(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202391877 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.30

(22) Дата подачи заявки
2021.12.23

(51) Int. Cl. ***C07D 487/10*** (2006.01)
C07D 487/20 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/527 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПИРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА KRAS-G12C

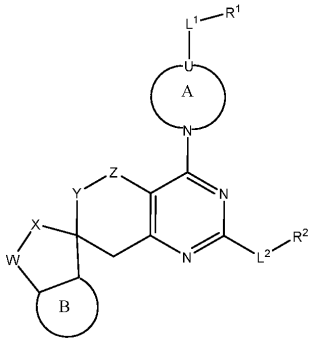
(31) **202011556213.4; 202110619679.2**
(32) **2020.12.25; 2021.06.03**
(33) **CN**
(86) **PCT/CN2021/140991**
(87) **WO 2022/135546 2022.06.30**

(71) Заявитель:
ШАНХАЙ ЕУРЕГЕН БИОФАРМА КО., ЛТД.; ШАНХАЙ ЮЛИ БИОФАРМА КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Чэнь Сюйсин, Ли Цзин, Чэнь Яньхун, Чжао Чжао (CN)

(74) Представитель:
Котлов Д.В., Яшмолкина М.Л. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к спироциклическому соединению, представленному формулой (I), в качестве ингибитора KRAS-G12C, которое может быть использовано для получения лекарственного средства для лечения опухолей, опосредованных KRAS G12C.



202391877 A1

202391877 A1

Спироциклическое соединение в качестве ингибитора KRAS-G12C

Область техники

Изобретение относится к области фармацевтической химии. В частности, настоящее изобретение относится к классу спироциклических соединений, которые могут быть использованы в качестве ингибиторов KRAS-G12C для получения лекарственных средств для лечения опухолей, опосредованных KRAS G12C.

Уровень техники

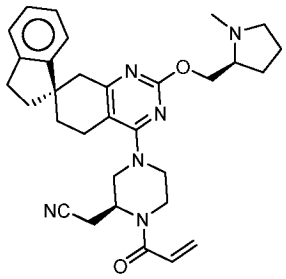
Гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Кирстен 2 («KRAS») представляет собой фермент ГТФазу и является представителем семейства онкогенов RAS. KRAS действует как молекулярный переключатель циклов между неактивным (связывающим гуанозиндифосфат (ГДФ)) и активным (связывающим ГТФ) состояниями для передачи предшествующих клеточных сигналов, полученных от различных тирозинкиназ, последующим эффекторам для регулирования различных процессов, включая пролиферацию клеток (Current Opin Pharmcol. 2013(13): 394-401).

KRAS является одним из наиболее часто мутирующих онкогенов при злокачественных новообразованиях. Около 22 % онкологических больных имеют мутации KRAS, особенно при раке поджелудочной железы (68 %), холангиокарциноме (27 %) и раке легких (17 %). При этом частота встречаемости KRAS G12C при немелкоклеточном раке легкого, колоректальном раке и раке поджелудочной железы составляет 48 %, 10 % и 1 % соответственно. Отсутствие идеальных участков для связывания малых молекул с белками KRAS и высокое сродство белка KRAS к широко представленному ГТФ затрудняют разработку специфических низкомолекулярных лекарственных средств. Среди различных известных мутаций KRAS мутация KRAS G12C считается наиболее значимой мишенью для лекарственных средств. Несколько ковалентных ингибиторов, нацеленных на KRAS G12C, в настоящее время находятся в клинических испытаниях, такие как AMG 510 компании «Амджен» (Amgen) и MRTX849 производства компании «Мирати Терапьютикс» (Mirati Therapeutics). Все эти соединения ковалентно связываются с KRAS G12C в остатке цистеина 12, удерживая KRAS G12C в неактивном состоянии связывания ГДФ и ингибируя KRAS-зависимую передачу сигнала.

После более чем тридцати лет исследований разработка ингибиторов KRAS достигла определенного прогресса, но до сих пор нет ингибитора KRAS, который продемонстрировал бы достаточную безопасность и эффективность для получения одобрения регулирующих органов. Поэтому фармацевтическим компаниям необходимо прилагать постоянные усилия по разработке новых ингибиторов KRAS для лечения различных заболеваний, таких как рак.

WO2020/236940 раскрывает соединение 819, аффинность связывания между соединением 819 и KRAS G12C была предсказана с использованием программного обеспечения, основанного на двух способах: MMGBSA и CovDock, но не предоставляет

способа синтеза, результатов установления характеристик или каких-либо результатов биологических испытаний соединения.



819

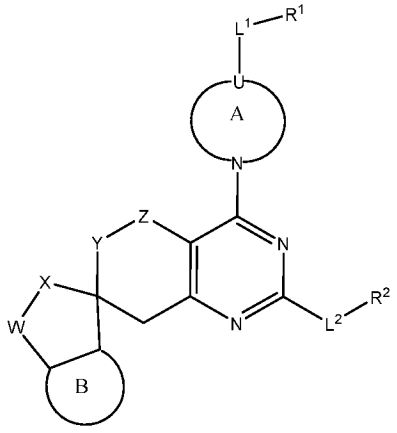
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является получение класса спироциклических соединений или их фармацевтически приемлемых солей.

Другой целью настоящего изобретения является получение фармацевтической композиции, содержащей спироциклические соединения или их фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительной целью настоящего изобретения является обеспечение применения спироциклических соединений или их фармацевтически приемлемых солей или композиций, содержащих спироциклические соединения или их фармацевтически приемлемые соли, в получении противоопухолевых лекарственных средств.

В первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, цис-транс-изомеры, сольваты, полиморфы, дейтерированные соединения или их комбинации,



I

где,

A представляет собой 4–12-членное насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо, конденсированное кольцо, мостиковое кольцо или спиро-кольцо, где насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо, конденсированное кольцо, мостиковое кольцо или спиро-кольцо необязательно замещено одним или более R^3;

каждый R^3 независимо представляет собой оксо, C_{1-3} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, циано, $-C(O)OR^4$, $-CON(R^4)_2$ или $-N(R^4)_2$, где C_{1-3} алкил необязательно замещен

циано, галогеном, -OR^4 или -$N(R^4)_2$;

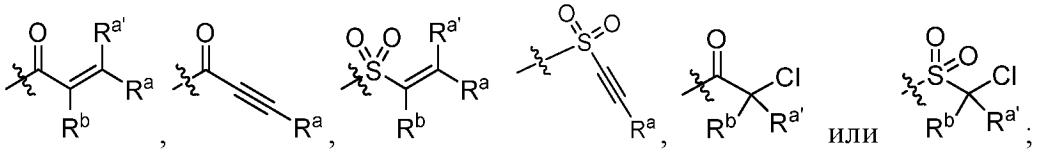
каждый R^4 независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

U представляет собой N или CH;

L^1 отсутствует или представляет собой NR^N, и если U представляет собой N, L^1 отсутствует, а если U представляет собой CH, L^1 представляет собой NR^N;

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

R^1 представляет собой



;

где,

R^a представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный C_{1-3} алкил, -$N(R^5)_2$, необязательно замещенный 4–6-членный насыщенный гетероциклил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио или ацетил, где заместители для необязательно замещенного радикала, обозначенного R^a, выбирают из группы, состоящей из: метила, этила, -$N(R^5)_2$, галогена, C_{1-3} алкокси и 4–6-членного насыщенного гетероциклила;

каждый R^5 независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

$R^{a'}$ и R^b независимо представляют собой водород, галоген или C_{1-3} алкил;

L^2 отсутствует, представляет собой -O-, -S-, -NR^6-, -SO-, -SO_2- или -CO-, где R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^2 представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-4} алкил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный карбоциклил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный карбоциклил, конденсированный 6–10-членный арил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный карбоциклил, конденсированный 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный гетероциклил, конденсированный 6–10-членный арил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный гетероциклил, конденсированный 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 6–10-членный арил или необязательно замещенный 5–10-членный гетероарил; где заместители для необязательно замещенного радикала, обозначенного R^2, выбирают из группы, состоящей из: дейтерия, галогена, гидрокси, циано, оксо, C_{1-3} алкокси, -NR^cR^d, -CO_2R^7, -$CONR^eR^f$, C_{1-4} алкилсульфоксида, C_{1-4} алкилсульфонила, -$SO_2NR^gR^h$, необязательно замещенного 3–8-членного насыщенного или ненасыщенного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного насыщенного и ненасыщенного гетероциклила;

R^c и R^d каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^c и R^d вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^e и R^f каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3-8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^e и R^f вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^g и R^h каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^g и R^h вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^7 представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алкил;

W представляет собой $-(CR^8R^9)-$, $-NR^{10}-$, O или S, где R^8, R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или C_{1-3} алкил;

X представляет собой $-(CR^{11}R^{12})_m-$ или -(C=O)-, где каждый R^{11} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил, а каждый R^{12} независимо представляет собой водород или C1-C3 алкил;

m = 1, 2 или 3;

B представляет собой 6–10-членный арил или 5–8-членный гетероарил, где 6–10-членный арил или 5–8-членный гетероарил является незамещенным или необязательно замещенным одним или более R^{13};

каждый R^{13} независимо представляет собой галоген, гидрокси, амино, C_{1-3} алкиламино, (C_{1-3} алкил)$_2$ амино, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} карбоциклил, C_{1-3} алкокси или C_{1-3} галогеналкокси;

Y представляет собой $-NR^{14}-$, где R^{14} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{3-6} карбоциклил;

Z представляет собой $-(CR^{15}R^{16})-$, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой водород или C_{1-3} алкил.

В предпочтительном варианте реализации R^2 представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-4} алкил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный карбоциклил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный гетероциклил, конденсированный 6–10-членный арил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный гетероциклил, конденсированный 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 6–10-членный арил или необязательно замещенный 5–10-членный гетероарил, где заместители для необязательно замещенного радикала, обозначенного R^2, выбирают из: дейтерия, галогена, гидроксила, циано, оксо, C_{1-3} алкокси, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^7$, $-CONR^eR^f$, C_{1-4} алкилсульфоксида, C_{1-4} алкилсульфонила, $-SO_2NR^gR^h$, необязательно замещенного 3–8-членного или ненасыщенного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного или ненасыщенного гетероциклила;

R^c и R^d каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^c и R^d вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^e и R^f каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3-8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^e и R^f вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^g и R^h каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^g и R^h вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^7 представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алкил;

предпочтительно L^2 отсутствует, представляет собой -O-, -S- или $-NR^6-$, где R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

предпочтительно, R^a представляет собой водород, фтор, необязательно замещенный C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 4–6-членный насыщенный гетероциклил или ацетил;

где заместители для необязательно замещенного радикала, обозначенного R^a, выбирают из группы, состоящей из метила, этила, $-N(R^5)_2$, галогена, C_{1-3} алкокси и 4–6-членного насыщенного гетероциклила;

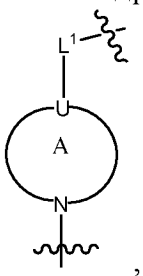
каждый R^5 независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

предпочтительно, $R^{a'}$ и R^b независимо представляют собой водород, фтор или C_{1-3} алкил;

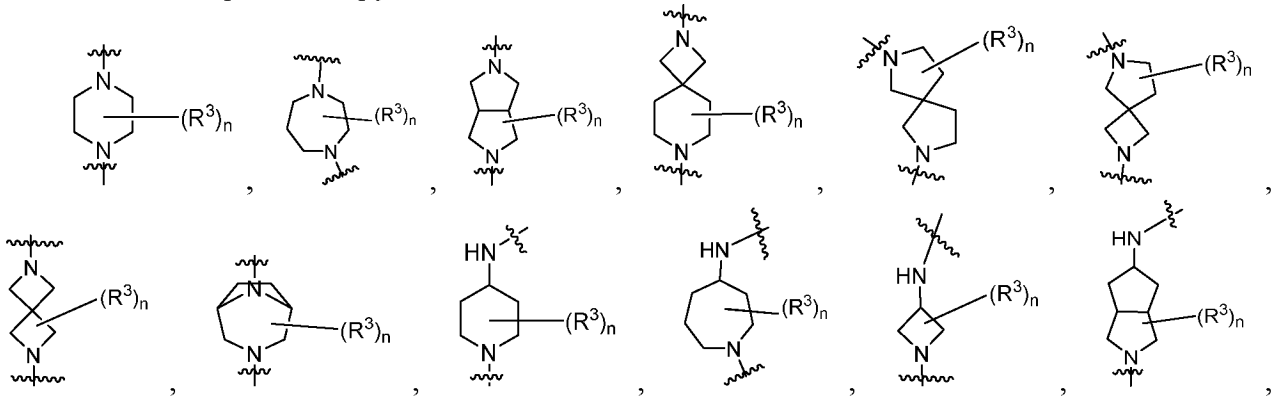
предпочтительно, W представляет собой $-(CR^8R^9)-$ или $-NR^{10}-$, где R^8, R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или C_{1-3} алкил;

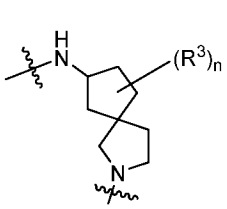
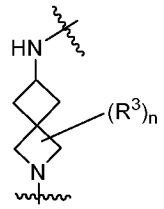
предпочтительно X представляет собой $-(CR^{11}R^{12})_m-$; где каждый R^{11} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил, а каждый R^{12} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил; m равен 1, 2 или 3; более предпочтительно m равен 1 или 2.

В другом предпочтительном варианте реализации фрагмент, представленный



, выбирают из группы, состоящей из:

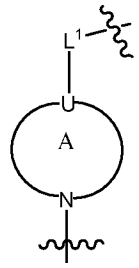


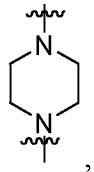
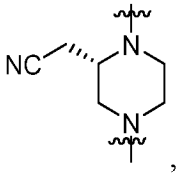
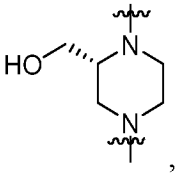
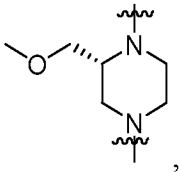
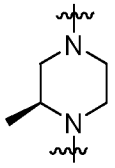
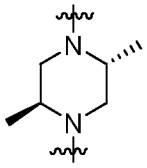

и

;

n представляет собой количество R^3, и n равно 0, 1, 2 или 3;

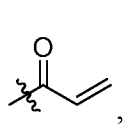
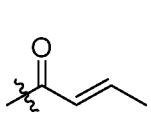
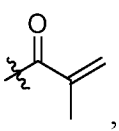
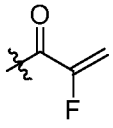
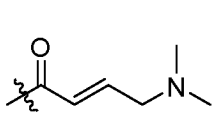
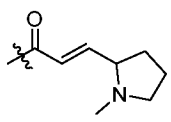
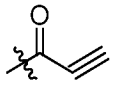
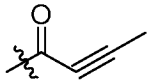
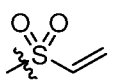
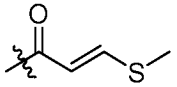
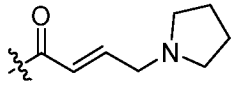
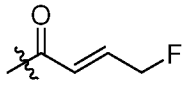
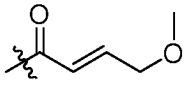
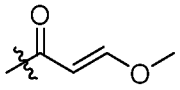
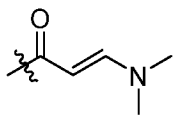
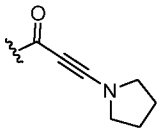
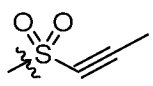
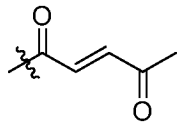
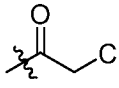
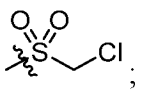
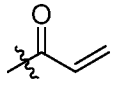
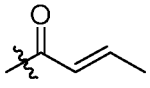
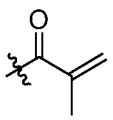
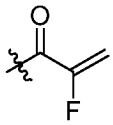
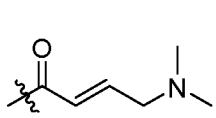
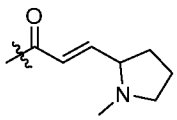
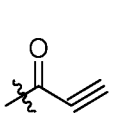
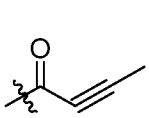
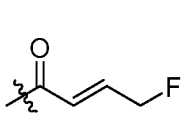
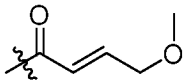
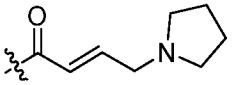
каждый R^3 независимо представляет собой оксо, C_{1-3} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, циано, $-C(O)OR^4$, $-CON(R^4)_2$ или $-N(R^4)_2$, где C_{1-3} алкил может быть необязательно замещен циано, галогеном, $-OR^4$ или $-N(R^4)_2$;

каждый R^4 независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

предпочтительно, фрагмент, представленный  , выбирают из группы, состоящей из:


,

,

,

,

и

.

В другом предпочтительном варианте реализации R^1 представляет собой


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

; предпочтительно R^1 представляет собой

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

.

В другом предпочтительном варианте реализации R^2 представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 6–10-членный арил или необязательно замещенный 5–10-членный гетероарил; где заместители для необязательно замещенного радикала, обозначенного R^2, выбирают из: галогена, гидрокси, циано, оксо, C_{1-3} алкокси, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^7$, $-CONR^eR^f$, C_{1-4} алкилсульфоксида,

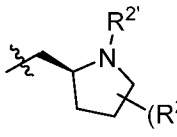
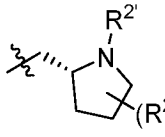
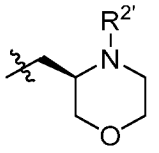
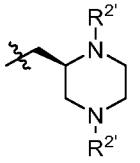
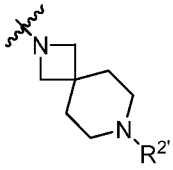
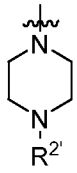
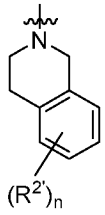
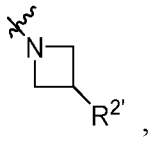
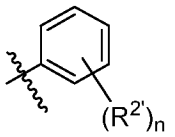
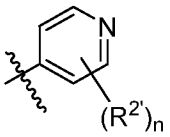
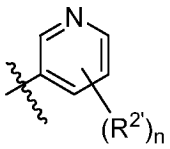
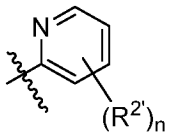
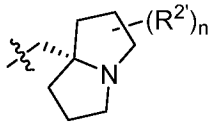
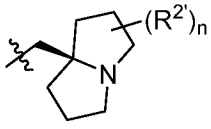
C_{1-4} алкилсульфонила, $-SO_2NR^gR^h$, необязательно замещенного 3–8-членного насыщенного или ненасыщенного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного насыщенного или ненасыщенного гетероциклила;

R^c и R^d каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^c и R^d вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^e и R^f каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3-8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^e и R^f вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^g и R^h каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^g и R^h вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^7 представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алкил.

Предпочтительно R^2 представляет собой  ,  ,  ,  ,  , ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  ; где n представляет собой количество $R^{2'}$ и выбрано из значений 0, 1, 2 и 3; каждый $R^{2'}$ независимо представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, гидрокси, циано, оксо, C_{1-3} алкокси, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^7$, $-CONR^eR^f$, C_{1-4} алкилсульфоксид, C_{1-4} алкилсульфонил, $-SO_2NR^gR^h$, необязательно замещенный 3–8-членный насыщенный или ненасыщенный карбоциклил и необязательно замещенный 4–8-членный насыщенный или ненасыщенный гетероциклил;

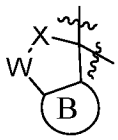
R^c и R^d каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^c и R^d вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^e и R^f каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3-8-членного карбоциклила и необязательно

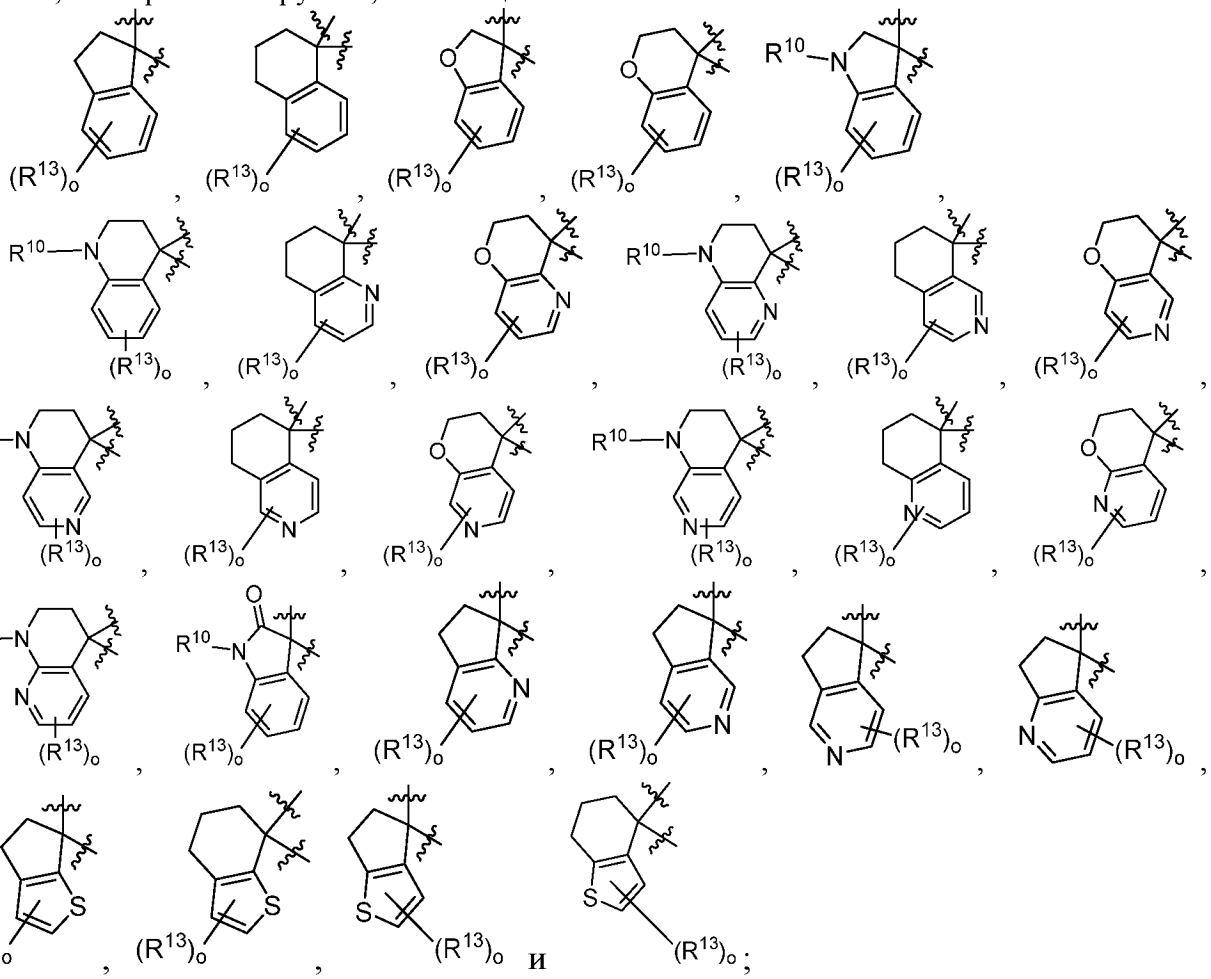
замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^e и R^f вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^g и R^h каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^g и R^h вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^7 представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алкил.

В другом предпочтительном варианте реализации спирокольцо, представленное 

, выбирают из группы, состоящей из:

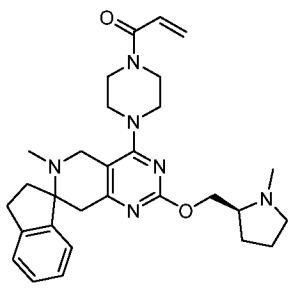
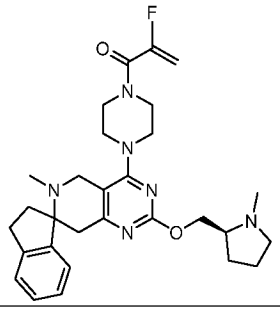
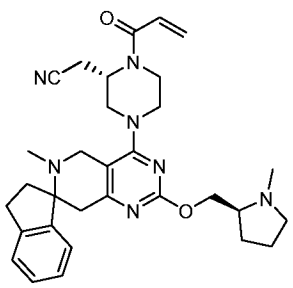
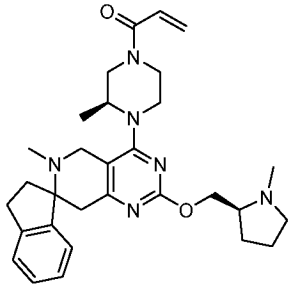
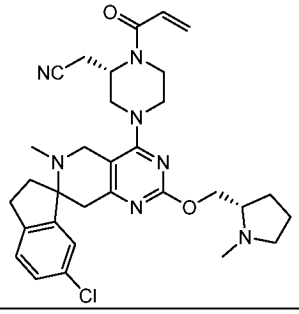
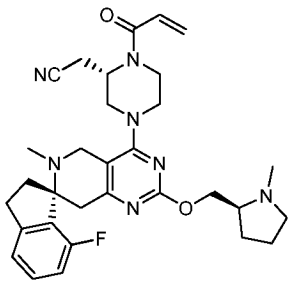
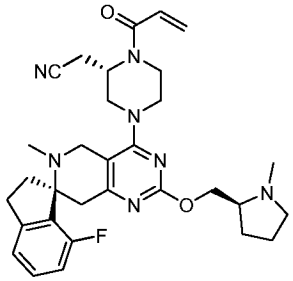
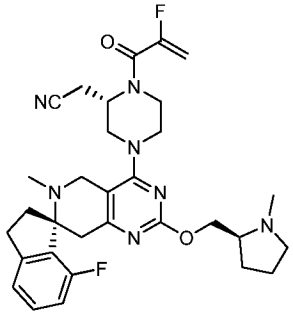
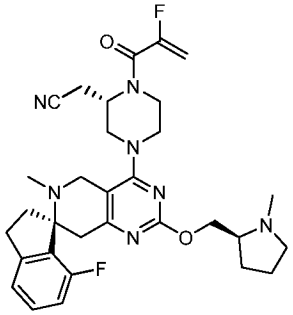
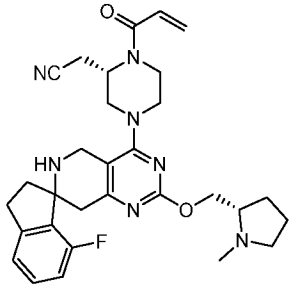
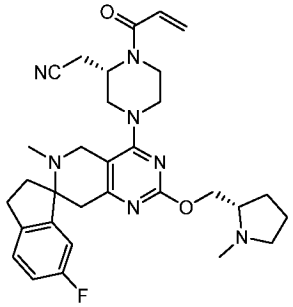
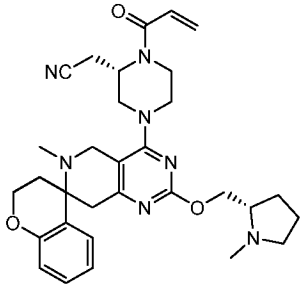
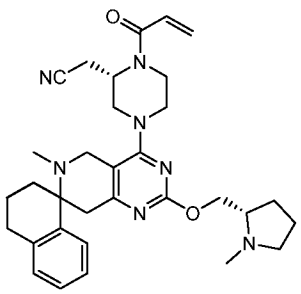
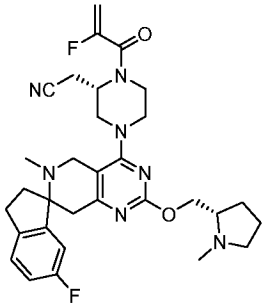
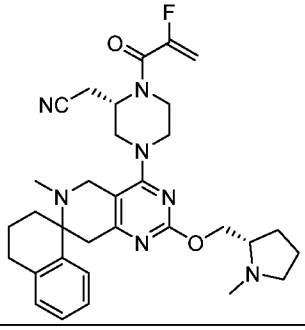
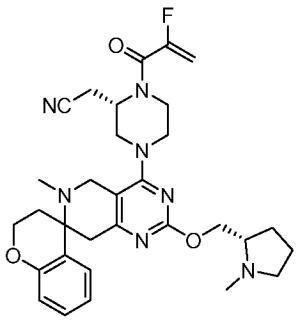
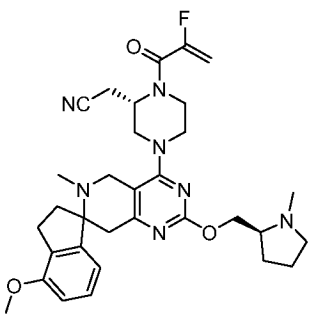
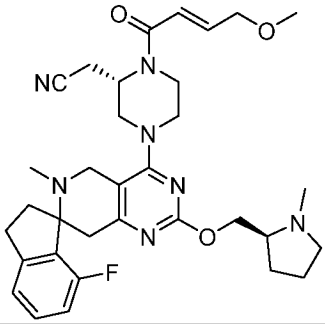


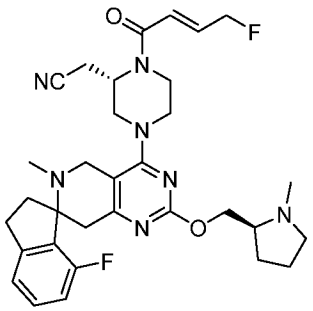
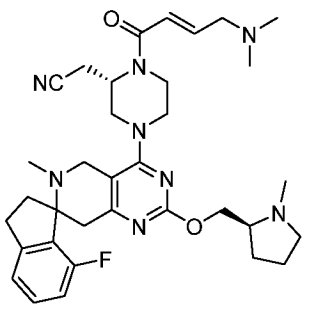
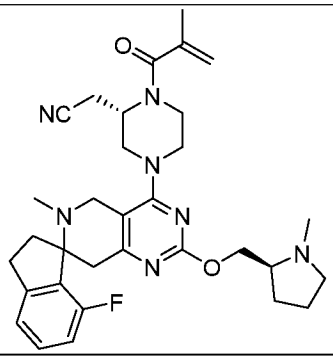
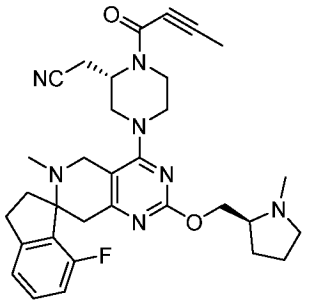
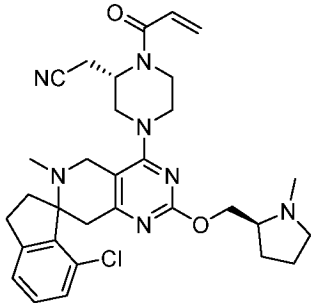
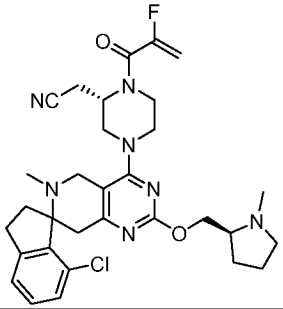
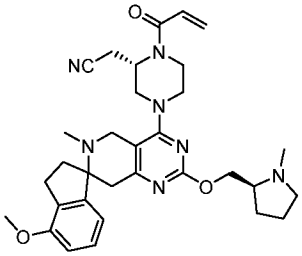
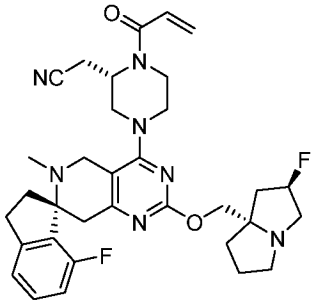
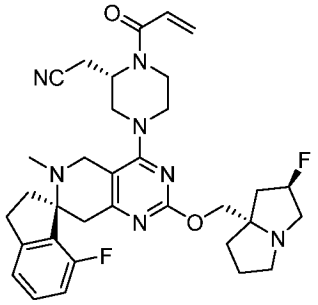
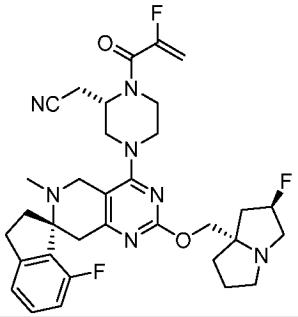
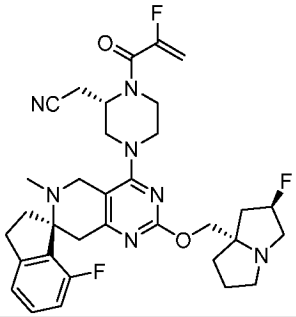
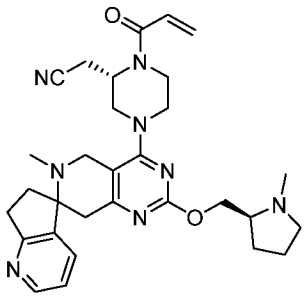
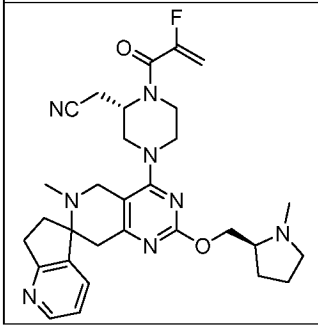
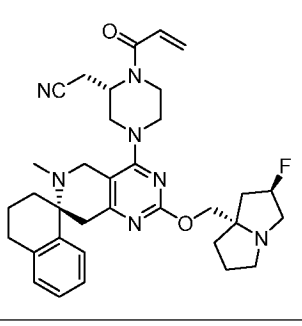
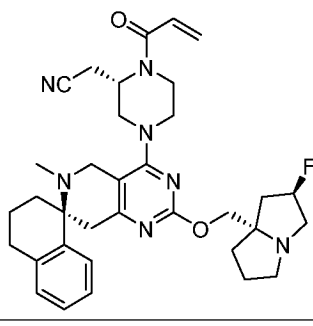
где R^{10} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

