °С, а затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали за 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток обрабатывали HOAc (8 мл) и цинковой пылью (429 мг, 6,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при

40 °C в течение 3 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл), промывали солевым раствором (10 мл × 3), и органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ : EtOAc = 10:1 ~ 3:1) с получением **2087-D** (200 мг, 69%) в виде желтого твердого вещества. MS 263,2 [M + H]⁺.

[160] *Синтез 2087-E*. К раствору **2087-D** (100 мг, 0,38 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли TFA (1 мл). Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего раствор концентрировали в вакууме с получением **2087-E** в виде сырого продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. MS 163,2 [M + H]⁺. *Синтез 2087-F*. Смесь **2087-E** (0,38 ммоль, сырой продукт с последней стадии) и **1949-B** (104 мг, 0,21 ммоль) в ДМСО (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем обрабатывали Na₂CO₃ (224 мг, 2,11 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (ДХМ: EtOAc = 1:1) с получением **2087-F** (60 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества. MS 440,2 [M + H]⁺.

[162] *Синтез Соединения 43*. Смесь **2087-F** (60 мг, 0,14 ммоль) и Pd/C (60 мг) в MeOH/EtOAc (3 мл / 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (ДХМ: MeOH = 30:1) с получением **43** (18 мг, 31%) в виде коричневого твердого вещества. MS 410,2 [M + H]⁺.

Пример 10



[163] *Синтез 2087-А.* К раствору 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил) уксусной кислоты (5,0 г, 23,3 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (70 мл, 70,0 ммоль) по каплям при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, после чего раствор гасили водой (30 мл) и смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. ТГФ удаляли в вакууме, затем водный остаток экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), промывали солевым раствором (20 мл x 3), и органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{PE} : \text{EtOAc} = 5:1 \sim 1:1$) с получением **2087-А** (4,0 г, 85%) в виде бесцветного масла $[\text{M} - 56 + \text{H}]^+$.

[164] *Синтез 2087-В.* Раствор DMCO (1,17 г, 15,0 ммоль) в DXM (10 мл) обрабатывали $(\text{COCl})_2$ (1,27 г, 10,0 ммоль) по каплям при минус 78 °С в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при минус 78 °С в течение 1 ч, после чего по каплям добавляли раствор **2087-А** (1,0 г, 5,0 ммоль) в DXM (5 мл), и реакционную смесь продолжали перемешивать при минус 78 °С. на дополнительные 30 мин. Наконец, к реакционной смеси по каплям добавляли TEA (657 мг, 6,5 ммоль) при минус 78 °С, затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение

дополнительных 30 минут. Затем смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и затем промывали водой (10 мл x 3) и насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем концентрировали в вакууме с получением **2087-B** (900 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества. МС 144,2 $[\text{M} - 56 + \text{H}]^+$.

[165] *Синтез 2090-A*. Раствор 2-бромпиридина (715 мг, 4,5 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали $n\text{-BuLi}$ (2,2 мл, 5,4 ммоль) по каплям при минус 78 °C в атмосфере N_2 . Полученную реакционную смесь перемешивали при минус 78 °C в течение 1 ч, после чего по каплям добавляли раствор **2087-B** (900 мг, 4,5 ммоль) в THF (5 мл). Затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (30 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл x 3), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 3). Затем органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = 10:1 ~ 1:1) с получением **2090-A** (320 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. МС 280,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[166] *Синтез 2090-B*. Смесь **2090-A** (320 мг, 1.1 ммоль) и пиридина (521 мг, 6.6 ммоль) в ДХМ (10 мл) охлаждали до 0 °C и обрабатывали SOCl_2 (196 мг, 1.7 ммоль) по каплям, и реакция затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали солевым раствором (10 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = 10:1 ~ 3:1) с получением **2090-B** (160 мг, 69%) в виде желтого твердого вещества. МС 298,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

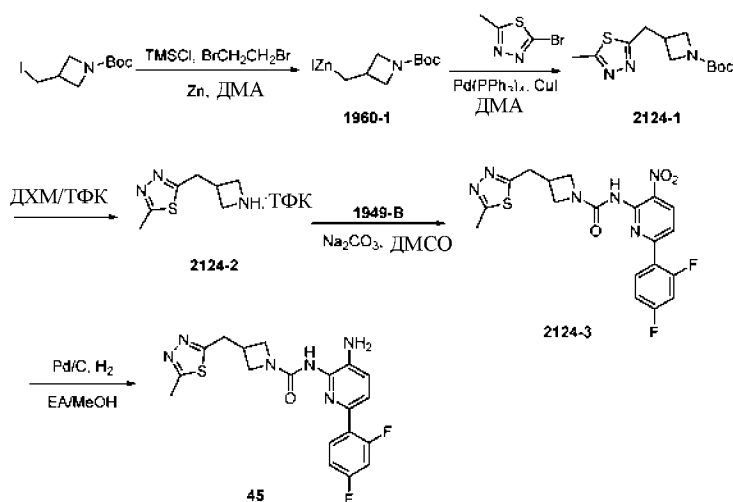
[167] *Синтез 2090-C*. Раствор **2090-B** (160 мг, 0,54 ммоль) в MeOH (6 мл) обрабатывали цинковой пылью (60 мг, 1,1 ммоль) и NH_4Cl (58 мг, 1,1

ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, после чего реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали солевым раствором (10 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = 10:1 ~ 2:1) с получением **2090-C** (70 мг, 49%) в виде желтого твердого вещества. MS 264,2 [M + H]⁺.

[168] Синтез 2090-D. К раствору **2090-C** (70 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли TFA (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, с получением **2090-D** в виде неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. MS 164,2 [M + H]⁺. **Синтез 2090-E.** Смесь **2090-D** (0,27 ммоль, сырой продукт с последней стадии) и **1949-B** (74 мг, 0,15 ммоль) в ДМСО (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем обрабатывали Na₂CO₃ (159 мг, 1,50 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (PE: EtOAc = 1:4) с получением **2090-E** (40 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. MS 441,2 [M + H]⁺.

[00170] Синтез Соединения 44. Смесь **2090-E** (40 мг, 0,09 ммоль) и Pd/C (40 мг) в MeOH (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (ДХМ: MeOH = 30:1) с получением **44** (5 мг, 14%) в виде коричневого твердого вещества. MS 411,2 [M + H]⁺.

Пример 11



[171] **Синтез 1960-1.** К смеси цинковой пыли (230 мг, 3,54 ммоль) в безводном ДМА (0,8 мл) добавляли TMSCl и 1,2-дибромэтан (0,06 мл, об./об.=7/5), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. температура в течение 20 мин в атмосфере N_2 . Затем добавляли раствор трет-бутил-3-(иодметил)азетидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,70 ммоль) в безводном ДМА (1 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии как 1960-1. Концентрация 1960-1 составляла около 1,0 моль/л в ДМА.

[172] **Синтез 2124-1.** Смесь 2-бром-5-метил-1,3,4-тиадиазола (297 мг, 1,67 ммоль), CuI (32 мг, 0,17 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (96 мг, 0,084 ммоль) в безводном ДМА (6 мл) в атмосфере N_2 обрабатывали 1960-1 (2,0 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при $60\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 48 часов в атмосфере N_2 . Затем смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ ($\text{EtOAc} : \text{PE} = 1:1$) с получением 2124-1 (120 мг, 27%) в виде желтого твердого вещества. $\text{MS } 270,3 [\text{M} + \text{H}]^+$, $214,2 [\text{M} - 55]^+$

[173] *Синтез 2124-2*. К раствору **2124-1** (120 мг, 0,45 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего ее концентрировали в вакууме, с получением **2124-2** в виде неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. MS 170.3 [M + H]⁺.

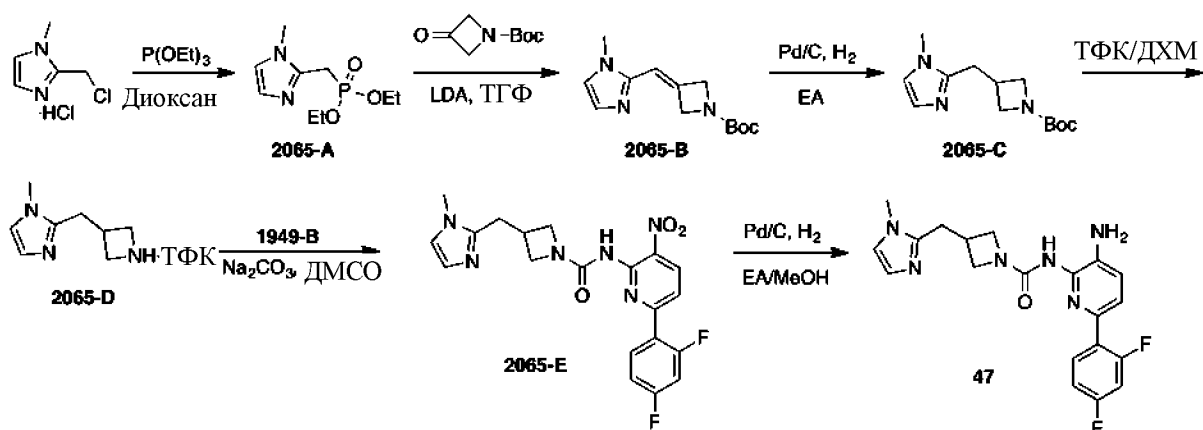
[174] *Синтез 2124-3*. Смесь **2124-2** (0,45 ммоль, неочищенный продукт с последней стадии) и Na₂CO₃ (477 мг, 4,5 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем **1949-B** (123 мг, 0,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc), с получением **2124-3** (30 мг, 15%) в виде желтого твердого вещества. MS 447.0 [M + H]⁺.

[175] *Синтез Соединения 45*. Смесь **2124-3** (30 мг, 0,067 ммоль) и Pd/C (30 мг) в MeOH/EtOAc (5 мл/5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : MeOH = 14:1), с получением **45** (14 мг, 54%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS 417,0 [M + H]⁺.

[176] Соединение **46** синтезировали аналогично, с использованием соответственно замещенных арилбромидных вариантов реагентов, использованных для синтеза **45**.

[177] *Соединение 46.1* мг, 53%, грязно-белое твердое вещество.

Пример 12



[178] *Синтез 2065-A* Раствор 2- (хлорметил)-1-метил-1Н-имидазола гидрохлорида (2,0 г, 12,0 ммоль) и $P(OEt)_3$ (20 мл) в диоксане (20 мл) перемешивали при 120 °С в течение 4 ч при N_2 . Затем смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc : PE = 1:1 до EtOAc : MeOH = 6:1) с получением **2065-A** (760 мг, 27%) в виде бесцветного масла. МС 233,2 $[M+H]^+$.

[179] *Синтез 2065-B.* Раствор **2065-A** (200 мг, 0,86 ммоль) в THF (5 мл) охлаждали до минус 78 °С, а затем по каплям добавляли LDA (2,6 мл, 2,6 ммоль) в атмосфере N_2 . Раствор перемешивали при минус 78 °С в течение 1 ч, после чего по каплям добавляли раствор трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (192 мг, 1,1 ммоль) в THF (3 мл). Затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (PE: EtOAc = 1:3) с получением **2065-B** (80 мг, 37%) в виде желтого масла. МС $[M+H]^+$.

[180] *Синтез 2065-C.* Смесь **2065-B** (200 мг, 0.80 ммоль) и Pd/C (200 мг) в EtOAc (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H_2 . Затем Pd/C удаляли фильтрованием через целит, фильтрат

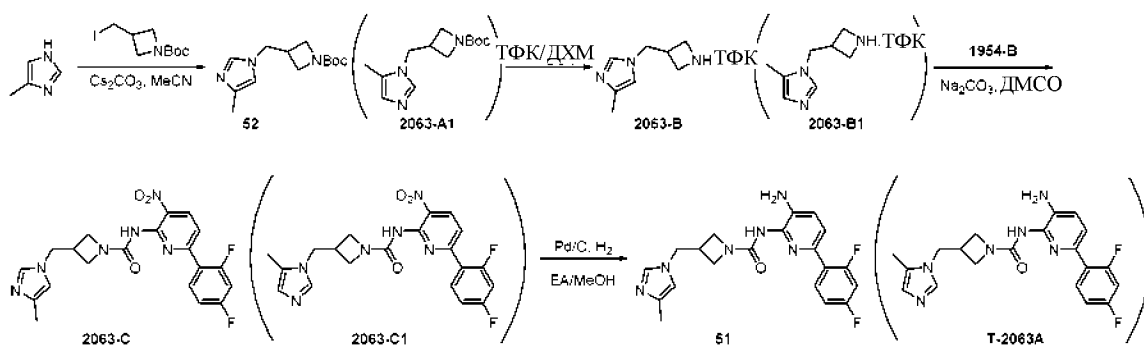
концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc) с получением **2065-C** (120 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества. MS 152,3 [M-100+H]⁺.

[181] *Синтез 2065-D*. К раствору **2065-C** (120 мг, 0,48 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме, с получением **2065-D** в виде сырого продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. MS 152,3 [M+H]⁺.

[182] *Синтез 2065-E*. Смесь **1949-B** (132 мг, 0,27 ммоль) и **2065-D** (0,48 ммоль, неочищенный продукт с последней стадии) в ДМСО (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем обрабатывали Na₂CO₃ (286 мг, 2,7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : MeOH = 50:1) с получением **2065-E** (80 мг, 69%) в виде желтого твердого вещества. MS 429,0 [M+H]⁺.

[183] *Синтез Соединения 47*. Смесь **2065-E** (80 мг, 0,19 ммоль) и Pd/C (80 мг) в EtOAc / MeOH (3 мл/3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H₂. Затем удаляли Pd/C фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EA : MeOH = 15:1) с получением **47** (40 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. MS 199,1 [M/2+H]⁺, MS 399,0 [M+H]⁺.

Пример 13 Синтез Соединений 51 и 52



[184] Синтез 2063-А и 2063-А1. Смесь трет-бутил-3-(иодметил)-азетидин-1-карбоксилата (419 мг, 1,41 ммоль), 4-метил-1*H*-имидазола (97 мг, 1,18 ммоль) и CS_2CO_3 (769 мг, 2,36 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{PE} : \text{EtOAc} =$ от 10:1 до 1:1) с получением смеси **2063-А** и **2063-А1** (231 мг, 78%) в виде желтого масла. МС 239,7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[185] Синтез 2063-В и 2063-В1. К раствору **2063-А** и **2063-А1** (201 мг, 0,80 ммоль) в ДХМ (6 мл) по каплям при 0 °С добавляли ТФА (2 мл). Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме, с получением смеси **2063-В** и **2063-В1** в виде сырого продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии. МС 151,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[186] Синтез 2063-С и 2063-С1. Смесь **2063-В** и **2063-В1** (0,80 ммоль, неочищенный продукт с предыдущей стадии), **1949-В** (216 мг, 0,44 ммоль) в ДМСО (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем Na_2CO_3 (471 мг, 4,44 ммоль) добавляли к вышеуказанной смеси и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (ДХМ: MeOH = 45:1), с получением смеси **2063-C** и **2063-C1** (109 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества. MS 429,1 [M + H]⁺.

[187] *Синтез 51 и 52.* Смесь **2063-C** и **2063-C1** (124 мг, 0,29 ммоль), Pd/C (124 мг) в MeOH/EtOAc (5 мл/5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через подушку из целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (ДХМ: MeOH = 25:1) с получением смеси **51** и **52** (90 мг, 78%) в виде белого твердого вещества. MS 399,1 [M + H]⁺.

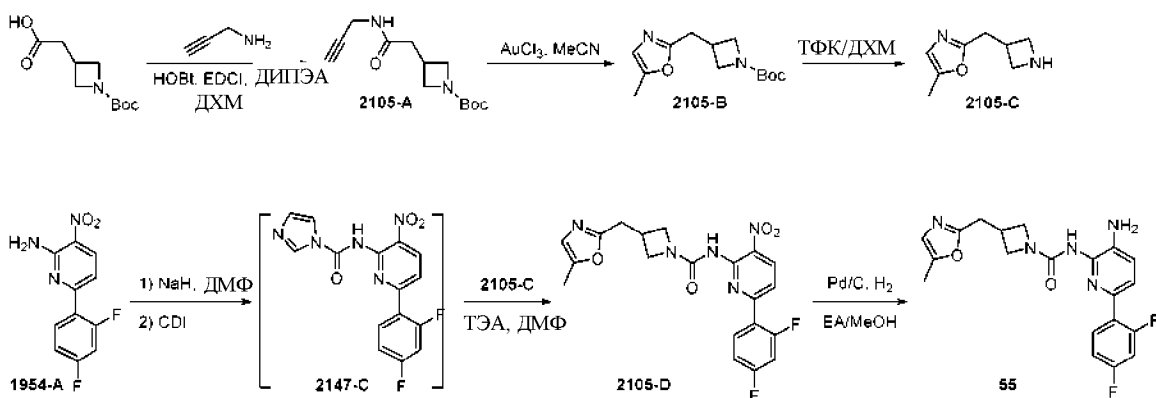
Разделение 51 и 52. Смесь **51** и **52** (90 мг, 0,23 ммоль) разделяли с использованием SFC (колонка: Chiralcel OJ-3; растворитель: EtOH (0,3% DEA); скорость потока: 2 мл/мин; RT₅₁ = 1,138 мин, RT₅₂ = 1,920 мин) с получением **51** (40 мг, 44%) в виде белого твердого вещества (MS 399,1 M⁺ H⁺) и **52** (25 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. MS 399,1 [M + H]⁺.