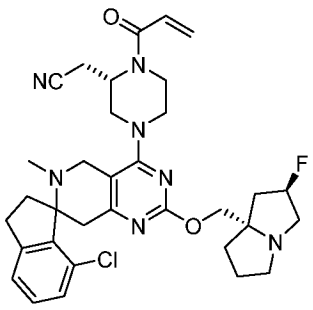
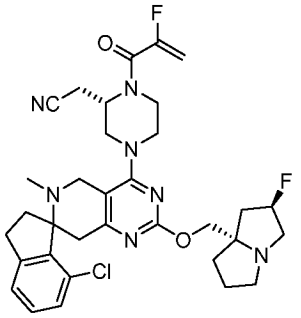
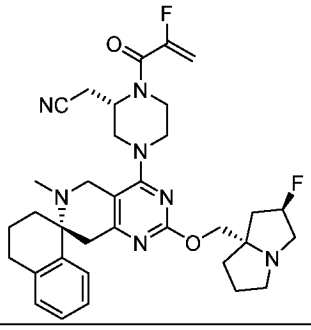
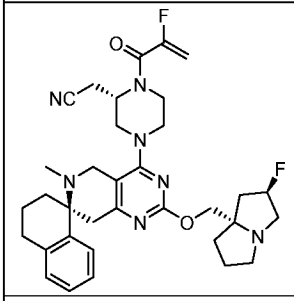
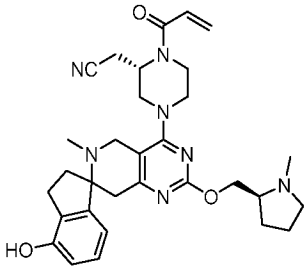
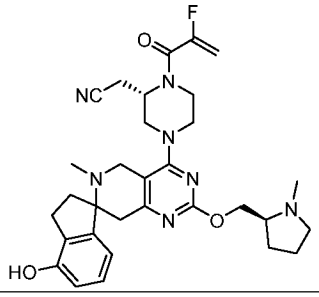
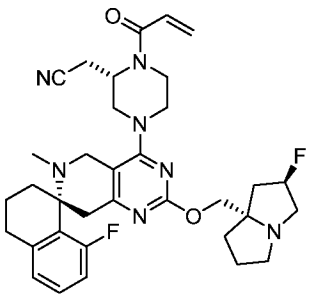
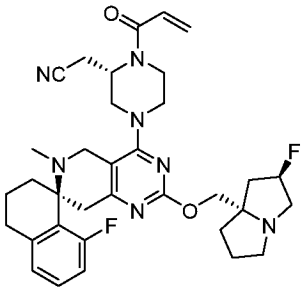
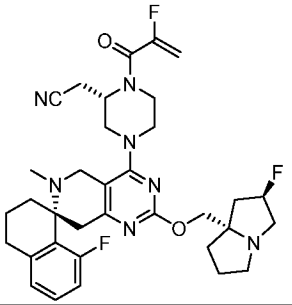
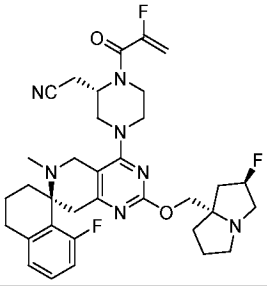
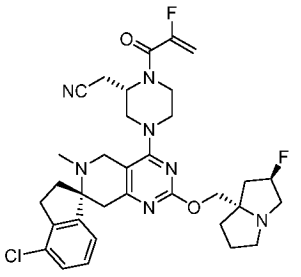
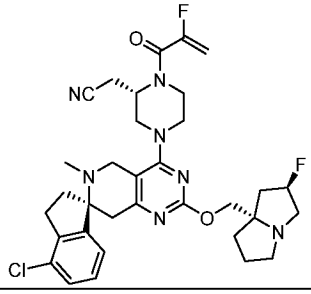
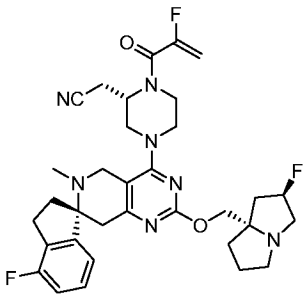
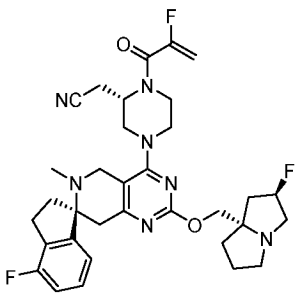
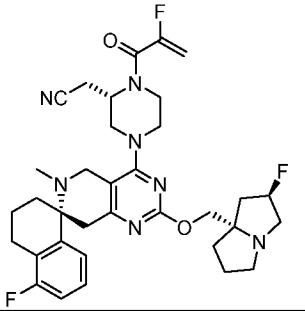
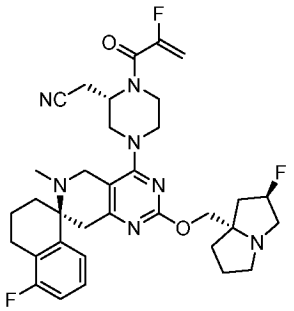
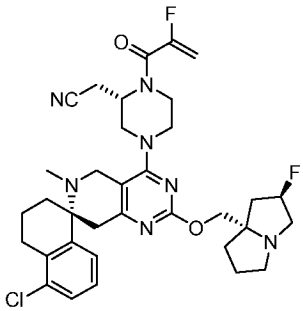
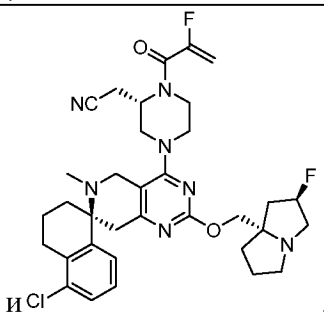
o представляет собой количество R^{13}, и o равно 0, 1, 2 или 3; и

каждый R^{13} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} карбоциклил, C_{1-3} алкокси или C_{1-3} галогеналкокси.

В другом предпочтительном варианте реализации соединение выбирают из группы, состоящей из:

Соединение по настоящему изобретению может быть получено в соответствии со способами синтеза, описанными в примерах, или способами, аналогичными им.

Во втором аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

(1) терапевтически эффективное количество одного или более соединений по настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров, диастереомеров, таутомеров, цис-транс-изомеров, сольватов, полиморфов и дейтератов в качестве действующего вещества; и

(2) необязательно, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Кроме того, фармацевтическая композиция может дополнительно включать другие фармацевтически приемлемые терапевтические средства или применяться в комбинации с другими фармацевтически приемлемыми терапевтическими средстваами, особенно с другими противоопухолевыми лекарственными средствами. Терапевтические средства включают, помимо прочих: противоопухолевые лекарственные средства, которые влияют на химическую структуру ДНК, такие как цисплатин; противоопухолевые лекарственные средства, которые влияют на синтез нуклеиновых кислот, такие как метотрексат (MTX), 5-фторурацил (5FU) и др.; противоопухолевые лекарственные средства, которые влияют на транскрипцию нуклеиновых кислот, такие как адриамицин, эпирубицин, аклациномицин, митрамицин и др.; противоопухолевые лекарственные средства, которые влияют на синтез тубулина, такие как паклитаксел, винорелбин; ингибиторы ароматазы, такие как аминоглутетимид, лентарон, летрозол, анастрозол и др.; ингибиторы клеточных сигнальных путей, такие как ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста гефитиниб (Гефитиниб), эрлотиниб (Эрлотиниб), лапатиниб (Лапатиниб) и др.; ингибиторы митоген-активируемой внеклеточной сигнально-регулируемой киназы (MEK), такие как траметибин (Траметиниб), кобиметиниб (Кобиметиниб) и др.; ингибиторы циклин-зависимой киназы 4/6 (CDK4/6), такие как палбоциклиб и др.; ингибитор гомологичной тирозинфосфатазы Src (SHP2); ингибитор SOS1; ингибиторы рецептора запрограммированной смерти-1/лиганда запрограммированной смерти-1 (PD-1/PD-L1), такие как ниволумаб (Ниволумаб), пембролизумаб (Пембролизумаб) и др.

В третьем аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению, как описано выше, или его фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров, диастереомеров, таутомеров, цис-транс-изомеров, сольватов, полиморфов, дейтератов или его фармацевтической композиции для получения лекарственных средств для предупреждения или лечения злокачественных новообразований, опосредованных мутацией KRAS G12C. В предпочтительном варианте реализации злокачественное новообразование, опосредованное KRAS G12C, выбирают из группы, состоящей из: рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), рака поджелудочной железы, колоректального рака, лейкоза, саркомы Юинга, рака молочной железы, рака предстательной железы, Т-клеточной лимфомы, В-клеточной лимфомы, злокачественной рабдомиомы, синовиальной саркомы,

эндометриомы, рака желудка, рака печени, рака почки, меланомы, рака яичников, глиомы головного мозга, холангиокарциномы, карциномы носоглотки, рака шейки матки, рака головы и шеи, рака пищевода, рака щитовидной железы и рака мочевого пузыря. В другом предпочтительном варианте реализации злокачественное новообразование, опосредованное KRAS G12C, выбирают из немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы и колоректального рака.

Следует понимать, что в рамках настоящего изобретения каждый из вышеуказанных технических признаков настоящего изобретения и каждый из технических признаков, конкретно описанных ниже (например, примеры), могут быть объединены друг с другом для создания нового или предпочтительного технического решения. Из-за ограничений по объему документа это больше не повторяется.

ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1 показаны результаты оценки эффективности исследуемых веществ *in vivo* на модели самки бестимусной мыши BALB/c с подкожно трансплантированными опухолями NCI-H358.

На фиг. 2 показаны результаты оценки эффективности исследуемых веществ *in vivo* на модели внутричерепной инокуляции NCI-H1373-luc у бестимусной мыши BALB/c.

Описание терминов

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистами в данной области техники.

В данном контексте термин «содержать» или «включать в себя (содержать)» может быть открытым, полузакрытым и закрытым. Другими словами, указанный термин также включает «состоящий по существу из» или «состоящий из».

Определение групп

Определения для стандартных химических терминов можно найти в литературе, включая Carey and Sundberg «ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED». Vols.A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Если не указано иное, используются общепринятые методы в данной области техники, такие как масс-спектрометрия, ЯМР, ИК-спектрофотометрия и спектрофотометрия в УФ и видимой области спектра, а также фармакологические методы. Если специально не указано иное, термины, используемые в данном документе в соответствующих описаниях аналитической химии, органической синтетической химии и фармацевтической и медицинской химии, известны в данной области техники. Стандартные методы могут быть использованы при химическом синтезе, химическом анализе, фармацевтическом приготовлении, составлении и доставке, а также лечении пациентов. Например, реакцию и очистку можно проводить с использованием инструкций производителя по применению набора или способом, хорошо известным в данной области техники или описанным в настоящем документе. Вышеупомянутые методы и способы обычно могут быть реализованы в соответствии с

общепринятыми способами, хорошо известными в данной области техники, или как описано в различных общих и более специальных документах, цитируемых и обсуждаемых в данном описании изобретения. В настоящем описании изобретения их группы и заместители могут быть выбраны специалистами в данной области техники для получения стабильных структурных фрагментов и соединений.

Когда заместитель описан обычной формулой, написанной слева направо, заместитель также включает химически эквивалентный заместитель, полученный при написании формулы справа налево. Например, $-CH_2O-$ эквивалентно $-OCH_2-$.

Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены только для организации статьи и не должны толковаться как ограничения описанного предмета изобретения. Все документы или часть документов, цитируемых в настоящей заявке, включая, помимо прочего, патенты, заявки на патенты, статьи, книги, руководства и прочие публикации, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Некоторым химическим группам, определенным в настоящем документе, предшествует упрощенный символ для указания общего количества атомов углерода, присутствующих в этой группе. Например, C_{1-6} алкил обозначает алкильную группу, как определено ниже, имеющую от 1 до 6 атомов углерода. Общее количество атомов углерода в упрощенном символе не включает атомы углерода, которые могут присутствовать в заместителе группы.

В дополнение к вышесказанному, следующие термины, используемые в настоящем описании изобретения и формуле изобретения, имеют изложенные ниже значения, если не указано иное.

В данном контексте термин «галоген» относится к фтору, хлору, брому или йоду.

«Гидрокси» обозначает группу -OH.

«Гидроксиалкил» обозначает алкильную группу, как определено ниже, замещенную гидрокси (-OH) группой.

«Карбонил» обозначает группу -C(= O)-.

«Нитро» обозначает $-NO_2$.

«Циано» обозначает -CN.

«Амино» обозначает $-NH_2$.

«Замещенный амино» обозначает аминогруппу, замещенную одним или двумя заместителями, как определено ниже: алкилом, алкилкарбонилом, арилалкилом, гетероарилалкильной группой, например, моноалкиламино, диалкиламино, алкиламидо, арилалкиламино, гетероарилалкиламино.

«Карбоксил» обозначает -COOH.

В данном контексте термин «алкил» как группа или часть другой группы (например, в случае галогензамещенного алкила и др.) обозначает полностью насыщенную прямую или разветвленную углеводородную группу, состоящую только из атомов углерода и водорода, имеющую, например, от 1 до 12 (предпочтительно от 1 до 8, более предпочтительно от 1 до 6) атомов углерода и связанную с остальной частью молекулы одинарной связью, например, включая, помимо прочего, метил, этил, н-пропил,

изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, октил, нонил и децил и т. п. Для целей настоящего изобретения термин «алкил» предпочтительно обозначает алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода.

В данном контексте термин «алкенил» как группа или часть другой группы обозначает прямую или разветвленную углеводородную группу, состоящую только из атомов углерода и водорода и содержащую по меньшей мере одну двойную связь, имеющую, например, от 2 до 14 (предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6) атомов углерода, связанную с остальной частью молекулы одинарной связью, например, помимо прочего, винил, пропенил, аллильную группу, бут-1-енил, бут-2-енил, пент-1-енил, пент-1,4-диенил и т. п.

В качестве группы или части другой группы термин «алкинил» обозначает прямую или разветвленную углеводородную группу, состоящую только из атомов углерода и водорода, содержащую по меньшей мере один C≡C, содержащую, например, от 2 до 14 (предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6) атомов углерода и связанную с остальной частью молекулы одинарной связью, например, помимо прочего, этинил, 1-пропинил, 1-бутинил, гептинил, октинил и т. п.

В данном контексте в качестве группы или части другой группы термин «карбоциклил (карбоциклическая группа, карбоцикл)» обозначает стабильную неароматическую моноциклическую или полициклическую углеводородную группу, состоящую только из атомов углерода и водорода, которая может включать конденсированную кольцевую систему, мостиковую кольцевую систему или спирокольцевую систему, имеющую от 3 до 15 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 10 атомов углерода, более предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода, и она является насыщенной или ненасыщенной и может быть присоединена к остальной части молекулы с помощью одинарной связи через любой подходящий атом углерода. Если в описании конкретно не указано иное, атом углерода в карбоциклиле может быть необязательно окислен. Примеры карбоциклической группы включают, помимо прочего, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, адамантил, 2,3-дигидроинденил, октагидро-4, 7-метилен-1H-инденил, 1,2, 3,4-тетрагидронафтил, 5,6,7,8-тетрагидронафтил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, 1H-инденил, 8,9-дигидро-7H-бензоциклогептен-6-ил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензоциклогектенил, 5,6,7,8,9,10-гексагидро-бензоциклогектенил, флуоренил, бицикло[2.2.1]гептил, 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октенил, бицикло[3.2.1]октенил и октагидро-2,5-метилен-циклопентадиенил и др.

В данном контексте в качестве группы или части другой группы термин «гетероциклил (гетероцикл)» обозначает стабильную 3–20-членную неароматическую циклическую группу, состоящую из 2–14 атомов углерода и 1–6 гетероатомов, выбранных из азота, фосфора, кислорода и серы. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклил может представлять собой моноциклическую, бициклическую,

трициклическую систему или систему с большим количеством колец, которые могут включать конденсированную кольцевую систему, мостиковую кольцевую систему или спирокольцевую систему; и атом азота, углерода или серы в гетероциклиле может быть необязательно окислен; атом азота может быть необязательно кватернизован; и гетероциклил может быть частично или полностью насыщен. Гетероциклил может быть соединен с остальной частью молекулы с помощью одинарной связи через атом углерода или гетероатом. В конденсированных кольцах, содержащих гетероциклил, одно или более колец могут представлять собой арил или гетероарил, как определено ниже, при условии, что точка присоединения к остальной части молекулы представляет собой атом неароматического кольца. Для целей настоящего изобретения гетероциклил предпочтительно представляет собой стабильную 4–11-членную неароматическую моноциклическую, бициклическую, мостиковую или спироциклическую кольцевую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, более предпочтительно стабильную 4–8-членную неароматическую моноциклическую, бициклическую, мостиковую или спироциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры гетероциклила включают, помимо прочего, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, гомопиперазинил, пиперидинил, тиоморфолинил, 2,7-диаза-спиро[3.5]нонан-7-ил, 2-окса-6-аза-спиро[3.3]гептан-6-ил, 2,5-диаза-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил, азетидинил, пиранил, тетрагидропиранил, тиопиранил, тетрагидрофурил, оксазинил, диоксоциклопентил, тетрагидроизохинолинил, декагидроизохинолинил, имидазолинил, имидазолидинил, хиназинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, дигидроиндолил, октагидроиндолил, пирролидинил, пиразолидинил, фталимид и др.

В данном контексте термин «ароматическое кольцо (арил)» как группа или часть другой группы обозначает сопряженную группу углеводородной кольцевой системы, содержащую от 6 до 18 атомов углерода, предпочтительно имеющую от 6 до 10 атомов углерода. Для целей настоящего изобретения ароматическое кольцо (арил) может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или полициклическую кольцевую систему, а также может быть конденсировано с карбоциклилом или гетероциклилом, как определено выше, при условии, что ароматическое кольцо (арил) присоединено к остальной части молекулы с помощью одинарной связи через атом на ароматическом кольце. Примеры ароматического кольца (арила) включают, помимо прочего, фенил, нафтил, антрил, фенантрил, флуоренил, 2,3-дигидро-1Н-изоиндолил, 2-бензоксазолиабсент, 2Н-1, 4-бензоксазин-3-(4Н)-он-7-ил и др.

В данном контексте термин «арилалкил» обозначает алкильную группу, как определено выше, замещенную арилом, как определено выше.

В данном контексте термин «гетероароматическое кольцо (гетероарил)» как группа или часть другой группы обозначает 5–16-членную группу сопряженной кольцевой системы, содержащую от 1 до 15 атомов углерода (предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода) и от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы в кольце. Если специально не указано в описании изобретения, гетероароматическое кольцо

(гетероарил) может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или полициклическую кольцевую систему, а также может быть конденсировано с карбоциклилом или гетероциклилом, как определено выше, при условии, что гетероароматическое кольцо (гетероарил) присоединено к остальной части молекулы с помощью одинарной связи через атом на гетероароматическом кольце. Атом азота, углерода или серы в гетероароматическом кольце (гетероариле) может быть необязательно окислен; атом азота может быть необязательно кватернизован. Для целей настоящего изобретения гетероароматическое кольцо (гетероарил) предпочтительно представляет собой стабильную 5–12-членную ароматическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, более предпочтительно стабильную 5–10-членную ароматическую группу, содержащую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, или 5–6-членную ароматическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры гетероароматического кольца (гетероарила) включают, помимо прочего, тиенил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, бензимидазолил, бензопиразолил, индолил, фурил, пирролил, триазолил, тетразолил, триазинил, индолизинил, изоиндолил, индазолил, изоиндазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, диазанафталенил, нафтиридил, хиноксалинил, птеридинил, карбазолил, карболинил, фенантридинил, фенантролинил, акридинил, феназинил, изотиазолил, бензотиазолил, бензотиофенил, оксатриазолил, циннолинил, хиназолинил, тиофенил, индолизинил, фенантролинил, изоксазолил, феноксазинил, фенотиазинил, 4,5,6,7-тетрагидробензо [b] тиенил, нафтопиридил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин, [1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин, имидазо[1,2-a]пиридин, имидазо[1,2-b]пиридазин, имидазо[1,2-a]пиразин и т. п.

В данном контексте термин «гетероарилалкил» обозначает алкильную группу, как определено выше, замещенную гетероарилом, как определено выше.

В настоящей заявке термин «отсутствует» означает, что две стороны группы, определенной выше, непосредственно связаны химическими связями. Например, «B отсутствует в A-B-C» означает «A-C».

В настоящей заявке « » в «

» представляет собой положение соединения группы R.

В настоящей заявке, если в формуле изобретения не указано иное, «необязательно» и «необязательно замещенный» означают, что впоследствии описанное событие или состояние может иметь или не иметь место, и описание включает как наличие, так и отсутствие такого события или состояния. Например, «необязательно замещенный арил» означает, что водород на ариле является замещенным или незамещенным, и описание включает как замещенный арил, так и незамещенный арил. Например, без явного перечисления заместителей, как используется в настоящем документе, термин «необязательно замещенный», «замещенный» или «замещенный» с указанием заместителя относится к одному или более атомам водорода в данном атоме или группе,

независимо замещенных одним или более, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из: дейтерия (D), галогена, OH, сульфидрила, циано, -CD_3, -C_1-C_6алкила (предпочтительно C $_{1-3}$алкила),C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, циклоалкила (предпочтительно 3–8-членного циклоалкила), арила, гетероциклила (предпочтительно 3–8-членного гетероциклила), гетероарила, арил-C_1-C_6алкила, гетероарил C_1-C_6алкила, C_1-C_6 галогеналкил-, -OC_1-C_6алкила (предпочтительно -OC_1-C_3алкила), -OC_2-C_6алкенила, -OC_1-C_6 алкилфенила, -C_1-C_6алкил-OH (предпочтительно -C_1-C_4алкил OH), -C_1-C_6алкил SH, -C_1-C_6алкил O-C_1-C_6алкила, -OC_1-C6 галогеналкила, -NH_2, C_1-C_6алкил-NH_2 (предпочтительно -C_1-C_3алкил-NH_2), -N(C_1-C_6алкил)$_2$ (предпочтительно N(C_1-C_3алкил)$_2$), -NH(C_1-C_6алкила) (предпочтительно -NH(C_1-C_3алкила)), -N(C_1-C_6алкил)(C_1-C_6 алкилфенила), -NH(C_1-C_6 алкилфенила), нитро, -C(O)-OH, C(O)OC_1-C_6алкила (предпочтительно -C(O)OC_1-C_3алкила), -$CONR^iR^{ii}$ (где R^i и R^{ii} представляют собой H, D и C_{1-6}алкил, предпочтительно C_{1-3}алкил), -NHC(O)(C_1-C_6алкила), -NHC(O)(фенила), -N(C_1-C_6алкил) C(O)(C_1-C_6алкила), -N(C_1-C_6алкил) C(O)(фенила), -C(O)C_1-C_6алкил, -C(O) гетероарила (предпочтительно -C(O)-5–7-членного гетероарила), -C(O)C_1-C_6 алкилфенила, -C(O)C_1-C6 галогеналкила, -OC(O)C_1-C_6алкила (предпочтительно -OC(O)C_1-C_3алкила), -S(O))$_2$-C_1-C_6алкила, -S(O)-C_1-C_6алкила, -$S(O)_2$-фенила, -$S(O)_2$-C_1-C6 галогеналкила, -$S(O)_2NH_2$, -$S(O)_2$NH(C_1-C_6алкила), -$S(O)_2$NH(фенила), -NHS(O)$_2$(C_1-C_6алкила), -NHS(O)$_2$(фенила) и NHS(O)$_2$(C_1-C6 галогеналкила), где каждый из алкила, циклоалкила, фенила, арила, гетероциклила и гетероарила необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, -OH, -NH_2, циклоалкила, 3–8-членного гетероциклила, C_1-C_4алкила, C_1-C_4 галогеналкил-, -OC_1-C_4алкила, -C_1-C $_4$алкил-OH, -C_1-C_4алкил O-C_1-C_4алкила, -OC_1-C4 галогеналкила, циано, нитро, -C(O)-OH, -C(O)OC_1-C_6алкила, -CON(C_1-C_6алкила)$_2$, -CONH(C_1-C_6алкила), -$CONH_2$-NHC(O)(C_1-C_6алкила), -NH(C_1-C_6алкила) C(O)(C_1-C_6алкила), -SO_2(C_1-C_6алкила), -SO_2(фенила), -SO_2(C_1-C6 галогеналкила), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_6алкила), -SO_2NH(фенила), -$NHSO_2$(C_1-C_6алкила), -$NHSO_2$(фенила) и -$NHSO_2$(C_1-C6 галогеналкила). Если атом или группа замещены какими-либо заместителями, заместители могут быть одинаковыми или разными. В данном контексте термины «фрагмент», «структурный фрагмент», «химический фрагмент», «группа», «химическая группа» обозначают конкретный фрагмент или функциональную группу в молекуле. Химический фрагмент обычно считается химическим структурным элементом, встроенным в молекулу или присоединенным к ней.

«Стереоизомер» обозначает соединение, состоящее из одних и тех же атомов, связанных одними и теми же связями, но с разными трехмерными структурами. Настоящее изобретение охватывает различные стереоизомеры и их смеси.

Если соединение по настоящему изобретению содержит олефиновые двойные связи, предполагается, что соединение по настоящему изобретению включает как E-, так и Z-геометрические изомеры, если не указано иное.

Термин «таутомер» обозначает изомер, образованный путем переноса протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Все таутомерные формы соединения по настоящему изобретению также будут включены в объем настоящего

изобретения.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более хиральных атомов углерода и, таким образом, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы. Каждый хиральный атом углерода может быть определен как (R)- или (S)- на основе стереохимии. Настоящее изобретение включает все возможные изомеры, а также рацематы и их оптически чистые формы. Рацематы, диастереомеры или энантиомеры могут быть выбраны в качестве исходных материалов или промежуточных соединений при получении соединений по настоящему изобретению. Изомеры с оптической активностью могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методов, таких как кристаллизация и хиральная хроматография.

Традиционные методы получения/разделения отдельных изомеров включают хиральный синтез из соответствующих оптически чистых предшественников или разделение рацемата (или рацемата солей или производных) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии, см., например, Gerald Gübitz and Martin G. Schmid (Eds.), Chiral Separations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, Vol. 243, **2004**;A.M. Stalcup, Chiral Separations. *Annu. Rev. Anal. Chem.* 3:341-63, **2010**; Fumiss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, **1991**, 809-816; Heller, *Acc. Chem. Res.***1990**, 23, 128.

В данном контексте термин «фармацевтически приемлемые соли» включает фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

Термин «фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты» относится к солям, образованным неорганическими или органическими кислотами, которые сохраняют биодоступность свободного основания, не оказывая других нежелательных эффектов. Соли неорганических кислот включают, помимо прочих, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, нитрат, фосфат, и т. д.; соли органических кислот включают, помимо прочих, формиат, ацетат, 2,2-дихлорацетат, трифторацетат, пропионат, капроат, каприлат, капрат, ундециленат, гликолят, глюконат, лактат, себацинат, адипинат, глутарат, малонат, оксалат, малеат, сукцинат, фумарат, тартрат, цитрат, пальмитат, стеарат, олеат, циннамат, лауролеат, малат, глутамат, пироглутамат, аспартат, бензоат, мезилат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, альгинат, аскорбат, салицилат, 4-аминосалицилат, нафталиндисульфонат, и т. д. Эти соли могут быть получены способами, известными в данной области техники.

Термин «фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований» относится к солям, образованным неорганическими или органическими основаниями, которые сохраняют биодоступность свободной кислоты, не оказывая других нежелательных эффектов. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, помимо прочего, соли натрия, соли калия, соли лития, соли аммония, соли кальция, соли магния, соли железа, соли цинка, соли меди, соли марганца, соли алюминия и др. Предпочтительными

неорганическими солями являются соли аммония, соли натрия, соли калия, соли кальция и соли магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, помимо прочего, первичные, вторичные и третичные амины; замещенные амины, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, диметилэтаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкамин, метилглюкамин, теобромин, пурин, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминную смолу и т. п. Предпочтительные органические основания включают изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин. Эти соли могут быть получены способами, известными в данной области техники.

В данном контексте термин «фармацевтическая композиция» обозначает состав соединения по настоящему изобретению в комбинации со средой, общеприемлемой в данной области техники для доставки биологически активного соединения млекопитающему (например, человеку). Среда включает фармацевтически приемлемые носители. Назначение фармацевтической композиции состоит в том, чтобы способствовать введению в организм, облегчать всасывание действующих веществ и тем самым проявлять биологическую активность.

В данном контексте термин «фармацевтически приемлемый» обозначает вещество (например, носитель или разбавитель), которое не влияет на биологическую активность или свойства соединения по изобретению и является относительно нетоксичным, то есть вещество можно вводить индивидууму, не вызывая какой-либо неблагоприятной биологической реакции или не взаимодействуя неблагоприятным образом с любым из компонентов, содержащихся в композиции.

В настоящей заявке «фармацевтически приемлемые носители» включают, помимо прочего, любой адъювант, носитель, вспомогательное вещество, скользящее вещество, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель, ароматизатор, поверхностно-активное вещество, смачивающее средство, диспергирующее вещество, суспендирующее средство, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, лицензированный соответствующим государственным регулирующим органом в качестве приемлемого для использования у человека или домашнего скота.

В данном контексте термин «опухоли» включает, помимо прочего, рак легкого, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, лейкоз, саркому Юинга, рак молочной железы, рак предстательной железы, Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому, злокачественную рабдомиому, синовиальную саркому, эндометриому, рак желудка, рак печени, рак почки, меланому, рак яичников, глиому головного мозга, холангиокарциному, карциному носоглотки, карциному шейки матки, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря и т. д.

В данном контексте термины «профилактика», «предупреждение» и «предотвращение» включают снижение вероятности возникновения или ухудшения заболевания или нарушения у пациентов.

В данном контексте термин «лечение» и другие подобные синонимы включают следующие значения:

(i) предотвращение возникновения заболевания или нарушения у млекопитающих, особенно когда такие млекопитающие восприимчивы к таким заболеваниям или нарушениям, но им не был поставлен диагноз;

(ii) ингибирование заболевания или нарушения, то есть сдерживание его развития;

(iii) облегчение заболевания или нарушения, то есть ослабление тяжести заболевания или нарушения; или

(iv) облегчение симптомов, вызванных заболеванием или нарушением.

В данном контексте термины «эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» или «фармацевтически эффективное количество» обозначают количество по меньшей мере одного средства или соединения, которое при введении является достаточным для облегчения в некоторой степени одного или более симптомов заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению. Результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин или любое другое желаемое изменение в биологической системе. Например, «эффективное количество» для лечения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого эффекта, облегчающего состояние. Эффективное количество, подходящее в любом отдельном случае, может быть определено с помощью таких методов, как анализы увеличения дозы.

В данном контексте термины «введение», «введенный», «вводимый» и тому подобное обозначают способы, которые обеспечивают доставку соединения или композиции в желаемую область для биологического действия. Эти способы включают, помимо прочего, прием внутрь, трансдуоденальное введение, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную, внутриартериальную инъекцию или инфузию), местное применение и ректальное введение. Специалисты в данной области техники знакомы с методами применения соединений и способами, описанными в настоящем документе, например, описанные в публикации Goodman and Gilman, The Pharmacological of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa. В предпочтительных примерах соединения и композиции, обсуждаемые в настоящем документе, вводят внутрь.

В данном контексте термины «фармацевтическая комбинация», «введение в комбинации», «комбинированное введение», «введение других лекарственных средств», «введение других терапевтических средств» и тому подобное обозначают фармацевтические лекарственные средства, полученные путем смешивания или комбинирования более чем одного действующего вещества, которые включают как фиксированные, так и нефиксированные комбинации действующих веществ. Термин «фиксированная комбинация» относится к одновременному введению по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе, и по меньшей мере одного синергиста пациенту в форме одного препарата или одной лекарственной формы.

Термин «нефиксированная комбинация» обозначает ситуацию, когда по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере один синергический препарат вводят пациенту одновременно, параллельно или последовательно с различными интервалами в виде отдельных препаратов. Данный термин также применяется для коктейльной терапии, например, введения трех или более действующих веществ.

Специалистам в данной области техники также должно быть понятно, что в способах, описанных ниже, функциональная группа промежуточного соединения может нуждаться в защите соответствующей защитной группой. Такие функциональные группы включают гидроксильную, амино, сульфидрильную и карбоксикислотную. Подходящие гидроксильные защитные группы включают триалкилметанозилил или диароматический циклический алкилметанозилил (например, трет-бутилдиметилметанозилил, трет-бутилдифенилметанозилил или триметилметанозилил), тетрагидропиранил, бензил и т. д. Подходящие защитные группы для амино, амидинила и гуанидинила включают трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т. п. Подходящие тиольные защитные группы включают -C(O)-R" (где R" представляет собой алкил, арил или арилалкил), п-метоксибензил, тритил и т. п. Подходящие карбоксизащитные группы включают алкильные, арильные или арилалкильные сложные эфиры.

Защитные группы могут быть введены и удалены в соответствии со стандартными методами, известными специалистам в данной области техники и описанными в настоящем документе. Применение защитных групп подробно описано в Greene, T. W. and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organi Synthesis, (**1999**), 4th Ed., in Wiley. Защитная группа также может представлять собой полимерную смолу.

Положительный эффект

1. Предложено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Предложена структурно новая фармацевтическая композиция для профилактики и лечения заболеваний, опосредованных мутацией KRAS G12C.

Подробное описание вариантов осуществления

Настоящее изобретение было дополнительно уточнено с помощью конкретных примеров. Специалистам в данной области техники должно быть ясно, что примеры предназначены только для облегчения понимания настоящего изобретения и их не следует рассматривать как конкретные ограничения настоящего изобретения.

Экспериментальные способы без конкретных условий в следующих примерах обычно предусматривают стандартные условия или условия, предложенные производителем. Если не указано иное, проценты и доли рассчитывают по массе.

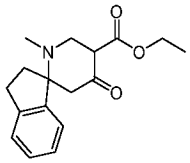
Если не указано иное, экспериментальные материалы и реактивы, используемые в следующих примерах, являются коммерчески доступными.

В каждом примере ^{1}H ЯМР регистрировали на приборе для ядерного магнитного резонанса BRUKER AVANCE NEO 400 МГц с химическими сдвигами,

зарегистрированными как δ (м.д.); жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию (ЖХМС) проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20AD, SIL-20A, CTO-20AC, SPD-M20A, CBM-20A, LCMS-2020; препаративное разделение методом ВЭЖХ проводили с использованием жидкостного хроматографа Gilson-281.

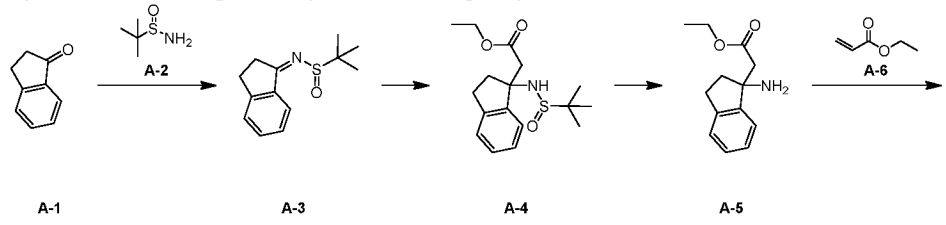
Получение промежуточных продуктов

1. Получение промежуточного продукта A

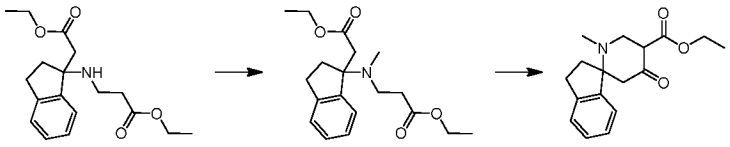


A

Путь синтеза промежуточного продукта A показан ниже:



A-1 A-2 A-3 A-4 A-5 A-6



A-7 A-8 A

(1) К раствору соединения **A-1** (59,9 г, 454 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли соединение **A-2** (50,0 г, 413 ммоль) и тетраэтилтитанат (188 г, 825 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 130 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду(400 мл) и экстрагировали этилацетатом (400 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (500 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт выделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **A-3.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 236, фактическое значение: 236.

(2) К раствору соединения **A-3** (50,8 г, 216 ммоль) и этилацетата (95,1 г, 1,08 моль) в тетрагидрофуране (500 мл) по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 216 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °C в защитной атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при -78 °C в течение 3 часов. После нагревания до 0 °C реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (1000 мл × 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на

колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **A-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 324, фактическое значение: 324.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18–7,26 (мультиплет, 4H), 5,21 (синглет, 1H), 4,17 (квадруплет дублетов, J = 7,2, 3,2 Гц, 2H), 3,17 (дублет дублетов дублетов, J = 16,4, 8,4, 5,6 Гц, 1H), 2,88–2,93 (мультиплет, 1H), 2,73–2,87 (мультиплет, 2H), 2,64–2,72 (мультиплет, 1H), 2,32 (дублет дублетов дублетов, J = 13,6, 8,4, 5,6 Гц, 1H), 1,24–1,27 (мультиплет, 3H), 1,19 (синглет, 9H).

(3) К раствору соединения **A-4** (15,6 г, 48,2 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (4 моль/л, 30 мл). Реакционный раствор перемешивали при 25 °C в течение 5 часов в защитной атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **A-5.**

МС-ИЭР $[M-NH_2+H]^+$, рассчитанное значение: 203, фактическое значение: 203.

(4) К раствору гидрохлорида соединения **A-5** (12,0 г, 46,9 ммоль) в этаноле (50,0 мл) добавляли соединение **A-6** (46,9 г, 469 ммоль), меди оксид (373 мг, 4,69 ммоль) и триэтиламин (4,75 г, 46,9 ммоль). Реакция в реакционном растворе протекала при 85 °C в течение 4 часов в герметичной пробирке в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду(500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (500 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **A-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 320, фактическое значение: 320.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,13–7,26 (мультиплет, 4H), 4,09–4,15 (мультиплет, 4H), 2,87–2,99 (мультиплет, 2H), 2,76 (квадруплет, J = 6,8 Гц, 2H), 2,63 (широкий дублет, J = 14,8 Гц, 1H), 2,54 (дублет дублетов, J = 11,2, 6,4 Гц, 1H), 2,42–2,45 (мультиплет, 2H), 2,28–2,36 (мультиплет, 1H), 2,17 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 8,4, 4,8 Гц, 1H), 1,18–1,26 (мультиплет, 6H).

(5) К раствору соединения **A-7** (13,7 г, 42,9 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли параформальдегид (6,44 г) и натрия цианоборгидрид (8,09 г, 129 ммоль). Реакция в реакционной смеси протекала при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (150 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт выделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 3:1) с получением соединения **A-8.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 334, фактическое значение: 334.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,11–7,26 (мультиплет, 4H), 4,07–4,12 (мультиплет, 2H), 3,81–3,97 (мультиплет, 2H), 2,79–3,00 (мультиплет, 3H), 2,74–2,78 (мультиплет, 1H),

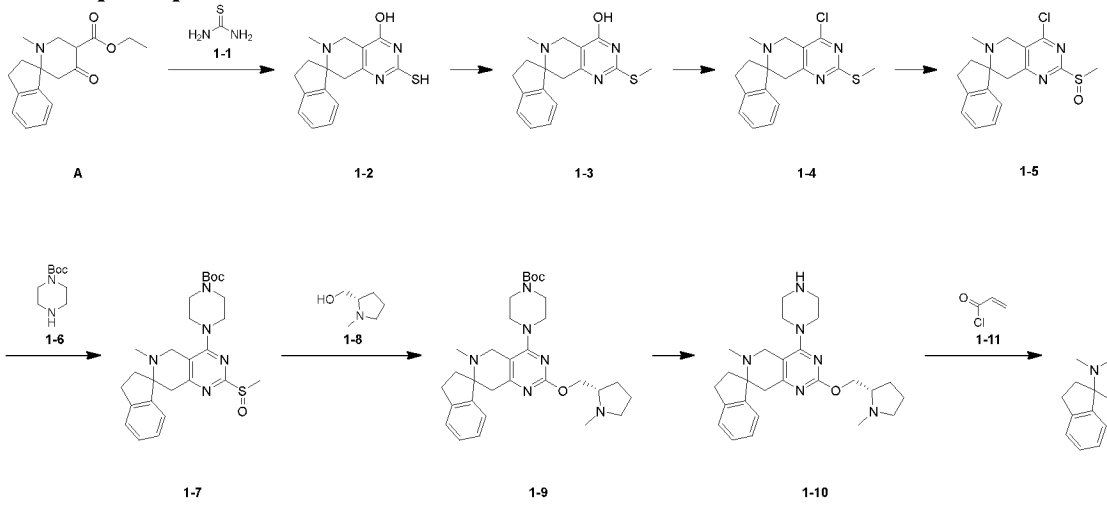
2,57–2,73 (мультиплет, 2H), 2,24–2,48 (мультиплет, 4H), 2,17 (синглет, 3H), 1,22–1,26 (мультиплет, 3H), 1,01 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H).

(6) К раствору соединения **A-8** (13,4 г, 40,2 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 121 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °C. Реакция в реакционном растворе протекала при -78 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (500 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **A.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 288, фактическое значение: 288.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,19–7,27 (мультиплет, 4H), 4,20–4,31 (мультиплет, 2H), 3,44–3,61 (мультиплет, 1H), 3,18–3,31 (мультиплет, 1H), 2,90–2,99 (мультиплет, 2H), 2,69 (широкий триплет, J = 13,2 Гц, 1H), 2,30–2,44 (мультиплет, 1H), 2,16–2,29 (мультиплет, 1H), 2,06–2,15 (мультиплет, 3H), 1,61–1,96 (мультиплет, 2H), 1,30–1,34 (мультиплет, 3H).

Пример 1. Синтез соединения 1



(1) К раствору промежуточного продукта **A** (2,0 г, 6,96 ммоль) в этаноле (30,0 мл) добавляли соединение **1-1** (1,06 г, 13,9 ммоль) и натрия этоксид (1,42 г, 20,9 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении к реакционному раствору добавляли этанол (15,0 мл) и воду (5,0 мл), и доводили pH раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали, а осадок на фильтре высушивали с получением соединения **1-2**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 300, фактическое значение: 300.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,43 (широкий синглет, 1H), 12,28 (широкий синглет, 1H), 7,23–7,27 (мультиплет, 3H), 7,21 (широкий синглет, 1H), 3,49 (широкий дублет, J = 16,8 Гц, 1H), 3,05 (широкий дублет, J = 16,4 Гц, 1H), 2,84–2,95 (мультиплет, 2H), 2,57–2,69 (мультиплет, 1H), 2,40–2,48 (мультиплет, 1H), 2,15 (дублет триплетов, J = 13,2, 8,4 Гц, 1H), 1,98 (синглет, 3H), 1,59–1,69 (мультиплет, 1H).

(2) К раствору соединения **1-2** (1,66 г, 5,54 ммоль) в воде (15,0 мл) добавляли натрия

гидроксид (443 мг, 11,1 ммоль) и диметилсульфат (1,93 мг, 15,3 моль) и перемешивали реакционный раствор при 0 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. К реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 1:2) с получением соединения **1-3**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 314, фактическое значение: 314.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,66 (широкий синглет, 1H), 7,21–7,26 (мультиплет, 3H), 7,15–7,20 (мультиплет, 1H), 3,55 (широкий дублет, J = 17,2 Гц, 1H), 3,12–3,20 (мультиплет, 1H), 2,90 (широкий триплет, J = 7,2 Гц, 2H), 2,77 (широкий дублет, J = 17,6 Гц, 1H), 2,54 (широкий дублет, J = 18,4 Гц, 1H), 2,44 (синглет, 3H), 2,18 (дублет триплетов, J = 13,2, 8,4 Гц, 1H), 2,00 (синглет, 3H), 1,61 (дублет триплетов, J = 13,2, 6,4 Гц, 1H).

(3) К раствору соединения **1-3** (840 мг, 2,68 ммоль) в хлороформе (4,0 мл) добавляли фосфора оксихлорид (6,60 г, 43,0 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, добавляли ледяную воду (50,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50,0 мл × 1). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (50,0 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (500 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **1-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 332, фактическое значение: 332.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,27 (широкий синглет, 1H), 7,18–7,26 (мультиплет, 3H), 3,95 (широкий дублет, J = 16,8 Гц, 1H), 3,48–3,60 (мультиплет, 1H), 3,04–3,22 (мультиплет, 1H), 2,97–3,04 (мультиплет, 1H), 2,89–2,97 (мультиплет, 2H), 2,54 (синглет, 3H), 2,23–2,31 (мультиплет, 1H), 2,20 (синглет, 3H), 1,65–1,71 (мультиплет, 1H).

(4) К раствору соединения **1-4** (200 мг, 603 мкмоль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (123 мг, 606 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 0 °C в течение 5 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор натрия сульфита (30,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20,0 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (20,0 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **1-5**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 348, фактическое значение: 348.

(5) К раствору соединения **1-5** (206 мг, 592 мкмоль) в *N,N -диметилформамиде* (10,0 мл) добавляли соединение **1-6** (552 мг 2,96 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором

NaCl (20,0 мл × 5), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10:1) с получением соединения **1-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 498, фактическое значение: 498.

(6) К раствору соединения **1-7** (32,0 мг, 64,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) добавляли соединение **1-8** (22,2 мг, 193 мкмоль) и трет-бутоксид натрия (18,6 мг, 194 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **1-9**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 549, фактическое значение: 549.

(7) К раствору соединения **1-9** (35,0 мг, 63,8 мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трифторацетата соединения **1-10**.

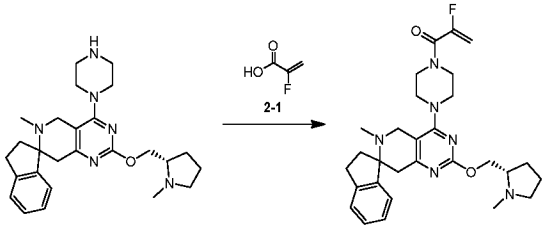
МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 449, фактическое значение: 449.

(8) К раствору трифторацетата соединения **1-10** (35,0 мг, 62,2 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (31,5 мг, 331 мкмоль) и соединение **1-11** (16,9 мг, 187 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (3_Phenomenex Luna C18, 70 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (10 ммоль/л раствор аммония бикарбоната); B: ацетонитрил, 20–70 %: 40 мин) с получением соединения **1**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 503, фактическое значение: 503.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,20–7,31 (мультиплет, 4H), 6,81 (дублет дублетов, J = 16,8, 10,4 Гц, 1H), 6,26 (дублет дублетов, J = 16,8, 1,6 Гц, 1H), 5,80 (дублет дублетов, J = 10,4, 1,6 Гц, 1H), 4,34–4,41 (мультиплет, 1H), 4,27–4,33 (мультиплет, 1H), 3,85 (широкий дублет, J = 3,2 Гц, 2H), 3,74–3,81 (мультиплет, 2H), 3,63–3,72 (мультиплет, 4H), 3,54 (широкий синглет, 2H), 3,08 (дублет триплетов, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 2,95–3,04 (мультиплет, 2H), 2,82–2,94 (мультиплет, 2H), 2,70–2,78 (мультиплет, 1H), 2,49 (синглет, 3H), 2,39–2,46 (мультиплет, 1H), 2,35 (квадруплет, J = 8,8 Гц, 1H), 2,20 (синглет, 3H), 2,05–2,13 (мультиплет, 1H), 1,85–1,91 (мультиплет, 1H), 1,76–1,84 (мультиплет, 2H), 1,65–1,74 (мультиплет, 1H).

Пример 2. Синтез соединения 2



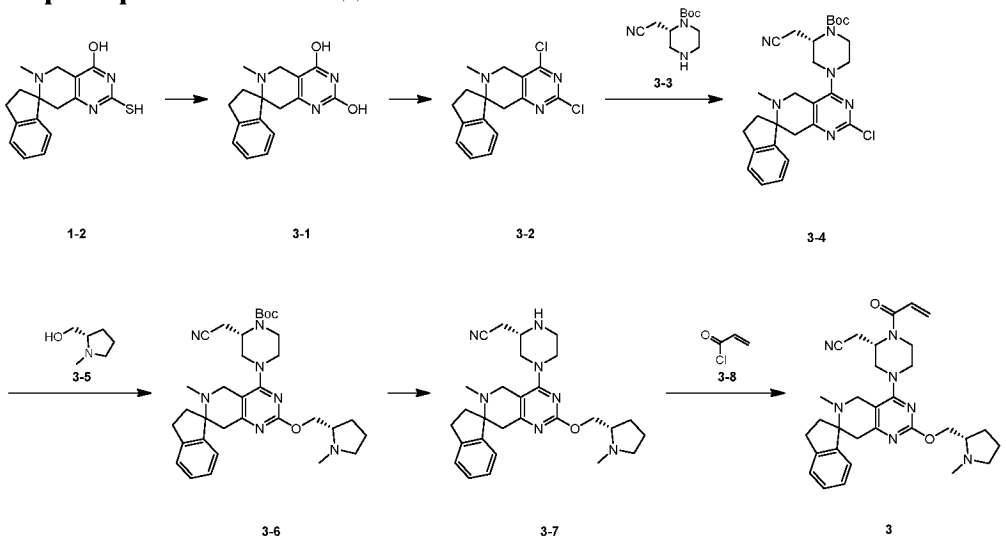
1-10 2

К раствору соединения **2-1** (19,2 мг, 213 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (108 мг, 1,07 мкмоль) и 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N′,N′*-тетраметилмочевины гексафторфосфат (81,2 мг, 214 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота, и добавляли трифторацетат соединения **1-10** (60,0 мг, 107 мкмоль) и продолжали перемешивать в течение 0,5 часа при 25 °C. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 70 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–30 %: 35 мин) с получением формиата соединения **2.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 521, фактическое значение: 521.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,25–7,30 (мультиплет, 4H), 5,28–5,35 (мультиплет, 1H), 5,24 (дублет дублетов, J = 19,2, 4,0 Гц, 1H), 4,70 (дублет триплетов, J = 12,4, 3,6 Гц, 1H), 4,47–4,55 (мультиплет, 1H), 3,81–3,90 (мультиплет, 3H), 3,73–3,78 (мультиплет, 4H), 3,61–3,71 (мультиплет, 3H), 3,52–3,61 (мультиплет, 2H), 3,21 (дублет триплетов, J = 11,2, 8,0 Гц, 1H), 3,04–3,12 (мультиплет, 1H), 3,02 (синглет, 3H), 2,95–3,01 (мультиплет, 2H), 2,88–2,94 (мультиплет, 1H), 2,47 (дублет триплетов, J = 13,2, 8,4 Гц, 1H), 2,32–2,40 (мультиплет, 1H), 2,24 (синглет, 3H), 2,14–2,20 (мультиплет, 1H), 2,09 (широкий дублет дублетов, J = 14,4, 7,2 Гц, 1H), 1,97–2,04 (мультиплет, 1H), 1,89 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 8,4, 4,4 Гц, 1H).

Пример 3. Синтез соединения 3



1-2 3-1 3-2 3-4

3-6 3-7 3

(1) К раствору промежуточного продукта **1-2** (500 мг, 1,67 ммоль) в воде (10,0 мл)

добавляли хлоруксусную кислоту (1,27 г, 13,9 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора pH фильтрата доводили до 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением соединения **3-1**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 284, фактическое значение: 284.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,01 (синглет, 1H), 10,76 (синглет, 1H), 7,22–7,27 (мультиплет, 3H), 7,18–7,22 (мультиплет, 1H), 3,41–3,45 (мультиплет, 1H), 3,02 (широкий дублет, J = 16,0 Гц, 1H), 2,81–2,93 (мультиплет, 2H), 2,56 (широкий дублет, J = 17,2 Гц, 1H), 2,32 (дублет, J = 17,2 Гц, 1H), 2,16 (дублет триплетов, J = 13,2, 8,4 Гц, 1H), 1,97 (синглет, 3H), 1,62 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 8,4, 4,4 Гц, 1H).

(2) Соединение **3-1** (328 мг, 1,16 ммоль) растворяли в фосфора оксихлориде (4,95 г, 32,3 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, добавляли ледяную воду (50,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50,0 мл × 1). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (50,0 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (500 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **3-2**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 320, фактическое значение: 320.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,27 (широкий дублет, J = 5,2 Гц, 3H), 7,19 (широкий дублет, J = 4,4 Гц, 1H), 3,98 (дублет, J = 17,6 Гц, 1H), 3,55 (широкий дублет, J = 17,6 Гц, 1H), 3,11–3,22 (мультиплет, 1H), 2,91–3,05 (мультиплет, 3H), 2,23–2,31 (мультиплет, 1H), 2,20 (синглет, 3H), 1,62 (триплет дублетов, J = 8,8, 4,4 Гц, 1H).

(3) К раствору соединения **3-2** (140 мг, 437 мкмоль) в *N,N* -диметилформамиде (5,0 мл) добавляли карбонат калия (151 мг, 1,09 ммоль) и соединение **3-3** (82,1 мг, 364 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °C в течение 6 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 5), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) с получением соединения **3-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 509, фактическое значение: 509.

(4) К раствору соединения **3-4** (120 мг, 236 мкмоль) в диоксане (5,0 мл) добавляли соединение **3-5** (81,5 мг, 708 мкмоль), цезия карбонат (231 мг, 709 мкмоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат (39,4 мг, 47,1 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 4 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат

= 1:2) с получением соединения **3-6**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 588, фактическое значение: 588.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,19–7,29 (мультиплет, 4H), 4,59–4,65 (мультиплет, 1H), 4,30–4,41 (мультиплет, 2H), 3,92–4,16 (мультиплет, 3H), 3,68–3,76 (мультиплет, 2H), 3,41 (широкий дублет дублетов, J = 14,0, 3,6 Гц, 1H), 3,14–3,25 (мультиплет, 2H), 2,96–3,11 (мультиплет, 4H), 2,73–2,95 (мультиплет, 4H), 2,54 (широкий дублет, J = 3,6 Гц, 3H), 2,43 (триплет дублетов, J = 13,2, 8,4 Гц, 2H), 2,21 (дублет, J = 2,8 Гц, 3H), 2,07–2,17 (мультиплет, 1H), 1,81–1,92 (мультиплет, 3H), 1,67–1,77 (мультиплет, 1H), 1,51 (синглет, 9H).

(5) К раствору соединения **3-6** (30,0 мг, 51,0 мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трифторацетата соединения **3-7**.

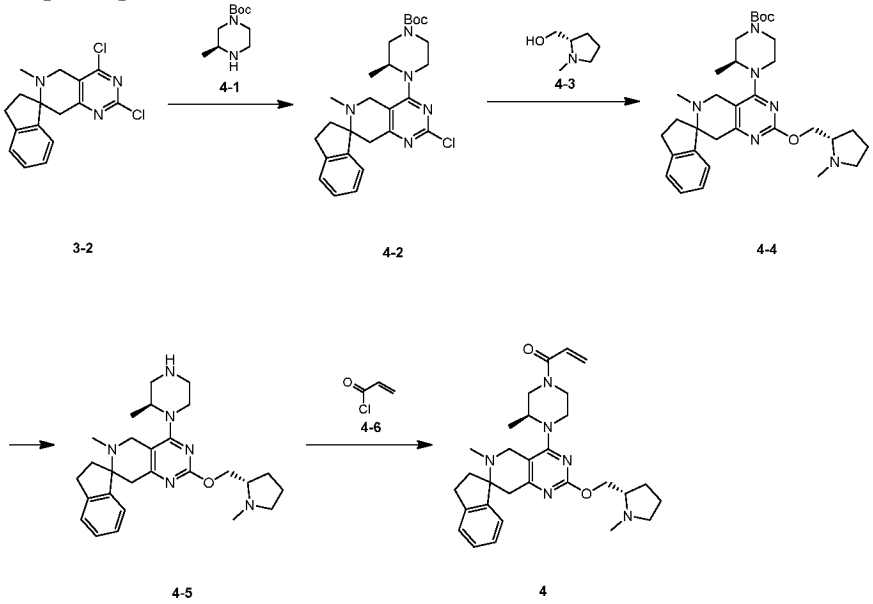
МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 488, фактическое значение: 488.

(6) К раствору трифторацетата соединения **3-7** (30,0 мг, 49,9 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (25,2 мг, 249 мкмоль) и соединение **3-8** (13,6 мг, 150 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–30 %: 8 мин) с получением формиата соединения **3.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 542, фактическое значение: 542.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,25–7,31 (мультиплет, 4H), 6,82 (широкий дублет, J = 11,6 Гц, 1H), 6,30 (широкий дублет, J = 16,4 Гц, 1H), 5,84 (широкий дублет, J = 10,4 Гц, 1H), 5,04 (широкий синглет, 1H), 4,72 (дублет триплетов, J = 12,4, 3,2 Гц, 1H), 4,54 (дублет дублетов, J = 12,4, 7,2 Гц, 1H), 4,18–4,40 (мультиплет, 1H), 3,96–4,18 (мультиплет, 2H), 3,79–3,88 (мультиплет, 3H), 3,65–3,71 (мультиплет, 1H), 3,45–3,62 (мультиплет, 1H), 3,31–3,44 (мультиплет, 1H), 3,13–3,26 (мультиплет, 2H), 3,04–3,13 (мультиплет, 2H), 3,03 (дублет, J = 5,2 Гц, 3H), 2,89–3,01 (мультиплет, 4H), 2,43–2,52 (мультиплет, 1H), 2,32–2,40 (мультиплет, 1H), 2,26 (дублет, J = 2,4 Гц, 3H), 2,14–2,20 (мультиплет, 1H), 2,09 (широкий дублет дублетов, J = 14,0, 7,6 Гц, 1H), 1,99–2,05 (мультиплет, 1H), 1,87–1,96 (мультиплет, 1H).

Пример 4. Синтез соединения 4



(1) К раствору соединения **3-2** (200 мг, 625 мкмоль) в *N*-метилпирролидоне (5,0 мл) добавляли калия карбонат (259 мг, 1,87 ммоль) и соединение **4-1** (250 мг, 1,25 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 5), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 4:1) с получением соединения **4-2**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 484, фактическое значение: 484.

(2) К раствору соединения **4-2** (160 мг, 331 мкмоль) в диоксане (5,0 мл) добавляли соединение **4-3** (115 мг, 999 мкмоль), цезия карбонат (323 мг, 991 мкмоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат (55,3 мг, 66,1 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 4 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10:1) с получением соединения **4-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 563, фактическое значение: 563.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,18–7,30 (мультиплет, 4H), 4,32–4,40 (мультиплет, 2H), 4,21 (широкий синглет, 1H), 4,02 (широкий синглет, 1H), 3,76–3,98 (мультиплет, 2H), 3,50–3,75 (мультиплет, 3H), 3,38–3,50 (мультиплет, 1H), 3,32–3,38 (мультиплет, 1H), 3,07–3,20 (мультиплет, 2H), 2,97–3,05 (мультиплет, 2H), 2,87–2,96 (мультиплет, 2H), 2,84 (широкий дублет, J = 2,8 Гц, 1H), 2,54 (синглет, 2H), 2,38–2,48 (мультиплет, 2H), 2,19 (синглет, 3H), 2,05–2,14 (мультиплет, 1H), 1,80–1,93 (мультиплет, 3H), 1,68–1,77 (мультиплет, 1H), 1,49 (дублет, J = 0,8 Гц, 9H), 1,17–1,37 (мультиплет, 3H).

(3) К раствору соединения **4-4** (80,0 мг, 142 мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл)

добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трифторацетата соединения **4-5**.

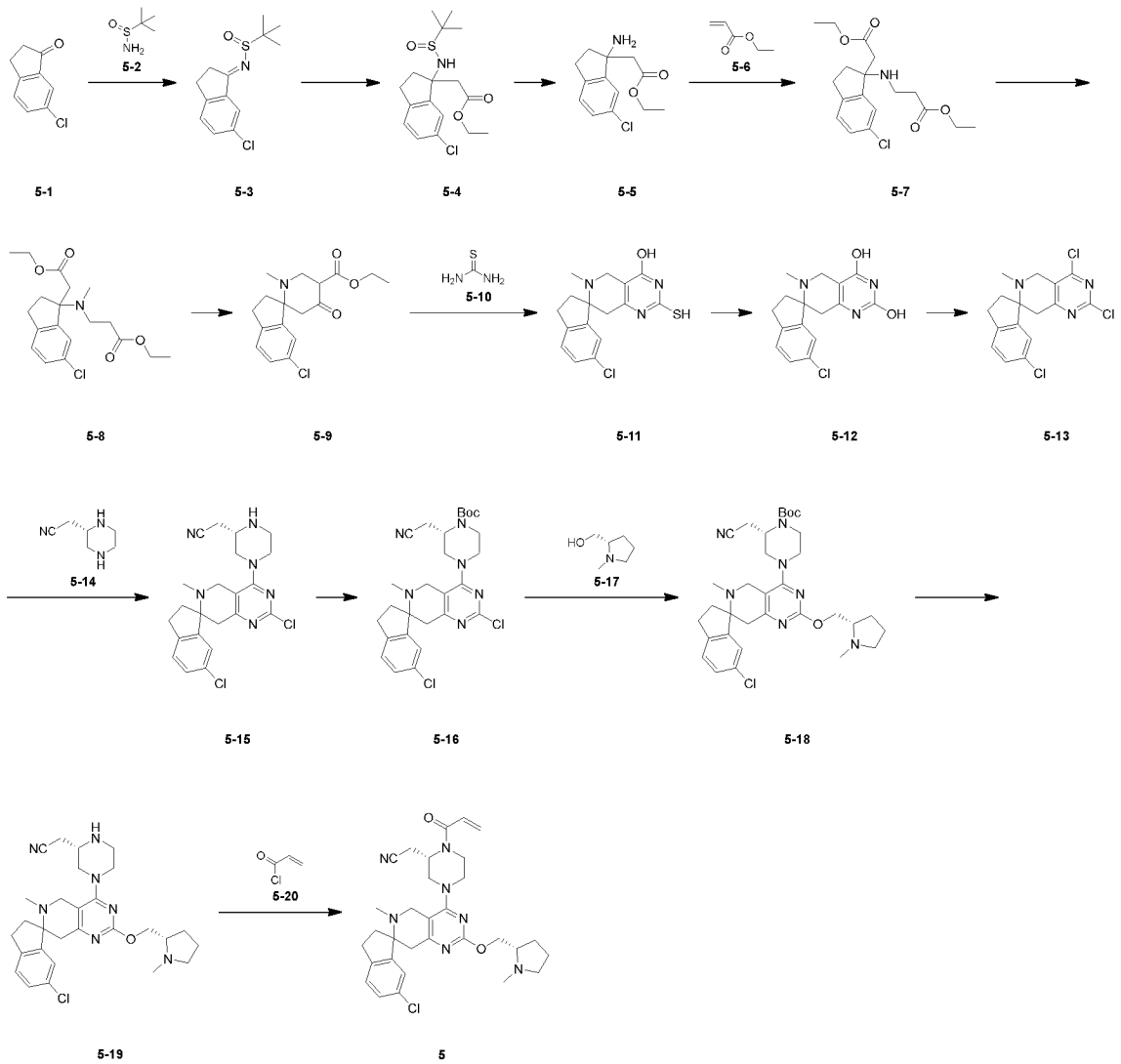
МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 463, фактическое значение: 463.

(4) К раствору трифторацетата соединения **4-5** (70,0 мг, 121 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (61,4 мг, 607 мкмоль) и соединение **4-6** (33,0 мг, 365 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–30 %: 8 мин) с получением формиата соединения **4.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 517, фактическое значение: 517.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,23–7,33 (мультиплет, 4H), 6,73–6,90 (мультиплет, 1H), 6,29 (широкий дублет дублетов, J = 16,4, 2,4 Гц, 1H), 5,81 (дублет дублетов, J = 10,4, 1,6 Гц, 1H), 4,71 (дублет дублетов, J = 12,4, 3,2 Гц, 1H), 4,40–4,54 (мультиплет, 2H), 4,11–4,33 (мультиплет, 1H), 3,90–4,02 (мультиплет, 1H), 3,64–3,87 (мультиплет, 5H), 3,50–3,62 (мультиплет, 1H), 3,37–3,49 (мультиплет, 1H), 3,09–3,29 (мультиплет, 2H), 3,04–3,09 (мультиплет, 1H), 3,03 (синглет, 3H), 2,87–3,02 (мультиплет, 3H), 2,43–2,53 (мультиплет, 1H), 2,31–2,42 (мультиплет, 1H), 2,25 (синглет, 3H), 2,14–2,22 (мультиплет, 1H), 2,06–2,13 (мультиплет, 1H), 1,98–2,05 (мультиплет, 1H), 1,88–1,97 (мультиплет, 1H), 1,17–1,38 (мультиплет, 3H).

Пример 5. Синтез соединения 5



(1) К раствору соединения **5-1** (25,0 г, 150 ммоль) в толуоле (400 мл) добавляли соединение **5-2** (16,6 г, 137 ммоль), тетраэтилтитанат (62,3 г, 273 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 120 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (400 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением соединения **5-3**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 270, фактическое значение: 270.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (дублет, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,44 (дублет дублетов, J = 8,0, 2,0 Гц, 1Н), 7,33 (дублет, J = 8,0 Гц, 1Н), 3,43–3,53 (мультиплет, 1Н), 3,10–3,13 (мультиплет, 2Н), 3,04–3,10 (мультиплет, 1Н), 1,32 (синглет, 9Н).

(2) К раствору этилацетата (22,9 г, 260 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 52,0 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °C в защитной атмосфере азота и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 1 часа. Затем в реакционный раствор по каплям добавляли раствор соединения **5-3** (14,0 г, 51,9 ммоль) в тетрагидрофуране

(50,0 мл) и продолжали перемешивать в течение 3 часов при -78 °C. После нагревания до 0 °C реакцию гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (200 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (200 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 4:1) с получением соединения **5-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 358, фактическое значение: 358.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,21–7,24 (мультиплет, 1Н), 7,15–7,20 (мультиплет, 2Н), 5,24 (синглет, 1Н), 4,15–4,21 (мультиплет, 2Н), 3,13 (дублет дублетов дублетов, J = 16,4, 8,8, 5,2 Гц, 1Н), 2,83–2,90 (мультиплет, 1Н), 2,73–2,83 (мультиплет, 2Н), 2,67–2,73 (мультиплет, 1Н), 2,33 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 8,4, 5,2 Гц, 1Н), 1,25–1,28 (мультиплет, 3Н), 1,20 (синглет, 9Н).

(3) К раствору соединения **5-4** (5,10 г, 14,3 ммоль) в этаноле (40,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 15,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **5-5.**

МС-ИЭР $[M-NH_2+H]^+$, рассчитанное значение: 237, фактическое значение: 237.

(4) К раствору гидрохлорида соединения **5-5** (4,0 г, 13,8 ммоль) в этаноле (20,0 мл) добавляли соединение **5-6** (15,7 г, 157 ммоль), меди оксид (219 мг, 2,75 ммоль), триэтиламин (4,18 г, 41,4 ммоль). Реакция в реакционном растворе протекала при 85 °C в герметичной пробирке в течение 8 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением соединения **5-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 354, фактическое значение: 354.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,02–7,25 (мультиплет, 3Н), 4,07–4,16 (мультиплет, 4Н), 2,86–2,91 (мультиплет, 1Н), 2,77–2,85 (мультиплет, 1Н), 2,69–2,77 (мультиплет, 2Н), 2,58–2,65 (мультиплет, 1Н), 2,37–2,58 (мультиплет, 4Н), 2,32 (дублет триплетов, J = 13,2, 8,4 Гц, 1Н), 2,16 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 8,4, 4,4 Гц, 1Н), 1,25 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,20 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н).