[189] Соединения **53** и **54** синтезировали аналогично **51** и **52** путем использования 3-метил-1H-пиразола в качестве реагента.

[190] *Соединение 53.* 45 мг, 46%, желтое твердое вещество.

[191] *Соединение 54.* 24 мг, 25%, желтое твердое вещество.

Пример 14 Синтез Соединения 55



[192] *Синтез 2105-А.* К раствору 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)уксусной кислоты (3,23 г, 15 ммоль), HOBT (2,43 г, 18 ммоль) и EDCI (4,32 г, 22,5 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли DIPEA (2,58 г, 30 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут в атмосфере азота. Затем к указанной выше смеси добавляли раствор проп-2-ин-1-амина (1,650 г, 30 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь разбавляли ДХМ (200 мл), промывали 0,5 N HCl (100 мл x 2), насыщенным NaHCO₃ (100 мл x 2) и соевым раствором (100 мл x 2). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc = от 10:1 до 2:1) с получением **2105-А** (3,1 г, 82%) в виде цветного масла. MS 197,0 [M -55]⁺.

[193] *Синтез 2105-В.* К раствору **2105-А** (2,0 г, 7,9 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли трихлорид золота (200 мг, 0,66 ммоль) и перемешивали при 45 °С в течение 84 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc = от 10:1 до 1:4) с получением **2105-В** (1,1 г, 55%) в виде бесцветного масла. MS 197Ю0 [M -55]⁺.

[194] *Синтез 2105-С.* К раствору **2105-В** (300 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (12 мл) по каплям добавляли TFA (4 мл) при 0 °С. Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме, с получением 2105-С в виде сырого продукта. Затем остаток растворяли в ДМФ (6 мл) и обрабатывали TEA (363 мг, 3,6 ммоль), с получением раствор **2105-С** в виде раствора, который непосредственно использовали на следующей стадии. MS 153,0 [M + H]⁺.

[195] *Синтез 2105-Д.* К раствору **1949-А** (200 мг, 0,8 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле) (80 мг, 2,0 ммоль) на ледяной бане и смесь перемешивали на ледяной бане в течение 30 минут. мин, затем к вышеуказанной смеси добавляли CDI (162 мг, 1.0 ммоль) и перемешивали

на ледяной бане еще 30 мин. Наконец, раствор **2105-C** добавляли к указанной выше смеси на ледяной бане и перемешивали на ледяной бане в течение 1 часа. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ : EtOAc = от 10:1 до 1:4) с получением **2105-D** (220 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. MS 430,0 [M + H]⁺.

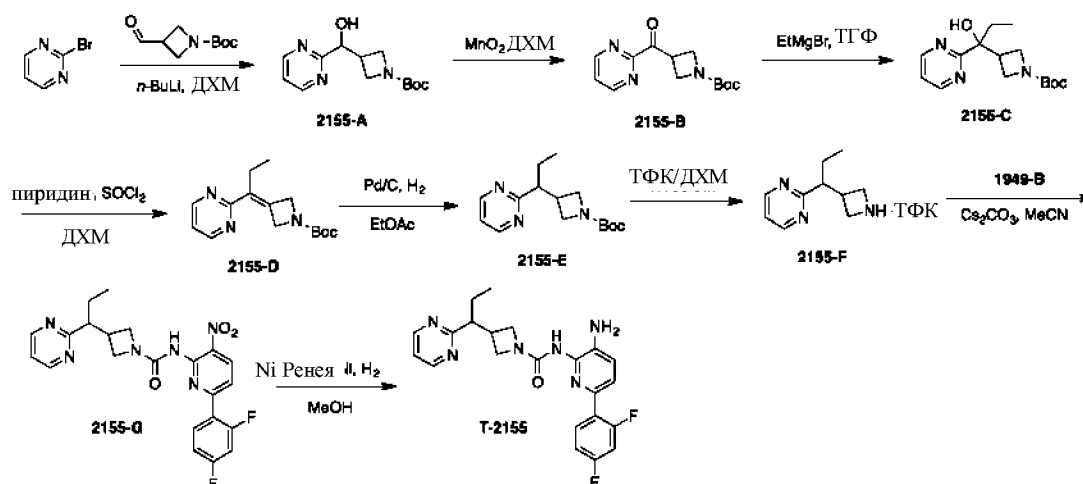
[196] *Синтез 55*. Смесь **2105-D** (200 мг, 0,47 ммоль) и Pd/C (200 мг) в MeOH/EtOAc (10 мл / 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 120 мин в атмосфере H₂. Pd / C удаляли фильтрованием через подушку из целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Prep-HPLC с получением **55** (95 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. MS 400,0 [M + H]⁺.

[197] Соединения **62** и **63** синтезировали аналогично **55** с использованием 2332- E или 2475-E, соответственно, в качестве реагента вместо 2147-C.

[198] *Соединение 62*. 70 мг, 15%, желтое твердое вещество.

[199] *Соединение 63*. 90 мг, 44%, белое твердое вещество.

Пример 15 Синтез Соединения 56



[200] *Синтез 2155-А.* К раствору 2-бромпиримидина (1,0 г, 6,29 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (3,0 мл, 7,55 ммоль) при минус 78 °С и перемешивали при минус 78 °С в течение 1 ч в атмосфере азота. Затем раствор 77-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилата (1,4 г, 7,55 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли к указанной выше смеси по каплям при минус 78 °С. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 3 часов. Смесь гасили насыщенным NH₄Cl (40 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = 10:1 до EtOAc) с получением **2155-А** (300 мг, 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS [M+H]⁺.

[201] *Синтез 2155-В.* К раствору **2155-А** (300 мг, 1,13 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли MnO₂ (3,0 г). Затем раствор перемешивали при комнатной температуре 4 ч. MnO₂ удаляли фильтрованием через подушку из целита. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : PE = 10:1) с получением **2155-В** (150 мг, 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS 264,2 [M+H]⁺.

[202] *Синтез 2155-С.* К раствору **2155-В** (3,4 г, 12,9 ммоль) в THF (40 мл) по каплям добавляли этилмагнийбромид (8,6 мл, 25,8 ммоль) при минус 78 °С, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 4 часов в атмосфере азота. Смесь гасили насыщенным NH₄Cl (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = от 10:1 до 5:1) с получением **2155-С** (340 мг, 9%) в виде коричневого масла. MS 294,2 [M+H]⁺.

[203] *Синтез 2155-Д.* Раствор **2155-С** (340 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали пиридином, охлаждали до 0 °С (187 мг, 2,4 ммоль), а затем по

каплям добавляли SOCl_2 (143 мг, 1,2 ммоль). . Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = от 10:1 до 5:1) с получением **2155-D** (200 мг, 60%) в виде коричневого масла. MS 276,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[204] Синтез 2155-E Смесь **2155-D** (200 мг, 0,73 ммоль) и Pd/C (200 мг) в EtOAc (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H_2 . Затем Pd/C удаляли фильтрованием через подушку из целита. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EA : PE = 10:1) с получением **2155-E** (100 мг, 49%) в виде желтого твердого вещества. MS 278,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[205] Синтез 2155-F. Раствор **2155-E** (200 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ (10 мл) охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли TFA (4 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли в вакууме, с получением **2155-F** в виде сырого продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии.

[206] Синтез 2155-G. К смеси **1949-B** (147 мг, 0,3 ммоль) и **2078-D** (0,36 ммоль, сырой продукт с предыдущей стадии) в ацетонитриле (10 мл) добавляли CS_2CO_3 (391 мг, 1,2 ммоль), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EA: PE = 5: 1) с получением **2155-G** (70 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. MS 455,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

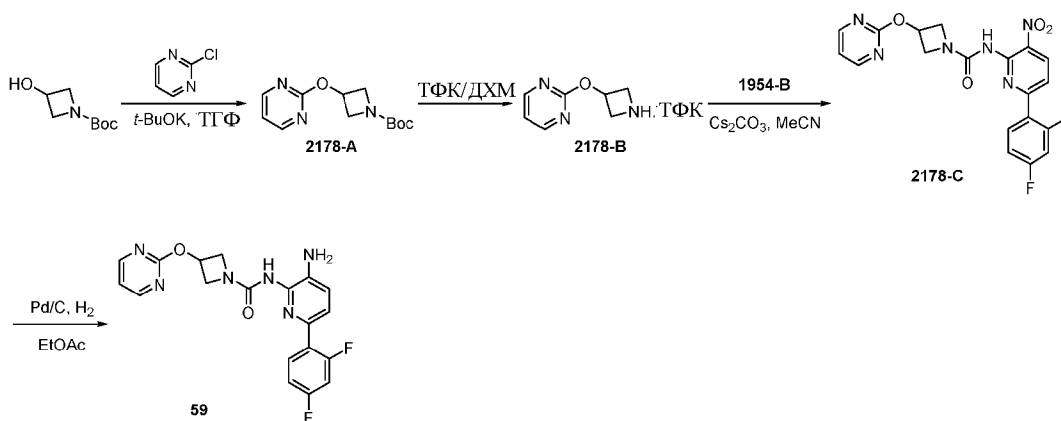
[207] **Синтез 56.** Смесь **2155-G** (70 мг, 0,15 ммоль) и Ni Ренея (70 мг) в MeOH (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H₂. Затем Ni Ренея удаляли фильтрованием через подушку из целита. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EA: MeOH = 15: 1), с получением **56** (35 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества. MS 425,2 [M+H]⁺.

[208] Соединение **57** синтезировали аналогично **56** путем использования метилмагнийбромида и 2475-Е. Соединение **58** синтезировали аналогично **56** путем использования соответственно замещенной бороновой кислоты при получении 2-*F*-фенильного каркаса вместо **1949-B**.

[209] **Соединение 57.** 4 мг, 17%, оранжевое твердое вещество.

[210] **Соединение 58.** 75 мг, 67%, твердое вещество телесного цвета.

Пример 16 Синтез Соединения 59



[211] *Синтез 2178-А.* К смеси трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (300 мг, 1,73 ммоль) и 2-хлорпиримидина (413 мг, 2,38 ммоль) в THF (10 мл) добавляли трет-BuOK (401 мг, 3,57 ммоль). Смесь перемешивали при 65 °С в течение 6 часов и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и раствор промывали солевым раствором (10 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = от 10:1 до 5:1) с получением **2178-А** (350 мг, 53%) в виде желтого масла. MS 252,2 [M + H]⁺.

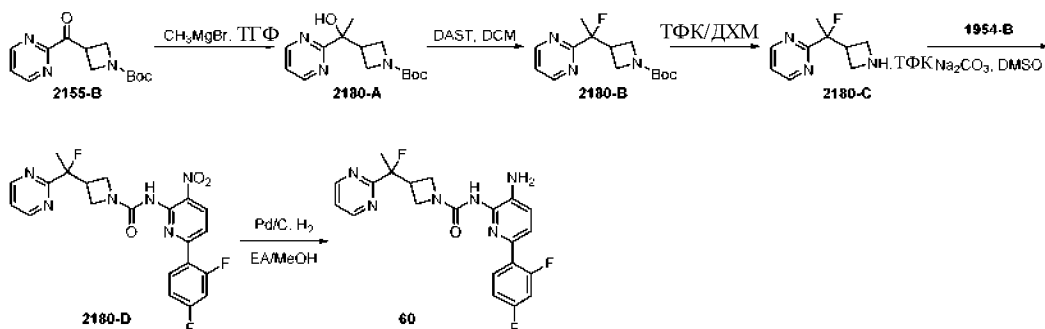
[212] *Синтез 2178-В.* **2178-А** (350 мг, 1,40 ммоль) в ДХМ (9 мл) охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли TFA (3 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем раствор концентрировали в вакууме с получением **2178-В** в виде неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии. MS 196,0 [M + H]⁺.

[213] *Синтез 2178-С.* Смесь **2178-В** (1,40 ммоль, неочищенный продукт с предыдущей стадии) и **1949-В** (326 мг, 0,66 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем CS₂CO₃ (649 мг, 1,99 ммоль).) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (PE: EtOAc = 3:2) с получением **2178-С** (100 мг, 35%) в виде желтого масла. MS 429,0 [M + H]⁺.

[00214] *Синтез 59.* Смесь **2178-С** (100 мг, 0,23 ммоль) и Pd/C (100 мг) в MeOH/EtOAc (50 мл / 50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через подушку из

целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc), с получением 59 (75 мг, 73%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС 399,0 [M + H]⁺.

Пример 17 Синтез 60



[215] *Синтез 2180-А.* К раствору **2155-В** (1,1 г, 4,2 ммоль) в THF (40 мл) по каплям добавляли метилмагнийбромид (2,8 мл, 8,4 ммоль) при минус 78 °С, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 4 часов в атмосфере азота. Смесь гасили насыщенным NH₄Cl (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = от 10:1 до 5:1) с получением **2180-А** (500 мг, 43%) в виде коричневого масла. МС 280,2 [M+H]⁺.

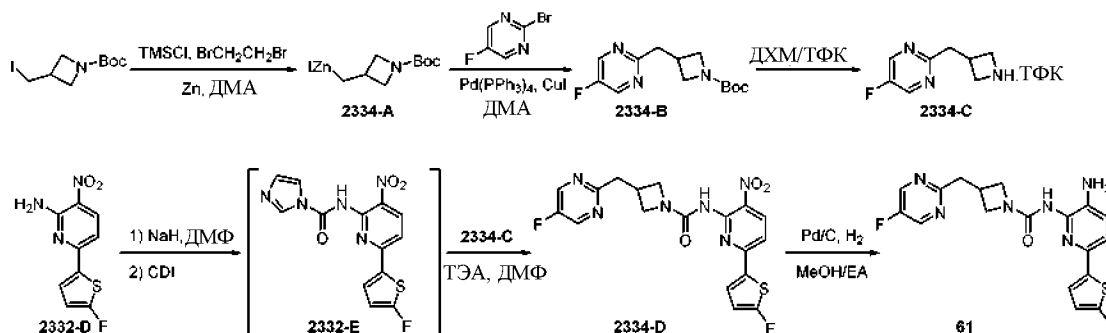
[216] *Синтез 2180-В.* К раствору **2180-А** (200 мг, 0,72 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли DAST (0,4 мл) при минус 78 °С в атмосфере азота, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа. Смесь гасили насыщенным NaHCO₃ (50 мл), экстрагировали ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (PE: EtOAc = 1:3) с получением **2180-В** (80 мг, 40%) в виде коричневого твердого вещества. МС 282,2 [M+H]⁺

[217] *Синтез 2180-С*. К раствору **2180-В** (80 мг, 0,28 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям при 0 °С добавляли TFA (1 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем растворитель удаляли в вакууме с получением 2180 °С в виде сырого продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии. МС [M+H]⁺.

[218] *Синтез 2180-Д*. К смеси **1954-В** (92 мг, 0,18 ммоль) и **2180-С** (0,28 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляли Na₂CO₃ (190 мг, 1,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (РЕ: EtOAc = 5:1) с получением **2180-Д** (40 мг, 48%) в виде желтого твердого вещества. МС 459,2 [M + H]⁺.

Синтез 60. Смесь **2180-Д** (40 мг, 0,09 ммоль) и Pd/C (40 мг) в MeOH EtOAc (3 мл/3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через подушку из целита. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : MeOH = 15:1), с получением **60** (10 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества. МС 429,2 [M+H]⁺.

Пример 18 Синтез Соединения 61



[220] *Синтез 2334-А*. К смеси цинковой пыли (3,87 г, 59,5 ммоль) в

безводном ДМА (16 мл) добавляли TMSCl и 1,2-дибромэтан (0,96 мл, об./об. = 7/5) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин в атмосфере азота. Затем добавляли раствор трет-бутил-3-(иодметил) азетидин-1-карбоксилата (13,6 г, 45,8 ммоль) в безводном ДМА (16 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь использовали непосредственно на следующем этапе как **2334-А**. Концентрация **2334-А** составляла около 1,0 моль/л в ДМА.