(5) К раствору соединения **5-7** (1,0 г, 2,83 ммоль) в этаноле (15,0 мл) добавляли параформальдегид (500 мг) и натрия цианоборгидрид (533 мг, 8,48 ммоль), и реакция протекала в реакционном растворе в течение 16 часов при 25 °C в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением соединения **5-8**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 368, фактическое значение: 368.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,13–7,21 (мультиплет, 2Н), 7,06–7,10 (мультиплет, 1Н), 4,08–4,16 (мультиплет, 2Н), 3,87–3,94 (мультиплет, 2Н), 2,83–2,89 (мультиплет, 3Н), 2,73–2,77 (мультиплет, 1Н), 2,59–2,70 (мультиплет, 2Н), 2,41 (дублет триплетов, J = 7,6, 6,4 Гц, 2Н), 2,31–2,37 (мультиплет, 1Н), 2,20–2,28 (мультиплет, 1Н), 2,17 (синглет, 3Н), 1,25 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,04 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н).

(6) К раствору соединения **5-8** (600 мг, 1,63 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 4,89 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °С, и реакция протекала в реакционном растворе при -78 °С в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением соединения **5-9**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 322, фактическое значение: 322.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,17–7,23 (мультиплет, 2Н), 7,11–7,15 (мультиплет, 1Н), 4,22–4,32 (мультиплет, 2Н), 3,50 (дублет, J = 15,2 Гц, 1Н), 3,22–3,33 (мультиплет, 1Н), 3,08–3,16 (мультиплет, 1Н), 2,86–2,93 (мультиплет, 2Н), 2,54–2,64 (мультиплет, 1Н), 2,20–2,37 (мультиплет, 2Н), 2,09 (синглет, 3Н), 1,78 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 8,4, 4,4 Гц, 1Н), 1,30–1,34 (мультиплет, 3Н).

(7) К раствору соединения **5-9** (440 мг, 1,37 ммоль) в этаноле (10,0 мл) добавляли соединение **5-10** (208 мг, 2,37 ммоль) и натрия этоксид (279 мг, 4,10 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °С в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении к реакционному раствору добавляли этанол (15,0 мл) и воду (5,0 мл), и доводили pH раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали, а осадок на фильтре высушивали с получением соединения **5-11**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 334, фактическое значение: 334.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20–12,60 (мультиплет, 2Н), 7,19–7,36 (мультиплет, 3Н), 3,36–3,56 (мультиплет, 1Н), 3,06 (широкий синглет, 1Н), 2,84–2,94 (мультиплет, 2Н), 2,65–2,77 (мультиплет, 1Н), 2,37–2,49 (мультиплет, 3Н), 2,20 (широкий синглет, 1Н), 1,99 (широкий синглет, 1Н), 1,68 (широкий синглет, 1Н).

(8) К раствору промежуточного продукта **5-11** (360 мг, 1,08 ммоль) в воде (10,0 мл) добавляли хлоруксусную кислоту (590 мг, 6,24 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °С в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора доводили pH фильтрата до 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре

высушивали с получением соединения **5-12**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 318, фактическое значение: 318.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,03 (синглет, 1H), 10,78 (синглет, 1H), 7,27–7,32 (мультиплет, 2H), 7,21 (дублет, J = 1,6 Гц, 1H), 3,43 (широкий дублет, J = 16,0 Гц, 1H), 3,01 (широкий дублет, J = 16,0 Гц, 1H), 2,83–2,93 (мультиплет, 2H), 2,62 (широкий дублет, J = 17,6 Гц, 1H), 2,32 (дублет, J = 17,2 Гц, 1H), 2,19 (дублет триплетов, J = 13,2, 8,4 Гц, 1H), 1,97 (синглет, 3H), 1,65 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 8,4, 4,4 Гц, 1H).

(9) Соединение **5-12** (210 мг, 661 мкмоль) растворяли в фосфора оксихлориде (8,25 г, 53,8 ммоль), перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота, концентрировали реакционный раствор при пониженном давлении, добавляли ледяную воду (50,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50,0 мл × 1). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (50,0 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (500 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **5-13**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 356, фактическое значение: 356.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28–7,37 (мультиплет, 2H), 7,22 (синглет, 1H), 3,87–4,04 (мультиплет, 1H), 3,51 (широкий дублет, J = 18,0 Гц, 1H), 3,14 (широкий дублет, J = 17,6 Гц, 1H), 2,88–2,96 (мультиплет, 3H), 2,23 (дублет триплетов, J = 13,2, 8,4 Гц, 1H), 2,10 (синглет, 3H), 1,58–1,69 (мультиплет, 1H).

(10) К раствору соединения **5-13** (150 мг, 423 мкмоль) в *N*-метилпирролидоне (5,0 мл) добавляли калия карбонат (292 мг, 2,11 ммоль) и гидрохлорид соединения **5-14** (126 мг, 107 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 5), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **5-15**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 443, фактическое значение: 443.

(11) К раствору соединения **5-15** (187 мг, 422 мкмоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли триэтиламин (214 мг, 2,11 ммоль) и ди-трет-бутилкарбонат (920 мг, 4,22 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 12 часов. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 6:1) с получением соединения **5-16.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 543, фактическое значение: 543.

(12) К раствору соединения **5-16** (80,0 мг, 147 мкмоль) в диоксане (5,0 мл) добавляли соединение **5-17** (50,9 мг, 442 мкмоль), калия карбонат (61,0 мг, 441 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (27,0 мг, 29,5 мкмоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (28,1 мг, 58,9 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 6 часов в защитной атмосфере азота. Затем к

реакционному раствору добавляли этилацетат (40,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (40,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 15:1) с получением соединения **5-18**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 622, фактическое значение: 622.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,18–7,31 (мультиплет, 3Н), 4,62–4,67 (мультиплет, 1Н), 4,49 (широкий синглет, 1Н), 4,39–4,45 (мультиплет, 1Н), 3,89–4,23 (мультиплет, 4Н), 3,67–3,77 (мультиплет, 2Н), 3,43 (широкий дублет, J = 14,0 Гц, 2Н), 3,24 (широкий дублет дублетов, J = 14,0, 3,6 Гц, 2Н), 2,88–3,03 (мультиплет, 5Н), 2,73 (широкий синглет, 3Н), 2,41–2,50 (мультиплет, 1Н), 2,24–2,41 (мультиплет, 1Н), 2,20–2,24 (мультиплет, 3Н), 2,09–2,20 (мультиплет, 1Н), 1,93–2,05 (мультиплет, 2Н), 1,76–1,92 (мультиплет, 3Н), 1,51 (дублет, J = 1,6 Гц, 9Н).

(13) К раствору соединения **5-18** (70,0 мг, 113 мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °С в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трифторацетата соединения **5-19**.

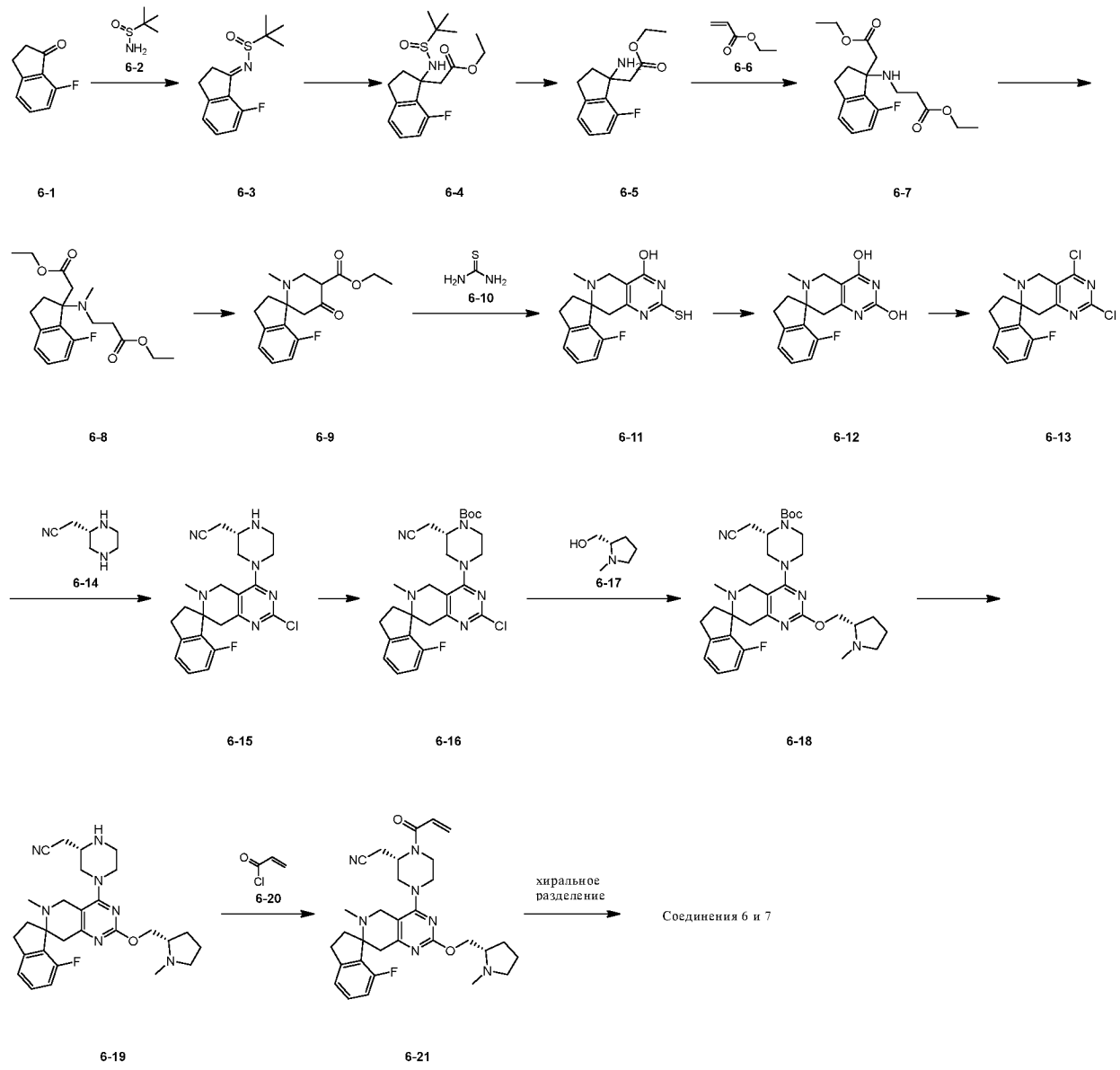
МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 522, фактическое значение: 522.

(14) К раствору трифторацетата соединения **5-19** (60,0 мг, 94,3 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (28,6 мг, 283 мкмоль) и соединение **5-20** (17,1 мг, 189 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при -78 °С в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–30 %: 8 мин) с получением формиата соединения **5.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 576, фактическое значение: 576.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,25–7,30 (мультиплет, 2Н), 7,22 (дублет, J = 17,6 Гц, 1Н), 6,80 (широкий синглет, 1Н), 6,30 (широкий дублет, J = 16,4 Гц, 1Н), 5,84 (широкий дублет, J = 10,8 Гц, 1Н), 5,03 (широкий синглет, 1Н), 4,69 (широкий дублет дублетов, J = 12,4, 3,6 Гц, 1Н), 4,50 (дублет дублетов дублетов, J = 12,4, 7,2, 1,6 Гц, 1Н), 4,17–4,36 (мультиплет, 1Н), 3,94–4,16 (мультиплет, 2Н), 3,72–3,84 (мультиплет, 3Н), 3,59–3,65 (мультиплет, 1Н), 3,41–3,58 (мультиплет, 1Н), 3,28 (широкий дублет, J = 1,6 Гц, 1Н), 3,08–3,18 (мультиплет, 2Н), 2,97–3,06 (мультиплет, 5Н), 2,84–2,96 (мультиплет, 4Н), 2,42–2,51 (мультиплет, 1Н), 2,30–2,40 (мультиплет, 1Н), 2,24 (дублет, J = 1,6 Гц, 3Н), 2,11–2,19 (мультиплет, 1Н), 2,07 (широкий дублет дублетов, J = 14,4, 7,6 Гц, 1Н), 1,96–2,03 (мультиплет, 1Н), 1,87–1,95 (мультиплет, 1Н).

Пример 6. Синтез соединений 6 и 7



(1) К раствору соединения **6-1** (25,0 г, 166 ммоль) в толуоле (400 мл) добавляли соединение **6-2** (18,3 г, 151 ммоль), тетраэтилтитанат (69,0 г, 302 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 120 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (400 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (500 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (от 1:0 до 0:1) с получением соединения **6-3**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 254, фактическое значение: 254.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42–7,48 (мультиплет, 1Н), 7,16–7,20 (мультиплет, 1Н), 6,93–7,00 (мультиплет, 1Н), 3,46–3,56 (мультиплет, 1Н), 3,05–3,21 (мультиплет, 3Н), 1,30–1,36 (синглет, 9Н).

(2) К раствору этилацетата (22,4 г, 254 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) по

каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 50,9 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °C в защитной атмосфере азота и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 1 часа. Затем в реакционный раствор по каплям добавляли раствор соединения **6-3** (12,9 г, 50,9 ммоль) в тетрагидрофуране (50,0 мл) и продолжали перемешивать в течение 3 часов при -78 °C. После нагревания до 0 °C реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (200 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (200 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 4:1) с получением соединения **6-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 342, фактическое значение: 342.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,27–7,30 (мультиплет, 1Н), 7,01–7,07 (мультиплет, 1Н), 6,82–6,90 (мультиплет, 1Н), 5,05–5,11 (синглет, 1Н), 4,15–4,24 (мультиплет, 2Н), 3,29–3,39 (мультиплет, 2Н), 2,88–2,98 (мультиплет, 1Н), 2,64–2,73 (мультиплет, 1Н), 2,28–2,39 (мультиплет, 1Н), 1,25–1,30 (триплет, 3Н), 1,16–1,20 (синглет, 9Н).

(3) К раствору соединения **6-4** (12,4 г, 36,3 ммоль) в этаноле (120 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 40,0 мл). Затем реакционный раствор перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **6-5.**

МС-ИЭР $[M-NH_2+H]^+$, рассчитанное значение: 221, фактическое значение: 221.

(4) К раствору гидрохлорида соединения **6-5** (9,94 г, 36,3 ммоль) в этаноле (80,0 мл) добавляли соединение **6-6** (37,6 г, 376 ммоль), меди оксид (577 мг, 7,26 ммоль) и триэтиламин (3,67 г, 36,3 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе при 85 °C в герметичной пробирке в течение 8 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением соединения **6-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 338, фактическое значение: 338.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,16–7,22 (мультиплет, 1Н), 6,96–7,01 (мультиплет, 1Н), 6,80–6,87 (мультиплет, 1Н), 4,06–4,17 (мультиплет, 4Н), 2,95–3,07 (мультиплет, 2Н), 2,86–2,94 (мультиплет, 1Н), 2,65–2,81 (мультиплет, 3Н), 2,26–2,51 (мультиплет, 5Н), 1,22–1,26 (триплет, 3Н), 1,14–1,20 (триплет, 3Н).

(5) К раствору соединения **6-7** (3,0 г, 8,89 ммоль) в этаноле (15,0 мл) добавляли параформальдегид (1,33 г) и натрия цианоборгидрид (1,68 г, 26,6 ммоль), и реакция протекала в реакционном растворе в течение 16 часов при 25 °C в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (50,0 мл) и экстрагировали

этилацетатом (50 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 4:1) с получением соединения **6-8**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 352, фактическое значение: 352.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,16–7,22 (мультиплет, 1Н), 6,93–6,99 (мультиплет, 1Н), 6,79–6,86 (мультиплет, 1Н), 4,07–4,14 (мультиплет, 2Н), 3,88–3,99 (мультиплет, 2Н), 2,95–3,08 (мультиплет, 3Н), 2,83–2,92 (мультиплет, 1Н), 2,72–2,80 (мультиплет, 1Н), 2,60–2,68 (мультиплет, 1Н), 2,29–2,46 (мультиплет, 4Н), 2,19–2,23 (синглет, 3Н), 1,22–1,27 (триплет, 3Н), 1,00–1,06 (триплет, 3Н).

(6) К раствору соединения **6-8** (3,00 г, 8,54 ммоль) в тетрагидрофуране (30,0 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 25,6 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °С, и реакция протекала в реакционном растворе при -78 °С в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением соединения **6-9**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 306, фактическое значение: 306.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,21–7,26 (мультиплет, 1Н), 6,99–7,02 (мультиплет, 1Н), 6,87–6,93 (мультиплет, 1Н), 4,19–4,36 (мультиплет, 2Н), 3,58–3,64 (мультиплет, 1Н), 2,85–3,30 (мультиплет, 5Н), 2,25–2,35 (мультиплет, 2Н), 2,18–2,22 (мультиплет, 3Н), 1,72–1,81 (мультиплет, 1Н), 1,30–1,35 (мультиплет, 3Н).

(7) К раствору соединения **6-9** (2,00 г, 6,55 ммоль) в этаноле (20,0 мл) добавляли соединение **6-10** (997 мг, 13,1 ммоль) и натрия этоксид (1,34 г, 19,6 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °С в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении к реакционному раствору добавляли этанол (50,0 мл), и доводили pH раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали, а осадок на фильтре высушивали с получением соединения **6-11**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 318, фактическое значение: 318.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61–12,93 (синглет, 2Н), 7,28–7,36 (мультиплет, 1Н), 7,06–7,14 (мультиплет, 1Н), 6,97–7,04 (мультиплет, 1Н), 3,44–3,53 (мультиплет, 2Н), 2,79–3,04 (мультиплет, 4Н), 2,16–2,28 (мультиплет, 1Н), 1,98–2,11 (синглет, 3Н), 1,61–1,70 (мультиплет, 1Н).

(8) К раствору промежуточного продукта **6-11** (1,90 г, 5,99 ммоль) в воде (10,0 мл) добавляли хлоруксусную кислоту (2,26 г, 23,9 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °С в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора доводили pH фильтрата до 8 насыщенным водным раствором

натрия бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением соединения **6-12**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 302, фактическое значение: 302.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,98–11,04 (синглет, 1Н), 10,73–10,80 (синглет, 1Н), 7,29–7,36 (мультиплет, 1Н), 7,07–7,12 (мультиплет, 1Н), 6,96–7,04 (мультиплет, 1Н), 3,39–3,47 (мультиплет, 1Н), 2,76–3,02 (мультиплет, 4Н), 2,29–2,37 (мультиплет, 1Н), 2,18–2,27 (мультиплет, 1Н), 2,02–2,08 (синглет, 3Н), 1,60–1,68 (мультиплет, 1Н).

(9) Соединение **6-12** (800 мг, 2,66 ммоль) растворяли в фосфора оксихлориде (13,2 г, 86,0 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °С в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, добавляли ледяную воду (10,0 мл) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50,0 мл × 1). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (50,0 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **6-13**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 338, фактическое значение: 338.

(10) К раствору соединения **6-13** (500 мг, 1,48 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (5,0 мл) добавляли калия карбонат (1,02 г, 7,39 ммоль) и гидрохлорид соединения **6-14** (439 мг, 2,22 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °С в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 5), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **6-15**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 427, фактическое значение: 427.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,26–7,37 (мультиплет, 1Н), 7,07–7,16 (мультиплет, 1Н), 6,95–7,05 (мультиплет, 1Н), 3,36–3,96 (мультиплет, 6Н), 3,22–3,31 (мультиплет, 1Н), 2,65–3,11 (мультиплет, 8Н), 2,23–2,39 (мультиплет, 1Н), 2,09–2,19 (мультиплет, 3Н), 1,55–1,83 (мультиплет, 1Н), 1,19–1,39 (мультиплет, 1Н).

(11) К раствору соединения **6-15** (1,40 г, 3,28 ммоль) в дихлорметане (20,0 мл) добавляли триэтиламин (2,14 г, 21,1 ммоль) и ди-трет-бутилкарбонат (3,58 мг, 16,4 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °С в течение 12 часов. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением соединения **6-16**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 527, фактическое значение: 527.

(12) К раствору соединения **6-16** (900 мг, 1,71 ммоль) в диоксане (10,0 мл) добавляли соединение **6-17** (590 мг, 5,12 ммоль), цезия карбонат (1,67 г, 5,12 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат (285,6 мг, 341 мкмоль) и перемешивали

реакционный раствор при 110 °C в течение 6 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (40,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (40,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 15:1) с получением соединения **6-18**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 606, фактическое значение: 606.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22–7,26 (мультиплет, 1Н), 7,01–7,06 (мультиплет, 1Н), 6,87–6,94 (мультиплет, 1Н), 4,54–4,64 (мультиплет, 1Н), 4,24–4,40 (мультиплет, 1Н), 3,78–4,08 (мультиплет, 3Н), 3,51–3,77 (мультиплет, 3Н), 3,19–3,39 (мультиплет, 3Н), 2,80–3,16 (мультиплет, 7Н), 2,64–2,73 (мультиплет, 3Н), 2,29–2,35 (синглет, 3Н), 1,79–1,99 (мультиплет, 4Н), 1,55–1,75 (мультиплет, 4Н), 1,49–1,55 (синглет, 9Н).

(13) К раствору соединения **6-18** (342 мг, 564 мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трифторацетата соединения **6-19**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 506, фактическое значение: 506.

(14) К раствору трифторацетата соединения **6-19** (110 мг, 217 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (22,0 мг, 217 мкмоль) и соединение **6-20** (29,5 мг, 326 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью обратной колоночной хроматографии (ацетонитрил/вода = от 0:1 до 1:19) с получением соединения **6-21**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 560, фактическое значение: 560.

(15) Соединение **6-21** отделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с получением соединений **6** и **7**.

Условия разделения. Модель хроматографической колонки: AD-H; технические характеристики колонки: 0,46 см внутр. диам × 15 см длина; объем введения: 2 мкл; подвижная фаза: углерода диоксид:этанол (0,1 % триэтиламина) = 70:30; длина волны детектирования: 254 нм; температура колонки: 25 °C.

Соединение 6: время удерживания 4,071 мин, 99,42 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 560, фактическое значение: 560.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,31 (триплет дублетов, J = 7,6, 5,2 Гц, 1Н), 7,10 (дублет, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,03–6,97 (мультиплет, 1Н), 6,95–6,78 (мультиплет, 1Н), 6,19 (дублет, J = 16,8 Гц, 1Н), 5,77 (дублет, J = 8,8 Гц, 1Н), 5,00–4,72 (мультиплет, 1Н), 4,24 (дублет, J = 6,8 Гц, 1Н), 4,00 (дублет дублетов, J = 10,8, 6,4 Гц, 2Н), 3,93–3,80 (мультиплет, 2Н), 3,74–3,58 (мультиплет, 2Н), 3,53–3,45 (мультиплет, 1Н), 3,29–3,12 (мультиплет, 2Н), 3,07–2,96 (мультиплет, 4Н), 2,96–2,89 (мультиплет, 2Н), 2,84–2,74

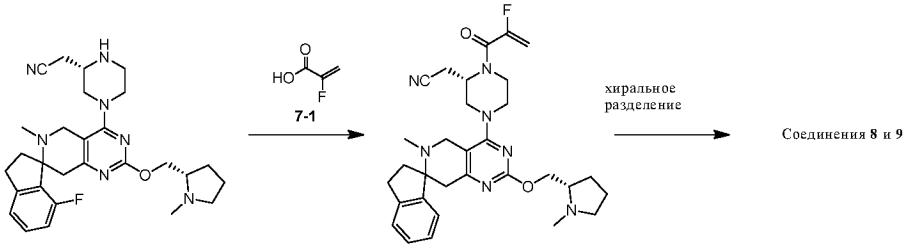
(мультиплет, 2H), 2,40–2,28 (мультиплет, 4H), 2,20–2,08 (мультиплет, 4H), 1,91 (дублетq, J = 12,4, 8,4 Гц, 1H), 1,77–1,68 (мультиплет, 1H), 1,68–1,62 (мультиплет, 2H), 1,60–1,51 (мультиплет, 1H).

Соединение 7: время удерживания 4,436 мин, 98,76 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 560, фактическое значение: 560.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,31 (дублет триплетов, J = 12,8, 6,4 Гц, 1H), 7,11 (дублет, J = 7,2 Гц, 1H), 7,04–6,95 (мультиплет, 1H), 6,91–6,79 (мультиплет, 1H), 6,18 (дублет, J = 17,2 Гц, 1H), 5,78 (дублет, J = 8,8 Гц, 1H), 5,00–4,55 (мультиплет, 1H), 4,27–4,17 (мультиплет, 1H), 4,13–3,91 (мультиплет, 2H), 3,91–3,72 (мультиплет, 2H), 3,67–3,47 (мультиплет, 3H), 3,14–2,90 (мультиплет, 9H), 2,81 (дублет, J = 17,6 Гц, 1H), 2,39–2,24 (мультиплет, 4H), 2,16 (синглет, 3H), 2,09–1,99 (мультиплет, 1H), 1,96–1,85 (мультиплет, 1H), 1,83–1,70 (мультиплет, 1H), 1,69–1,60 (мультиплет, 2H), 1,60–1,49 (мультиплет, 1H).

Пример 7. Синтез соединений 8 и 9



6-19 7-2

(1) К раствору соединения **6-19** (160 мг, 316 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (32,0 мг, 316 мкмоль) и пропанфосфоновой кислоты ангидрид (503 мг, 791 мкмоль, 470 мкл, в 50 % растворе этилацетата) и гидрохлорид соединения **7-1** (600 мг, 4,75 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **7-2**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 578, фактическое значение: 578.

(2) Соединение **7-2** отделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с получением соединений **8** и **9**.

Условия разделения. Модель хроматографической колонки: AD-H; технические характеристики колонки: 0,46 см внутр. диам × 15 см длина; объем введения: 2 мкл; подвижная фаза: углерода диоксид:этанол (0,1 % триэтиламина) = 70:30; длина волны детектирования: 254 нм; температура колонки: 25 °C.

Соединение 8: время удерживания 3,689 мин, 98,44 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 578, фактическое значение: 578.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,35–7,27 (мультиплет, 1H), 7,10 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 7,02–6,95 (мультиплет, 1H), 5,43–5,35 (мультиплет, 1H), 5,35–5,20 (мультиплет, 1H), 4,30–4,22 (мультиплет, 1H), 4,06 (синглет, 1H), 3,97–3,88 (мультиплет, 1H), 3,86–3,83 (мультиплет, 1H), 3,71 (дублет, J = 14,4 Гц, 2H), 3,20 (дублет дублетов, J = 13,6, 3,6 Гц, 1H), 3,05–2,89 (мультиплет, 6H), 2,84–2,75 (мультиплет, 1H), 2,44–2,32 (мультиплет, 4H),

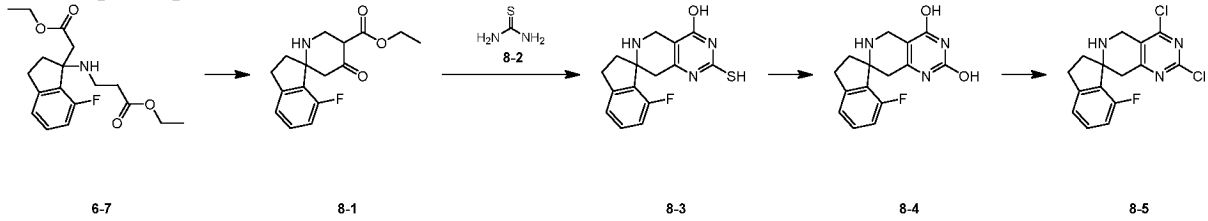
2,26 (синглет, 1H), 2,13 (синглет, 3H), 1,98–1,89 (мультиплет, 1H), 1,77–1,65 (мультиплет, 3H), 1,65–1,52 (мультиплет, 1H), 1,52–1,41 (мультиплет, 2H), 1,20 (синглет, 1H), 0,91 (триплет, J = 6,8 Гц, 2H).

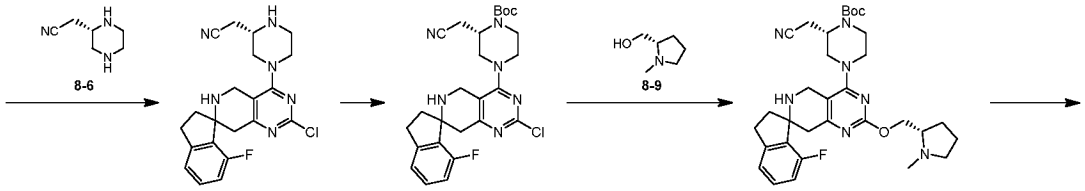
Соединение 9: время удерживания 4,059 мин, 97,90 % э.и.

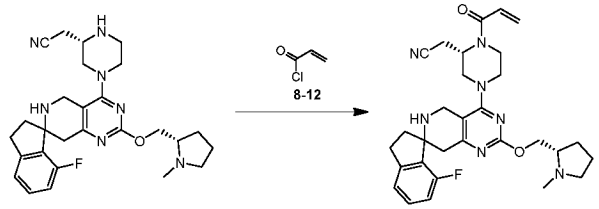
МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 578, фактическое значение: 578.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,31 (дублет, J = 5,2 Гц, 1H), 7,11 (дублет, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05–6,92 (мультиплет, 1H), 5,39 (дублет, J = 13,6 Гц, 1H), 5,35–5,17 (мультиплет, 1H), 4,22 (дублет, J = 10,4 Гц, 1H), 4,09–3,98 (мультиплет, 1H), 3,90 (дублет, J = 13,6 Гц, 1H), 3,85–3,74 (мультиплет, 1H), 3,53 (дублет, J = 7,3 Гц, 2H), 3,14–3,06 (мультиплет, 2H), 3,06–2,92 (мультиплет, 5H), 2,85–2,78 (мультиплет, 1H), 2,39–2,28 (мультиплет, 4H), 2,22–2,09 (мультиплет, 4H), 1,91 (синглет, 2H), 1,82–1,71 (мультиплет, 1H), 1,70–1,62 (мультиплет, 2H), 1,58–1,51 (мультиплет, 1H), 1,22–1,11 (мультиплет, 1H), 1,08–0,77 (мультиплет, 2H).

Пример 8. Синтез соединения 10







(1) К раствору соединения **6-7** (1,00 г, 2,96 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 9,0 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °C, и реакция протекала в реакционном растворе при -78 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с

помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением соединения **8-1**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 292, фактическое значение: 292.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18–7,25 (мультиплет, 1Н), 7,00–7,05 (мультиплет, 1Н), 6,89 (триплет, J = 9,2 Гц, 1Н), 4,22–4,29 (мультиплет, 2Н), 3,35–3,57 (мультиплет, 1Н), 3,14–3,27 (мультиплет, 1Н), 3,01–3,14 (мультиплет, 1Н), 2,85–2,99 (мультиплет, 2Н), 2,42–2,69 (мультиплет, 2Н), 2,34 (широкий дублет, J = 6,0 Гц, 1Н), 2,08–2,20 (мультиплет, 2Н), 1,30–1,34 (мультиплет, 3Н).

(2) К раствору соединения **8-1** (970 мг, 3,33 ммоль) в этаноле (10,0 мл) добавляли соединение **8-2** (507 мг, 6,66 ммоль) и натрия этоксид (679 мг, 9,98 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °С в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении доводили pH реакционного раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали, а осадок на фильтре высушивали с получением соединения **8-3**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 304, фактическое значение: 304.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,39 (широкий синглет, 1Н), 12,25 (широкий синглет, 1Н), 7,29 (триплет дублетов, J = 7,6, 5,2 Гц, 1Н), 7,10 (дублет, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,93–7,01 (мультиплет, 1Н), 3,50 (широкий синглет, 1Н), 3,39–3,40 (мультиплет, 1Н), 3,00–3,08 (мультиплет, 1Н), 2,81–2,90 (мультиплет, 1Н), 2,66–2,74 (мультиплет, 1Н), 2,56 (синглет, 1Н), 1,97–2,16 (мультиплет, 2Н).

(3) К раствору промежуточного продукта **8-3** (470 мг, 1,55 ммоль) в воде (10,0 мл) добавляли хлоруксусную кислоту (560 мг, 5,93 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °С в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора доводили pH фильтрата до 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением соединения **8-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 288, фактическое значение: 288.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,03 (синглет, 1Н), 10,78 (синглет, 1Н), 7,27–7,32 (мультиплет, 2Н), 7,21 (дублет, J = 1,6 Гц, 1Н), 3,43 (широкий дублет, J = 16,0 Гц, 1Н), 3,01 (широкий дублет, J = 16,0 Гц, 1Н), 2,83–2,93 (мультиплет, 2Н), 2,62 (широкий дублет, J = 17,6 Гц, 1Н), 2,32 (дублет, J = 17,2 Гц, 1Н), 2,19 (дублет триплетов, J = 13,2, 8,4 Гц, 1Н), 1,97 (синглет, 3Н), 1,65 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 8,4, 4,4 Гц, 1Н).

(4) Соединение **8-4** (200 мг, 696 мкмоль) растворяли в фосфора оксихлориде (8,25 г, 53,8 ммоль), и к реакционному раствору добавляли триэтиламин (141 мг, 1,39 ммоль), а затем перемешивали при 85 °С в течение16 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли ледяную воду (10,0 мл) и насыщенный водный раствор натрия бикарбоната (50,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50,0 мл × 1). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (50,0 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **8-5**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 324, фактическое значение: 324.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,29 (триплет дублетов, J = 7,6, 5,2 Гц, 1Н), 7,13 (дублет, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,89–7,01 (мультиплет, 1Н), 3,83–3,96 (мультиплет, 1Н), 3,66–3,77 (мультиплет, 1Н), 3,18 (синглет, 1Н), 3,04–3,15 (мультиплет, 3Н), 2,84–2,96 (мультиплет, 1Н), 2,03–2,15 (мультиплет, 2Н).

(5) К раствору соединения **8-5** (200 мг, 617 мкмоль) в *N*-метилпирролидоне (5,0 мл) добавляли калия карбонат (426 мг, 3,08 ммоль) и гидрохлорид соединения **8-6** (183 мг, 924 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °С в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 5), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **8-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 413, фактическое значение: 413.

(6) К раствору соединения **8-7** (250 мг, 605 мкмоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли триэтиламин (307 мг, 3,03 ммоль) и ди-трет-бутилкарбонат (264 мг, 1,21 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °С в течение 12 часов. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 1:1) с получением соединения **8-8**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 513, фактическое значение: 513.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28–7,43 (мультиплет, 1Н), 7,03–7,17 (мультиплет, 1Н), 6,87–6,94 (мультиплет, 1Н), 4,31–4,95 (мультиплет, 2Н), 4,18–4,26 (мультиплет, 1Н), 3,93–4,00 (мультиплет, 1Н), 3,64–3,91 (мультиплет, 2Н), 3,32–3,45 (мультиплет, 3Н), 3,07–3,30 (мультиплет, 3Н), 2,89–3,07 (мультиплет, 2Н), 2,66–2,85 (мультиплет, 3Н), 2,21–2,38 (мультиплет, 1Н), 1,50–1,52 (мультиплет, 9Н).

(7) К раствору соединения **8-8** (205 мг, 400 мкмоль) в диоксане (5,0 мл) добавляли соединение **8-9** (138 мг, 1,20 ммоль), цезия карбонат (391 мг, 1,20 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат (66,9 мг, 80,0 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °С в течение 6 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (40,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (40,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **8-10**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 592, фактическое значение: 592.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,25–7,32 (мультиплет, 1Н), 7,08–7,17 (мультиплет, 1Н), 6,88–6,98 (мультиплет, 1Н), 4,62–4,67 (мультиплет, 1Н), 4,41 (широкий синглет, 2Н), 3,93–4,08 (мультиплет, 3Н), 3,77–3,91 (мультиплет, 2Н), 3,59–3,75 (мультиплет, 1Н), 3,09–3,17 (мультиплет, 2Н), 2,97–3,08 (мультиплет, 4Н), 2,94 (синглет, 1Н), 2,75–2,90

(мультиплет, 2H), 2,64 (широкий синглет, 3H), 2,13–2,31 (мультиплет, 4H), 1,90 (широкий синглет, 2H), 1,80 (широкий синглет, 1H), 1,58 (широкий синглет, 1H), 1,51 (синглет, 9H).

(8) К раствору соединения **8-10** (100 мг, 169 мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трифторацетата соединения **8-11**.

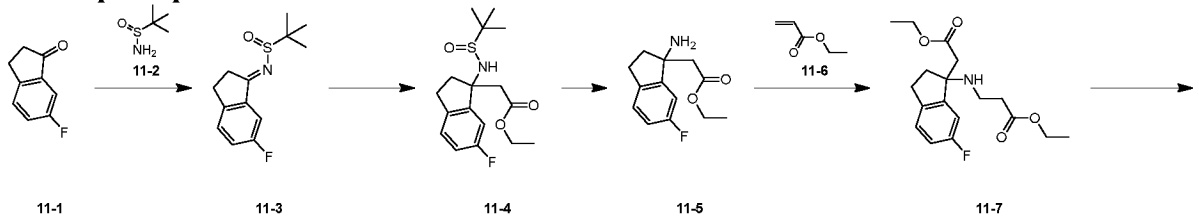
МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 492, фактическое значение: 492.

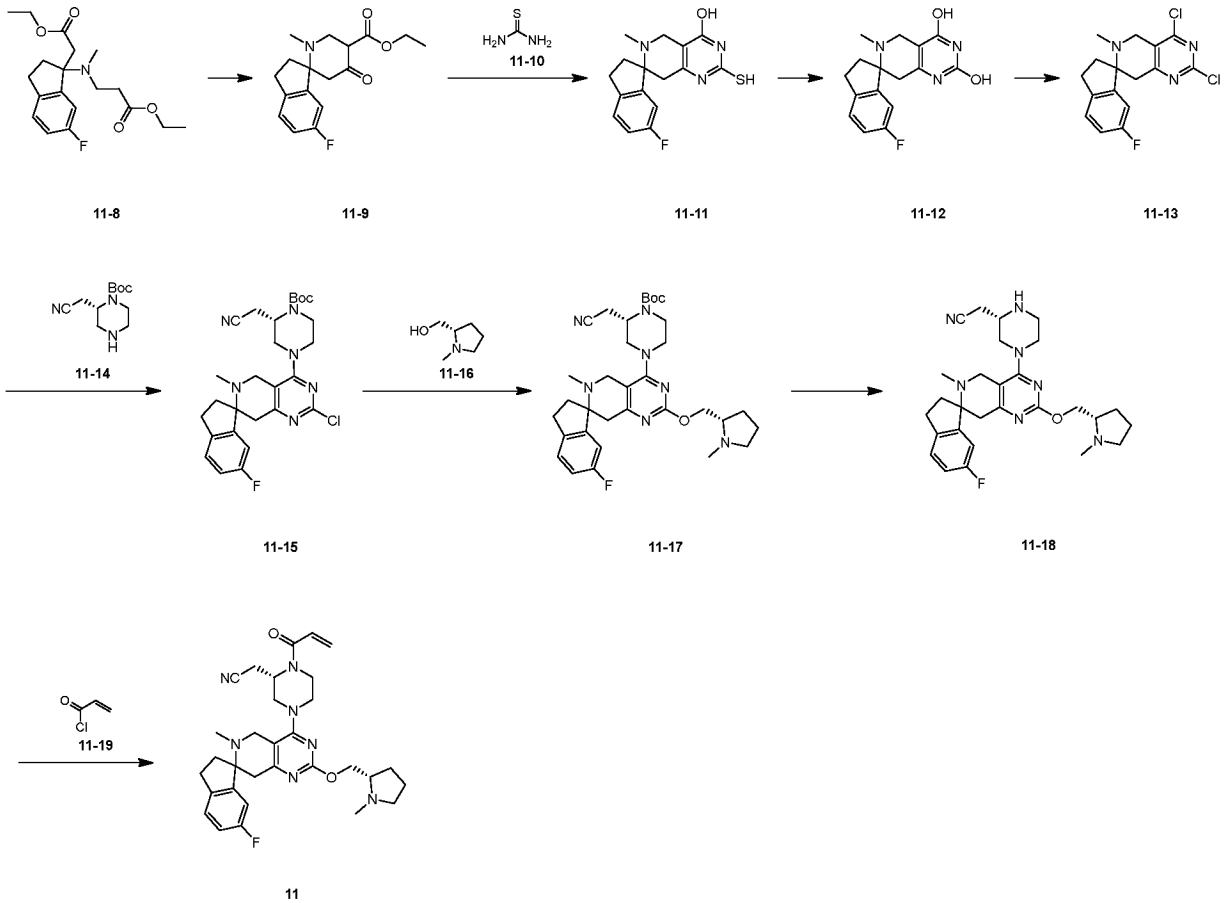
(9) К раствору трифторацетата соединения **8-11** (40,0 мг, 66,1 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (20,1 мг, 199 мкмоль) и соединение **8-12** (6,6 мг, 72,9 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–30 %: 8 мин) с получением формиата соединения **10.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 546, фактическое значение: 546.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,32 (триплет дублетовd, J = 8,0, 5,2, 3,2 Гц, 1H), 7,15 (дублет дублетов, J = 7,2, 3,2 Гц, 1H), 6,89–6,98 (мультиплет, 1H), 6,72–6,89 (мультиплет, 1H), 6,29 (широкий дублет, J = 16,4 Гц, 1H), 5,83 (широкий дублет, J = 10,4 Гц, 1H), 5,04 (широкий синглет, 1H), 4,64–4,84 (мультиплет, 2H), 4,51–4,57 (мультиплет, 1H), 4,07–4,27 (мультиплет, 2H), 3,90–4,05 (мультиплет, 2H), 3,77–3,90 (мультиплет, 2H), 3,52–3,74 (мультиплет, 2H), 3,10–3,27 (мультиплет, 5H), 3,04 (дублет, J = 4,4 Гц, 3H), 2,92–3,03 (мультиплет, 3H), 2,27–2,43 (мультиплет, 3H), 2,18 (широкий дублет дублетов, J = 12,8, 6,8 Гц, 1H), 2,10 (широкий дублет дублетов, J = 14,4, 7,2 Гц, 1H), 2,01–2,07 (мультиплет, 1H).

Пример 9. Синтез соединения 11





(1) К раствору соединения **11-1** (30,0 г, 200 ммоль) в толуоле (400 мл) добавляли соединение **11-2** (29,1 г, 240 ммоль), тетраэтилтитанат (91,4 г, 401 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 120 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 5). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **11-3**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 254, фактическое значение: 254.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,41 (дублет дублетов, J = 8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,35 (дублет дублетов, J = 8,4, 4,8 Гц, 1H), 7,20 (триплет дублетов, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 3,45–3,55 (мультиплет, 1H), 3,11–3,17 (мультиплет, 1H), 3,07–3,11 (мультиплет, 2H), 1,32 (синглет, 9H).

(2) К раствору этилацетата (32,9 г, 260 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 56,0 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °C в защитной атмосфере азота и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору по каплям добавляли раствор соединения **11-3** (18,9 г, 74,6 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) и продолжали перемешивать в течение 3 часов при -65 °C. После нагревания до 0 °C реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида

(500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (500 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (500 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 1:1) с получением соединения **11-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 342, фактическое значение: 342.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18 (дублет дублетов, J = 8,4, 5,2 Гц, 1Н), 6,92–7,00 (мультиплет, 1Н), 6,88 (дублет дублетов, J = 8,8, 2,4 Гц, 1Н), 5,24 (синглет, 1Н), 4,14–4,22 (мультиплет, 2Н), 3,06–3,17 (мультиплет, 1Н), 2,82–2,89 (мультиплет, 1Н), 2,75–2,81 (мультиплет, 2Н), 2,68–2,74 (мультиплет, 1Н), 2,34 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 8,4, 5,2 Гц, 1Н), 1,26 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,20 (синглет, 9Н).

(3) К раствору соединения **11-4** (6,90 г, 19,6 ммоль) в этаноле (60,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 20,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °С в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **11-5.**

МС-ИЭР $[M-NH_2+H]^+$, рассчитанное значение: 221, фактическое значение: 221.

(4) К раствору гидрохлорида соединения **11-5** (5,37 г, 19,6 ммоль) в этаноле (30,0 мл) добавляли соединение **11-6** (19,9 г, 198 ммоль), меди оксид (312 мг, 3,92 ммоль), триэтиламин (5,96 г, 58,9 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе при 85 °С в герметичной пробирке в течение 8 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 4:1) с получением соединения **11-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 338, фактическое значение: 338.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,12 (дублет дублетов, J = 8,0, 5,2 Гц, 1Н), 6,85–6,96 (мультиплет, 2Н), 4,06–4,15 (мультиплет, 4Н), 2,81–2,94 (мультиплет, 2Н), 2,70–2,80 (мультиплет, 2Н), 2,58–2,70 (мультиплет, 2Н), 2,49–2,55 (мультиплет, 1Н), 2,41–2,45 (мультиплет, 2Н), 2,34 (дублет триплетов, J = 13,6, 8,4 Гц, 1Н), 2,17 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 8,4, 4,4 Гц, 1Н), 1,25 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,20 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н).

(5) К раствору соединения **11-7** (5,93 г, 17,6 ммоль) в этаноле (80,0 мл) добавляли параформальдегид (5,28 г) и натрия цианоборгидрид (3,31 г, 52,7 ммоль), и реакция протекала в реакционном растворе в течение 16 часов при 25 °С в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт

отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 9:1) с получением соединения **11-8**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 352, фактическое значение: 352.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,09 (дублет дублетов, J = 8,0, 5,2 Гц, 1Н), 6,87–6,95 (мультиплет, 2Н), 4,11 (квадруплет дублетов, J = 7,2, 2,0 Гц, 2Н), 3,91 (квадруплет дублетов, J = 7,2, 1,2 Гц, 2Н), 2,82–2,88 (мультиплет, 3Н), 2,72–2,76 (мультиплет, 1Н), 2,62 (триплет дублетов, J = 7,2, 3,2 Гц, 2Н), 2,38–2,46 (мультиплет, 2Н), 2,32–2,37 (мультиплет, 1Н), 2,21–2,28 (мультиплет, 1Н), 2,18 (синглет, 3Н), 1,25 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,03 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н).

(6) К раствору соединения **11-8** (2,00 г, 5,69 ммоль) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 17,1 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °С, и реакция протекала в реакционном растворе при -65 °С в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **11-9**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 306, фактическое значение: 306.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,10–7,18 (мультиплет, 1Н), 6,87–7,03 (мультиплет, 2Н), 4,21–4,32 (мультиплет, 2Н), 3,49 (дублет, J = 13,2 Гц, 1Н), 2,92–3,37 (мультиплет, 2Н), 2,76–2,92 (мультиплет, 2Н), 2,49–2,67 (мультиплет, 1Н), 2,33–2,44 (мультиплет, 1Н), 2,19–2,31 (мультиплет, 1Н), 2,06–2,13 (мультиплет, 3Н), 1,76–1,86 (мультиплет, 1Н), 1,32 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н).

(7) К раствору соединения **11-9** (1,33 г, 4,36 ммоль) в этаноле (15,0 мл) добавляли соединение **11-10** (663 мг, 8,71 ммоль) и натрия этоксид (889 мг, 13,1 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °С в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении доводили pH реакционного раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали, а осадок на фильтре высушивали с получением соединения **11-11**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 318, фактическое значение: 318.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,27 (дублет дублетов, J = 8,4, 5,2 Гц, 1Н), 7,07 (триплет дублетов, J = 8,8, 2,4 Гц, 1Н), 6,98 (дублет, J = 9,2 Гц, 1Н), 3,47 (дублет, J = 16,4 Гц, 1Н), 3,03 (дублет, J = 16,4 Гц, 1Н), 2,81–2,92 (мультиплет, 2Н), 2,62 (дублет, J = 17,6 Гц, 1Н), 2,41 (дублет, J = 17,6 Гц, 1Н), 2,19 (дублет триплетов, J = 13,6, 8,4 Гц, 1Н), 1,98 (синглет, 3Н), 1,66 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 8,4, 4,4 Гц, 1Н).

(8) К раствору соединения **11-11** (1,36 г, 1,08 ммоль) в воде (15,0 мл) добавляли хлоруксусную кислоту (1,77 г, 18,7 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °С в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора доводили pH фильтрата до 8 насыщенным водным раствором натрия

бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением соединения **11-12**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 302, фактическое значение: 302.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,01 (синглет, 1Н), 10,76 (синглет, 1Н), 7,27 (дублет дублетов, J = 8,4, 5,2 Гц, 1Н), 7,08 (триплет дублетов, J = 8,8, 2,4 Гц, 1Н), 6,99 (дублет дублетов, J = 9,2, 2,4 Гц, 1Н), 3,44 (дублет, J = 16,0 Гц, 1Н), 3,01 (дублет, J = 16,0 Гц, 1Н), 2,80–2,91 (мультиплет, 2Н), 2,61 (дублет, J = 17,6 Гц, 1Н), 2,33 (дублет, J = 17,2 Гц, 1Н), 2,21 (дублет триплетов, J = 13,2, 8,4 Гц, 1Н), 1,98 (синглет, 3Н), 1,67 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 8,4, 4,4 Гц, 1Н).

(9) Соединение **11-12** (1,00 г, 3,32 ммоль) растворяли в фосфора оксихлориде (16,5 г, 108 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °С в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, добавляли ледяную воду (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 1). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (100 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **11-13**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 338, фактическое значение: 338.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,29 (дублет дублетов, J = 8,4, 5,2 Гц, 1Н), 7,09 (триплет дублетов, J = 8,8, 2,4 Гц, 1Н), 6,98 (дублет дублетов, J = 9,2, 2,4 Гц, 1Н), 3,93 (дублет, J = 17,6 Гц, 1Н), 3,51 (дублет, J = 17,6 Гц, 1Н), 3,12 (дублет, J = 18,0 Гц, 1Н), 2,87–2,97 (мультиплет, 3Н), 2,25 (дублет триплетов, J = 13,2, 8,4 Гц, 1Н), 2,11 (синглет, 3Н), 1,66 (дублет триплетов, J = 13,2, 6,4 Гц, 1Н).

(10) К раствору соединения **11-13** (200 мг, 591 мкмоль) в *N*-метилпирролидоне (5,0 мл) добавляли калия карбонат (245 мг, 1,77 ммоль) и соединение **11-14** (200 мг, 888 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °С в течение 10 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 5), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **11-15**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 527, фактическое значение: 527.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,21–7,30 (мультиплет, 1Н), 7,01 (триплет дублетов, J = 8,8, 2,4 Гц, 1Н), 6,89–6,98 (мультиплет, 1Н), 4,63 (синглет, 1Н), 4,09–4,28 (мультиплет, 1Н), 3,92–4,05 (мультиплет, 2Н), 3,68–3,85 (мультиплет, 2Н), 3,45 (дублет дублетов, J = 14,0, 3,6 Гц, 1Н), 3,25 (дублет дублетов, J = 13,6, 3,6 Гц, 1Н), 3,06–3,20 (мультиплет, 1Н), 2,80–3,03 (мультиплет, 6Н), 2,39–2,50 (мультиплет, 1Н), 2,23 (дублет, J = 1,6 Гц, 3Н), 1,89 (дублет дублетовt, J = 13,2, 7,6, 4,0 Гц, 1Н), 1,51 (дублет, J = 1,2 Гц, 9Н).

(11) К раствору соединения **11-15** (220 мг, 417 мкмоль) в диоксане (8,0 мл) добавляли соединение **11-16** (144 мг, 1,20 ммоль), цезия карбонат (409 мг, 1,20 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат (70,0 мг, 83,7 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 4 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (50,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 9:1) с получением соединения **11-17**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 606, фактическое значение: 606.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,26 (триплет, J = 5,6 Гц, 1H), 6,98–7,08 (мультиплет, 1H), 6,86–6,98 (мультиплет, 1H), 4,63 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 4,26–4,46 (мультиплет, 2H), 3,92–4,17 (мультиплет, 3H), 3,65–3,82 (мультиплет, 2H), 3,42 (дублет дублетов, J = 13,6, 3,6 Гц, 1H), 3,14–3,29 (мультиплет, 2H), 3,07–3,13 (мультиплет, 1H), 2,95–3,06 (мультиплет, 3H), 2,88–2,94 (мультиплет, 2H), 2,77–2,88 (мультиплет, 2H), 2,53 (дублет, J = 4,0 Гц, 3H), 2,34–2,49 (мультиплет, 2H), 2,23 (дублет, J = 2,0 Гц, 3H), 2,04–2,16 (мультиплет, 1H), 1,78–1,94 (мультиплет, 3H), 1,67–1,78 (мультиплет, 1H), 1,51 (дублет, J = 1,6 Гц, 9H).

(12) К раствору соединения **11-17** (70,0 мг, 281 мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трифторацетата соединения **11-18**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 506, фактическое значение: 506.

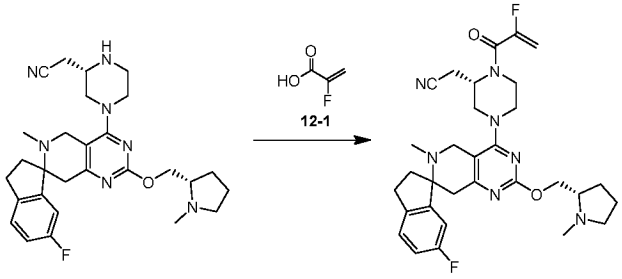
(13) К раствору трифторацетата соединения **11-18** (160,0 мг, 258 мкмоль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли триэтиламин (78,1 мг, 775 мкмоль) и соединение **11-19** (46,7 мг, 516 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при -65 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–30 %: 8 мин) с получением формиата соединения **11.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 560, фактическое значение: 560.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,28 (триплет, J = 6,0 Гц, 1H), 6,93–7,11 (мультиплет, 2H), 6,81 (синглет, 1H), 6,29 (дублет, J = 16,4 Гц, 1H), 5,84 (дублет, J = 10,4 Гц, 1H), 4,90–5,14 (мультиплет, 1H), 4,68–4,75 (мультиплет, 1H), 4,55 (дублет дублетов, J = 12,4, 7,2 Гц, 1H), 4,17–4,38 (мультиплет, 1H), 3,89–4,16 (мультиплет, 2H), 3,80 (дублет, J = 15,6 Гц, 3H), 3,65–3,72 (мультиплет, 1H), 3,54 (синглет, 1H), 3,04–3,30 (мультиплет, 4H), 3,02 (дублет, J = 5,2 Гц, 3H), 2,89–3,01 (мультиплет, 5H), 2,44–2,54 (мультиплет, 1H),

2,32–2,41 (мультиплет, 1H), 2,26 (синглет, 3H), 2,13–2,20 (мультиплет, 1H), 2,09 (дублет дублетов, J = 14,4, 7,6 Гц, 1H), 1,97–2,05 (мультиплет, 1H), 1,88–1,96 (мультиплет, 1H).

Пример 10. Синтез соединения 12



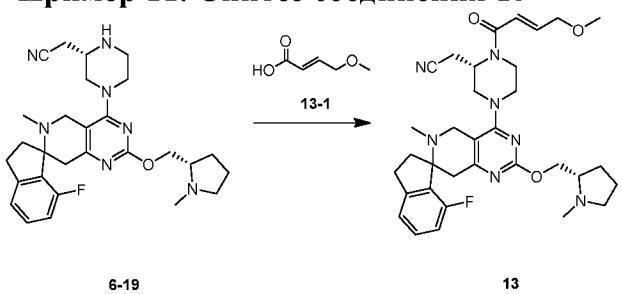
11-18 12

К раствору соединения **12-1** (65,4 мг, 726 мкмоль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли триэтиламин (73,5 мг, 726 мкмоль), трифторацетат соединения **11-18** (150 мг, 242 мкмоль) и пропанфосфоновой кислоты ангидрид (462 мг, 726 мкмоль, в 50 % растворе этилацетата) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 70 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–30 %: 8 мин) с получением формиата соединения **12.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 578, фактическое значение: 578.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,23–7,31 (мультиплет, 1H), 7,02 (триплет дублетов, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,95 (дублет дублетов дублетов, J = 11,2, 9,2, 2,4 Гц, 1H), 5,21–5,43 (мультиплет, 2H), 4,58 (дублет триплетов, J = 12,0, 4,4 Гц, 1H), 4,43–4,50 (мультиплет, 1H), 3,97–4,35 (мультиплет, 3H), 3,71–3,82 (мультиплет, 2H), 3,39–3,60 (мультиплет, 3H), 3,32 (синглет, 1H), 3,26–3,30 (мультиплет, 1H), 3,03–3,23 (мультиплет, 2H), 2,88–3,03 (мультиплет, 6H), 2,85 (дублет, J = 7,6 Гц, 3H), 2,43–2,53 (мультиплет, 1H), 2,25–2,33 (мультиплет, 1H), 2,24 (дублет, J = 2,0 Гц, 3H), 1,96–2,10 (мультиплет, 2H), 1,85–1,95 (мультиплет, 2H).

Пример 11. Синтез соединения 13



6-19 13

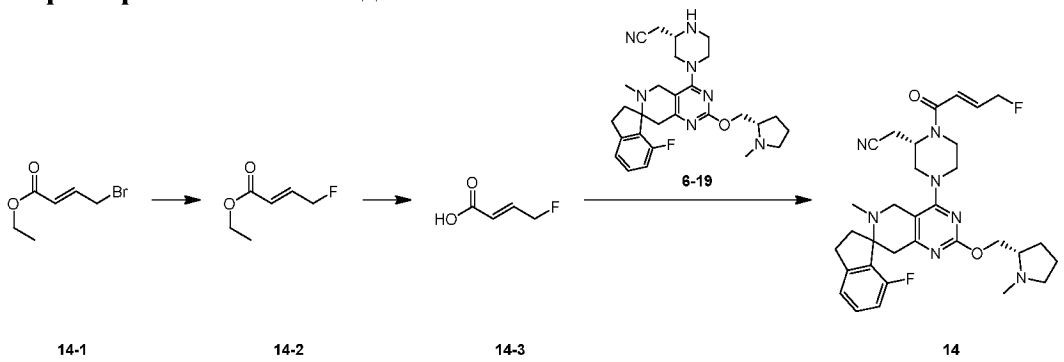
К раствору соединения **13-1** (45,3 мг, 435 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (14,7 мг, 145 мкмоль), трифторацетат соединения **6-19** (90,0 мг, 145 мкмоль) и 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N′,N′*-тетраметилмочевины гексафторфосфат (110 мг, 290 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа.

Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Gemini-NX C18, 70 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); B: ацетонитрил, 35-75 %: 11 минут) с получением соединения **13**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 604, фактическое значение: 604.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,28–7,35 (мультиплет, 1H), 7,06–7,13 (мультиплет, 1H), 6,89–6,98 (триплет, 1H), 6,10–6,20 (мультиплет, 1H), 4,88–5,04 (мультиплет, 1H), 4,48–4,54 (мультиплет, 1H), 4,29–4,40 (мультиплет, 2H), 3,89–4,23 (мультиплет, 3H), 3,63–3,71 (мультиплет, 5H), 3,40–3,58 (мультиплет, 1H), 3,14–3,27 (мультиплет, 4H), 2,83–3,13 (мультиплет, 7H), 2,71–2,79 (мультиплет, 1H), 2,45–2,54 (мультиплет, 4H), 2,32–2,39 (мультиплет, 1H), 2,25–2,30 (синглет, 3H), 2,04–2,14 (мультиплет, 1H), 1,78–1,93 (мультиплет, 3H), 1,66–1,75 (мультиплет, 1H).

Пример 12. Синтез соединения 14



14-1 14-2 14-3 14

(1) К раствору соединения **14-1** (1,0 г, 5,18 ммоль) в ацетонитриле (10,0 мл) добавляли серебра фторид (1,97 г, 15,5 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 24 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **14-2**.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,90–7,04 (мультиплет, 1H), 6,07–6,16 (мультиплет, 1H), 5,09–5,14 (мультиплет, 1H), 4,98–5,03 (мультиплет, 1H), 4,19–4,26 (мультиплет, 2H), 1,29–1,33 (мультиплет, 3H).

(2) К раствору соединения **14-2** (400 мг, 3,03 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) добавляли лития гидроксид (381 мг, 9,08 ммоль) и воду (3,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли хлористоводородную кислоту (20 мл, 1 моль/л) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **14-3**.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,36–12,68 (синглет, 1H), 6,80–6,96 (мультиплет, 1H), 5,88–6,04 (мультиплет, 1H), 5,03–5,22 (мультиплет, 2H).

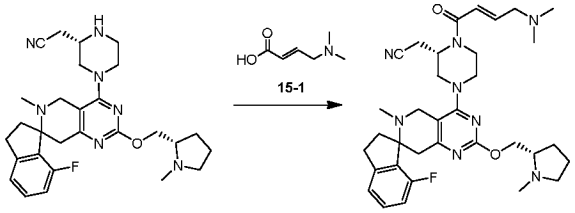
(3) К раствору соединения **14-3** (45,3 мг, 435 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл)

добавляли триэтиламин (14,7 мг, 145 мкмоль), трифторацетат соединения **6-19** (90,0 мг, 145 мкмоль) и 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфат (110 мг, 290 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Gemini-NX C18, 70 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); B: ацетонитрил, 35–75 %: 11 минут) с получением соединения **14**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 592, фактическое значение: 592.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,28–7,35 (мультиплет, 1H), 7,06–7,13 (мультиплет, 1H), 6,89–6,98 (триплет, 1H), 6,56–6,84 (мультиплет, 1H), 5,02–5,19 (мультиплет, 1H), 4,28–4,41 (мультиплет, 2H), 3,86–4,19 (мультиплет, 3H), 3,65–3,74 (мультиплет, 2H), 3,34–3,61 (мультиплет, 3H), 2,83–3,28 (мультиплет, 10H), 2,70–2,80 (мультиплет, 1H), 2,43–2,53 (мультиплет, 4H), 2,32–2,40 (мультиплет, 1H), 2,25–2,31 (синглет, 3H), 2,04–2,13 (мультиплет, 1H), 1,78–1,94 (мультиплет, 3H), 1,65–1,75 (мультиплет, 1H).

Пример 13. Синтез соединения 15



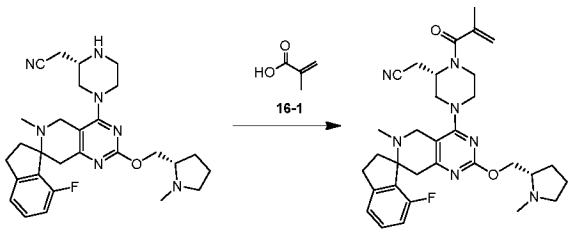
6-19 15

К раствору соединения **15-1** (45,3 мг, 435 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (14,7 мг, 145 мкмоль), трифторацетат соединения **6-19** (90,0 мг, 145 мкмоль) и 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилмочевины гексафторфосфат (110 мг, 290 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–20 %: 8 минут) с получением формиата соединения **15**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 617, фактическое значение: 617.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,29–7,37 (мультиплет, 1H), 7,07–7,15 (мультиплет, 1H), 6,73–7,03 (мультиплет, 3H), 4,90–5,20 (мультиплет, 1H), 4,65–4,73 (мультиплет, 1H), 4,51–4,57 (мультиплет, 1H), 3,85–4,47 (мультиплет, 3H), 3,61–3,82 (мультиплет, 6H), 3,42–3,59 (мультиплет, 1H), 3,04–3,29 (мультиплет, 6H), 2,87–3,03 (мультиплет, 6H), 2,67–2,80 (мультиплет, 6H), 2,34–2,56 (мультиплет, 2H), 2,26–2,33 (мультиплет, 3H), 1,88–2,20 (мультиплет, 4H).

Пример 14. Синтез соединения 16



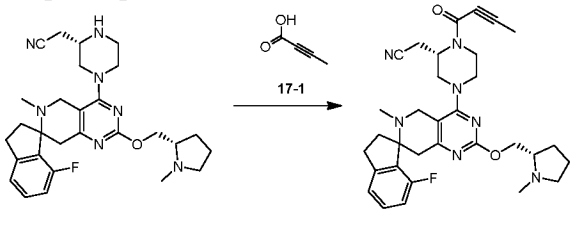
6-19 16

К раствору соединения **16-1** (45,3 мг, 435 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (14,7 мг, 145 мкмоль), трифторацетат соединения **6-19** (90,0 мг, 145 мкмоль) и 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N′,N′*-тетраметилмочевины гексафторфосфат (110 мг, 290 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–20 %: 8 минут) с получением формиата соединения **16**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 574, фактическое значение: 574.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,29–7,36 (мультиплет, 1H), 7,08–7,14 (мультиплет, 1H), 6,90–6,99 (мультиплет, 1H), 5,31–5,39 (мультиплет, 1H), 5,14–5,24 (мультиплет, 1H), 4,89–5,07 (мультиплет, 1H), 4,67–4,73 (мультиплет, 1H), 4,48–4,56 (мультиплет, 1H), 3,89–4,32 (мультиплет, 3H), 3,76–3,85 (мультиплет, 1H), 3,63–3,74 (мультиплет, 3H), 3,34–3,49 (мультиплет, 1H), 3,15–3,27 (мультиплет, 3H), 2,85–3,14 (мультиплет, 9H), 2,45–2,56 (мультиплет, 1H), 2,33–2,41 (мультиплет, 1H), 2,27–2,32 (мультиплет, 3H), 2,02–2,22 (мультиплет, 3H), 1,97–2,01 (мультиплет, 3H), 1,87–1,95 (мультиплет, 1H).