[221] *Синтез 2334-В*. Смесь 2-бром-5-фторпиримидина (6,0 г, 33,9 ммоль), CuI (646 мг, 3,4 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (1,96 г, 1,7 ммоль) в безводном ДМА (100 мл) в атмосфере азота. обрабатывали **2334-А** (34,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 48 часов в атмосфере азота. Затем смесь разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = от 20:1 до 10:1) с получением **2334-В** (6,3 г, 70%) в виде желтого твердого вещества. MS 212,1 [M - 55]⁺.

[222] *Синтез 2334-С*. К раствору **2334-В** (720 мг, 2,70 ммоль) в ДХМ (21 мл) добавляли TFA (7 мл) по каплям при 0 °С. Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме, а остаток растворяли в ДМФ (6 мл) и обрабатывали TEA (818 мг, 8,1 ммоль) с получением **2334-С** в виде раствора, который непосредственно использовали на следующей стадии. MS 168,1 [M + H]⁺.

[223] *Синтез 2334-Д*. Раствор **2332-Д** (540 мг, 2,26 ммоль) в ДМФА (6 мл) охлаждали до 0 °С и обрабатывали NaNH (60% в минеральном масле) (181 мг, 4,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, затем добавляли CDI (305 мг, 1,88 ммоль) и перемешивание продолжали при 0 °С в течение еще 30 минут. Наконец, раствор **2334-С**

добавляли к указанной выше смеси на ледяной бане и перемешивали на ледяной бане в течение 1 часа. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ: EtOAc = 10:1 - 2:1) с получением **2334-D** (390 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества. MS 433,1 [M + H]⁺.

[224] *Синтез 61*. Смесь **2334-D** (390 мг, 0,90 ммоль) и Pd/C (390 мг) в MeOH/EtOAc (10 мл/10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через подушку из целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ВЭЖХ с получением **61** (230 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. MS 403,0 [M + H]⁺. Соединения **66** и **67** синтезировали аналогично **61** с использованием соответственно замещенного арилбромидного варианта.

[226] *Соединение 66*. 190 мг, 68%, светло-желтое твердое вещество.

[227] *Соединение 67*. 175 мг, 52%, светло-желтое твердое вещество.

[228] *Соединение 64, 65, 68, 69, 72, 74, 76, 77, 78, 7879, 83, 84 и 85* синтезировали аналогично, с использованием соответственно замещенных вариантов реагентов бороновой кислоты и арилбромидов, использованных для синтеза **61**.

[229] *Соединение 64*. 260 мг, 43%, белое твердое вещество.

[230] *Соединение 65*. 290 мг, 65%, белое твердое вещество.

[231] *Соединение 68*. 35 мг, 29%, желтое твердое вещество.

[232] *Соединение 69*. 45 мг, 35%, желтое твердое вещество.

[233] *Соединение 72*. 93 мг, 44%, белое твердое вещество.

[234] *Соединение 74*. 158 мг, 49%, грязно-белое твердое вещество.

[235] *Соединение 76*. 70 мг, 25%, светло-желтое твердое вещество.

[236] *Соединение 77*. 20 мг, 42%, оранжевое твердое вещество.

[237] *Соединение 78*. 65 мг, 29%, белое твердое вещество.

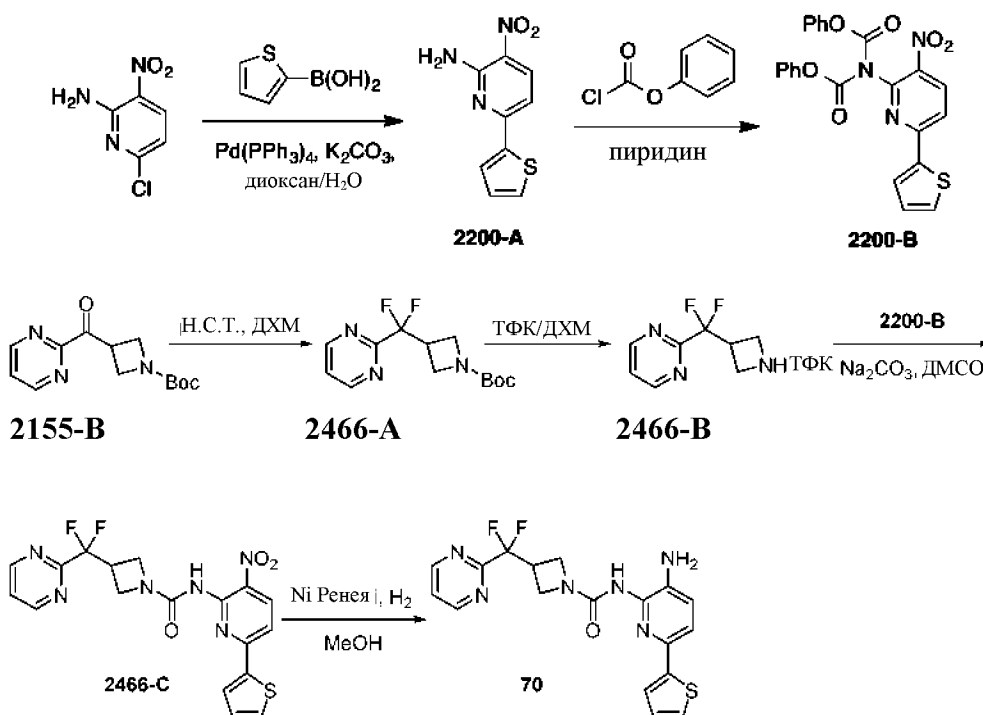
[238] *Соединение 79*. 23 мг, 41%, белое твердое вещество.

[239] *Соединение 83*. 80 мг, 36%, светло-желтое твердое вещество.

[240] *Соединение 84*. 38 мг, 37%, белое твердое вещество.

[241] *Соединение 85*. 73 мг, 38 %, белое твердое вещество.

Пример 19 Синтез Соединения 70



[242] *Синтез 2200-А*. К смеси тиофен-2-илбороновой кислоты (14,1 г, 110 ммоль), 6-хлор-3-нитропиридин-2-амина (17,3 г, 100 ммоль) и K_2CO_3 (41,4 г, 300 ммоль) в диоксане/ H_2O (500 мл/50 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5,8 г, 5,0 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл), и раствор промывали солевым раствором (100 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = 10:1 к 5:1) с получением **2200-А** (20,4 г, 84%) в виде желтого твердого вещества. МС 222,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[243] *Синтез 2200-В*. К перемешиваемому раствору **2200-А** (4,42 г, 20 ммоль) в пиридине (80 мл) по каплям при 0 °С добавляли фенилкарбонхлоридат (3,12 г, 60 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при 50 °С в течение 4 часов. Затем смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ: ДХМ = от 3: 2 до 1: 1) с получением **2200-В** (8,57 г, 93%) в виде желтого твердого вещества. МС 462,1 [M + H]⁺.

[244] *Синтез 2466-А*. К раствору **2155-В** (550 мг, 2,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли DAST (1,1 мл) при минус 78 °С в атмосфере азота, и реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали. при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : PE = 3:1) с получением **2466-А** (240 мг, 40%) в виде коричневого твердого вещества. МС 286,2 [M+H]⁺.

[245] *Синтез 2466-В*. Раствор **2466-А** (240 мг, 0,84 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали TFA (4 мл) по каплям при 0 °С. Затем раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме с получением **2466-В** в виде сырого продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии.

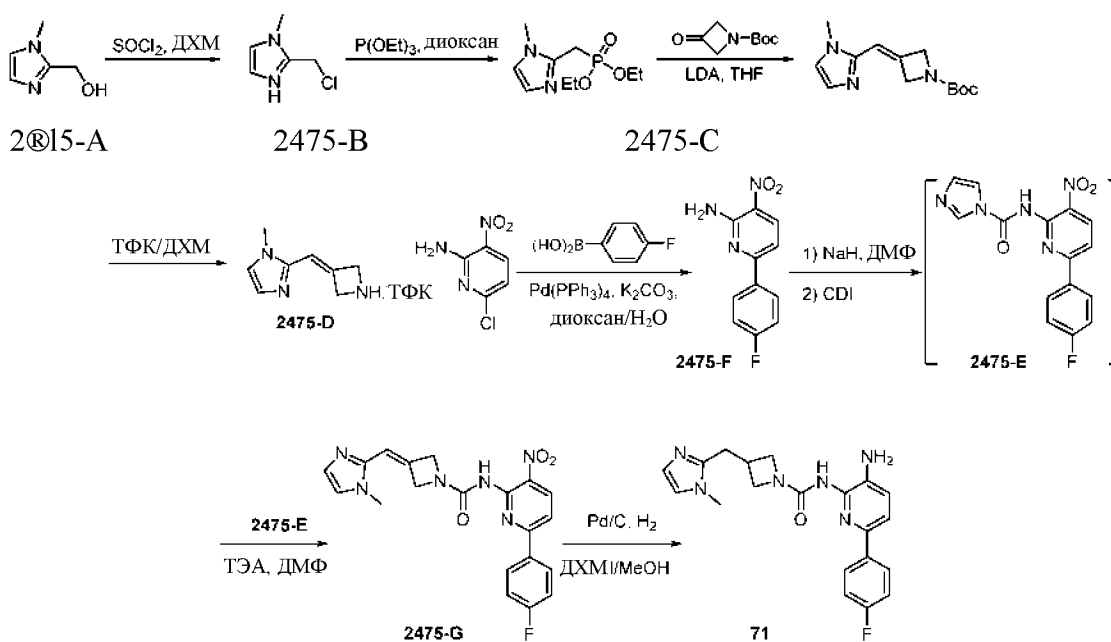
[246] *Синтез 2466-С*. К смеси **2200-В** (260 мг, 0,56 ммоль) и **2466-В** (0,84 ммоль, неочищенный продукт с предыдущей стадии) в ДМСО (20 мл) добавляли Na₂CO₃ (285 мг, 0,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали. при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл x 3), а затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EA: PE = 5: 1) с получением **2466-С** (150 мг, 62%) в виде желтого твердого вещества. МС 433,0 [M+H]⁺.

[247] **Синтез 70** Смесь **2466-С** (150 мг, 0,35 ммоль) и Ni Ренея (150 мг) в MeOH (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H₂. Затем Ni Ренея удаляли фильтрованием через подушку из целита, фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (ЕА: MeOH = 15: 1) с получением **70** (84 мг, 59%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS 403,2 [M+H]⁺.

[248] **Соединение 75** синтезировали аналогично **70** при помощи **2475-Е** вместо **2200-В**

[249] **Соединение 75**. 275 мг, 74%, светло-желтое твердое вещество.

Пример 20 Синтез Соединения 71



[250] **Синтез 2475-А.** К раствору (1-метил-1H-имидазол-2-ил) метанола (4,5 г, 40,1 ммоль) в ДХМ (90 мл) добавляли по каплям при 0 °С тионилхлорид (9 мл, 120,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением **2475-А** (5,95 г, 89%) в виде белого твердого вещества. MS 131,1 [M+1]⁺.

[251] **Синтез 2475-В.** Перемешиваемый раствор **2475-А** (3,0 г, 18,0 ммоль)

в диоксане (30 мл) обрабатывали триэтилфосфитом (30 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 4 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA: MeOH = от 100: 1 до 10: 1) с получением **2475-B** (960 мг, 23%) в виде бесцветного масла. МС 233,2 [M+1]⁺.

[252] Синтез 2475-C. К раствору **2475-B** (400 мг, 1,7 ммоль) в THF (10 мл) по каплям добавляли LDA (2,6 мл, 5,2 ммоль) при минус 78 °С в атмосфере азота, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при минус 78 °С. Затем к смеси по каплям добавляли раствор трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (441 мг, 2,6 ммоль) в ТГФ (5 мл) при перемешивании при минус 78 °С и когда добавление было завершено, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли насыщенным NH₄Cl (40 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл x 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc) с получением **2475-C** (180 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. МС 250,2 [M+H]⁺.

[253] Синтез 2475-D. К раствору **2475-C** (180 мг, 0,72 ммоль) в ДХМ (15 мл) по каплям добавляли TFA (3 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в ДМФ (4 мл) и обрабатывали TEA (218 мг, 2,16 ммоль) с получением **2475-D** в виде раствора, который использовали непосредственно на следующей стадии. МС 150,2 [M + H]⁺.

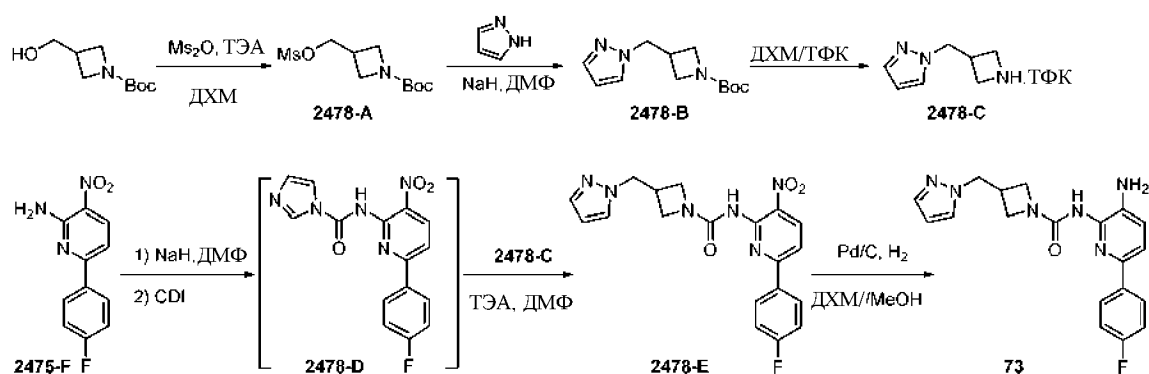
[254] Синтез 2475-F. Смесь 6-хлор-3-нитропиридин-2-амин (4,58 г, 26,4 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (4,44 г, 31,7 ммоль) и K₂CO₃ (10,9 г, 79,2 ммоль) в диоксане/H₂O (100 мл/10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (1,10 г, 0,95 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 2

ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл), и раствор промывали солевым раствором (100 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ: EtOAc = от 7: 1 до 5: 1) с получением **2475-F** (3,96 г, 64%) в виде желтого твердого вещества. MS 234,2 [M + H]⁺.

[255] Синтез 2475-G. К раствору **2475-F** (180 мг, 0,77 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли NaN (60% в минеральном масле) (61 мг, 1,52 ммоль) на ледяной бане и перемешивали на ледяной бане в течение 30 мин, затем CDI (133 мг, 0,84 ммоль) добавляли к указанной выше смеси и перемешивали на ледяной бане еще 30 мин. Наконец, раствор **2475-D** добавляли к указанной выше смеси на ледяной бане и перемешивали на ледяной бане в течение 1 часа. Смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = 2:1 до EtOAc) с получением **2475-G** (270 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества. MS 409,4 [M + H]⁺.

[256] Синтез 71. Смесь **2475-G** (270 мг, 0,66 ммоль) и Pd/C (270 мг) в MeOH/EtOAc (20 мл/20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через подушку из целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ВЭЖХ, с получением **71** (105 мг, 42%) в виде желтого твердого вещества. MS 381,2 [M + H]⁺.

Пример 21 Синтез Соединения 73



[257] *Синтез 2478-А.* К раствору трет-бутил-3- (гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (1,12 г, 6,0 ммоль) в ДХМ (30 мл) и триэтиламине (1,82 г, 18,0 ммоль) добавляли ангидрид метансульфоновой кислоты (2,08 г, 12,0 ммоль) по каплям при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл x 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме с получением **2478-А** (1,55 г, 97%) в виде коричневого масла. МС 215,1 [М - 55]⁺.

[258] *Синтез 2478-В.* Раствор 1Н-пиразола (340 мг, 5 ммоль) в ДМФА (10 мл) охлаждали до 0 °С, а затем обрабатывали NaH (60% в минеральном масле) (400 мг, 10 ммоль), и реакционная смесь подвергалась обработке. перемешивали 1 ч при 0 °С. Затем по каплям добавляли раствор **2478-А** (1,33 г, 5 ммоль) в ДМФ (3 мл), и полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл x 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = от 10:1 до 1:2) с получением **2478-В** (900 мг, 76%) в виде бесцветного масла. МС 182,1 [М - 55]⁺.