Пример 15. Синтез соединения 17



6-19 17

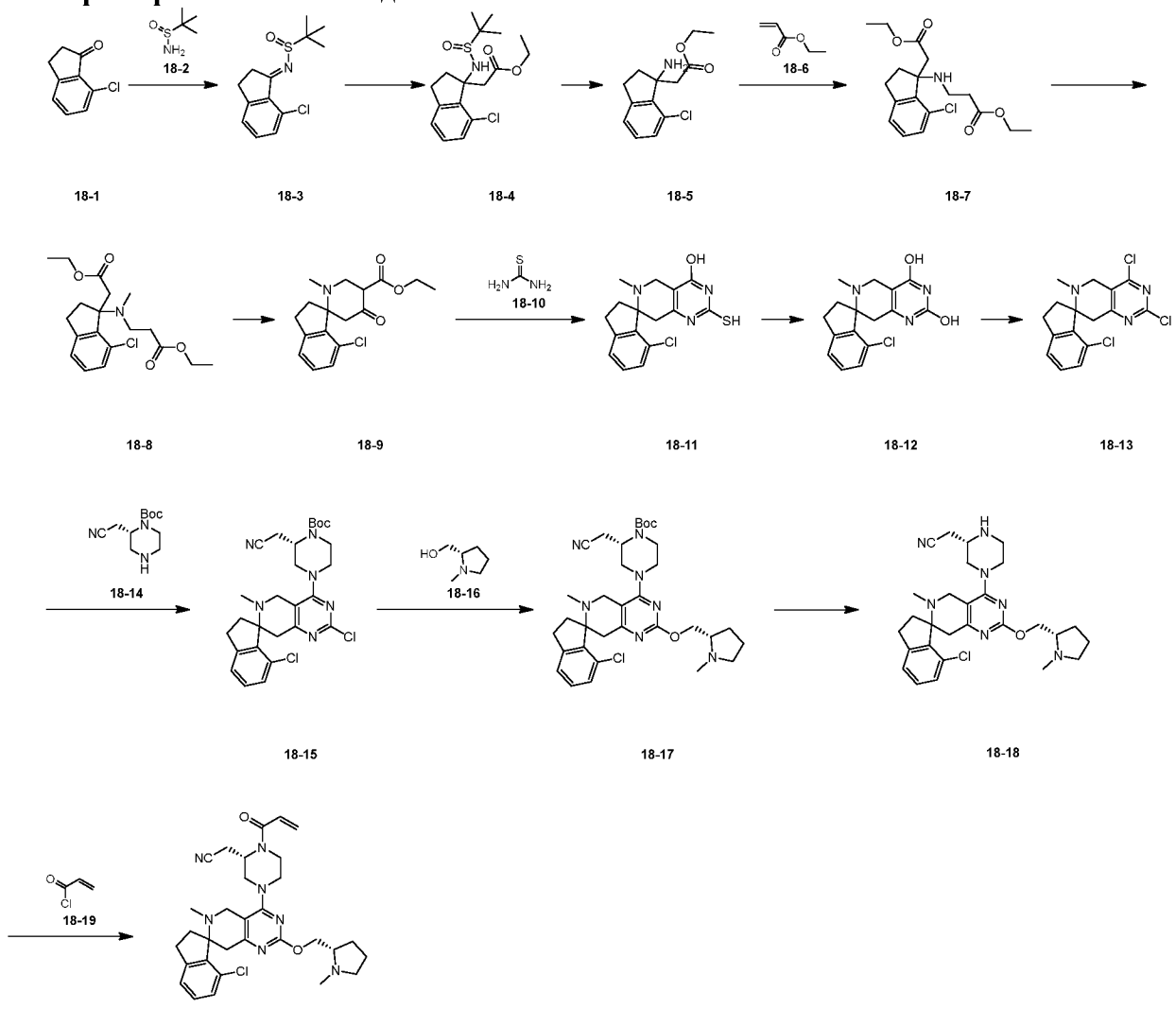
К раствору соединения **17-1** (45,3 мг, 435 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (14,7 мг, 145 мкмоль), трифторацетат соединения **6-19** (90,0 мг, 145 мкмоль) и 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N′,N′*-тетраметилмочевины гексафторфосфат (110 мг, 290 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–20 %: 8 минут) с получением формиата

соединения **17**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 572, фактическое значение: 572.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,29–7,36 (мультиплет, 1Н), 7,06–7,15 (мультиплет, 1Н), 6,90–6,99 (мультиплет, 1Н), 4,66–4,75 (мультиплет, 1Н), 4,35–4,58 (мультиплет, 2Н), 4,01–4,32 (мультиплет, 2Н), 3,66–3,86 (мультиплет, 4Н), 3,39–3,60 (мультиплет, 1Н), 2,85–3,27 (мультиплет, 12Н), 2,34–2,57 (мультиплет, 2Н), 2,27–2,33 (мультиплет, 3Н), 2,06–2,21 (мультиплет, 5Н), 1,87–2,04 (мультиплет, 2Н), 1,61–1,75 (мультиплет, 1Н).

Пример 16. Синтез соединения 18



(1) К раствору соединения **18-1** (24,0 г, 144 ммоль) в толуоле (300 мл) добавляли соединение **18-2** (21,0 г, 173 ммоль) и тетраэтилтитанат (65,9 г, 289 ммоль), а затем перемешивали реакционный раствор при 120 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и этилацетат (400 мл). После фильтрации осадок на фильтре промывали этилацетатом (400 мл × 4). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (400 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением

соединения **18-3**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 270, фактическое значение: 270.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35–7,40 (мультиплет, 1Н), 7,27–7,32 (мультиплет, 2Н), 3,45–3,60 (мультиплет, 1Н), 3,06–3,15 (мультиплет, 3Н), 1,36 (синглет, 9Н).

(2) К раствору этилацетата (3,27 г, 37,1 ммоль) в тетрагидрофуране (20,0 мл) по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 7,4 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -65 °С в защитной атмосфере азота и перемешивали реакционный раствор при -78 °С в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору по каплям добавляли раствор соединения **18-3** (2,00 г, 7,41 ммоль) в тетрагидрофуране (20,0 мл) и продолжали перемешивать в течение 2 часов при -65 °С. После нагревания до 0 °С реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (50,0 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **18-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 358, фактическое значение: 358.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,21–7,25 (мультиплет, 1Н), 7,14–7,19 (мультиплет, 2Н), 5,14 (синглет, 1Н), 4,11–4,20 (мультиплет, 2Н), 3,68 (дублет, J = 15,6 Гц, 1Н), 3,33 (дублет триплетов, J = 16,4, 8,4 Гц, 1Н), 2,90 (дублет дублетов дублетов, J = 16,4, 9,2, 3,6 Гц, 1Н), 2,78 (дублет, J = 15,6 Гц, 1Н), 2,68 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 9,2, 3,6 Гц, 1Н), 2,29–2,38 (мультиплет, 1Н), 1,23–1,27 (мультиплет, 3Н), 1,20 (синглет, 9Н).

(3) К раствору соединения **18-4** (1,40 г, 3,91 ммоль) в этаноле (15,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 5,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °С в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **18-5.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 254, фактическое значение: 254.

(4) К раствору гидрохлорида соединения **18-5** (1,14 г, 3,93 ммоль) в этаноле (12,0 мл) добавляли соединение **18-6** (8,17 г, 81,6 ммоль), меди оксид (62,5 мг, 786 мкмоль) и триэтиламин (1,19 г, 11,8 ммоль), и реакционный раствор затем реагировал при 85 °С в герметичной пробирке в течение 8 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **18-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 354, фактическое значение: 354.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,02–7,18 (мультиплет, 3Н), 4,09–4,14 (мультиплет, 2Н), 4,02 (квадруплет, J = 7,2 Гц, 2Н), 2,86–3,03 (мультиплет, 3Н), 2,72–2,86 (мультиплет, 2Н),

2,63–2,72 (мультиплет, 1H), 2,41–2,50 (мультиплет, 4H), 2,29 (мультиплет, 1H), 1,22–1,26 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H), 1,12 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H).

(5) К раствору соединения **18-7** (900 мг, 2,54 ммоль) в этаноле (15,0 мл) добавляли параформальдегид (900 мг) и натрия цианоборгидрид (480 мг, 7,64 ммоль), а затем реакция протекала в реакционном растворе в течение 10 часов при 25 °C в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 15:1) с получением соединения **18-8**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 368, фактическое значение: 368.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,08–7,16 (мультиплет, 2H), 7,01–7,06 (мультиплет, 1H), 4,10 (квадруплет, J = 7,2 Гц, 2H), 3,80 (дублет триплетовt, J = 10,4, 7,2, 3,6 Гц, 2H), 3,32 (дублет, J = 13,6 Гц, 1H), 2,94 (дублет, J = 13,6 Гц, 1H), 2,87–2,92 (мультиплет, 2H), 2,74 (дублет триплетов, J = 12,8, 7,2 Гц, 1H), 2,50–2,56 (мультиплет, 1H), 2,43–2,49 (мультиплет, 2H), 2,35 (дублет триплетов, J = 14,0, 8,0 Гц, 1H), 2,20–2,28 (мультиплет, 1H), 2,14 (синглет, 3H), 1,24 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H), 0,91 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H).

(6) К раствору соединения **18-8** (780 мг, 2,12 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 6,4 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °C, и реакция протекала в реакционном растворе при -65 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 19:1) с получением соединения **18-9**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 322, фактическое значение: 322.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,15–7,20 (мультиплет, 2H), 7,10–7,14 (мультиплет, 1H), 4,26–4,34 (мультиплет, 1H), 4,17–4,25 (мультиплет, 1H), 3,61 (дублет, J = 15,2 Гц, 1H), 3,04–3,17 (мультиплет, 2H), 2,71–3,04 (мультиплет, 3H), 2,24–2,30 (мультиплет, 1H), 2,15–2,22 (мультиплет, 1H), 2,14 (синглет, 3H), 1,76 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 8,4, 2,4 Гц, 1H), 1,31 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H).

(7) К раствору соединения **18-9** (475 мг, 1,48 ммоль) в этаноле (10,0 мл) добавляли соединение **18-10** (225 мг, 2,96 ммоль) и натрия этоксид (301 мг, 4,42 ммоль), и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении доводили pH реакционного раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали, а осадок на фильтре высушивали с получением соединения **18-11**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 334, фактическое значение: 334.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,41 (синглет, 1H), 12,27 (синглет, 1H), 7,23–7,31 (мультиплет, 3H), 3,52 (дублет, J = 16,4 Гц, 1H), 2,88–3,04 (мультиплет, 4H), 2,30–2,37 (мультиплет, 1H), 2,16–2,25 (мультиплет, 1H), 2,03 (синглет, 3H), 1,66 (триплет, J = 10,0 Гц, 1H).

(8) К раствору соединения **18-11** (320 мг, 959 мкмоль) в воде (10,0 мл) добавляли хлоруксусную кислоту (410 г, 4,34 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора доводили pH фильтрата до 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением соединения **18-12**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 318, фактическое значение: 318.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (синглет, 1H), 10,76 (синглет, 1H), 7,22–7,33 (мультиплет, 3H), 3,47 (дублет, J = 15,2 Гц, 1H), 2,85–2,99 (мультиплет, 4H), 2,13–2,25 (мультиплет, 2H), 2,02 (синглет, 3H), 1,59–1,69 (мультиплет, 1H).

(9) Соединение **18-12** (260 мг, 818 мкмоль) растворяли в фосфора оксихлориде (8,25 г, 53,8 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 6 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор разбавляли дихлорметаном (30,0 мл) и добавляли насыщенный водный раствор натрия бикарбоната (30,0 мл) для доведения значения pH до 8. Отделенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (30,0 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **18-13**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 356, фактическое значение: 356.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,15–7,26 (мультиплет, 3H), 3,72–4,23 (мультиплет, 2H), 3,43–3,69 (мультиплет, 2H), 3,00–3,08 (мультиплет, 1H), 2,81–2,96 (мультиплет, 2H), 2,31 (синглет, 3H), 0,77–1,27 (мультиплет, 1H).

(10) К раствору соединения **18-13** (180 мг, 508 мкмоль) в *N*-метилпирролидоне (5,0 мл) добавляли калия карбонат (211 мг, 1,53 ммоль) и соединение **18-14** (137 мг, 608 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °C в течение 10 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 5), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением соединения **18-15**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 543, фактическое значение: 543.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,14–7,34 (мультиплет, 3H), 4,64 (синглет, 1H), 4,10–4,25 (мультиплет, 1H), 3,88–4,10 (мультиплет, 3H), 3,71 (дублет, J = 9,6 Гц, 2H), 3,33–3,49 (мультиплет, 2H), 3,15–3,30 (мультиплет, 2H), 3,01 (дублет триплетов, J = 17,6, 8,8 Гц, 3H), 2,75 (дублет дублетов, J = 18,0, 3,6 Гц, 1H), 2,38–2,52 (мультиплет, 1H), 2,24 (дублет, J = 0,8 Гц, 3H), 1,78–1,87 (мультиплет, 1H), 1,51 (дублет, J = 1,6 Гц, 9H).

(11) К раствору соединения **18-15** (150 мг, 276 мкмоль) в диоксане (5,0 мл)

добавляли соединение **18-16** (95,4 мг, 828 мкмоль), калия карбонат (115 мг, 832 мкмоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (52,6 мг, 110 мкмоль) и бис(дибензилиденацетон)палладий (50,6 мг, 55,3 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 4 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **18-17**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 622, фактическое значение: 622.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,16–7,31 (мультиплет, 3Н), 4,62 (синглет, 1Н), 4,38–4,54 (мультиплет, 2Н), 4,13–4,25 (мультиплет, 1Н), 3,91–4,12 (мультиплет, 3Н), 3,62–3,72 (мультиплет, 2Н), 3,36–3,51 (мультиплет, 2Н), 3,12–3,20 (мультиплет, 2Н), 2,91–3,08 (мультиплет, 4Н), 2,65–2,76 (мультиплет, 4Н), 2,48 (дублет, J = 8,4 Гц, 1Н), 2,24 (синглет, 3Н), 2,07–2,22 (мультиплет, 2Н), 1,93 (дублет, J = 8,4 Гц, 2Н), 1,77–1,88 (мультиплет, 3Н), 1,51 (дублет, J = 2,4 Гц, 9Н).

(12) К раствору соединения **18-17** (20,0 мг, 193 мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трифторацетата соединения **18-18**.

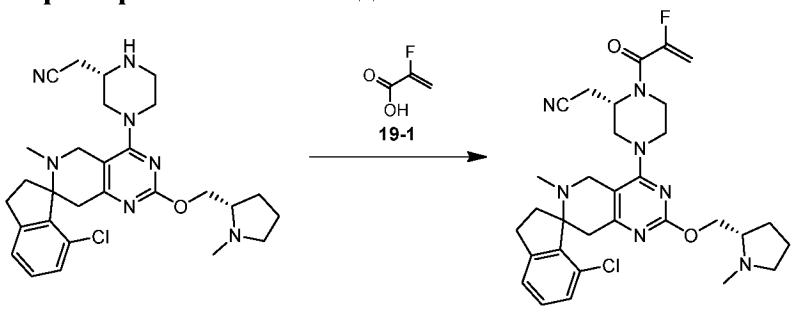
МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 522, фактическое значение: 522.

(13) К раствору трифторацетата соединения **18-18** (50,0 мг, 78,6 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (23,9 мг, 236 мкмоль) и соединение **18-19** (14,3 мг, 158 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при -65 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–30 %: 8 мин) с получением формиата соединения **18.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 576, фактическое значение: 576.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,21–7,29 (мультиплет, 3Н), 6,80 (синглет, 1Н), 6,30 (дублет, J = 16,8 Гц, 1Н), 5,84 (дублет, J = 10,0 Гц, 1Н), 4,67 (дублет, J = 12,4 Гц, 1Н), 4,46–4,53 (мультиплет, 1Н), 4,18–4,38 (мультиплет, 1Н), 4,00–4,18 (мультиплет, 2Н), 3,62–3,84 (мультиплет, 4Н), 3,45–3,62 (мультиплет, 2Н), 3,33–3,38 (мультиплет, 1Н), 3,15–3,28 (мультиплет, 2Н), 2,98–3,14 (мультиплет, 4Н), 2,96 (дублет, J = 9,2 Гц, 3Н), 2,91 (дублет, J = 4,0 Гц, 1Н), 2,73 (дублет дублетов, J = 17,6, 3,2 Гц, 1Н), 2,44–2,51 (мультиплет, 1Н), 2,33 (дублет триплетов, J = 8,4, 6,4 Гц, 1Н), 2,25 (синглет, 3Н), 2,10–2,17 (мультиплет, 1Н), 2,02–2,09 (мультиплет, 1Н), 1,93–2,02 (мультиплет, 1Н), 1,79–1,88 (мультиплет, 1Н).

Пример 17. Синтез соединения 19



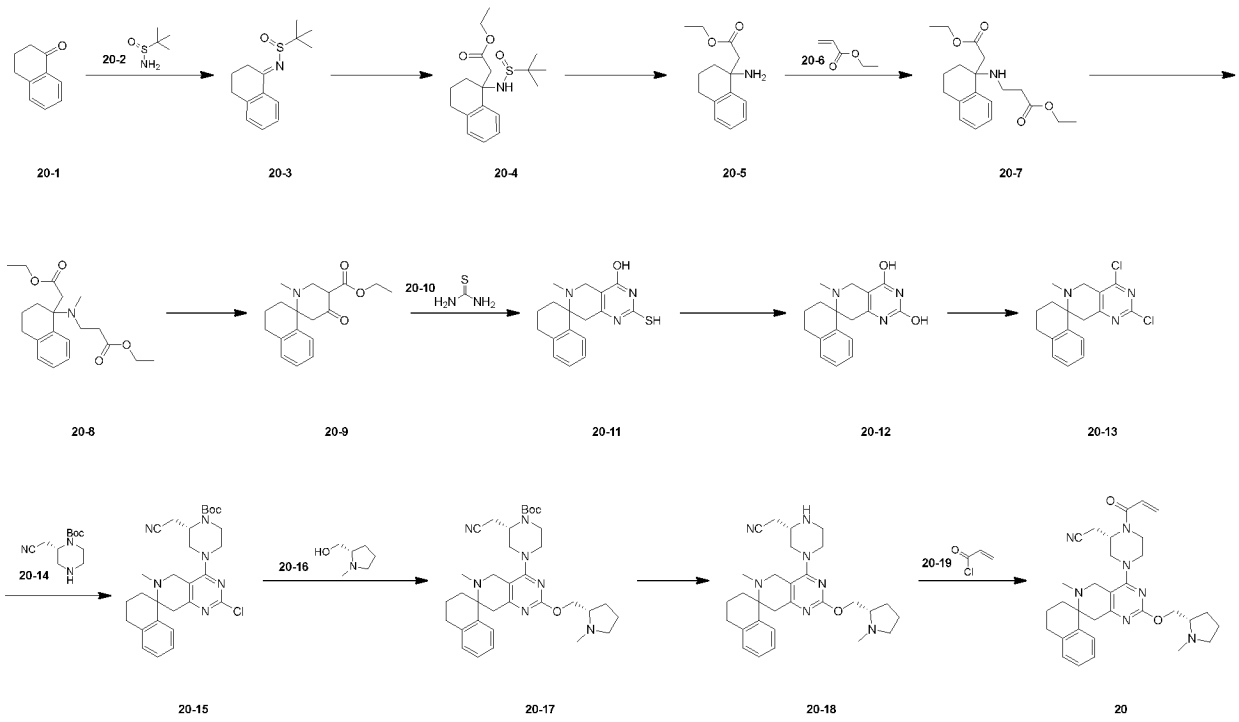
18-18 19

К раствору соединения **19-1** (21,3 мг, 237 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (23,9 мг, 236 мкмоль), трифторацетат соединения **18-18** (90,0 мг, 145 мкмоль) и раствор пропилфосфоновой кислоты ангидрида (150 мг, 236 мкмоль, в 50 % растворе этилацетата) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–20 %: 8 мин) с получением формиата соединения **19**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 594, фактическое значение: 595.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,21–7,29 (мультиплет, 3H), 5,37 (дублет, J = 17,6 Гц, 1H), 5,29 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 4,64 (дублет, J = 10,0 Гц, 1H), 4,48 (дублет триплетов, J = 12,0, 5,6 Гц, 2H), 4,34 (дублет, J = 13,2 Гц, 1H), 4,08–4,26 (мультиплет, 2H), 4,03 (дублет, J = 10,4 Гц, 1H), 3,66–3,73 (мультиплет, 2H), 3,48–3,63 (мультиплет, 3H), 3,37 (синглет, 1H), 3,18–3,25 (мультиплет, 1H), 2,95–3,07 (мультиплет, 4H), 2,92 (дублет, J = 10,0 Гц, 3H), 2,73 (дублет дублетов, J = 18,0, 3,6 Гц, 1H), 2,49 (квадруплет, J = 10,4 Гц, 1H), 2,28–2,36 (мультиплет, 1H), 2,25 (синглет, 3H), 2,00–2,12 (мультиплет, 2H), 1,92–1,99 (мультиплет, 1H), 1,79–1,86 (мультиплет, 1H), 1,67 (синглет, 1H).

Пример 18. Синтез соединения 20



(1) К раствору соединения **20-1** (30,0 г, 205 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли соединение **20-2** (29,9 г, 247 ммоль), тетраэтилтитанат (93,6 г, 410 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (200 мл) и этилацетат (300 мл). После фильтрации осадок на фильтре промывали этилацетатом (300 мл × 4). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (300 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 11:1) с получением соединения **20-3**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 250, фактическое значение: 250.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,17 (дублет, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35–7,42 (мультиплет, 1H), 7,22–7,26 (мультиплет, 1H), 7,19 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 3,23–3,34 (мультиплет, 1H), 3,06 (мультиплет, 1H), 2,85–2,90 (мультиплет, 2H), 1,95–2,07 (мультиплет, 2H), 1,33 (синглет, 9H).

(2) К раствору этилацетата (60,1 г, 682 ммоль) в тетрагидрофуране (400 мл) по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 137 мл, в растворе тетрагидрофурана) при -65 °C в защитной атмосфере азота и перемешивали реакционный раствор при -65 °C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору по каплям добавляли раствор соединения **20-3** (34,0 г, 136 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) и продолжали перемешивать в течение 2 часов при -65 °C. После нагревания до 0 °C реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (500 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (500 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный

продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением соединения **20-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 338, фактическое значение: 338.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ7,32–7,40 (мультиплет, 1Н), 7,13–7,21 (мультиплет, 2Н), 7,08–7,13 (мультиплет, 1Н), 5,19 (синглет, 1Н), 4,11–4,20 (мультиплет, 2Н), 2,86–2,98 (мультиплет, 1Н), 2,80–2,86 (мультиплет, 2Н), 2,70–2,78 (мультиплет, 1Н), 2,42–2,51 (мультиплет, 1Н), 2,04–2,17 (мультиплет, 2Н), 1,76–1,86 (мультиплет, 1Н), 1,24–1,28 (мультиплет, 3Н), 1,23 (синглет, 9Н).

(3) К раствору соединения **20-4** (6,0 г, 17,8 ммоль) в этаноле (60,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 20,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °С в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **20-5.**

МС-ИЭР $[M-NH_2+H]^+$, рассчитанное значение: 217, фактическое значение: 217.

(4) К раствору гидрохлорида соединения **20-5** (4,80 г, 17,8 ммоль) в этаноле (60,0 мл) добавляли соединение **5-6** (18,2 г, 182 ммоль), меди оксид (283 мг, 3,56 ммоль) и триэтиламин (5,40 г, 53,4 ммоль), и реакция протекала в реакционном растворе при 85 °С в герметичной пробирке в течение 8 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **20-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 334, фактическое значение: 334.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ7,53 (дублет, J = 6,4 Гц, 1Н), 7,09–7,18 (мультиплет, 2Н), 7,03–7,08 (мультиплет, 1Н), 4,09–4,15 (мультиплет, 4Н), 2,73–2,80 (мультиплет, 4Н), 2,62 (дублет, J = 14,0 Гц, 2Н), 2,40–2,46 (мультиплет, 3Н), 2,08 (дублет, J = 10,0 Гц, 1Н), 1,85–1,99 (мультиплет, 3Н), 1,25 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,21 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н).

(5) К раствору соединения **20-7** (4,32 г, 13,0 ммоль) в этаноле (60,0 мл) добавляли параформальдегид (3,89 г) и натрия цианоборгидрид (2,45 г, 38,9 ммоль), и реакция протекала в реакционном растворе в течение 16 часов при 25 °С в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду(100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **20-8**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 348, фактическое значение: 348.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,43–7,52 (мультиплет, 1Н), 7,05–7,13 (мультиплет, 2Н), 6,95–7,04 (мультиплет, 1Н), 4,04–4,12 (мультиплет, 2Н), 3,73–3,83 (мультиплет, 2Н), 2,79 (синглет, 2Н), 2,76 (дублет, J = 7,2 Гц, 1Н), 2,71 (триплет, J = 6,4 Гц, 2Н), 2,56–2,63

(мультиплет, 1H), 2,39–2,48 (мультиплет, 1H), 2,30–2,38 (мультиплет, 1H), 2,21 (синглет, 3H), 2,10–2,15 (мультиплет, 2H), 1,81–1,90 (мультиплет, 1H), 1,70–1,80 (мультиплет, 1H), 1,22 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H), 0,94 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H).

(6) К раствору соединения **20-8** (3,10 г, 8,92 ммоль) в тетрагидрофуране (60,0 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 17,8 мл, в растворе тетрагидрофурана) при -65 °C, и реакция протекала в реакционном растворе при -65 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 1). Органическую фазу последовательно промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (100 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **20-9**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 302, фактическое значение: 302.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ7,49–7,75 (мультиплет, 1H), 7,21 (триплет, J=6,4 Гц, 1H), 7,10–7,17 (мультиплет, 1H), 7,05 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 4,20–4,33 (мультиплет, 2H), 3,45–3,63 (мультиплет, 1H), 3,14–3,28 (мультиплет, 1H), 2,64–2,76 (мультиплет, 3H), 2,51–2,63 (мультиплет, 1H), 2,01–2,14 (мультиплет, 3H), 1,80–2,00 (мультиплет, 2H), 1,63–1,80 (мультиплет, 3H), 1,30–1,34 (мультиплет, 3H).

(7) К раствору соединения **20-9** (3,78 г, 12,5 ммоль) в этаноле (70,0 мл) добавляли соединение **20-10** (1,91 г, 25,1 ммоль) и натрия этоксид (2,56 г, 37,6 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 8 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении доводили pH реакционного раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали, а осадок на фильтре высушивали с получением соединения **20-11**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 314, фактическое значение: 314.

(8) К раствору промежуточного продукта **20-11** (3,36 г, 10,7 ммоль) в воде (80,0 мл) добавляли хлоруксусную кислоту (4,05 г, 42,9 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора доводили pH фильтрата до 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением соединения **20-12**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 298, фактическое значение: 298.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,98 (синглет, 1H), 10,69 (синглет, 1H), 7,45–7,51 (мультиплет, 1H), 7,17–7,24 (мультиплет, 1H), 7,11–7,17 (мультиплет, 1H), 7,04–7,10 (мультиплет, 1H), 3,46–3,52 (мультиплет, 1H), 2,99–3,07 (мультиплет, 1H), 2,65–2,72 (мультиплет, 2H), 2,52–2,55 (мультиплет, 2H), 1,95 (синглет, 3H), 1,84–1,91 (мультиплет, 1H), 1,71–1,80 (мультиплет, 1H), 1,51–1,64 (мультиплет, 2H).

(9) Соединение **20-12** (1,00 г, 3,36 ммоль) растворяли в фосфора оксихлориде (10 мл) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в герметичной пробирке в защитной

атмосфере азота в течение 12 часов. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, добавляли ледяную воду (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 1). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (100 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **20-13**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 334, фактическое значение: 334.

(10) К раствору соединения **20-13** (782 мг, 2,34 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (10,0 мл) добавляли калия карбонат (970 мг, 7,02 ммоль) и соединение **20-14** (633 мг, 2,81 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор выливали в воду (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **20-15**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 523, фактическое значение: 523.

(11) К раствору соединения **20-15** (500 мг, 956 мкмоль) в диоксане (10,0 мл) добавляли соединение **20-16** (330 мг, 2,87 ммоль), цезия карбонат (934 мг, 2,88 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат (160 мг, 191 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (50,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 9:1) с получением соединения **20-17**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 602, фактическое значение: 602.

(12) К раствору соединения **20-17** (368 мг, 611 мкмоль) в дихлорметане (6,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3,08 г, 27,0 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трифторацетата соединения **20-18**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 502, фактическое значение: 502.

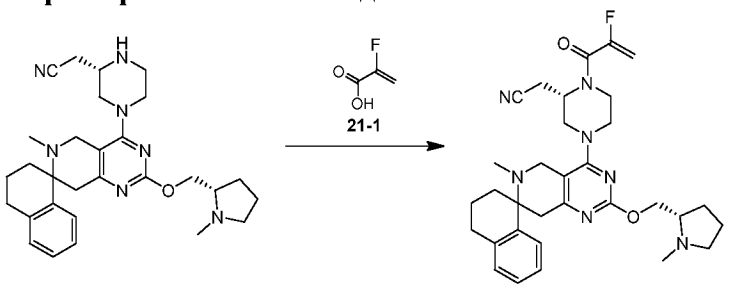
(13) К раствору трифторацетата соединения **20-18** (175 мг, 284 мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли триэтиламин (28,8 мг, 284 мкмоль), затем охлаждали до -78 °C, добавляли соединение **20-19** (38,6 мг, 426 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 5 минут в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии

(Xtimate C18, 100 мм × 30 мм, 10 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–30 %: 10 мин) с получением формиата соединения **20**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 556, фактическое значение: 556.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,47–7,58 (мультиплет, 1H), 7,07–7,28 (мультиплет, 3H), 6,70–6,95 (мультиплет, 1H), 5,84–5,84 (мультиплет, 1H), 5,77–5,90 (мультиплет, 1H), 4,66–4,67 (мультиплет, 1H), 4,46–4,53 (мультиплет, 1H), 4,29–4,41 (мультиплет, 1H), 3,96–4,25 (мультиплет, 3H), 3,72–3,87 (мультиплет, 3H), 3,56–3,70 (мультиплет, 2H), 3,20–3,28 (мультиплет, 1H), 3,09–3,18 (мультиплет, 2H), 3,01–3,08 (мультиплет, 2H), 2,94–3,00 (мультиплет, 3H), 2,85–2,93 (мультиплет, 1H), 2,63–2,84 (мультиплет, 3H), 2,29–2,40 (мультиплет, 1H), 2,11–2,22 (мультиплет, 4H), 1,93–2,10 (мультиплет, 4H), 1,75–1,87 (мультиплет, 2H).

Пример 19. Синтез соединения 21



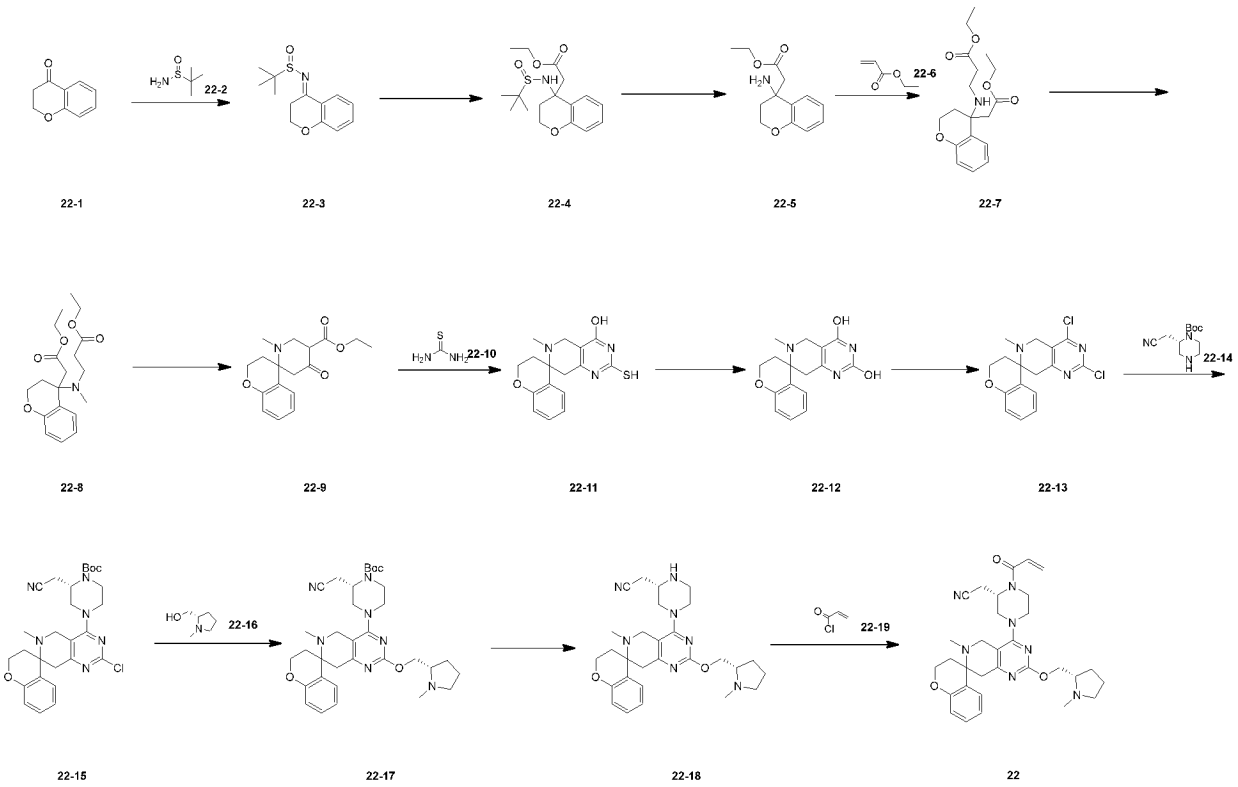
20-18 21

К раствору соединения **20-18** в дихлорметане добавляли триэтиламин для доведения pH раствора до 7. Затем реакционный раствор охлаждали до 0 °C и добавляли соединение **21-1** (92,2 мг, 1,02 ммоль) и пропанфосфоновой кислоты ангидрид (279 мг, 438 мкмоль), а затем реакционный раствор нагревали до 25 °C и оставляли реагировать в течение 0,5 часа. Затем реакционный раствор выливали в воду (30,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30,0 мл × 2). Органические фазы объединяли и промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Xtimate C18, 100 мм × 30 мм, 10 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0-30 %: 8 мин) с получением формиата соединения **21**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 574, фактическое значение: 574.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,52–7,53 (мультиплет, 1H), 7,19–7,26 (мультиплет, 1H), 7,14–7,18 (мультиплет, 1H), 7,09–7,13 (мультиплет, 1H), 5,22–5,47 (мультиплет, 2H), 4,66–4,70 (мультиплет, 1H), 4,46–4,53 (мультиплет, 1H), 4,16–4,17 (мультиплет, 2H), 3,66–3,86 (мультиплет, 4H), 3,46–3,65 (мультиплет, 2H), 3,33–3,40 (мультиплет, 1H), 3,22–3,29 (мультиплет, 1H), 3,05–3,19 (мультиплет, 4H), 3,01–3,04 (мультиплет, 1H), 2,90–3,00 (мультиплет, 4H), 2,72–2,82 (мультиплет, 2H), 2,28–2,40 (мультиплет, 1H), 2,09–2,15 (мультиплет, 4H), 1,92–2,06 (мультиплет, 4H), 1,75–1,86 (мультиплет, 2H).

Пример 20. Синтез соединения 22



(1) К раствору соединения **22-1** (25,0 г, 168 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли соединение **22-2** (26,5 г, 219 ммоль) и тетраэтилтитанат (77,0 г, 337 ммоль), а затем перемешивали реакционный раствор при 120 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (400 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали этилацетатом (400 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (500 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **22-3**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 252, фактическое значение: 252.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,98–8,03 (мультиплет, 1H), 7,35–7,42 (мультиплет, 1H), 6,89–7,02 (мультиплет, 2H), 4,27–4,42 (мультиплет, 2H), 3,46–3,56 (мультиплет, 1H), 3,22–3,34 (мультиплет, 1H), 1,32–1,34 (синглет, 9H).

(2) К раствору этилацетата (54,6 г, 620 ммоль) в тетрагидрофуране (1000 мл) по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 155 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °C в защитной атмосфере азота и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору по каплям добавляли раствор соединения **22-3** (39,0 г, 155 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) и продолжали перемешивать в течение 3 часов при -78 °C. Затем реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (2000 мл) и экстрагировали этилацетатом (2000 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (2000 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (2000 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный

эфир/этилацетат = от 1:0 до 4:1) с получением соединения **22-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 340, фактическое значение: 340.

(3) К раствору соединения **22-4** (5,00 г, 14,7 ммоль) в этаноле (50,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 15,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **22-5.**

МС-ИЭР $[M-NH_2+H]^+$, рассчитанное значение: 219, фактическое значение: 219.

(4) К раствору гидрохлорида соединения **22-5** (4,00 г, 14,7 ммоль) в этаноле (40,0 мл) добавляли соединение **22-6** (14,7 г, 147 ммоль), меди оксид (234 мг, 2,94 ммоль), триэтиламин (1,49 г, 14,7 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе при 85 °C в герметичной пробирке в течение 8 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением соединения **22-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 336, фактическое значение: 336.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34–7,42 (мультиплет, 1H), 7,08–7,16 (мультиплет, 1H), 6,85–6,95 (мультиплет, 1H), 6,77–6,83 (мультиплет, 1H), 4,30–4,37 (мультиплет, 1H), 4,18–4,26 (мультиплет, 1H), 4,11–4,15 (мультиплет, 5H), 2,75–2,79 (мультиплет, 2H), 2,48–2,59 (мультиплет, 2H), 2,42–2,45 (мультиплет, 2H), 2,28–2,37 (мультиплет, 1H), 2,05–2,12 (мультиплет, 1H), 1,25–1,27 (мультиплет, 3H), 1,20–1,24 (мультиплет, 3H).

(5) К раствору соединения **22-7** (3,00 г, 8,94 ммоль) в этаноле (30,0 мл) добавляли параформальдегид (1,34 г) и натрия цианоборгидрид (1,69 г, 26,8 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе в течение 16 часов при 25 °C в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 4:1) с получением соединения **22-8**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 350, фактическое значение: 350.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,33–7,37 (мультиплет, 1H), 7,09–7,15 (мультиплет, 1H), 6,82–6,88 (мультиплет, 1H), 6,74–6,81 (мультиплет, 1H), 4,26–4,34 (мультиплет, 1H), 4,15–4,23 (мультиплет, 1H), 4,06–4,14 (мультиплет, 2H), 3,88–3,99 (мультиплет, 2H), 2,89–2,98 (мультиплет, 1H), 2,70–2,81 (мультиплет, 3H), 2,32–2,46 (мультиплет, 3H), 2,24–2,30 (мультиплет, 1H), 2,22–2,24 (мультиплет, 3H), 1,20–1,27 (мультиплет, 3H), 1,02–1,08 (триплет, 3H).

(6) К раствору соединения **22-8** (1,75 г, 5,01 ммоль) в тетрагидрофуране (30,0 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 15 мл, раствор в тетрагидрофуране)

при -78 °C, и реакция протекала в реакционном растворе при -78 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением соединения **22-9**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 304, фактическое значение: 304.

(7) К раствору соединения **22-9** (1,03 г, 3,40 ммоль) в этаноле (30,0 мл) добавляли соединение **22-10** (516 мг, 6,79 ммоль) и натрия этоксид (693 мг, 10,1 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении доводили pH реакционного раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали, а осадок на фильтре высушивали с получением соединения **22-11**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 316, фактическое значение: 316.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,54–12,84 (мультиплет, 2H), 7,37–7,42 (мультиплет, 1H), 7,12–7,18 (мультиплет, 1H), 6,92–6,99 (мультиплет, 1H), 6,75–6,81 (мультиплет, 1H), 4,22–4,31 (мультиплет, 1H), 3,92–4,01 (триплет, 1H), 3,51–3,60 (дублет, 1H), 3,02–3,11 (дублет, 1H), 2,70–2,77 (синглет, 2H), 2,03–2,13 (мультиплет, 1H), 1,88–1,96 (мультиплет, 3H), 1,54–1,63 (дублет, 1H).

(8) К раствору промежуточного продукта **22-11** (1,05 г, 3,33 ммоль) в воде (100,0 мл) добавляли хлоруксусную кислоту (1,26 г, 13,3 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора доводили pH фильтрата до 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением соединения **22-12**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 300, фактическое значение: 300.

(9) Соединение **22-12** (1,70 г, 5,68 ммоль) растворяли в фосфора оксихлориде (16,5 г, 107 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали дихлорметаном (40 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (20 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (200 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **22-13**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 336, фактическое значение: 336.

(10) К раствору соединения **22-13** (1,00 г, 2,97 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (10,0 мл) добавляли калия карбонат (1,23 г, 8,92 ммоль) и соединение **22-14** (846 мг, 3,57 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат

(30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 5), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **22-15**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 525, фактическое значение: 525.

(11) К раствору соединения **22-15** (700 мг, 1,33 ммоль) в диоксане (10,0 мл) добавляли соединение **22-16** (460 мг, 4,00 ммоль), цезия карбонат (1,30 г, 4,00 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6' -диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат (223 мг, 266 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 6 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (40,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (40,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 15:1) с получением соединения **22-17**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 604, фактическое значение: 604.

(12) К раствору соединения **22-17** (150,0 мг, 248 мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,54 г) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа. Затем реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (50 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трифторацетата соединения 22-18.

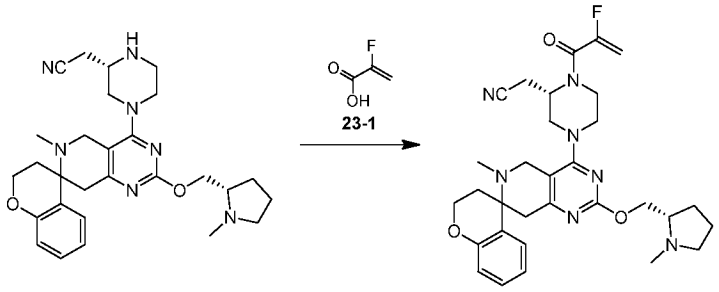
МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 504, фактическое значение: 504.

(13) К раствору трифторацетата соединения **22-18** (120,0 мг, 194 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (14,7 мг, 145 мкмоль) и соединение **22-19** (26,3 мг, 291 мкмоль), и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–30 %: 8 мин) с получением формиата соединения **22.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 558, фактическое значение: 558.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,40–7,46 (мультиплет, 1H), 7,13–7,19 (мультиплет, 1H), 6,94–7,00 (мультиплет, 1H), 6,73–6,90 (мультиплет, 2H), 6,22–6,35 (мультиплет, 1H), 5,77–5,88 (мультиплет, 1H), 4,95–5,12 (мультиплет, 1H), 4,67–4,73 (мультиплет, 1H), 4,48–4,55 (мультиплет, 1H), 3,99–4,39 (мультиплет, 5H), 3,56–3,84 (мультиплет, 5H), 3,36–3,53 (мультиплет, 1H), 3,09–3,28 (мультиплет, 5H), 2,97–3,02 (мультиплет, 3H), 2,84–2,93 (мультиплет, 1H), 2,31–2,44 (мультиплет, 2H), 1,97–2,19 (мультиплет, 6H), 1,68–1,79 (мультиплет, 1H).

Пример 21. Синтез соединения 23



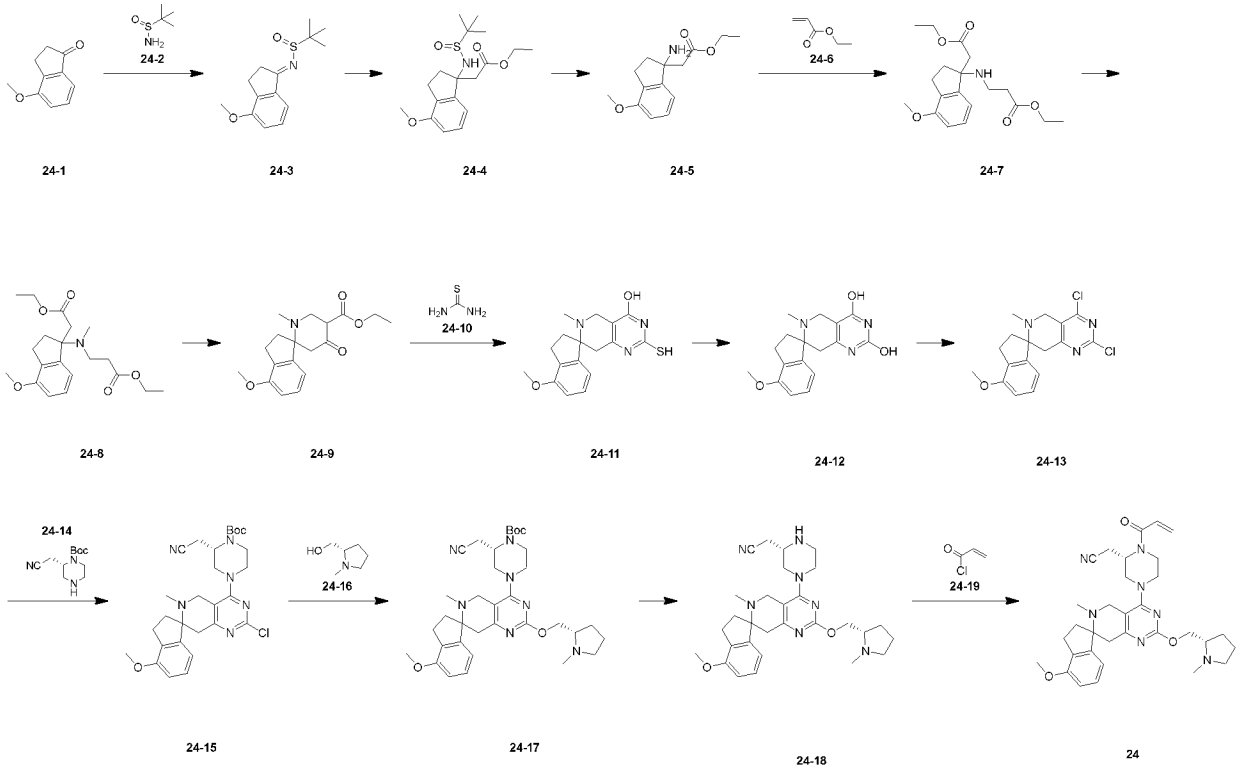
22-18 23

К раствору соединения **22-18** (220 мг, 356 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (14,7 мг, 145 мкмоль), соединение **23-1** (160,0 мг, 1,78 мкмоль) и раствор пропанфосфоновой кислоты ангидрида (679,98 мг, 1,07 моль, 50 % этилацетат) при 0 °C и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Genimi NX C18, 150 мм × 40 мм, 5 мкм, A: вода (0,05 % хлористоводородная кислота); B: ацетонитрил, 58–35 %: 10 мин) с получением гидрохлорида соединения **23**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 576, фактическое значение: 576.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83–7,96 (мультиплет, 1H), 7,38–7,44 (мультиплет, 1H), 7,11–7,19 (мультиплет, 1H), 6,97–7,04 (мультиплет, 1H), 5,19–5,51 (мультиплет, 2H), 4,95–5,16 (мультиплет, 2H), 4,37–4,72 (мультиплет, 4H), 3,98–4,30 (мультиплет, 4H), 3,59–3,82 (мультиплет, 5H), 3,19–3,27 (мультиплет, 1H), 3,03–3,13 (мультиплет, 4H), 2,67–2,76 (мультиплет, 4H), 2,37–2,54 (мультиплет, 2H), 1,77–2,30 (мультиплет, 6H).

Пример 22. Синтез соединения 24



(1) К раствору соединения **24-1** (20,0 г, 123 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли соединение **24-2** (19,4 г, 160 ммоль) и тетраэтилтитанат (56,2 г, 246 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 120 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (400 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали этилацетатом (400 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (500 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **24-3**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 266, фактическое значение: 266.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38–7,43 (мультиплет, 1Н), 7,28–7,34 (мультиплет, 1Н), 6,93–6,98 (мультиплет, 1Н), 3,87–3,90 (мультиплет, 3Н), 3,40–3,51 (мультиплет, 1Н), 3,01–3,08 (мультиплет, 3Н), 1,31–1,34 (синглет, 9Н).

(2) К раствору этилацетата (15,8 г, 179 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 44,8 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °C в защитной атмосфере азота и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору по каплям добавляли раствор соединения **24-3** (11,9 г, 44,8 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) и продолжали перемешивать в течение 3 часов при -78 °C. Затем реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (1000 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (1000 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (1000 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный

эфир/этилацетат = от 1:0 до 4:1) с получением соединения **24-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 354, фактическое значение: 354.

(3) К раствору соединения **24-4** (8,00 г, 22,6 ммоль) в этаноле (50,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 15,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **24-5.**

МС-ИЭР $[M-NH_2+H]^+$, рассчитанное значение: 233, фактическое значение: 233.

(4) К раствору гидрохлорида соединения **24-5** (6,40 г, 22,4 ммоль) в этаноле (40,0 мл) добавляли соединение **24-6** (22,4 г, 223 ммоль), меди оксид (356 мг, 4,48 ммоль) и триэтиламин (2,27 г, 22,4 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе при 85 °C в герметичной пробирке в течение 8 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением соединения **24-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 350, фактическое значение: 350.

(5) К раствору соединения **24-7** (3,80 г, 10,8 ммоль) в этаноле (30,0 мл) добавляли параформальдегид (1,60 г) и натрия цианоборгидрид (2,05 г, 32,6 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе в течение 16 часов при 25 °C в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 4:1) с получением соединения **24-8**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 364, фактическое значение: 364.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,12–7,21 (мультиплет, 1H), 6,82–6,89 (мультиплет, 1H), 6,67–6,75 (мультиплет, 1H), 4,08–4,16 (мультиплет, 3H), 3,91–3,94 (мультиплет, 1H), 3,80–3,83 (мультиплет, 3H), 2,75–2,94 (мультиплет, 4H), 2,60–2,68 (мультиплет, 2H), 2,27–2,48 (мультиплет, 4H), 2,13–2,21 (мультиплет, 3H), 1,24–1,27 (мультиплет, 3H), 1,01–1,07 (триплет, 3H).

(6) К раствору соединения **24-8** (4,60 г, 12,6 ммоль) в тетрагидрофуране (100,0 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 38 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °C, и реакция протекала в реакционном растворе при -78 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на

колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением соединения **24-9**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 318, фактическое значение: 318.

(7) К раствору соединения **24-9** (2,00 г, 6,30 ммоль) в этаноле (30,0 мл) добавляли соединение **24-10** (959 мг, 12,6 ммоль) и натрия этоксид (1,29 г, 18,9 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении доводили pH реакционного раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением соединения **24-11**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 330, фактическое значение: 330.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,19–12,46 (мультиплет, 2H), 7,21–7,27 (мультиплет, 1H), 6,83–6,88 (мультиплет, 1H), 6,75–6,82 (мультиплет, 1H), 3,77–3,81 (мультиплет, 3H), 3,43–3,53 (мультиплет, 1H), 2,98–3,10 (мультиплет, 1H), 2,58–2,83 (мультиплет, 3H), 2,38–2,45 (мультиплет, 1H), 2,09–2,19 (мультиплет, 1H), 1,91–2,02 (синглет, 3H), 1,58–1,69 (мультиплет, 1H).

(8) К раствору промежуточного продукта **24-11** (1,72 г, 5,22 ммоль) в воде (10,0 мл) добавляли хлоруксусную кислоту (1,97 г, 20,8 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора доводили pH фильтрата до 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением соединения **24-12**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 314, фактическое значение: 314.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,95–11,02 (синглет, 1H), 10,70–10,76 (синглет, 1H), 7,20–7,26 (триплет, 1H), 6,77–6,87 (дублет дублетов, 2H), 3,78–3,81 (мультиплет, 3H), 3,37–3,46 (мультиплет, 1H), 2,96–3,04 (мультиплет, 1H), 2,55–2,87 (мультиплет, 3H), 2,27–2,35 (мультиплет, 1H), 2,09–2,20 (мультиплет, 1H), 1,94–1,99 (синглет, 3H), 1,57–1,68 (мультиплет, 1H).

(9) Соединение **24-12** (1,34 г, 4,28 ммоль) растворяли в фосфора оксихлориде (16,5 г, 107 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали дихлорметаном (40 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (20 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **24-13**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 350, фактическое значение: 350.

(10) К раствору соединения **24-13** (1,12 г, 3,20 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (10,0 мл) добавляли калия карбонат (1,33 г, 9,59 ммоль) и соединение **24-14** (864 мг, 3,84 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 5), сушили над

безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **24-15**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 539, фактическое значение: 539.

(11) К раствору соединения **24-15** (700 мг, 1,30 ммоль) в диоксане (10,0 мл) добавляли соединение **24-16** (448 мг, 3,90 ммоль), цезия карбонат (1,27 г, 3,90 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат (217 мг, 259 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 6 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (40,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (40,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 15:1) с получением соединения **24-17**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 618, фактическое значение: 618.

(12) К раствору соединения **24-17** (430 мг, 696 мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,54 г) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трифторацетата соединения **24-18**.

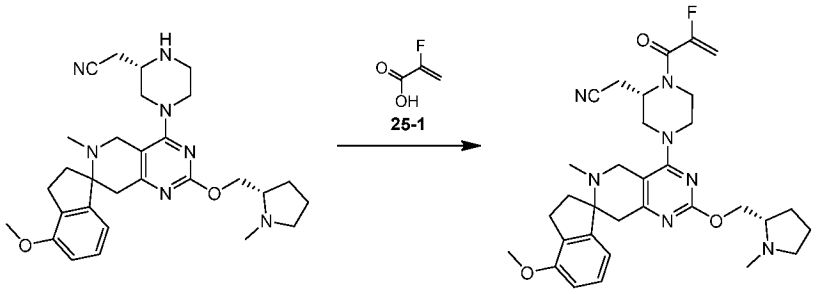
МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 518, фактическое значение: 518.

(13) К раствору трифторацетата соединения **24-18** (100,0 мг, 158 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (16,0 мг, 158 мкмоль) и соединение **24-19** (21,4 мг, 237 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм × 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–30 %: 8 мин) с получением формиата соединения **24.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 558, фактическое значение: 572.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24–7,31 (мультиплет, 1H), 6,78–6,94 (мультиплет, 3H), 6,23–6,36 (мультиплет, 1H), 5,79–5,88 (мультиплет, 1H), 4,61–4,86 (мультиплет, 2H), 4,52–4,60 (мультиплет, 1H), 3,91–4,36 (мультиплет, 4H), 3,76–3,90 (мультиплет, 6H), 3,58–3,74 (мультиплет, 2H), 3,06–3,28 (мультиплет, 4H), 3,01–3,04 (мультиплет, 3H), 2,86–3,00 (мультиплет, 4H), 2,35–2,52 (мультиплет, 2H), 2,28–2,32 (мультиплет, 3H), 1,92–2,21 (мультиплет, 4H).

Пример 23. Синтез соединения 25



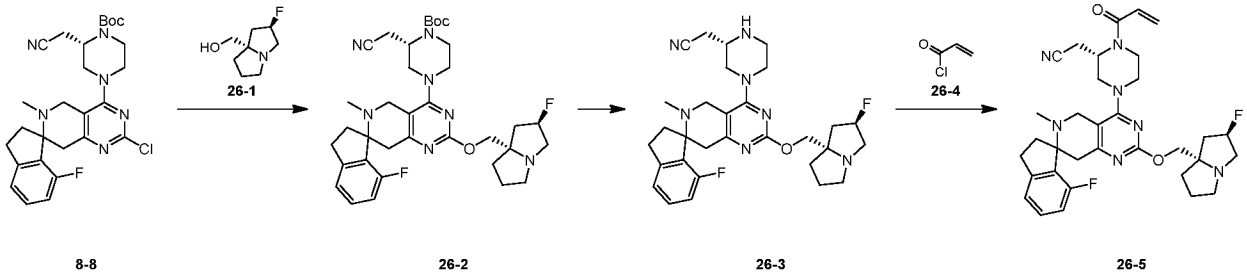
24-18 25

К раствору соединения **24-18** (100 мг, 158 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (14,7 мг, 145 мкмоль), соединение **25-1** (71,2 мг, 791 мкмоль) и раствор пропанфосфоновой кислоты ангидрида (302 мг, 474 мкмоль, в 50 % растворе этилацетата) при 0°C и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм × 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–30 %: 8 мин) с получением формиата соединения **25.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 590, фактическое значение: 590.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,21–7,32 (мультиплет, 1H), 6,83–6,90 (мультиплет, 2H), 5,23–5,43 (мультиплет, 2H), 4,69–4,74 (мультиплет, 1H), 4,50–4,57 (мультиплет, 1H), 4,00–4,36 (мультиплет, 3H), 3,63–3,88 (мультиплет, 8H), 3,40–3,58 (мультиплет, 1H), 2,81–3,29 (мультиплет, 12H), 2,34–2,50 (мультиплет, 2H), 2,23–2,28 (мультиплет, 3H), 1,89–2,21 (мультиплет, 4H).

Пример 24. Синтез соединений 26 и 27



8-8 26-2 26-3 26-5

хиральное разделение

Соединения 26 и 27

(1) К раствору соединения **8-8** (3,00 г, 5,69 ммоль) в диоксане (80,0 мл) добавляли соединение **26-1** (1,81 мг, 11,4 ммоль), цезия карбонат (5,56 г, 17,1 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат (300 мг, 359 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 4 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (200 мл),

промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 8:1) с получением соединения **26-2**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 650, фактическое значение: 650.

(2) К раствору соединения **26-2** (3,24 г, 4,99 ммоль) в дихлорметане (50,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (1,25 мл, 4 моль/л) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **26-3.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 550, фактическое значение: 550.

(3) К раствору гидрохлорида соединения **26-3** (2,60 г, 4,44 ммоль) в дихлорметане (30,0 мл) добавляли триэтиламин (1,35 г, 13,3 ммоль) и соединение **26-4** (803 мг, 8,87 мкмоль) и затем перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (60,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 25:1) с получением соединения **26-5**.

(4) Соединение **26-5** отделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с получением соединений **26** и **27**.

Условия разделения. Модель хроматографической колонки: Chiralpak OX-3; технические характеристики колонки: 100 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; объем введения: 10 мкл; подвижная фаза: углерода диоксид:изопропиловый спирт (0,05 % диэтиламина) = 60:40; длина волны детектирования: 254 нм; температура колонки: 35 °C.

Соединение 6: время удерживания 2,047 мин, 99,28 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 604, фактическое значение: 604.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,31 (триплет дублетов, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 7,10 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 6,91–6,97 (мультиплет, 1H), 6,71–6,90 (мультиплет, 1H), 6,28 (дублет, J = 16,4 Гц, 1H), 5,83 (дублет, J = 10,4 Гц, 1H), 5,19–5,37 (мультиплет, 1H), 5,03 (синглет, 1H), 4,54 (синглет, 1H), 4,16–4,22 (мультиплет, 1H), 4,10 (дублет, J = 10,4 Гц, 3H), 3,52–3,79 (мультиплет, 3H), 3,39–3,51 (мультиплет, 1H), 3,21–3,28 (мультиплет, 2H), 3,19 (дублет, J = 9,6 Гц, 2H), 3,11 (дублет, J = 3,2 Гц, 1H), 3,04–3,09 (мультиплет, 1H), 2,99–3,04 (мультиплет, 2H), 2,89–2,98 (мультиплет, 2H), 2,85 (синглет, 1H), 2,49 (дублет триплетов, J = 13,2, 8,8 Гц, 1H), 2,27–2,32 (мультиплет, 3H), 2,19–2,27 (мультиплет, 1H), 2,12–2,19 (мультиплет, 1H), 2,05–2,12 (мультиплет, 1H), 1,93–2,02 (мультиплет, 2H), 1,84–1,93 (мультиплет, 2H).

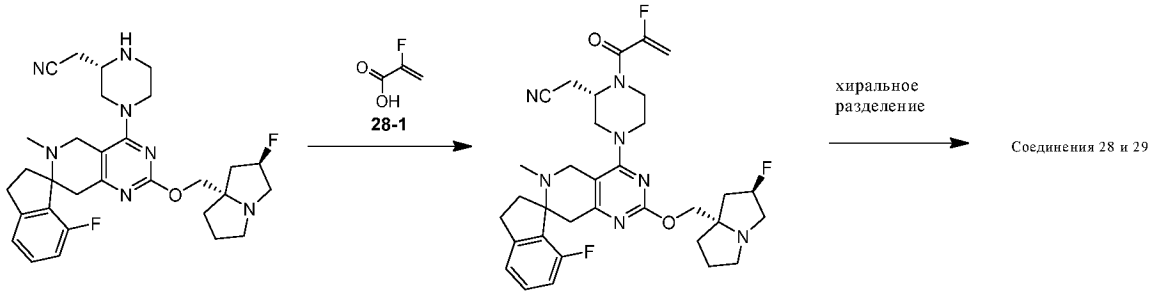
Соединение 7: время удерживания 3,558 мин, 98,36 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 604, фактическое значение: 604.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,32 (триплет дублетов, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 7,10 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 6,91–6,97 (мультиплет, 1H), 6,72–6,91 (мультиплет, 1H), 6,29 (дублет, J = 16,4 Гц, 1H), 5,83 (дублет, J = 10,4 Гц, 1H), 5,22–5,39 (мультиплет, 1H), 5,07 (синглет,

1H), 4,50–4,78 (мультиплет, 1H), 4,18–4,27 (мультиплет, 2H), 4,14 (дублет, J = 10,4 Гц, 1H), 3,91–4,13 (мультиплет, 2H), 3,62–3,74 (мультиплет, 2H), 3,37–3,61 (мультиплет, 1H), 3,25–3,29 (мультиплет, 2H), 3,20–3,24 (мультиплет, 2H), 3,08–3,20 (мультиплет, 3H), 3,06 (дублет, J = 5,2 Гц, 1H), 2,98–3,05 (мультиплет, 2H), 2,90 (дублет, J = 18,0 Гц, 1H), 2,48 (дублет триплетов, J = 13,2, 8,4 Гц, 1H), 2,28–2,37 (мультиплет, 1H), 2,24–2,28 (мультиплет, 3H), 2,18–2,24 (мультиплет, 1H), 2,10–2,16 (мультиплет, 1H), 1,94–2,03 (мультиплет, 2H), 1,90 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 8,4, 4,4 Гц, 2H).

Пример 25. Синтез соединений 28 и 29



26-3 28-2

К раствору соединения **28-1** (848 мг, 9,42 ммоль) в этилацетате (20,0 мл) добавляли молекулярное сито 4A (1,80 г), триэтиламин (1,59 г, 1,57 ммоль), гидрохлорид соединения **26-3** (1,84 г, 3,14 ммоль) и раствор пропанфосфоновой кислоты ангидрида (5,99 г, 9,42 ммоль, в 50 % растворе этилацетата) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа. После фильтрации осадок на фильтре промывали этилацетатом (10,0 мл × 3), а фильтрат промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 24:1) с получением соединения **28-2**.

(4) Соединение **28-2** отделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с получением соединений **28** и **29**.

Условия разделения. Модель хроматографической колонки: Chiralpak OX-3; технические характеристики колонки: 50 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; объем введения: 10 мкл; подвижная фаза: A: углерода диоксид, B: этанол (0,05 % диэтиламина), B, %: градиентное элюирование 5–40 % в течение 2,5 минут, элюирование с фиксированной концентрацией 40 % в течение 0,5 минут, элюирование с фиксированной концентрацией 5 % в течение 1 минуты; длина волны детектирования: 254 нм; температура колонки: 35 °C.

Соединение 28: время удерживания 1,457 мин, 100 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 622, фактическое значение: 622.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,32 (триплет дублетов, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 7,10 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 6,90–6,97 (мультиплет, 1H), 5,34–5,41 (мультиплет, 1H), 5,28–5,34 (мультиплет, 1H), 5,19–5,28 (мультиплет, 1H), 4,92 (синглет, 1H), 4,79–4,88 (мультиплет, 1H), 4,15–4,23 (мультиплет, 1H), 4,13 (синглет, 1H), 4,06–4,11 (мультиплет, 2H), 3,90–4,06 (мультиплет, 1H), 3,69 (синглет, 2H), 3,45 (дублет, J = 13,2 Гц, 1H), 3,23–3,29

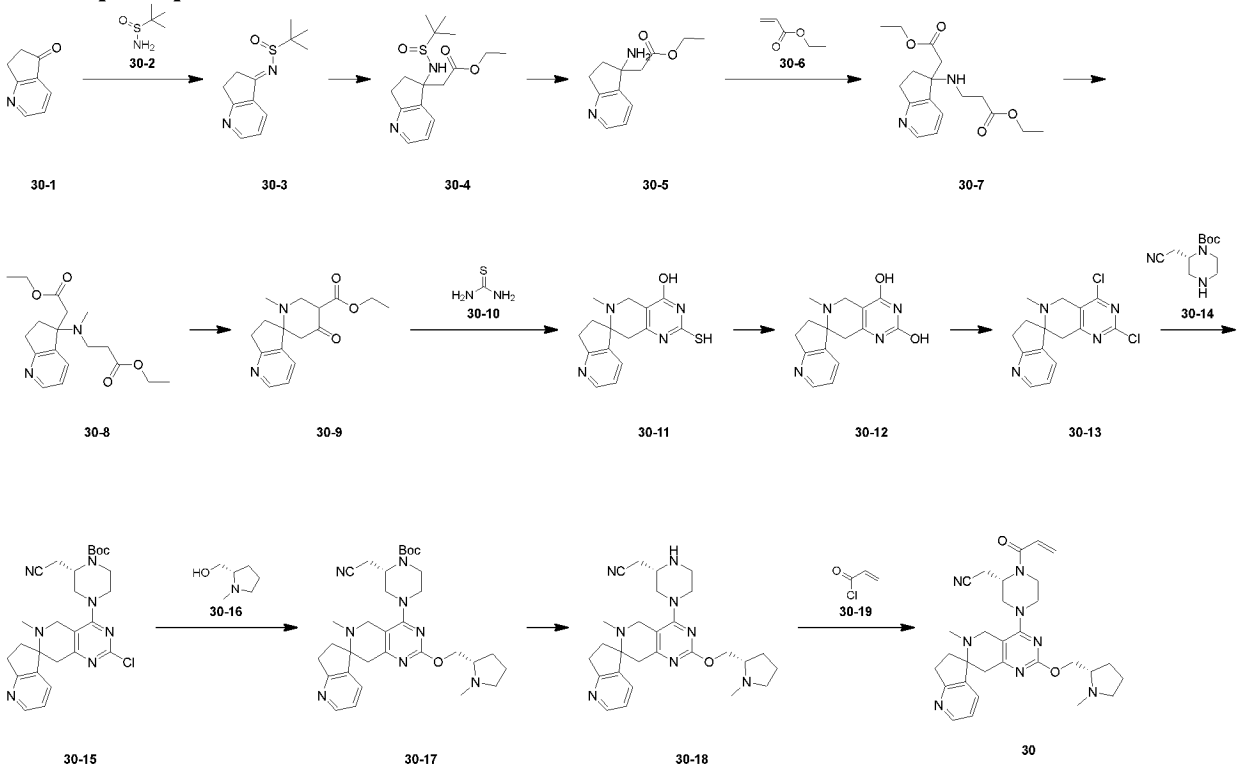
(мультиплет, 1H), 3,17–3,23 (мультиплет, 2H), 3,16 (дублет, J = 5,2 Гц, 1H), 3,10–3,15 (мультиплет, 1H), 3,06–3,10 (мультиплет, 1H), 3,04 (дублет, J = 8,8 Гц, 2H), 2,98–3,01 (мультиплет, 1H), 2,93–2,98 (мультиплет, 1H), 2,87 (дублет, J = 18,0 Гц, 1H), 2,49 (дублет триплетов, J = 13,2, 8,8 Гц, 1H), 2,27–2,32 (мультиплет, 3H), 2,19–2,27 (мультиплет, 1H), 2,13–2,18 (мультиплет, 1H), 2,06–2,12 (мультиплет, 1H), 1,96–2,02 (мультиплет, 1H), 1,92–1,96 (мультиплет, 1H), 1,88–1,92 (мультиплет, 1H), 1,79–1,88 (мультиплет, 1H).

Соединение 29: время удерживания 1,588 мин, 95,44 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 622, фактическое значение: 622.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,32 (триплет дублетов, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 7,11 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 6,91–6,97 (мультиплет, 1H), 5,38 (синглет, 1H), 5,29–5,35 (мультиплет, 1H), 5,25 (дублет, J = 13,6 Гц, 1H), 4,91 (синглет, 1H), 4,86–4,87 (мультиплет, 1H), 4,24 (дублет, J = 14,0 Гц, 1H), 4,14–4,22 (мультиплет, 2H), 3,96–4,12 (мультиплет, 2H), 3,63–3,71 (мультиплет, 2H), 3,27 (дублет, J = 3,6 Гц, 2H), 3,24 (дублет, J = 3,2 Гц, 2H), 3,20 (синглет, 1H), 3,13–3,18 (мультиплет, 2H), 3,06–3,13 (мультиплет, 2H), 2,99–3,06 (мультиплет, 2H), 2,89 (дублет, J = 18,0 Гц, 1H), 2,44–2,51 (мультиплет, 1H), 2,28 (синглет, 3H), 2,22–2,26 (мультиплет, 1H), 2,19 (синглет, 1H), 2,12 (дублет, J = 9,2 Гц, 1H), 1,96–2,04 (мультиплет, 2H), 1,90 (триплет дублетов, J = 8,8, 4,4 Гц, 2H).