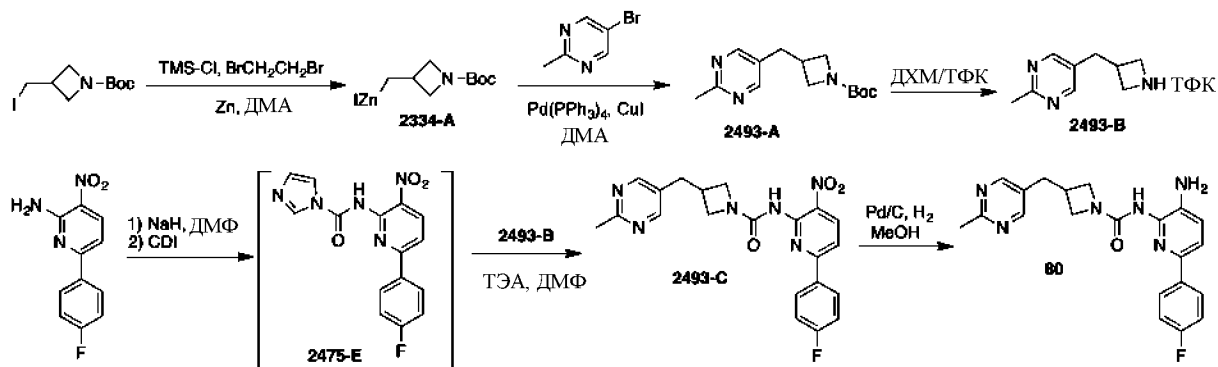
[259] *Синтез 2478-С.* К раствору **2478-В** (237 мг, 1.0 ммоль) в ДХМ (10 мл)

по каплям при 0 °С добавляли TFA (3 мл). Затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор концентрировали в вакууме, затем остаток растворяли в ДМФ (4 мл) и обрабатывали TEA (303 мг, 3,0 ммоль) с получением **2478-С** в виде раствора, который непосредственно использовали на следующей стадии. МС 138,2 [М + Н]⁺.

[260] *Синтез 2478-Е*. Раствор **2475-Ф** (233 мг, 1,0 ммоль) в DMF (5 мл) охлаждали до 0 °С и обрабатывали NaN (60% в минеральном масле) (80 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, затем к указанной выше смеси добавляли CDI (180 мг, 1,1 ммоль) и перемешивание продолжали при 0 °С в течение еще 30 минут. Наконец, добавляли раствор **2478-С**, и полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE: EtOAc = 4:1 - 1:1) с получением **2478-Е** (350 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества. МС 397,4 [М + Н]⁺.

[261] *Синтез 73*. Смесь **2478-Е** (350 мг, 0,88 ммоль) и Pd/C (350 мг) в MeOH/EtOAc (20 мл/20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через подушку из целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EA: MeOH = 10: 1) с получением **73** (200 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. МС 367,1 [М + Н]⁺.

Пример 22 Синтез Соединения 80



2475-F

[262] *Синтез 2334-А.* К смеси цинковой пыли (228 мг, 3,5 ммоль) в безводном ДМА (1 мл) добавляли TMSCl и 1,2-дибромэтан (0,06 мл, об./об.=7/5). Перемешиваемую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут в атмосфере азота. Затем к указанной выше смеси добавляли раствор трет-бутил-3-(иодметил)азетидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,7 ммоль) в безводном ДМА (1 мл). Полученную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь использовали на следующем этапе непосредственно как **2334-А**. Концентрация **2334-А** составляла около 1,0 моль/л в ДМА.

[263] *Синтез 2493-А.* К смеси 5-бром-2-метилпиримидина (344 мг, 2,0 ммоль), CuI (38 мг, 0,2 ммоль) и Pd (PPh₃)₄ (116 мг, 0,1 ммоль) в безводном ДМА (6 мл) в атмосфере азота. атмосферу добавляли 2334-А (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 48 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = от 20:1 до 5:1) с получением **2493-В** (80 мг, 15%) в виде желтого масла. MS 208,2 [M - 55]⁺.

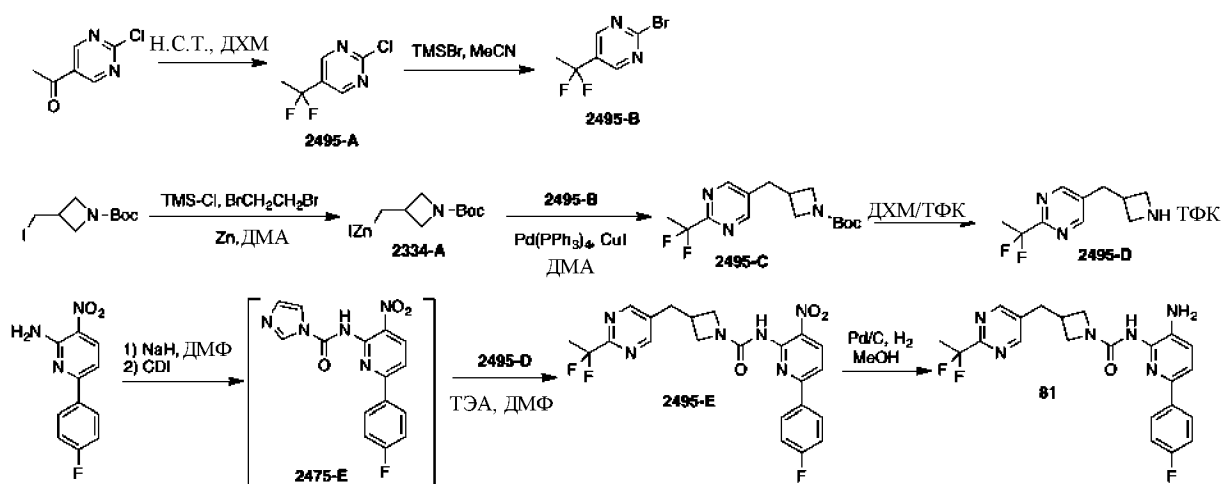
[264] *Синтез 2493-В.* К раствору **2493-А** (80 мг, 0,3 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям при 0 °С добавляли TLA (1 мл). Затем раствор перемешивали при

комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Затем остаток растворяли в DML (2 мл) и обрабатывали TEA (91 мг, 0,9 ммоль) с получением **2493-B** в виде раствора, который использовали непосредственно на следующей стадии. MS 164,1 [M + H]⁺.

[265] *Синтез 2493-C*. Раствор **2475-F** (71 мг, 0,3 ммоль) в DML (2 мл) охлаждали до 0 °C и обрабатывали NaN (60% в минеральном масле, 24 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут, затем к указанной выше смеси добавляли CDI (58 мг, 0,36 ммоль) и перемешивание продолжали при 0 °C в течение еще 30 минут. Наконец, добавляли раствор **2493-B** и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (ДХМ: EtOAc = 1:1) с получением **2493-C** (85 мг, 67%) в виде желтого твердого вещества. MS 423,1 [M + H]⁺.

[00266] *Синтез 80*. Смесь **2493-D** (85 мг, 0,2 ммоль) и Pd/C (85 мг) в MeOH/EtOAc (3 мл/3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через подушку из целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ВЭЖХ, с получением **80** (230 мг, 63%) светло-желтого твердого вещества. MS 393,1 [M + H]⁺.

Пример 23 Синтез Соединения 81



[267] **Синтез 2495-А.** К раствору 1-(2-хлорпиримидин-5-ил)этанона (1,8 г, 11,5 ммоль) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли DAST (8,0 мл) при минус 78 °С в атмосфере азота. Затем раствор нагревали до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакцию гасили ледяной водой (50 мл x 3), экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл x 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = 20:1 к 8:1) с получением **2495-А** (1,4 г, 68%) в виде желтого твердого вещества. МС 179,1, 181,1 [M+H]⁺.

[268] **Синтез 2495-В.** Раствор **2495-А** (700 мг, 4,0 ммоль) и бромтриметилсилана (1,84 г, 12,0 ммоль) в ацетонтриле (14 мл) перемешивали при 75 °С в течение 16 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = 10:1 к 5:1) с получением **2495-В** (500 мг, 56%) в виде желтого твердого вещества. МС 223,0, 225,0 [M+H]⁺.

[269] **Синтез 2334-А.** К смеси цинковой пыли (228 мг, 3,5 ммоль) в безводном ДМА (1 мл) добавляли TMSCl и 1,2-дибромэтан (0,06 мл, об./об. = 7/5) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин в атмосфере азота. Затем к указанной выше смеси добавляли раствор трет-бутил-3-(иодметил) азетидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,7 ммоль) в

безводном ДМА (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь использовали на следующем этапе непосредственно как **2334-А**. Концентрация **2334-А** составляла приблизительно 1,0 моль/л в ДМА.

[270] *Синтез 2495-С*. К смеси **2495-В** (444 мг, 2,0 ммоль), CuI (38 мг, 0,2 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (116 мг, 0,1 ммоль) в безводном ДМА (6 мл) в атмосфере азота добавляли **2334- А** (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 48 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = от 20:1 до 5:1) с получением **2495-В** (330 мг, 53%) в виде желтого масла. MS 258,2 [M - 55]⁺.

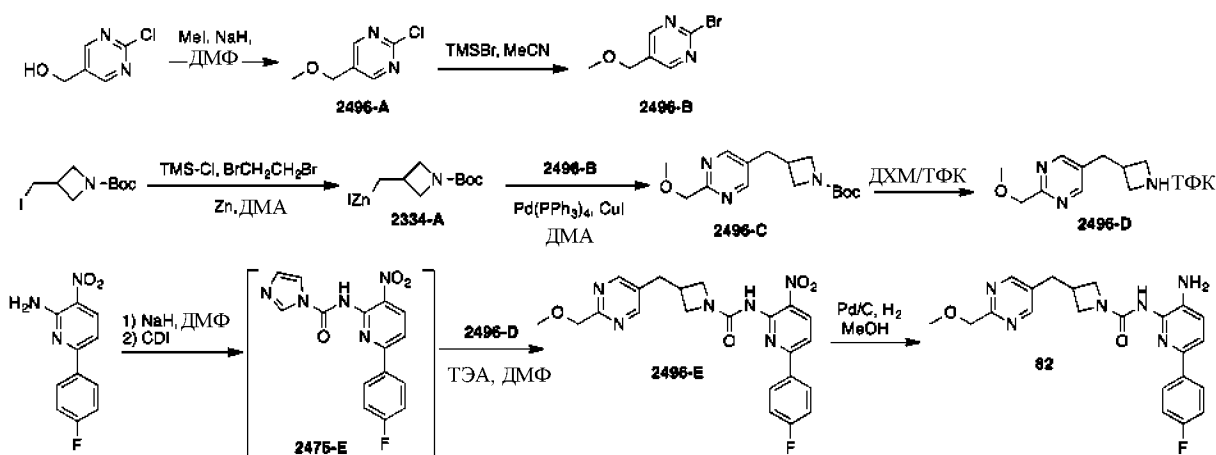
[271] *Синтез 2495-Д*. К раствору **2495-С** (330 мг, 1,05 ммоль) в ДХМ (9 мл) по каплям добавляли TLA (3 мл) при 0 °С. Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Затем остаток растворяли в DML (5 мл) и обрабатывали TEA (318 мг, 3,15 ммоль) с получением **2495-Д** в виде раствора, который непосредственно использовали на следующей стадии. MS 158_2 [M + H]⁺.

[272] *Синтез 2495-Е*. Раствор **2475-Ф** (244 мг, 1,05 ммоль) в DML (5 мл) охлаждали до 0 °С, а затем обрабатывали NaNH (60% в минеральном масле) (92 мг, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, затем к указанной выше смеси добавляли CDI (204 мг, 1,26 ммоль) и перемешивание продолжали при 0 °С в течение еще 30 минут. Наконец, добавляли раствор **2495-Д**, и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Реакцию гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле

(ДХМ: EtOAc = от 10:1 до 2:1) с получением **2495-Е** (250 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества. МС 473,2 [M + H]⁺.

[00273] Синтез 81. Смесь **2495-Е** (250 мг, 0,53 ммоль) и Pd/C (250 мг) в MeOH/EtOAc (10 мл/10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через подушку из целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ВЭЖХ с получением **81** (120 мг, 51%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС 443,2 [M + H]⁺.

Пример 24 Синтез Соединения 82



[274] Синтез 2496-А. К раствору (2-хлорпиримидин-5-ил) метанола (2,0 г, 13,9 ммоль) и йодметана (11,8 г, 83,4 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 583 мг, 14,6 ммоль) на ледяной бане, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (90 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = 20: 1 к 10: 1) с получением **2496-А** (1,4 г, 64%) в виде желтого масла. МС 159,2, 161,2 [M + H]⁺ **Синтез 2496-В.** Раствор **2496-А** (1,4 г, 8,9 ммоль) и бромтриметилсилана (4,1 г, 26,7 ммоль) в ацетонтриле (30 мл)

перемешивали при 75 °С в течение 16 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = от 10:1 до 5:1) с получением **2496-B** (1,1 г, 61%) в виде желтого твердого вещества. MS 203,1, 205,2 [M + H]⁺. *Синтез соединения 2334-A.* К смеси цинковой пыли (228 мг, 3,5 ммоль) в безводном ДМА (1 мл) добавляли TMSCl и 1,2-дибромэтан (0,06 мл, об./об. = 7/5) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин в атмосфере азота. Затем к указанной выше смеси добавляли раствор трет-бутил-3- (иодметил) азетидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,7 ммоль) в безводном ДМА (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь использовали на следующем этапе непосредственно как **2334-A**. Концентрация **2334-A** составляла приблизительно 1,0 моль/л в ДМА.

[277] *Синтез 2496-C.* К смеси **2496-B** (404 мг, 2,0 ммоль), CuI (38 мг, 0,2 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (116 мг, 0,1 ммоль) в безводном ДМА (6 мл) в атмосфере азота добавляли **2334-A** (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 48 ч в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = от 20:1 до 5:1) с получением **2496-B** (250 мг, 43%) в виде желтого масла. MS 294,3 [M + H]⁺.

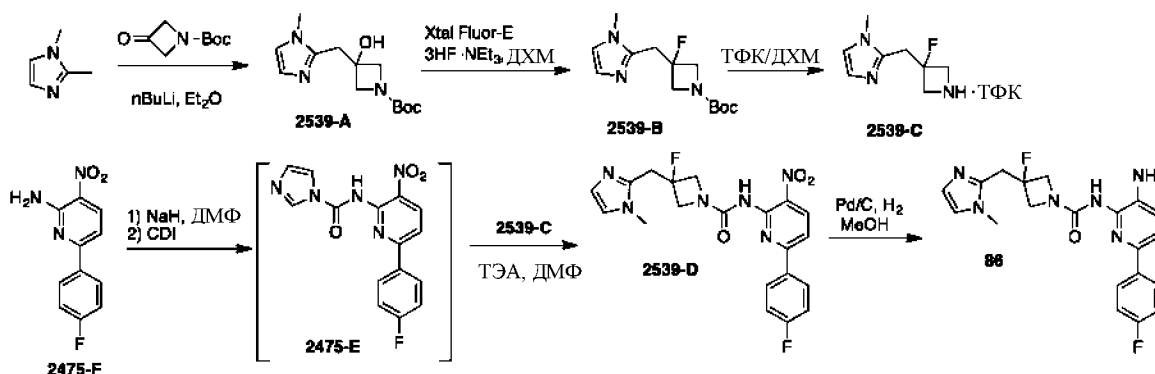
[278] *Синтез 2496-D.* К раствору **2495-C** (250 мг, 0,85 ммоль) в ДХМ (9 мл) по каплям добавляли TFA (3 мл) при 0 °С. Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Затем остаток растворяли в ДМФА (5 мл) и обрабатывали TEA (257,6 мг, 2,55 ммоль) с получением **2496-D** в виде раствора, который непосредственно использовали на следующей стадии. MS 158,2 [M + H]⁺.

[279] *Синтез 2496-E.* К раствору **2475-F** (198 мг, 0,85 ммоль) в ДМФ (5 мл)

добавляли NaH (60% в минеральном масле, 68 мг, 1,7 ммоль) на ледяной бане и смесь перемешивали на ледяной бане в течение 30 мин, затем к вышеуказанной смеси добавляли CDI (165 мг, 1,02 ммоль) и перемешивали на ледяной бане еще 30 мин. Наконец, раствор **2496-D** добавляли к указанной выше смеси на ледяной бане и перемешивали на ледяной бане в течение 1 часа. Смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл \times 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ: EtOAc = от 10:1 до 3:1) с получением **2496-E** (200 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества. MS 453,2 [M + H]⁺.

[280] *Синтез 82*. Смесь **2496-E** (200 мг, 0,44 ммоль) и Pd/C (200 мг) в MeOH/EtOAc (10 мл/10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через подушку из целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (ДХМ: MeOH = 30:1) с получением **82** (135 мг, 51%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS 423,2 [M + H]⁺.

Пример 25 Синтез Соединения 86



[281] *Синтез 2539-A*. К раствору 1,2-диметил-1H-имидазола (2,0 г, 20,8 ммоль) в диэтиловом эфире (40 мл) по каплям добавляли n-BuLi (25,0 мл,

62,4 ммоль) при минус 78°C и перемешивали при минус 78 °С в течение 1 ч в атмосфере азота. Затем раствор 77-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (10,7 г, 62,4 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) добавляли к указанной выше смеси по каплям при минус 78 °С. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 3 часов. Смесь гасили насыщенным NH₄Cl (40 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл x 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = 10:1 до EtOAc) с получением **2539-A** (2,0 г, 36%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS 268_2 [M+H]⁺.

[282] Синтез 2539-B. К раствору **2539-A** (800 мг, 3,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям при минус 78 °С в атмосфере азота добавляли XtalFluor-E (2,1 г, 9,0 ммоль) и тригидрофторид триэтиламина (1,0 мл), затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Смесь гасили насыщенным NaHCO₃ (50 мл), экстрагировали ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (PE: EtOAc = 1:3) с получением **2539-B** (500 мг, 62%) в виде коричневого твердого вещества. MS 270,2 [M+H]⁺.

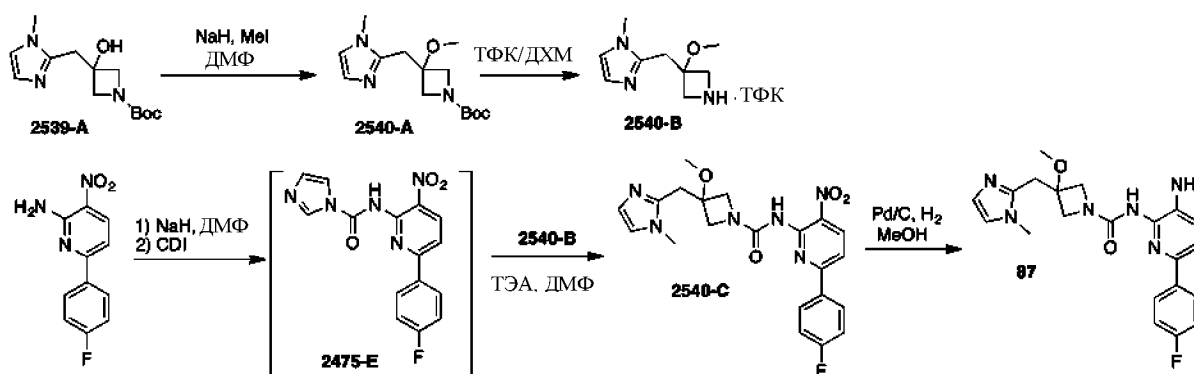
[283] Синтез 2539-C. К раствору **2539-B** (500 мг, 1,86 ммоль) в ДХМ (15 мл) по каплям при 0 °С добавляли TFA (5 мл). Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Затем остаток растворяли в ДМФ (6 мл) и обрабатывали TEA (563 мг, 5,58 ммоль), с получением **2539-C** в виде раствора, который непосредственно использовали на следующей стадии. MS 170,2 [M+H]⁺.

[284] Синтез 2539-D. К раствору **2475-F** (440 мг, 1,89 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли NaNH (60% в минеральном масле) (113 мг, 2,83 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 30 мин, затем CDI (367 мг, 2,27 ммоль)

добавляли к указанной выше смеси и перемешивали на ледяной бане еще 30 мин. Наконец, раствор **2539-С** добавляли к указанной выше смеси на ледяной бане и перемешивали на ледяной бане в течение 1 часа. Смесь гасили водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ: EtOAc = 2: 1 до EtOAc) с получением **2539-D** (700 мг, 87%) в виде желтого твердого вещества. MS 429,0 [M + H]⁺.

[285] *Синтез 86*. Смесь **2539-D** (700 мг, 1,64 ммоль) и Pd/C (400 мг) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через подушку из целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : MeOH = 15:1) с получением **86** (465 мг, 71%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS 399,0 [M + H]⁺.

Пример 26 Синтез Соединения 87



[286] *Синтез 2540-А*. К смеси **2539-А** (400 мг, 1,49 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 120 мг, 3,0 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем к вышеуказанной смеси по каплям добавляли йодметан (319 мг, 2,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали при

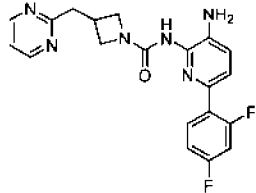
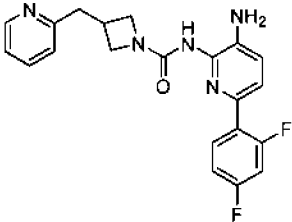
комнатной температуре в течение 3 часов. Раствор разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме с получением **2540-A** (400 мг, 96%) в виде коричневого твердого вещества. MS 282,3 [M+H]⁺.

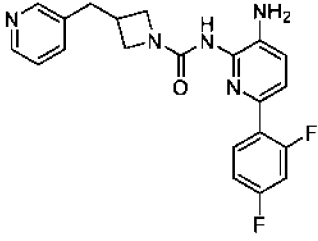
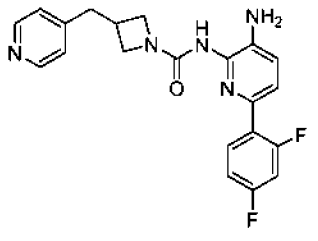
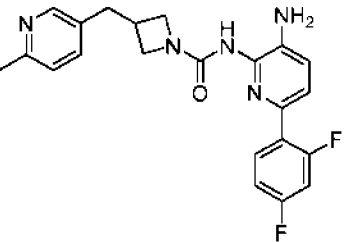
[287] *Синтез 2540-B*. К раствору **2540-A** (400 мг, 1,42 ммоль) в ДХМ (12 мл) по каплям при 0 °С добавляли TFA (4 мл). Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Затем остаток растворяли в ДМФ (6 мл) и обрабатывали TEA (430 мг, 4,26 ммоль) с получением **2540-B** в виде раствора, который непосредственно использовали на следующей стадии. MS 282,3 [M+H]⁺.

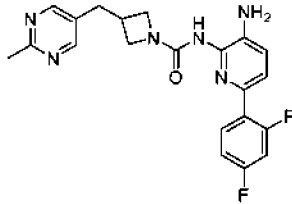
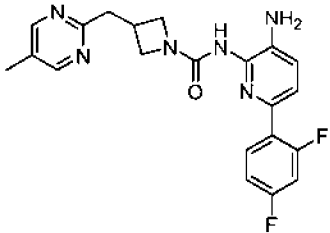
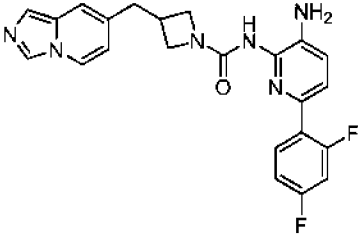
[288] *Синтез 2540-C*. К раствору **2475-F** (350 мг, 1,5 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли NaN (60% в минеральном масле, 90 мг, 2,3 ммоль) при 0 °С и перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. затем к указанной выше смеси добавляли CDI (292 мг, 1,8 ммоль) и перемешивали еще 30 мин. Наконец, раствор **2540-B** добавляли к указанной выше смеси при 0 °С и перемешивали в течение 1 часа. Смесь гасили водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = 2:1 до EtOAc) с получением **2540-D** (350 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества.. MS 441,0 [M + H]⁺.

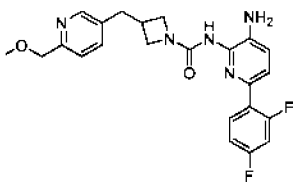
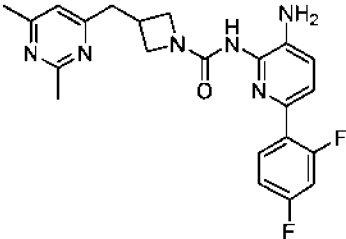
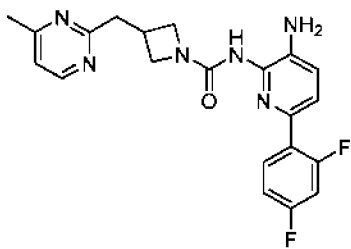
[289] *Синтез 87*. Смесь **2540-D** (350 мг, 0,79 ммоль) и Pd/C (350 мг) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере H₂. Pd/C удаляли фильтрованием через подушку из целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (EtOAc : MeOH = 15:1) с получением **87** (220 мг, 68%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS 411,2 [M + H]⁺.

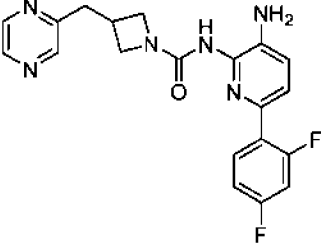
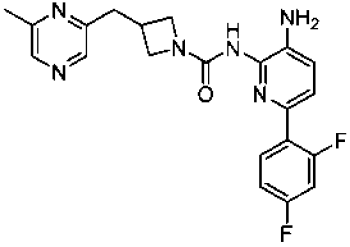
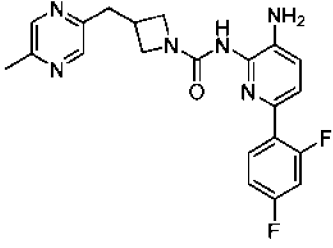
Таблица 1. Иллюстративные соединения и спектрометрические данные

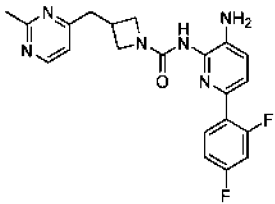
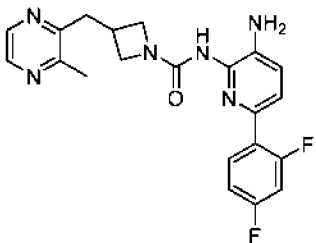
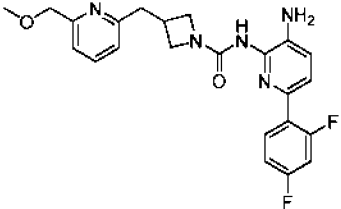
№	Структура	МС расс ч	МС найд	¹ H ЯМР данные (400 МГц, DMCO-d ₆)
1		396	397	δ 8.75 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.38 – 7.36 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.10 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.78 – 3.75 (m, 2H), 3.25 – 2.23 (m, 2H), 3.13 – 3.05 (m, 1H).
2		395	396	δ 8.50 – 8.47 (m, 2H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.31 (m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.76 – 3.73 (m, 2H), 3.08 – 2.98 (m, 3H).

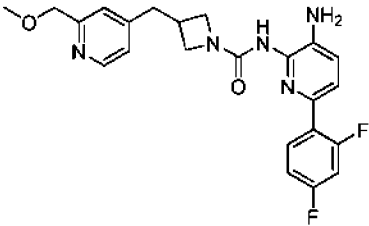
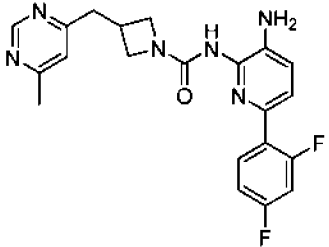
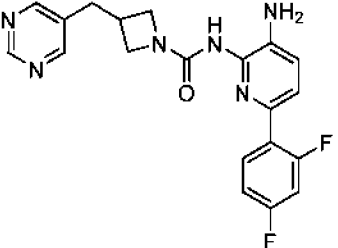
3		395	396	<p>δ 8.49 – 8.44 (m, 2H), 8.43 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 3H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.72 – 3.68 (m, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 3H).</p>
4		395	396	<p>δ 8.49 – 8.47 (m, 3H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 3H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.71 – 3.67 (m, 2H), 2.95 – 2.90 (m, 3H).</p>
5		409	410	<p>δ 8.47 (s, 1H), 8.32 – 8.32 (m, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 3.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.69 – 3.66 (m, 2H), 3.32 – 2.82 (m, 3H), 2.45 (s, 3H).</p>

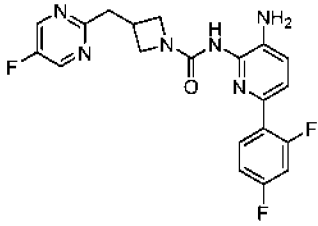
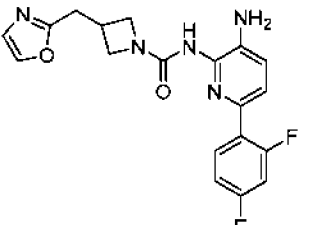
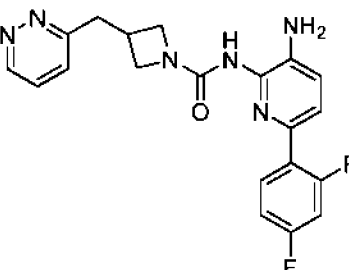
6		410	411	δ 8.60 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.93 – 7.92 (m, 1H), 7.38 – 7.14 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.71 – 3.68 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).
7		410	411	δ 8.60 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.38 – 7.36 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 3.71 – 3.68 (m, 2H), 2.92 – 2.87 (m, 3H), 2.58 (s, 3H).
8		434	435	δ 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.54 (dd, $J = 7.2, 5.6$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.04 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.71 – 3.68 (m, 2H), 2.89 – 2.83 (m, 3H).

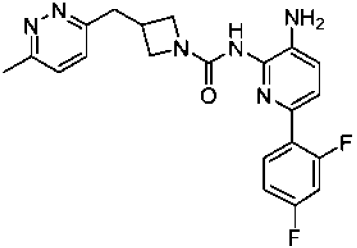
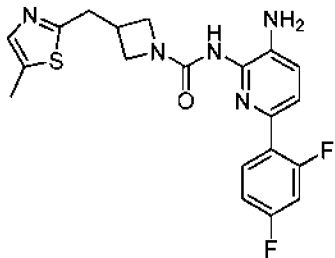
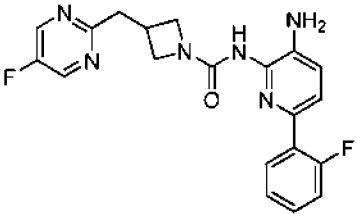
9		439	440	δ 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.0, 6.4$ Hz, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 3H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.71 – 3.68 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.93 – 2.85 (m, 3H).
10		424	425	δ 8.48 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.37 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.73 (q, $J = 4.4$ Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).
11		410	411	δ 8.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.91 – 7.89 (m, 1H), 7.35 – 7.34 (m, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.15 – 3.14 (m, 2H), 3.04 – 3.03 (m, 1H), 2.40 (m, 3H).

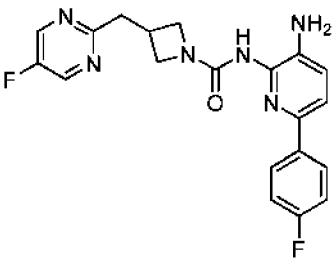
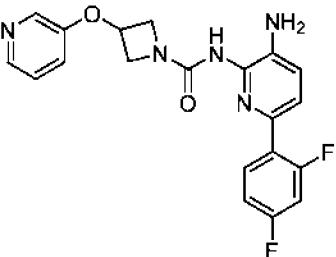
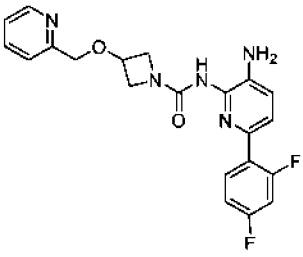
12		396	397	δ 8.57 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 8.48 (s, 2H), 7.91 – 7.89 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.06 – 4.01 (m, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 2H), 3.12 – 3.11 (m, 2H), 3.00 – 2.97 (m, 1H).
13		410	411	δ 8.79 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.90 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.99 – 2.95 (m, 1H), 2.40 (s, 3H).
14		410	411	δ 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.90 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.97 – 2.94 (m, 1H), 2.43 (s, 3H).

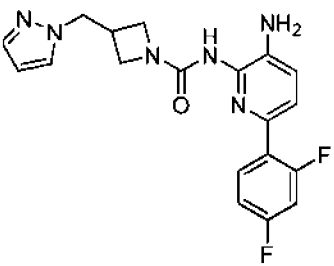
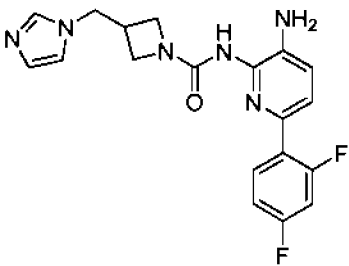
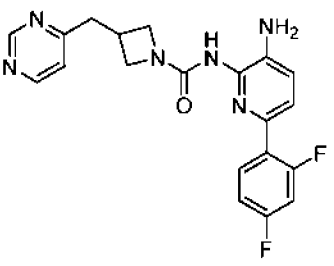
15		410	411	<p>δ 8.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.90 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.04 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.02 – 2.97 (m, 3H), 2.55 (s, 3H).</p>
16		410	411	<p>CD₃OD as solvent.</p> <p>δ 8.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 4.31 – 4.27 (m, 2H), 3.89 – 3.86 (m, 2H), 3.26 – 3.24 (m, 3H), 2.58 (s, 3H).</p>
17		439	440	<p>δ 7.97 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 3H), 4.73 – 4.47 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.14 – 4.10 (m, 2H), 3.84 – 3.79 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.08 – 3.02 (m, 3H).</p>

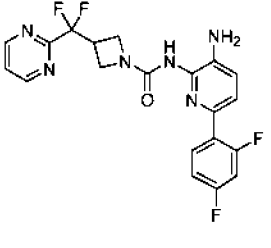
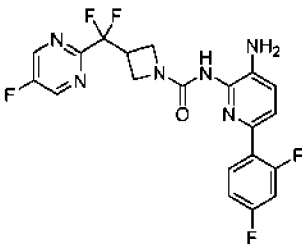
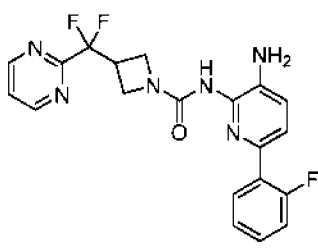
18		439	440	<p>δ 8.41 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 4H), 4.73 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.11 – 4.07 (m, 2H), 3.77 – 3.74 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).</p>
19		410	411	<p>CD₃OD as solvent.</p> <p>δ 8.90 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 4.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.88 – 3.85 (m, 2H), 3.14 – 3.12 (m, 3H), 2.00 (s, 3H).</p>
20		396	397	<p>δ 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.73 – 3.70 (m, 2H), 2.96 – 2.87 (m, 3H).</p>

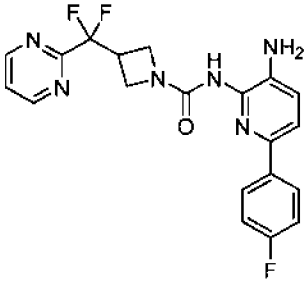
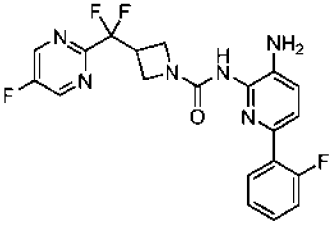
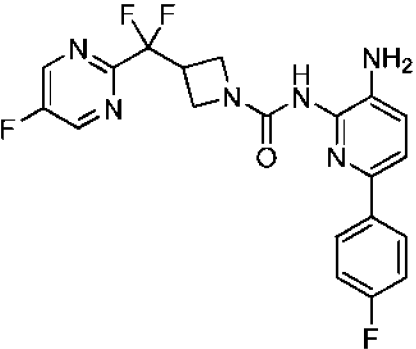
21		414	415	δ 8.81 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.90 (q, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.34 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.29 7.33 (m, 1H), 7.13 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.05 3.02 (m, 1H).
22		385	386	δ 8.49 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.73 – 3.70 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.97 – 2.94 (m, 1H).
23		396	397	δ 9.11 (dd, $J = 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.79 – 3.76 (m, 2H), 3.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.17 – 3.04 (m, 1H).

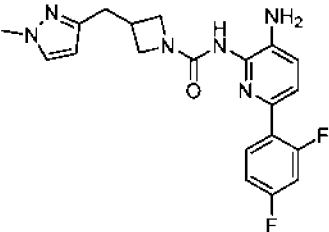
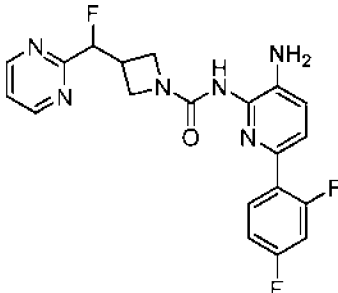
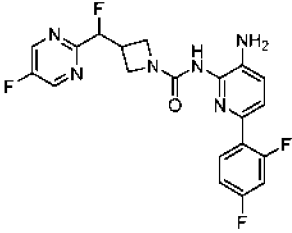
24		410	411	<p>δ 8.49 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.77 – 3.74 (m, 2H), 3.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.57 (s, 3H).</p>
25		415	416	<p>δ 8.50 (s, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.38 – 7.36 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.76 – 3.73 (m, 2H), 3.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.97 – 2.93 (m, 1H), 2.40 (s, 3H).</p>
26		396	397	<p>δ 8.83 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.16 – 7.14 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.78 – 3.74 (m, 2H), 3.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.09 – 3.04 (m, 1H).</p>

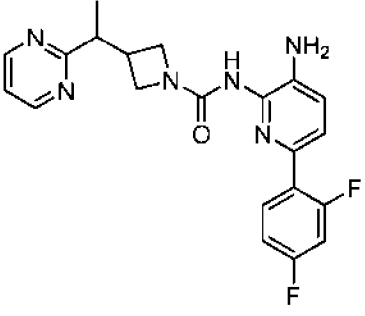
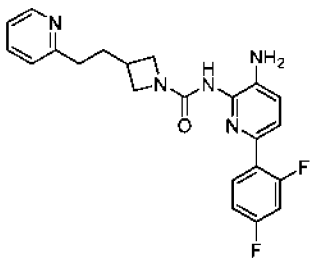
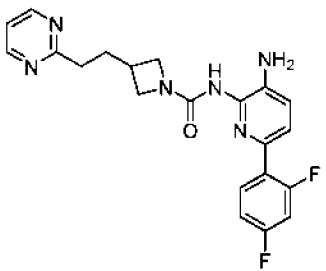
27		396	397	δ 8.84 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.78 – 3.75 (m, 2H), 3.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.10 – 3.03 (m, 1H).
28		397	398	δ 8.60 (s, 1H), 8.26 – 8.23 (m, 2H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.15 – 5.12 (m, 1H), 4.45 (dd, $J = 9.2, 4.8$ Hz, 2H), 3.96 (dd, $J = 10.0, 4.0$ Hz, 2H).
29		411	412	δ 8.61 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 3H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.46 – 4.41 (m, 1H), 4.14 (dd, $J = 9.2, 6.4$ Hz, 2H), 3.82 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 2H).

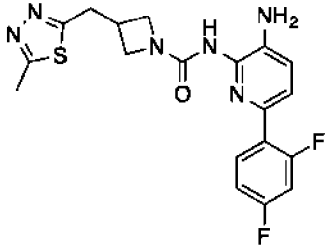
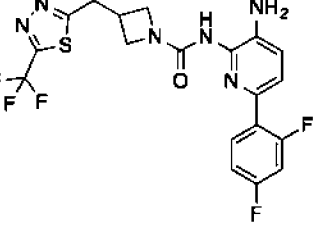
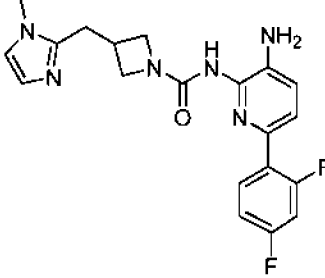
30		384	385	<p>δ 8.52 (s, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.24 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.80 – 3.77 (m, 2H), 3.05 – 2.99 (m, 1H).</p>
31		384	385	<p>δ 8.54 (s, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 2H), 2.99 – 2.94 (m, 1H).</p>
32		396	397	<p>δ 9.09 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.45 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.75 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 3H).</p>

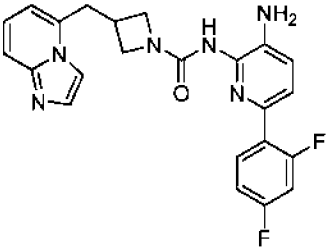
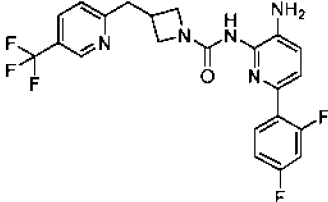
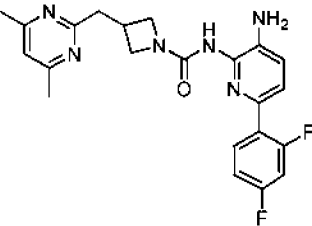
33		432	433	δ 9.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.73 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.38 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 1H).
34		450	451	δ 9.10 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.38 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.04 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.74 – 3.69 (m, 1H).
35		414	415	δ 9.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.72 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.42 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.06 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.76 – 3.68 (m, 1H).

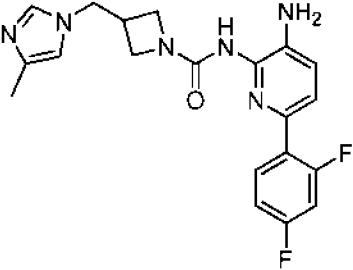
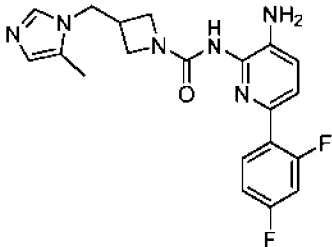
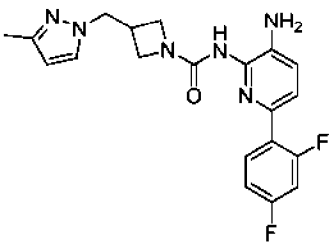
36		414	415	δ 9.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 2H), 7.73 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.06 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.76 – 3.67 (m, 1H).
37		432	433	δ 9.10 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.42 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.80 – 3.66 (m, 1H).
38		432	433	δ 9.10 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22 (q, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.75 – 3.67 (m, 1H).

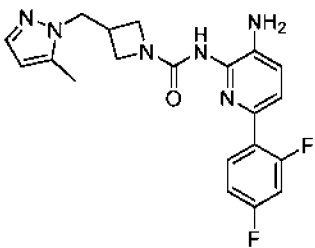
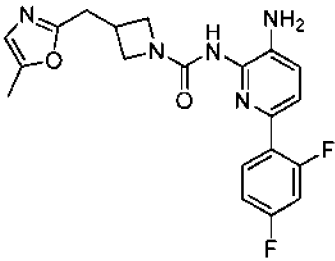
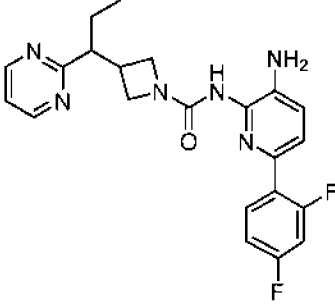
39		432	433	<p>δ 8.46 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.05 – 4.01 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 – 3.66 (m, 2H), 3.76 (s, 3H).</p>
40		414	415	<p>δ 8.90 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.56 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.38 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 5.84 (dd, $J = 47.6$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 3H), 3.91 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.33 – 3.26 (m, 1H).</p>
41		432	433	<p>δ 9.00 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.38 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 5.89 (dd, $J = 47.6$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 3H), 3.90 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.33 – 3.26 (m, 1H).</p>

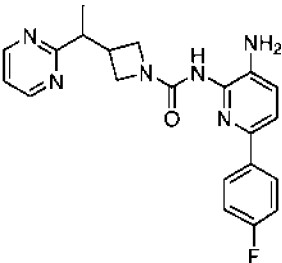
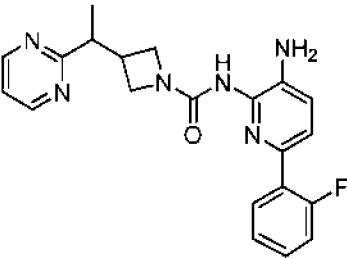
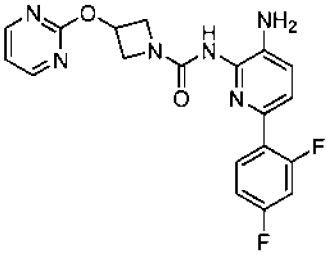
42		410	411	<p>δ 8.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 2H), 3.65 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 1H), 2.94 – 2.91 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).</p>
43		409	410	<p>δ 8.51 – 8.46 (m, 2H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.02 – 3.98 (m, 2H), 3.59 – 3.55 (m, 2H), 2.72 – 2.67 (m, 2H), 2.57 – 2.55 (m, 1H), 2.00 – 1.94 (m, 2H).</p>
44		410	411	<p>δ 8.73 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.59 – 2.55 (m, 1H), 2.09 – 2.03 (m, 2H).</p>

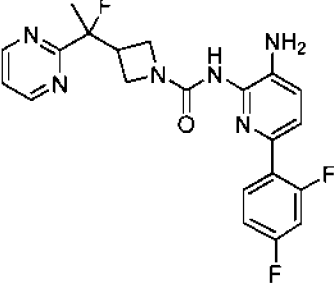
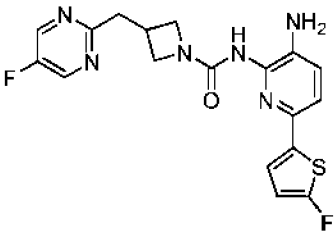
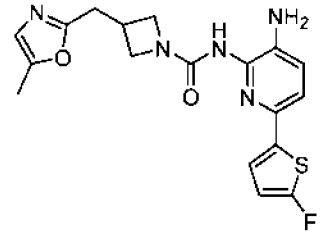
45		416	417	<p>δ 8.52 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 – 7.96 (m, 1H), 7.34 – 7.38 (m, 1H), 7.25 – 7.31 (m, 1H), 7.14 – 7.19 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.96 – 3.01 (m, 1H), 2.68 (s, 3H).</p>
46		470	471	<p>δ 8.54 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.82 – 3.78 (m, 2H), 3.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.12 – 3.05 (m, 1H).</p>
47		398	399	<p>δ 8.47 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.73 – 3.70 (m, 2H), 3.56 – 3.54 (m, 3H), 2.99 – 2.93 (m, 3H).</p>

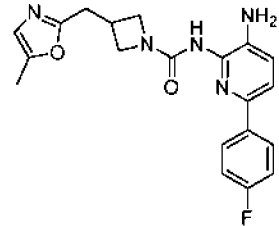
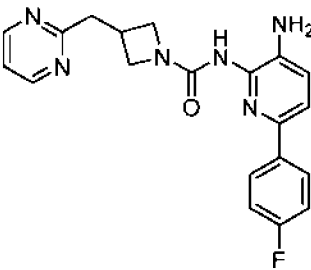
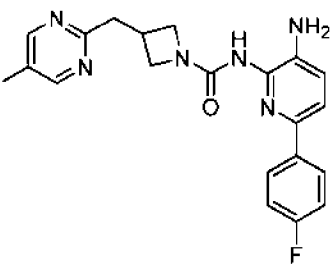
48		434	435	<p>δ 8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.79 – 3.75 (m, 2H), 3.30 – 2.85 (m, 2H), 3.17 – 3.10 (m, 1H).</p>
49		463	464	<p>δ 8.89 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.15 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.93 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.04 (s, 1H).</p>
50		424	425	<p>δ 8.45 (s, 1H), 7.90 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.05 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.06 – 3.01 (m, 3H), 2.35 (s, 6H).</p>

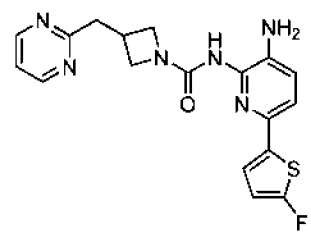
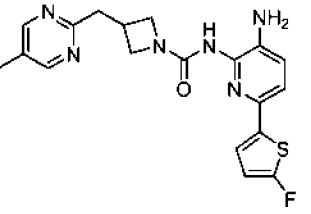
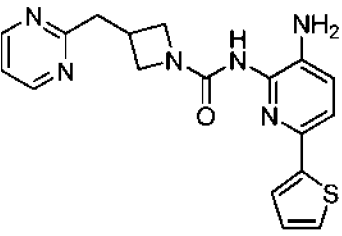
51		398	399	δ 8.52 (s, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 – 7.35 (m, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.13 – 4.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.97 – 3.95 (m, 2H), 3.70 – 3.67 (m, 2H), 2.93 – 2.88 (m, 1H), 2.04 (s, 3H).
52		398	399	δ 8.58 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.75 – 3.71 (m, 2H), 3.0 – 2.92 (m, 1H), 2.17 (s, 3H).
53		398	399	δ 8.52 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.38 – 7.25 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.79 – 3.75 (m, 2H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.15 (s, 3H).

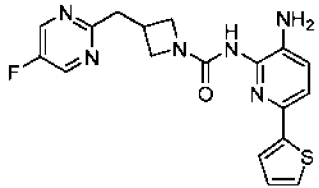
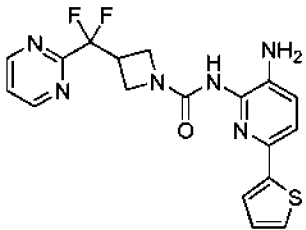
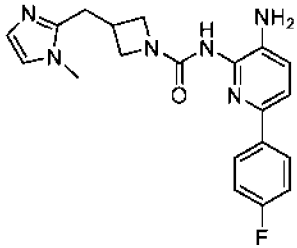
54		398	399	δ 8.51 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.4 – 7.14 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.83 – 3.79 (m, 2H), 3.05 – 2.98 (m, 1H), 2.28 (s, 3H).
55		399	400	δ 8.48 (s, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 8, 2.4$ Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.09 – 4.05 (m, 2H), 3.72 – 3.69 (m, 2H), 3.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.94 – 2.91 (m, 1H), 2.23 (s, 3H).
56		424	425	δ 8.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.93 – 7.88 (m, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.11 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.81 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 1H), 2.99 – 2.93 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 0.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

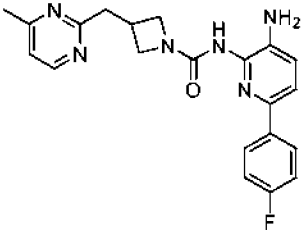
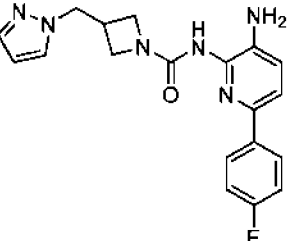
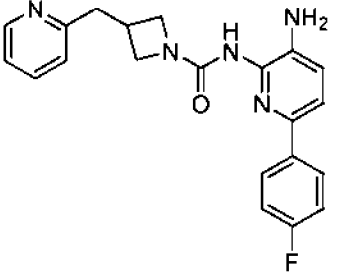
57		392	393	<p>δ 8.73 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.81 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.62 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.49 – 2.47 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).</p>
58		392	393	<p>δ 8.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.11 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.82 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.65 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 2.94 – 2.92 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).</p>
59		398	399	<p>δ 8.65 – 8.64 (m, 3H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 5.36 – 5.37 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.39 (dd, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 2H), 3.99 (dd, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 2H).</p>

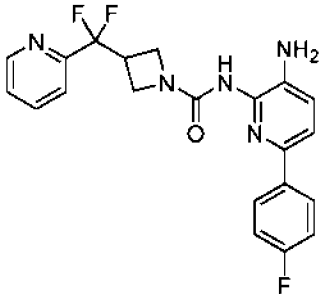
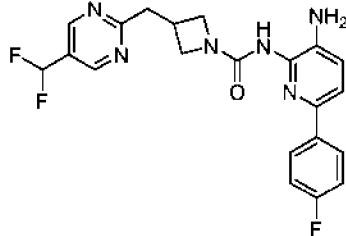
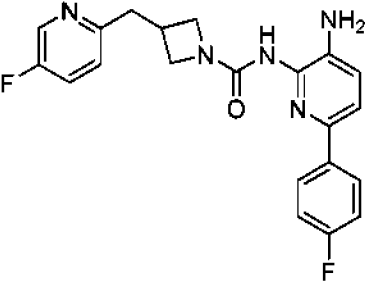
60		428	429	δ 8.89 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.53 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 6.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.36 – 2.9 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 21.6$ Hz, 3H).
61		402	403	δ 8.83 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.66 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.74 (dd, $J = 8.0, 6.4$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 1H).
62		387	388	δ 8.42 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 – 6.68 (m, 1H), 6.65 – 6.63 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.08 – 4.04 (m, 2H), 3.71 – 3.67 (m, 2H), 3.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.95 – 2.90 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).

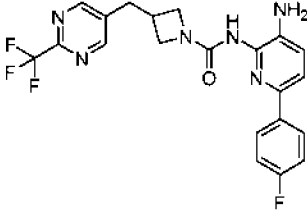
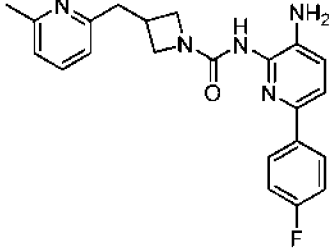
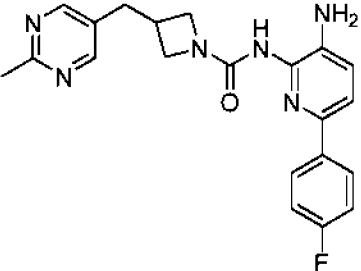
63		381	382	<p>CD₃OD as solvent δ 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H) 4.29 – 4.25 (m, 2H), 3.89 – 3.86 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).</p>
64		378	379	<p>δ 8.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J =$ 8.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.11 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.79 – 3.75 (m, 2H), 3.24 (d, $J =$ 8.0 Hz, 2H), 3.13 – 3.05 (m, 1H).</p>
65		392	393	<p>δ 8.58 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J =$ 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.78 – 3.75 (m, 2H), 3.18 (d, $J =$ 7.6 Hz, 2H), 3.07 – 3.03 (m, 1H), 2.24 (s, 3H).</p>

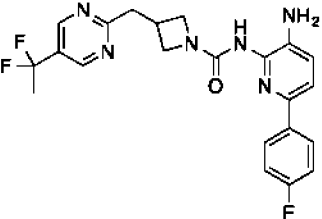
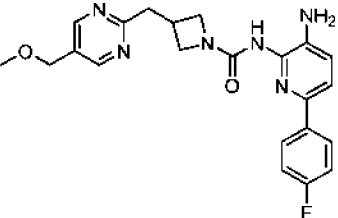
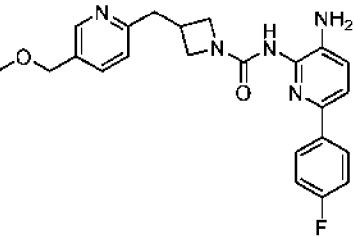
66		384	385	δ 8.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.66 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.75 (dd, $J = 6.4, 1.2$ Hz, 2H), 3.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.10 – 3.05 (m, 1H).
67		398	399	δ 8.58 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.66 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 2H), 3.18 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.07 – 3.00 (m, 1H), 2.23 (s, 3H).
68		366	367	δ 8.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.45 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.34 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 4.8, 3.6$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.10 – 4.06 (m, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 2H), 3.21 (m, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.07 – 3.03 (m, 1H).

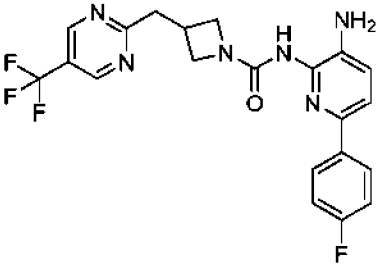
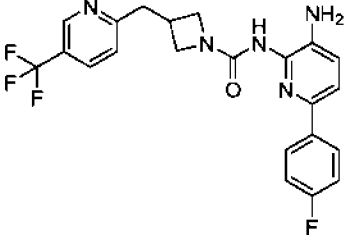
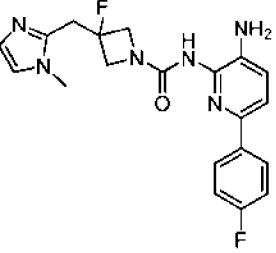
69		384	385	δ 8.81 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.46 – 7.44 (m, 2H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 5.2, 4.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.09 – 4.05 (m, 2H), 3.75 – 3.71 (m, 2H), 3.23 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.05 – 3.03 (m, 1H).
70		402	403	δ 9.01 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 7.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.47 (q, J = 2.4 Hz, 2H), 7.42 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.76 – 3.67 (m, 1H).
71		380	381	δ 8.42 (s, 1H), 7.96 – 7.93 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.07 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.71 – 3.68 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.97 – 2.91 (m, 3H).

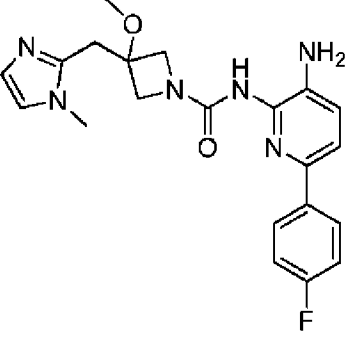
72		392	393	δ 8.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.76 – 3.73 (m, 2H), 3.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.07 – 3.02 (m, 1H), 2.41 (s, 3H).
73		366	367	δ 8.50 (s, 1H), 7.94 – 7.80 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.24 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.81 – 3.77 (m, 2H), 3.07 – 3.01 (m, 1H).
74		377	378	δ 8.47 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 – 7.93 (m, 2H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 3H).

75		413	414	δ 8.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.03 – 7.92 (m, 3H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.12 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.76 – 3.66 (m, 1H).
76		428	429	δ 8.96 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 – 7.03 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 4.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.78 – 3.76 (m, 2H), 3.31 – 3.30 (m, 2H), 3.10 – 3.07 (m, 1H).
77		395	396	δ 8.46 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 2H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.71 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.98 – 2.94 (m, 1H).

78		446	447	δ 8.99 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.96 – 7.93 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 2H), 3.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.97 – 2.93 (m, 1H).
79		391	392	δ 8.42 (s, 1H), 7.94 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.72 (q, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.00 – 2.92 (m, 3H), 2.41 (s, 3H).
80		392	393	δ 8.58 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.69 – 3.66 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

81		442	443	<p>δ 8.98 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.80 – 3.76 (m, 2H), 3.31 (b, 2H); 3.13 – 3.08 (m, 1H), 2.06 (t, $J = 19.2$ Hz, 3H).</p>
82		422	423	<p>δ 8.68 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.74 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.09 – 3.04 (m, 1H).</p>
83		421	422	<p>δ 8.42 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 7.96 – 7.92 (m, 2H), 7.65 – 7.63 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.38 (s, 2H); 4.03 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.05 – 3.04 (m, 2H), 3.00 – 2.95 (m, 1H).</p>

84		446	447	δ 9.22 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.14 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3.81 – 3.77 (m, 2H), 3.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.14 – 3.10 (m, 1H).
85		445	446	δ 8.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.14 – 8.11 (m, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.14, 7.12 (dd, $J = 8.4$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.05 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3.76 – 3.72 (m, 2H), 3.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.05 – 3.01 (m, 1H).
86		398	399	δ 8.67 (s, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.31 (q, $J = 10.8$ Hz, 2H), 4.03 (q, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.33 (d, $J = 20.8$ Hz, 2H).

87		410	411	δ 8.56 (s, 1H), 7.96 – 7.93 (m, 2 H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.12 (s, 2H).
----	---	-----	-----	--

HDAC2 и HDAC1 Ферментативный анализ (данные по IC50 в отношении HDAC2 и HDAC1)

[290] Ниже описан протокол анализа для измерения деацетилирования пептидного субстрата с помощью HDAC2 или HDAC1.

[291] HDAC белковый состав и соответствующие пептиды-субстраты проиведены ниже

Название анализа	Экспрессионный конструктор	Регуляторная субъединица	Пептид-субстрат
HDAC1	Полноразмерный HDAC 1 человека с С-концевой His-меткой и С-концевой FLAG-меткой, экспрессируемой в системе экспрессии бакуловируса.	Отсутствует	FAM-TSRHK(Ac)KF-NH ₂
HDAC2	Полноразмерный HDAC2 человека с С-концевой FLAG-меткой, экспрессируемый в	Отсутствует	FAM-TSRHK(Ac)KF-NH ₂

	системе бакуловируса.	экспрессии		
--	--------------------------	------------	--	--

[292] Подготовка анализа:

[293] Реакции HD AC собирают в 384-луночных планшетах (Greiner) в общем объеме 20 мкл следующим образом:

[294] Белки HDAC предварительно разбавляют в буфере для анализа, содержащем: 100 mM HEPES, pH 7,5, 0,1% BSA, 0,01% Triton X-100, 25 mM KCl и разливают в 384-луночный планше (10 мкл на лунку).

[295] Тестовые соединения серийно предварительно разводят в ДМСО и добавляют к образцам белка акустическим дозированием (Labcyte Echo). Концентрацию ДМСО во всех пробах доводят до 1%.

[296] Контрольные образцы (0% -ное ингибирование в отсутствие ингибитора, только ДМСО) и 100% -ное ингибирование (в отсутствие фермента) собирают в четырех репликатах и используют для расчета % - ингибирования в присутствии соединений.

[297] На этом этапе соединения могут быть предварительно инкубированы с ферментом, если желательно.

[298] Реакции инициировали путем добавления 10 мкл FAM-меченого субстратного пептида, предварительно разбавленного в том же аналитическом буфере. Конечная концентрация субстратного пептида составляет 1 мкМ (HDAC1-2).

[299] Реакции инициируют добавлением 10 мкл FAM-меченого субстратного пептида, предварительно разведенного в том же буфере для анализа. Конечная концентрация субстратного пептида составляет 1 мкМ (HDAC 1-2). Реакциям дают возможность протекать при комнатной температуре. После инкубации реакции гасят добавлением 50 мкл буфера для терминации (100 mM HEPES, pH 7,5, 0,01% Triton X-100, 0,1% SDS).

Планшеты с концевыми частями анализируют на приборе для микрофлюидного электрофореза (Caliper LabChip® 3000, Caliper Life Sciences/Perkin Elmer), который позволяет электрофоретически отделить деацетилированный продукт от ацетилированного субстрата. Измеряемым параметром является изменение относительной интенсивности пептидного субстрата и продукта. Активность в каждом тестируемом образце определяется как отношение продукта к сумме (PSR): $P/(S + P)$, где P - высота пика продукта, а S - высота пика субстрата. Процент ингибирования ($P_{\text{инг}}$) определяется с использованием следующего уравнения:

$P_{\text{инг}} = (PSR_{0\% \text{инг}} - PSR_{\text{соединения}}) / (PSR_{0\% \text{инг}} - PSR_{100\% \text{инг}}) * 100$, где: $PSR_{\text{соединения}}$ представляет собой соотношение продукт/сумма в присутствии соединения, $PSR_{0\% \text{инг}}$ представляет собой соотношение продукт/сумма в отсутствие соединения и $PSR_{100\% \text{инг}}$ представляет собой соотношение продукт/сумма в отсутствие фермента. Для определения IC_{50} соединения (50%-ингибирования) данные %-инг ($P_{\text{инг}}$ относительно концентрации соединения) подгоняют по 4 параметрической сигмоидальной модели доза-ответ с использованием программного обеспечения XLfit (IDBS).

[300] Результаты этого анализа для определенных соединений представлены в Таблице 2 ниже. В таблице «А» указывает значение IC_{50} менее 0,5 мкМ; «В» - значение IC_{50} от 0,5 до 1,0 мкМ; «С» - значение IC_{50} более 1,0 мкМ и менее или равное 2,0 мкМ; и «D» указывает на значение IC_{50} более 2,0 мкМ. NT = не тестировалось.

Таблица 2

Соединение №	HDAC2 IC_{50} , (мкМ)	HDAC1 IC_{50} , (мкМ)
1	В	А
2	В	А

45	C	B
46	C	C
3	C	B
4	D	D
5	C	C
6	D	D
7	D	D
8	NT	NT
9	D	C
10	NT	NT
11	B	B
12	B	B
13	C	C
14	B	A
15	D	D
16	C	B
17	NT	NT
18	NT	NT
19	C	C
20	NT	NT
21	B	A
47	C	B
48	NT	NT
49	NT	NT
50	NT	NT
51	NT	NT
52	NT	NT
53	NT	NT

54	NT	NT
55	NT	NT
56	NT	NT
57	B	A
58	NT	NT
59	B	A
60	NT	NT
61	B	A
62	NT	NT
63	NT	NT
64	C	A
65	B	A
22	B	B
23	B	C
24	C	B
25	NT	NT
26	B	B
27	A	A
28	NT	NT
29	NT	NT
30	C	C
31	D	D
32	NT	NT
33	B	B
34	B	B
35	B	C
36	A	A
37	B	B

38	A	A
39	NT	NT
40	C	B
66	B	A
67	NT	NT
68	C	A
69	C	A
70	B	A
71	D	B
72	B	A
73	C	B
74	B	A
75	NT	NT
76	B	A
77	C	A
78	D	D
79	C	B
80	C	B
81	B	A
82	B	A
83	B	A
84	1.19	0.346
41	NT	NT
42	C	B
43	D	B
44	D	D
85	NT	NT
86	D	C

87	D	D

Анализ ферментативного ингибирования HDAC2 в лизате клеток SH-SY5Y с экзогенным субстратом

[301] Клетки SH-SY5Y (Sigma) были культивированы в модифицированной основной среде Игла с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки и пен/стреп. За 24 часа до дозирования соединения 20 мкл клеток высевали в белые 384-луночные планшеты с плотностью 1500 клеток/луночка. Соединения серийно разводили в чистом ДМСО, а затем разводили 1: 100 об./об. в среде, не содержащей FBS, и перемешивали. Среду удаляли из клеток на чашках, добавляли разбавленные соединения в бессывороточной среде (1% об./об. конечного ДМСО) и инкубировали при 37 °С в течение пяти часов. Затем добавляли 10 мкл реагента HDAC-Glo2 с 0,1% Triton X-100, планшет перемешивали и давали возможность развиваться при комнатной температуре в течение 100 минут. Затем планшеты считывали с помощью люминометра Spectramax LMax, используя время интегрирования 0,4 с. Кривые доза-ответ были построены с нормализованными данными, где СИ-994 при 100 мкМ был определен как 100% ингибирование, а чистый ДМСО как 0% ингибирования.

[302] Результаты этого анализа для определенных соединений представлены в Таблице 3 ниже. В таблице, “А” указывает на значение IC50 менее чем 0,5 мкМ; “В” представляет собой значение IC50 от 0,5 мкМ до 1,0 мкМ; “С” представляет собой значение IC50 более, чем 1,0 мкМ и менее чем или равное 2,0 мкМ; и “D” указывает на значение IC50 более чем 2,0 мкМ. NT = не тестировалось.

Таблица 3

Соединение	HDAC2 IC50, SH-SY5Y
------------	---------------------

№	клеточный лизат (мкМ)
1	A
2	C
45	B
46	D
3	C
4	C
5	D
6	C
7	C
8	D
9	D
10	D
11	B
12	C
13	C
14	B
15	D

16	B
17	D
18	D
19	B
47	C
48	D
49	D
50	D
51	D
52	D
53	D
54	C
55	D
56	D
57	C
58	C
59	D
60	D

61	C
62	D
63	C
20	D
21	B
22	B
23	B
24	A
25	D
26	C
27	B
28	D
29	D
30	C
31	D
32	C
33	C
34	D

35	B
36	C
64	B
65	B
66	C
67	B
68	B
69	C
70	C
71	B
72	C
73	C
74	C
75	D
76	C
77	D
78	D
79	D

80	C
37	B
38	B
39	D
40	B
41	C
42	A
43	D
44	D
81	D
82	C
83	C
84	D
85	D
86	C
87	C

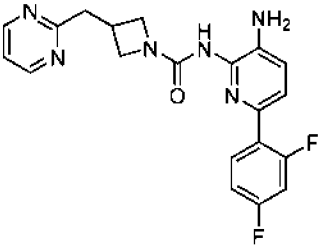
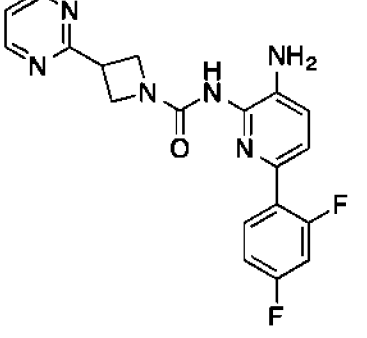
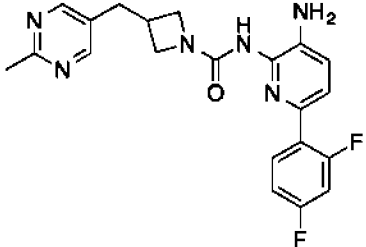
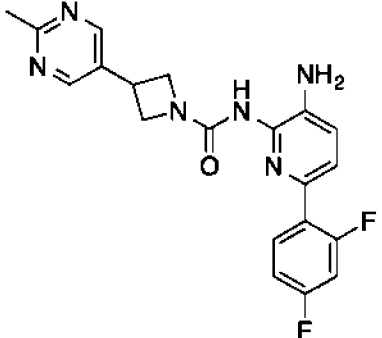
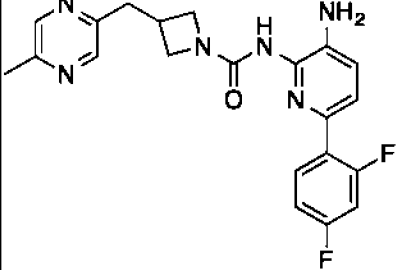
**Сравнение азетидинмочевин, замещенных в положении 3
присоединенными через метиленовую группу гетероароматическими**

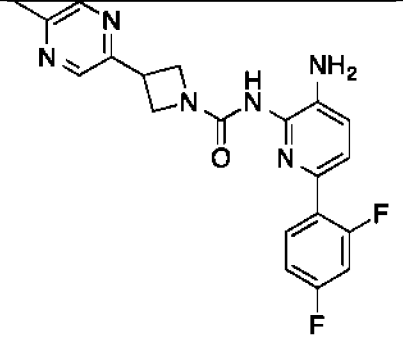
**кольцами и непосредственно присоединенными
гетероароматическими кольцами**

[303] В **Таблице 4** ниже показано сравнение уровней активности между некоторыми соединениями согласно настоящему изобретению и соединениями, не имеющими спейсерной группы между азетидинильным фрагментом и R¹ (то есть переменной «X» в соединениях Формулы I). Как показывают данные, наблюдается снижение эффективности в анализе активности в отношении HDAC2 в лизате клеток HDAC2 SH-SY5Y, а также в анализах рекомбинантной ферментативной активности HDAC2 и HDAC1, когда в соединениях отсутствует метиленовая группа для переменной X. Для примера, Соединение 1 является в 100 раз более эффективным в клеточном анализе SH-SY5Y, в 7 раз более эффективным в рекомбинантном ферментативном анализе HDAC2 и в 10 раз более эффективным в рекомбинантном ферментативном анализе HDAC1 по сравнению с соответствующим соединением **Компаратором А**, которое имеет пиримидиновое кольцо, непосредственно связанное в 3-м положении азетидина. Аналогичная тенденция наблюдается для других совпадающих пар в **Таблице 4**. Соединение 6 с метиленовым линкером более чем в 10 раз более эффективно во всех анализах, чем **Компаратор В**. Соединение 14 с метиленовым линкером более чем в 10 раз эффективно во всех анализах, чем **Компаратор С**.

Таблица 4

№	Структура	HDAC2 IC ₅₀ , SH- SY5Y клеточный лизат (мкМ)	HDAC2 IC ₅₀ , (мкМ)	HDAC1 IC ₅₀ , (мкМ)
---	-----------	--	--------------------------------------	--------------------------------------

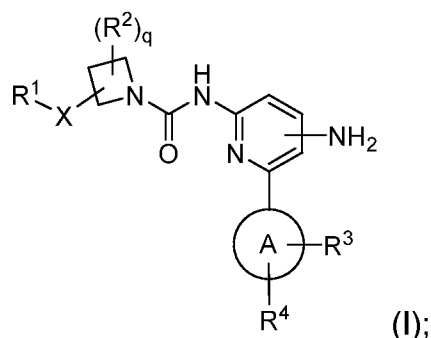
1		0,496	0,70	0,454
Компаратор A		>52	5,29	4,58
6		1,56	2,8	2,26
Компаратор B		30	>30	>30
14		0,687	0,583	0,406

Компаратор С	 <chem>Nc1ccc(cc1Nc2cc(F)cc(F)c2)C(=O)N3CCN(C3)c4ccn[nH]4</chem>	9,7	13,5	13,9
-----------------	--	-----	------	------

[304] Содержание всех ссылок (включая литературные ссылки, выданные патенты, опубликованные патентные заявки и одновременно находящиеся на рассмотрении патентные заявки), цитируемые в настоящей заявке, явным образом включены в данную заявку полностью посредством ссылки. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют значения, обычно известные специалисту в данной области техники.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо А представляет собой тиофенил;

X представляет собой $(CR^aR^b)_t$, O, или NR^5 ;

q представляет собой 0, 1, или 2;

t представляет собой 1, 2, или 3;

R^1 представляет собой фенил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 3 группами, выбранными из R^c ;

R^2 представляет собой гало, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, или OH;

R^3 представляет собой водород или гало;

R^4 представляет собой водород;

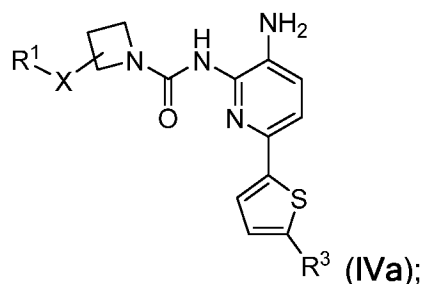
R^5 представляет собой водород, (C_1-C_4) алкил, или (C_1-C_4) алкилO (C_1-C_4) алкил;

R^a и R^b каждый независимо представляет собой водород, (C_1-C_4) алкил, гало (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, или гало; и

R^c представляет собой гало, (C_1-C_4) алкил, гало (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, гало (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкилO (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкилNH (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкилN (C_1-C_4) алкил) $_2$, $-(C_1-C_4)$ алкилгетероарил, или $-(C_1-C_4)$ алкилгетероциклил, где указанные гетероарил и гетероциклил каждый необязательно и независимо замещен от 1 до 3 группами, выбранными из (C_1-C_4) алкил, гало (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, и гало.

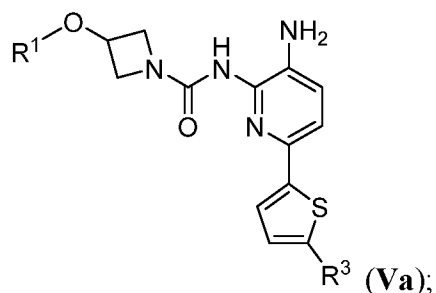
2. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение Формулы

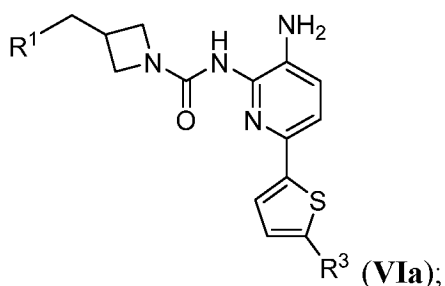
IVa:



или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Соединение по п.1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R³ представляет собой фторо или водород.
4. Соединение по любому из пп.1 - 3, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R³ представляет собой фторо.
5. Соединение по любому из пп.1 - 4, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что X представляет собой (CR^aR^b)_t.
6. Соединение по любому из пп.1 - 5, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^a представляет собой водород, (C₁-C₄)алкил, или гало; и R^b представляет собой водород или гало.
7. Соединение по любому из пп.1 - 6, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^a представляет собой водород, метил, или фторо; и R^b представляет собой водород или фторо.
8. Соединение по любому из пп. 1 - 7, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что t равно 1 или 2.
9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение Формул **Va** или **VIa**:





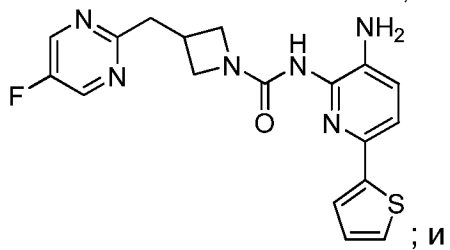
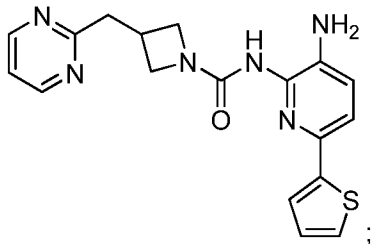
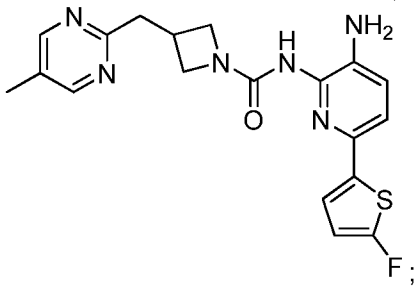
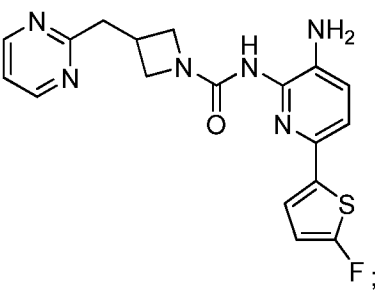
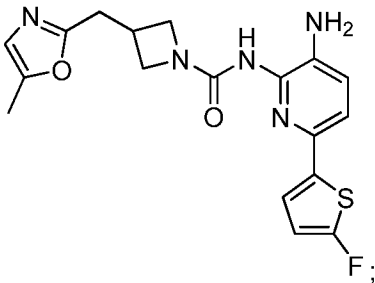
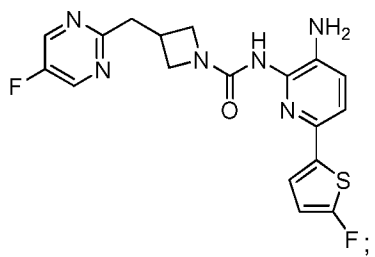
или его фармацевтически приемлемую соль.

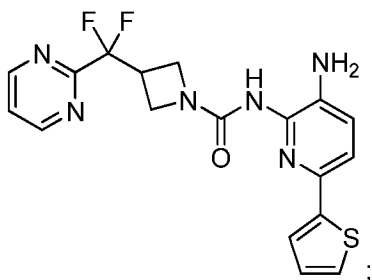
10. Соединение по любому из пп. 1 - 9, отличающееся тем, что R^1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный от 1 до 2 групп, выбранных из R^c .

11. Соединение по любому из пп. 1 - 10, отличающееся тем, что R^1 представляет собой пиримидинил, пиридинил, имидазопиридинил, пиазинил, пиазолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил или тиadiaзолил каждый из которых необязательно замещен от 1 до 2 групп, выбранных из R^c .

12. Соединение по любому из пп. 1 - 11, отличающееся тем, что R^c представляет собой гало, гало(C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкил, или (C_1 - C_4)алкилО(C_1 - C_4)алкил.

13. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что выбрано из:





или их фармацевтически приемлемых солей.

14. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 13, или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Способ лечения патологического состояния у субъекта, выбранного из: неврологического расстройства, расстройства или нарушения памяти или когнитивной функции, расстройства прекращения обучения, грибкового заболевания или инфекции, воспалительного заболевания, гематологического заболевания, психических расстройств и неопластических заболеваний, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения в по любому из пп. 1 - 13, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п. 14.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 126913-00620	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2019/041587	International filing date (<i>day/month/year</i>) 12 July 2019 (12-07-2019)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 13 July 2018 (13-07-2018)
Applicant RODIN THERAPEUTICS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
- a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
- the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant
- the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
 - as suggested by the applicant
 - as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 - as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/041587

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/041587

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 C07D413/14 C07D409/14 C07D417/14 C07D471/04
A61P25/28 A61K31/506

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017/007756 A1 (RODIN THERAPEUTICS INC [US]) 12 January 2017 (2017-01-12) Abstract; claims 1, 22-33; page 15 et sequence, example numbers 146, 156, 170. -----	1-30
Y	US 2016/347761 A1 (HOLSON EDWARD [US] ET AL) 1 December 2016 (2016-12-01) Title; abstract; claim 1: Rx = (CH ₂) _z -aromatic ring, (CH ₂) _z -heterocyclic ring, z = 0, 1, 2, 3; claim 11, page 160, last entry: compound 209. -----	1-30

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 August 2019

Date of mailing of the international search report

04/09/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/041587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017007756 A1	12-01-2017	EP 3319959 A1	16-05-2018
		JP 2018525432 A	06-09-2018
		US 2018194769 A1	12-07-2018
		WO 2017007756 A1	12-01-2017

US 2016347761 A1	01-12-2016	CA 2834548 A1	01-11-2012
		EP 2701699 A1	05-03-2014
		EP 2712655 A1	02-04-2014
		JP 6240063 B2	29-11-2017
		JP 2014523857 A	18-09-2014
		JP 2018070614 A	10-05-2018
		US 2014080800 A1	20-03-2014
		US 2014080802 A1	20-03-2014
		US 2016251351 A1	01-09-2016
		US 2016347761 A1	01-12-2016
		US 2018099977 A1	12-04-2018
		WO 2012149540 A1	01-11-2012

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-30

relating to compounds (I).

1.1. claims: 23(completely); 1-22, 24-30(partially)

relating to compounds (I) wherein A is phenyl.

1.2. claims: 1-22, 24-30(all partially)

relating to compounds (I) wherein A is thienyl.