Пример 26. Синтез соединения 30



(1) К раствору соединения **30-1** (20,0 г, 150 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли соединение **30-2** (21,9 г, 181 ммоль) и тетраэтилтитанат (68,5 г, 300 ммоль), а затем перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (200 мл) и этилацетат (500 мл). После фильтрации осадок на фильтре промывали этилацетатом (500 мл × 4). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (500 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 1:2) с получением соединения **30-3**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 237, фактическое значение: 237.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,71 (дублет дублетов, J = 4,8, 1,6 Гц, 1Н), 8,05 (дублет дублетов, J = 7,6, 1,6 Гц, 1Н), 7,28 (дублет дублетов, J = 8,0, 4,8 Гц, 1Н), 3,49–3,59 (мультиплет, 1Н), 3,25–3,31 (мультиплет, 2Н), 3,11–3,20 (мультиплет, 1Н), 1,33 (синглет, 9Н).

(2) К раствору этилацетата (24,3 г, 276 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 55 мл, в растворе тетрагидрофурана) при -65 °С в защитной атмосфере азота и перемешивали реакционный раствор при -65 °С в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору по каплям добавляли раствор соединения **30-3** (13,0 г, 55,0 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) и продолжали перемешивать в течение 2 часов при -65 °С. После нагревания до 0 °С реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (200 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (200 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 32:1) с получением соединения **30-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 325, фактическое значение: 325.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (дублет, J = 5,2 Гц, 1Н), 7,77–7,83 (мультиплет, 1Н), 7,25–7,33 (мультиплет, 1Н), 4,08–4,19 (мультиплет, 2Н), 3,17–3,25 (мультиплет, 1Н), 2,97–3,15 (мультиплет, 2Н), 2,85–2,97 (мультиплет, 1Н), 2,60–2,69 (мультиплет, 1Н), 2,41–2,54 (мультиплет, 1Н), 1,17–1,22 (мультиплет, 12Н).

(3) К раствору соединения **30-4** (7,40 г, 22,8 ммоль) в этаноле (60,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 20,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °С в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **30-5.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 221, фактическое значение: 221.

(4) К раствору гидрохлорида соединения **30-5** (5,86 г, 22,8 ммоль) в этаноле (50,0 мл) добавляли соединение **5-6** (23,1 г, 231 ммоль), меди оксид (363 мг, 4,56 ммоль) и триэтиламин (6,94 г, 68,6 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе при 85 °С в герметичной пробирке в течение 8 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением соединения **30-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 321, фактическое значение: 321.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,37 (дублет, J = 4,4 Гц, 1H), 7,75 (дублет дублетов, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,26 (дублет дублетов, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 4,13 (квадруплет, J = 7,2 Гц, 2H), 4,06 (квадруплет, J = 7,2 Гц, 2H), 2,97–3,10 (мультиплет, 2H), 2,82–2,87 (мультиплет, 1H), 2,75–2,80 (мультиплет, 1H), 2,71 (дублет триплетов, J = 10,8, 6,0 Гц, 1H), 2,48–2,59 (мультиплет, 1H), 2,43–2,48 (мультиплет, 2H), 2,28–2,39 (мультиплет, 2H), 1,24 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H), 1,15 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H).

(5) К раствору соединения **30-7** (1,00 г, 3,12 ммоль) в этаноле (15,0 мл) добавляли параформальдегид (937 мг) и натрия цианоборгидрид (589 мг, 9,37 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе в течение 14 часов при 25 °C в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду(100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **30-8**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 335, фактическое значение: 335.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ8,36 (дублет дублетов, J = 5,2, 1,6 Гц, 1H), 7,72 (дублет дублетов, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,25 (дублет дублетов, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 4,07–4,13 (мультиплет, 2H), 3,90 (квадруплет дублетов, J = 7,2, 1,2 Гц, 2H), 2,98–3,04 (мультиплет, 2H), 2,94–2,97 (мультиплет, 1H), 2,84–2,89 (мультиплет, 1H), 2,64–2,71 (мультиплет, 1H), 2,57–2,63 (мультиплет, 1H), 2,40–2,46 (мультиплет, 3H), 2,25–2,32 (мультиплет, 1H), 2,20 (синглет, 3H), 1,24 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H), 1,02 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H).

(6) К раствору соединения **30-8** (900 мг, 2,69 ммоль) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 8,0 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -65 °C, и реакция протекала в реакционном растворе при -65 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 1). Органическую фазу последовательно промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (100 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **30-9**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 289, фактическое значение: 289.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (дублет дублетов, J = 5,2, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (дублет дублетов, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,32 (дублет дублетов, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 4,28 (квадруплет, J = 7,2 Гц, 2H), 3,45 (дублет, J = 15,2 Гц, 1H), 3,32–3,39 (мультиплет, 1H), 3,22–3,28 (мультиплет, 1H), 3,04–3,11 (мультиплет, 2H), 2,58–2,69 (мультиплет, 1H), 2,44–2,49 (мультиплет, 1H), 2,34–2,40 (мультиплет, 1H), 2,07 (синглет, 3H), 1,85–1,93 (мультиплет, 1H), 1,32 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H).

(7) К раствору соединения **30-9** (510 мг, 1,77 ммоль) в этаноле (8,0 мл) добавляли

соединение **30-10** (269 мг, 3,53 ммоль) и натрия этоксид (361 мг, 5,30 ммоль), и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении доводили pH реакционного раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением соединения **30-11**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 301, фактическое значение: 301.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,77 (синглет, 1H), 12,64 (синглет, 1H), 8,66–8,73 (мультиплет, 1H), 8,59 (синглет, 1H), 7,56 (синглет, 1H), 4,10 (синглет, 1H), 3,96 (дублет, J = 14,4 Гц, 1H), 3,43 (дублет, J = 18,8 Гц, 4H), 3,18 (синглет, 2H), 2,89 (дублет, J = 16,0 Гц, 1H), 2,67 (синглет, 1H), 2,20 (синглет, 1H).

(8) К раствору промежуточного продукта **30-11** (531 мг, 1,77 ммоль) в воде (10,0 мл) добавляли хлоруксусную кислоту (670 мг, 7,09 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора доводили pH фильтрата до 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением соединения **30-12**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 285, фактическое значение: 285.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,92 (синглет, 2H), 8,44 (дублет дублетов, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,58 (дублет дублетов, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,24 (дублет дублетов, J = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 3,39 (синглет, 1H), 3,07 (дублет, J = 16,0 Гц, 1H), 2,90–2,99 (мультиплет, 2H), 2,61 (дублет, J = 17,2 Гц, 1H), 2,39 (дублет, J = 17,6 Гц, 1H), 2,21 (дублет триплетов, J = 13,6, 8,4 Гц, 1H), 1,96 (синглет, 3H), 1,70 (дублет дублетов дублетов, J = 13,6, 8,0, 5,6 Гц, 1H).

(9) Соединение **30-12** (300 мг, 1,06 ммоль) растворяли в фосфора оксихлориде (9,90 г, 64,6 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в герметичной пробирке в защитной атмосфере азота в течение 12 часов. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, медленно добавляли ледяную воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 1). Органическую фазу промывали насыщенным раствором натрия карбоната (20 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **30-13**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 321, фактическое значение: 321.

(10) К раствору соединения **30-13** (338 мг, 1,05 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (5,0 мл) добавляли калия карбонат (436 мг, 3,15 ммоль) и соединение **30-14** (284 мг, 1,26 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °C в течение 3 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор выливали в воду (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **30-15**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 510, фактическое значение: 510.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дублет, J = 4,4 Гц, 1H), 7,65–7,74 (мультиплет, 1H), 7,28–7,37 (мультиплет, 1H), 4,43 (синглет, 2H), 3,98–4,08 (мультиплет, 2H), 3,87 (дублет, J = 14,4 Гц, 2H), 3,68–3,80 (мультиплет, 2H), 2,97 (дублет, J = 5,2 Гц, 2H), 2,93 (синглет, 2H), 2,83–2,87 (мультиплет, 2H), 2,82 (дублет, J = 4,0 Гц, 2H), 2,45–2,54 (мультиплет, 1H), 2,21 (синглет, 3H), 1,48 (синглет, 9H).

(11) К раствору соединения **30-15** (300 мг, 588 мкмоль) в диоксане (10,0 мл) добавляли соединение **30-16** (203 мг, 1,76 ммоль), цезия карбонат (575 мг, 1,76 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат (98,4 мг, 118 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 4 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 5:1) с получением соединения **30-17**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 589, фактическое значение: 589.

(12) К раствору соединения **30-17** (110 мг, 187 мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,5 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трифторацетата соединения **30-18**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 489, фактическое значение: 489.

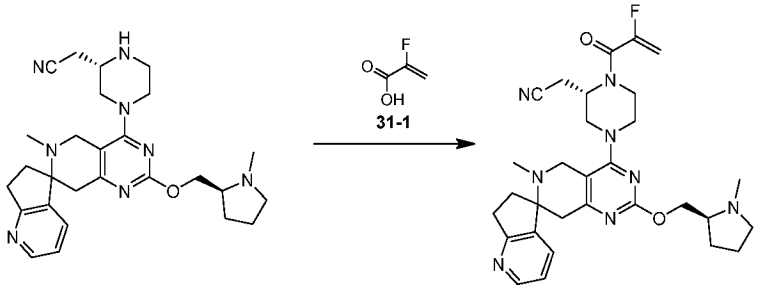
(13) К раствору трифторацетата соединения **30-18** (90,0 мг, 149 мкмоль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли триэтиламин (45,0 мг, 445 мкмоль), затем охлаждали до -78 °C, добавляли соединение **30-19** (27,0 мг, 298 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при -65 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Gemini-NX C18, 75 × 30 мм × 3 мкм, A: вода (10 мМ аммония бикарбонат); B: ацетонитрил, 10–40 %: 10 мин) с получением соединения **30**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 543, фактическое значение: 543.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дублет, J = 4,8 Гц, 1H), 7,62–7,75 (мультиплет, 1H), 7,27–7,37 (мультиплет, 1H), 6,83 (дублет, J = 13,2 Гц, 1H), 6,29 (дублет, J = 16,4 Гц, 1H), 5,84 (дублет, J = 10,4 Гц, 1H), 4,43–4,68 (мультиплет, 1H), 4,29–4,41 (мультиплет, 2H), 4,19 (дублет, J = 14,0 Гц, 1H), 4,10 (синглет, 1H), 4,00 (дублет, J = 10,0 Гц, 1H), 3,71–3,82 (мультиплет, 2H), 3,44–3,64 (мультиплет, 1H), 3,27 (синглет, 1H), 3,15–3,23 (мультиплет, 1H), 3,04–3,15 (мультиплет, 4H), 2,88–2,99 (мультиплет, 3H), 2,74 (дублет триплетов, J = 14,0, 6,8 Гц, 1H), 2,50–2,56 (мультиплет, 1H), 2,49 (дублет, J = 2,4 Гц, 3H), 2,35 (квадруплет дублетов, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 2,21 (синглет, 3H), 2,09 (дублетq, J = 12,4,

8,4 Гц, 1H), 1,91–2,01 (мультиплет, 1H), 1,77–1,86 (мультиплет, 2H), 1,63–1,75 (мультиплет, 1H).

Пример 27. Синтез соединения 31



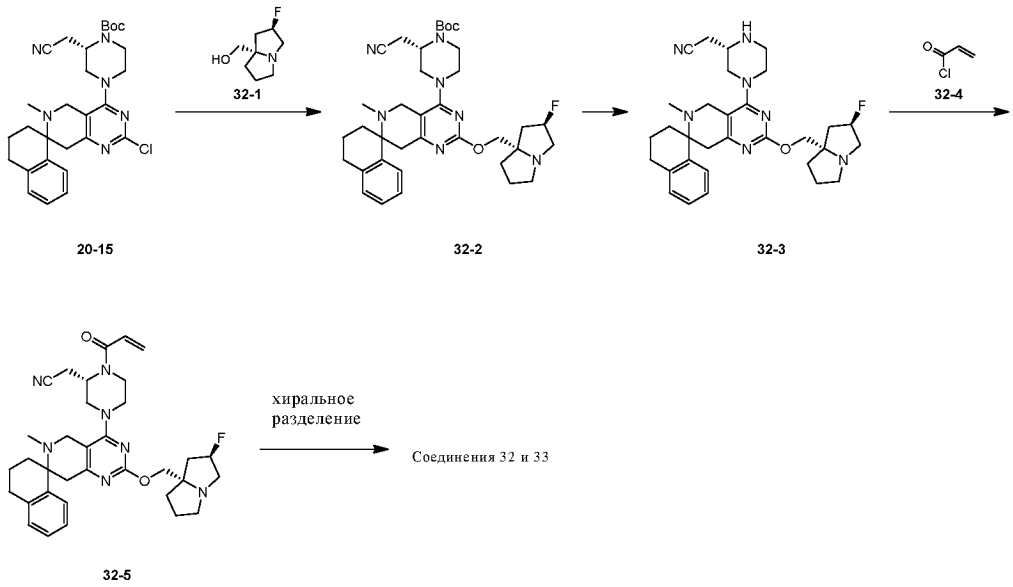
30-18 31-1 31

К раствору соединения **31-1** (58,3 мг, 648 мкмоль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли молекулярное сито 4A (130 мг), триэтиламин (65,6 мг, 648 мкмоль), трифторацетат соединения **30-18** (130 мг, 216 мкмоль) и раствор пропанфосфоновой кислоты ангидрида (549 мг, 863 мкмоль, в 50 % растворе этилацетата) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа. После фильтрации осадок на фильтре промывали этилацетатом (10,0 мл × 3), а фильтрат промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Gemini-NX C18, 75 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (10 ммоль/л раствор бикарбоната аммония); B: ацетонитрил, 25–50 %: 8 мин) с получением соединения **31**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 561, фактическое значение: 561.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дублет, J = 4,8 Гц, 1H), 7,69 (дублет дублетов дублетов, J = 13,2, 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (дублет триплетов, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 5,32–5,44 (мультиплет, 1H), 5,20–5,32 (мультиплет, 1H), 4,28–4,39 (мультиплет, 2H), 4,14–4,26 (мультиплет, 1H), 4,10 (дублет, J = 5,2 Гц, 1H), 3,93–4,07 (мультиплет, 1H), 3,63–3,80 (мультиплет, 2H), 3,37–3,57 (мультиплет, 1H), 3,32–3,34 (мультиплет, 1H), 3,20–3,30 (мультиплет, 1H), 3,04–3,20 (мультиплет, 5H), 2,95–3,04 (мультиплет, 1H), 2,94 (дублет, J = 6,4 Гц, 2H), 2,76 (дублет триплетов, J = 13,6, 6,8 Гц, 1H), 2,50 (дублет, J = 2,4 Гц, 3H), 2,47 (дублет, J = 3,6 Гц, 1H), 2,33–2,42 (мультиплет, 1H), 2,21 (дублет, J = 1,2 Гц, 3H), 2,09 (дублетq, J = 12,4, 8,4 Гц, 1H), 1,91–2,01 (мультиплет, 1H), 1,77–1,87 (мультиплет, 2H), 1,65–1,76 (мультиплет, 1H).

Пример 28. Синтез соединений 32 и 33



(1) К раствору соединения **20-15** (800 мг, 1,53 ммоль) в диоксане (15,0 мл) добавляли соединение **32-1** (487 мг, 3,06 ммоль), цезия карбонат (382 мг, 2,76 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия метансульфонат (80,0 мг, 95,7 мкмоль), и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 3 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (80,0 мл), промывали водой (50,0 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 3), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 16:1) с получением соединения **32-2**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 646, фактическое значение: 646.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,53 (триплет, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,19–7,24 (мультиплет, 1Н), 7,14 (триплет, J = 6,8 Гц, 1Н), 7,06–7,09 (мультиплет, 1Н), 4,59 (синглет, 1Н), 4,09 (синглет, 2Н), 3,96 (синглет, 1Н), 3,63–3,83 (мультиплет, 3Н), 3,34 (дублет дублетов, J = 14,0, 3,2 Гц, 1Н), 3,23 (синглет, 2Н), 3,16 (дублет, J = 8,0 Гц, 1Н), 3,05–3,14 (мультиплет, 3Н), 2,79–3,05 (мультиплет, 4Н), 2,74 (дублет, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,69 (дублет, J = 2,8 Гц, 1Н), 2,27 (синглет, 1Н), 2,21 (синглет, 1Н), 2,10–2,16 (мультиплет, 3Н), 1,89–1,99 (мультиплет, 4Н), 1,84 (дублет, J = 10,0 Гц, 2Н), 1,77 (синглет, 1Н), 1,67–1,76 (мультиплет, 2Н), 1,51 (синглет, 9Н).

(2) К раствору соединения **32-2** (810 г, 1,25 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (3,12 мл, 4 моль/л) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **32-3.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 546, фактическое значение: 546.

(3) К раствору гидрохлорида соединения **32-3** (830 г, 1,43 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли триэтиламин (433 мг, 4,28 ммоль) и соединение **32-4** (258 мг, 2,85 ммоль), а затем перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан

(60,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 3), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 16:1) с получением соединения **32-5**.

(4) Соединение **32-5** отделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с получением соединений **32** и **33**.

Условия разделения. Модель хроматографической колонки: Chiralpak OX-3; технические характеристики колонки: 50 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; объем введения: 10 мкл; подвижная фаза: A: углерода диоксид, B: этанол (0,05 % диэтиламина), B, %: градиентное элюирование 5–40 % в течение 2,5 минут, элюирование с фиксированной концентрацией 40 % в течение 0,5 минут, элюирование с фиксированной концентрацией 5 % в течение 1 минуты; длина волны детектирования: 254 нм; температура колонки: 35 °C.

Соединение 32: время удерживания 1,759 мин, 100 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 600, фактическое значение: 600.

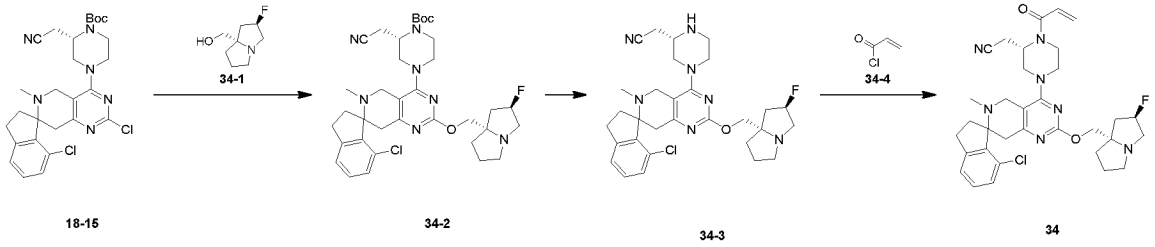
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,51 (дублет, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19–7,25 (мультиплет, 1H), 7,13–7,18 (мультиплет, 1H), 7,07–7,12 (мультиплет, 1H), 6,80 (синглет, 1H), 6,29 (дублет, J = 16,4 Гц, 1H), 5,83 (дублет, J = 10,4 Гц, 1H), 5,21–5,42 (мультиплет, 1H), 5,02 (синглет, 1H), 4,23–4,53 (мультиплет, 1H), 4,22 (синглет, 1H), 4,13 (дублет, J = 8,4 Гц, 2H), 4,09 (синглет, 1H), 3,75–3,87 (мультиплет, 2H), 3,57–3,75 (мультиплет, 1H), 3,35–3,57 (мультиплет, 2H), 3,15 (дублет, J = 15,2 Гц, 1H), 3,04–3,12 (мультиплет, 2H), 2,93–3,04 (мультиплет, 2H), 2,88 (синглет, 2H), 2,76 (дублет, J = 5,6 Гц, 2H), 2,26–2,39 (мультиплет, 1H), 2,13–2,26 (мультиплет, 2H), 2,12 (синглет, 3H), 2,03–2,10 (мультиплет, 1H), 2,01 (дублет, J = 8,4 Гц, 2H), 1,92–1,99 (мультиплет, 2H), 1,90 (дублет, J = 6,8 Гц, 1H), 1,66–1,84 (мультиплет, 2H).

Соединение 33: время удерживания 1,966 мин, 99,36 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 600, фактическое значение: 600.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,51 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 7,19–7,25 (мультиплет, 1H), 7,13–7,18 (мультиплет, 1H), 7,07–7,12 (мультиплет, 1H), 6,82 (дублет, J = 10,0 Гц, 1H), 6,29 (дублет, J = 16,4 Гц, 1H), 5,84 (дублет, J = 10,4 Гц, 1H), 5,25–5,43 (мультиплет, 1H), 5,07 (синглет, 1H), 4,32 (дублет, J = 14,0 Гц, 1H), 4,18–4,29 (мультиплет, 2H), 4,11 (дублет, J = 10,0 Гц, 1H), 4,00 (дублет, J = 11,2 Гц, 1H), 3,70–3,85 (мультиплет, 2H), 3,46–3,69 (мультиплет, 1H), 3,36–3,45 (мультиплет, 2H), 3,20 (дублет дублетов, J = 14,0, 3,6 Гц, 2H), 3,14 (дублет, J = 8,4 Гц, 1H), 3,07–3,10 (мультиплет, 1H), 3,03 (синглет, 1H), 2,99 (синглет, 1H), 2,94 (синглет, 1H), 2,74–2,81 (мультиплет, 2H), 2,29–2,43 (мультиплет, 1H), 2,23–2,29 (мультиплет, 1H), 2,16–2,23 (мультиплет, 1H), 2,12 (синглет, 3H), 2,08 (дублет, J = 10,0 Гц, 1H), 2,04 (дублет, J = 5,2 Гц, 2H), 1,95–2,00 (мультиплет, 2H), 1,92 (дублет, J = 6,8 Гц, 1H), 1,71–1,83 (мультиплет, 2H).

Пример 29. Синтез соединения 34



(1) К раствору соединения **18-15** (500 мг, 920 мкмоль) в диоксане (10,0 мл) добавляли соединение **34-1** (220 мг,1,38 ммоль), калия карбонат (382 мг, 2,76 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (176 мг, 369 мкмоль) и бис(дибензилиденацетон) палладий (169 мг, 185 мкмоль), и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 4 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **34-2**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 666, фактическое значение: 666.

(2) К раствору соединения **34-2** (485 г, 728 мкмоль) в дихлорметане (6,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трифторацетата соединения **34-3**.

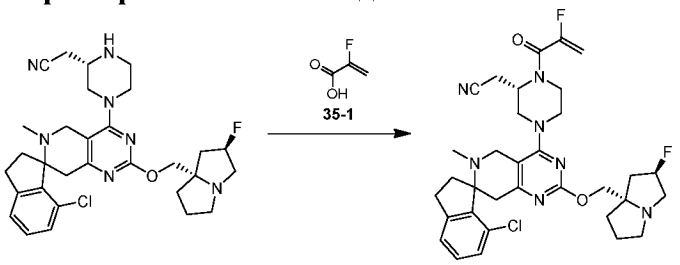
МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 566, фактическое значение: 566.

(3) К раствору трифторацетата соединения **34-3** (150 г, 221 мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли триэтиламин (67,0 мг, 662 мкмоль) и соединение **34-4** (39,9 мг, 441 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при -65 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 7–27 %: 7 мин) с получением формиата соединения **34**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 620, фактическое значение: 620.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,20–7,30 (мультиплет, 3H), 6,82 (дублет, J = 11,6 Гц, 1H), 6,29 (дублет, J = 16,8 Гц, 1H), 5,84 (дублет, J = 10,4 Гц, 1H), 5,41–5,64 (мультиплет, 1H), 5,03 (синглет, 1H), 4,38–4,64 (мультиплет, 3H), 4,02–4,23 (мультиплет, 2H), 3,83–3,95 (мультиплет, 1H), 3,76–3,83 (мультиплет, 2H), 3,71–3,76 (мультиплет, 2H), 3,50–3,70 (мультиплет, 1H), 3,32–3,44 (мультиплет, 3H), 3,08–3,28 (мультиплет, 2H), 2,97–3,08 (мультиплет, 2H), 2,76–2,96 (мультиплет, 2H), 2,73 (дублет, J = 18,0 Гц, 1H), 2,55–2,68 (мультиплет, 1H), 2,43–2,55 (мультиплет, 2H), 2,28–2,41 (мультиплет, 2H), 2,25 (дублет, J = 2,4 Гц, 3H), 2,10–2,20 (мультиплет, 1H), 1,77–1,91 (мультиплет, 1H).

Пример 30. Синтез соединения 35



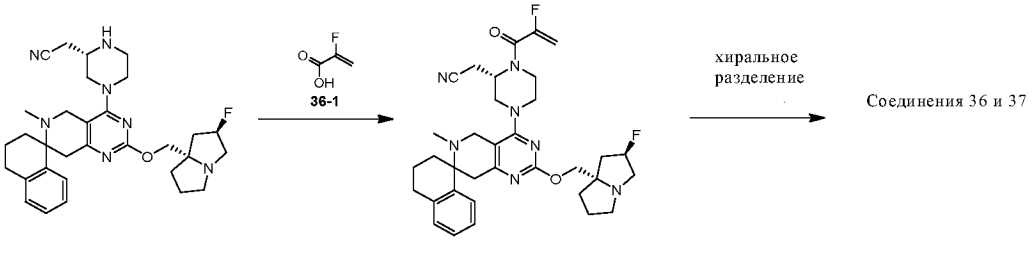
34-3 35

К раствору соединения **35-1** (108 мг, 1,20 ммоль) в этилацетате (10,0 мл) добавляли молекулярное сито 4А (270 мг), триэтиламин (121 мг, 1,20 ммоль), соль трифторуксусной кислоты соединения **34-3** (270 мг, 397 мкмоль) и раствор ангидрида пропанфосфоновой кислоты (1,02 г, 1,60 ммоль, в 50 % растворе этилацетата) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа. После фильтрации осадок на фильтре промывали этилацетатом (10,0 мл × 3), а фильтрат промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Gemini-NX C18, 75 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (10 ммоль/л раствор бикарбоната аммония); B: ацетонитрил, 40–70 %: 10 мин) с получением соединения **35**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 638, фактическое значение: 638.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,23–7,30 (мультиплет, 3Н), 5,28–5,45 (мультиплет, 2Н), 5,13–5,25 (мультиплет, 1Н), 3,90–3,98 (мультиплет, 2Н), 3,83–3,90 (мультиплет, 2Н), 3,77–3,83 (мультиплет, 1Н), 3,60–3,77 (мультиплет, 1Н), 3,50 (дублет дублетов, J = 14,8, 8,8 Гц, 1Н), 3,18–3,23 (мультиплет, 1Н), 3,13 (дублет дублетов, J = 18,4, 5,6 Гц, 2Н), 3,05 (синглет, 3Н), 2,93–3,01 (мультиплет, 4Н), 2,77–2,84 (мультиплет, 1Н), 2,53–2,71 (мультиплет, 2Н), 2,35–2,43 (мультиплет, 1Н), 2,28–2,34 (мультиплет, 1Н), 2,12 (дублет, J = 4,4 Гц, 3Н), 2,06–2,09 (мультиплет, 1Н), 1,99 (синглет, 1Н), 1,94 (синглет, 1Н), 1,77–1,83 (мультиплет, 1Н), 1,66–1,76 (мультиплет, 3Н).

Пример 31. Синтез соединений 36 и 37



32-3 36-2

(1) К раствору соединения **35-1** (1,02 г, 11,3 ммоль) в этилацетате (20,0 мл) добавляли молекулярное сито 4А (2,0 г), триэтиламин (1,15 г, 11,3 ммоль), гидрохлорид соединения **32-3** (2,2 г, 3,78 ммоль) и раствор пропанфосфоновой кислоты ангидрида (9,62 г, 15,1 ммоль, в 50 % растворе этилацетата) и перемешивали реакционный раствор

при 25 °C в течение 0,5 часа. После фильтрации осадок на фильтре промывали этилацетатом (10,0 мл × 3), а фильтрат промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 16:1) с получением соединения **36-2**.

(2) Соединение **36-2** отделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с получением соединений **36** и **37**.

Условия разделения. Модель хроматографической колонки: Chiralpak OD-3; технические характеристики колонки: 50 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; объем введения: 4,0 мкл; подвижная фаза: A: углерода диоксид, B: этанол (0,05 % диэтиламина), B, %: градиентное элюирование 5–40 % в течение 2,5 минут, элюирование с фиксированной концентрацией 40 % в течение 0,5 минут, элюирование с фиксированной концентрацией 5 % в течение 1 минуты; длина волны детектирования: 254 нм; температура колонки: 35 °C.

Соединение 36: время удерживания 1,567 мин, 98,46 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 618, фактическое значение: 618.

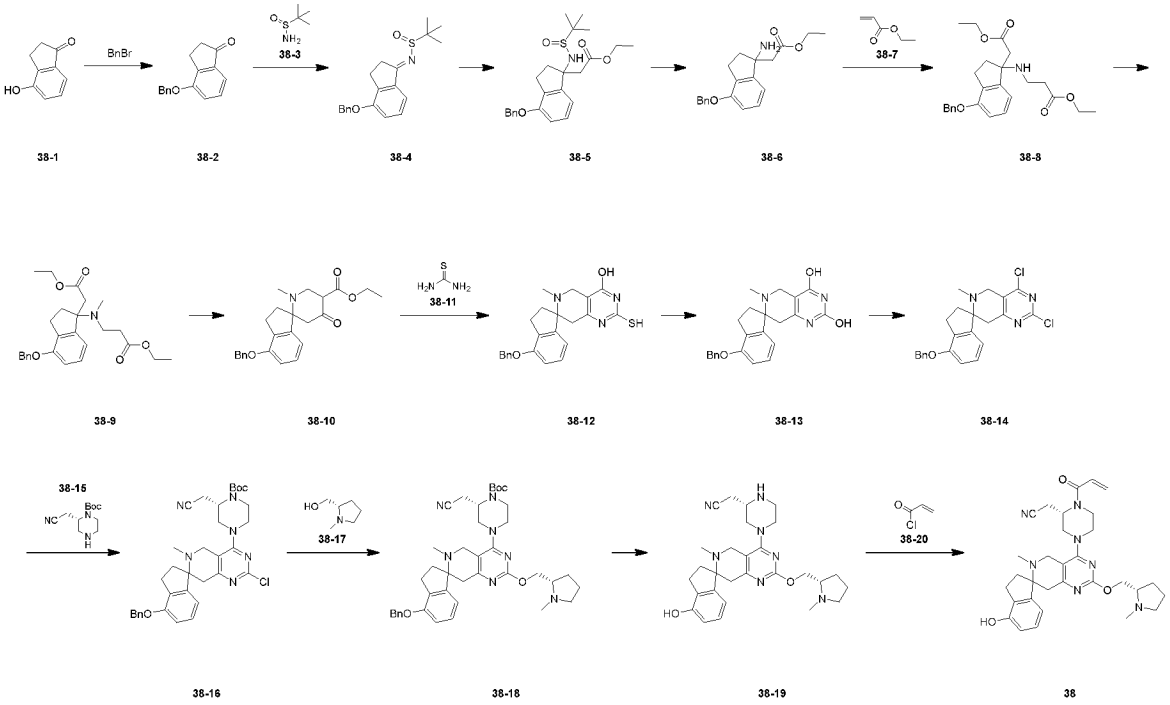
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,51 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 7,19–7,25 (мультиплет, 1H), 7,15 (триплет, J = 7,2 Гц, 1H), 7,07–7,12 (мультиплет, 1H), 5,37–5,46 (мультиплет, 1H), 5,30–5,36 (мультиплет, 1H), 5,25–5,30 (мультиплет, 1H), 4,86 (синглет, 1H), 4,61 (синглет, 1H), 4,25–4,32 (мультиплет, 1H), 4,22 (дублет, J = 11,2 Гц, 1H), 4,11–4,19 (мультиплет, 2H), 4,10 (синглет, 1H), 3,77 (дублет, J = 3,2 Гц, 2H), 3,51 (дублет, J = 15,2 Гц, 1H), 3,39–3,49 (мультиплет, 2H), 3,33–3,38 (мультиплет, 1H), 3,13 (дублет, J = 1,6 Гц, 1H), 3,05–3,12 (мультиплет, 2H), 3,00 (синглет, 2H), 2,90–2,95 (мультиплет, 1H), 2,73–2,80 (мультиплет, 2H), 2,31–2,45 (мультиплет, 1H), 2,30 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 2,18 (дублет, J = 8,4 Гц, 1H), 2,12 (синглет, 3H), 2,07 (синглет, 1H), 2,04 (синглет, 1H), 2,00 (синглет, 1H), 1,97 (дублет, J = 3,2 Гц, 2H), 1,75–1,85 (мультиплет, 2H).

Соединение 37: время удерживания 1,778 мин, 99,36 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 618, фактическое значение: 618.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,51 (дублет, J = 7,2 Гц, 1H), 7,17–7,23 (мультиплет, 1H), 7,14 (триплет дублетов, J = 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,04–7,10 (мультиплет, 1H), 5,34–5,41 (мультиплет, 1H), 5,29–5,34 (мультиплет, 1H), 5,18–5,28 (мультиплет, 1H), 4,27 (дублет, J = 13,6 Гц, 1H), 4,10–4,25 (мультиплет, 2H), 4,01–4,10 (мультиплет, 1H), 3,80–4,01 (мультиплет, 1H), 3,74 (квадруплет, J = 14,8 Гц, 2H), 3,32–3,62 (мультиплет, 1H), 3,25–3,29 (мультиплет, 1H), 3,24 (дублет, J = 8,4 Гц, 1H), 3,19–3,22 (мультиплет, 2H), 3,17 (дублет, J = 6,8 Гц, 2H), 3,08 (синглет, 1H), 3,01–3,06 (мультиплет, 1H), 2,98 (синглет, 1H), 2,87–2,98 (мультиплет, 1H), 2,69–2,79 (мультиплет, 2H), 2,20–2,47 (мультиплет, 1H), 2,14–2,20 (мультиплет, 1H), 2,11 (синглет, 3H), 2,09 (синглет, 1H), 1,99–2,07 (мультиплет, 1H), 1,98 (синглет, 1H), 1,95 (дублет, J = 4,0 Гц, 2H), 1,87–1,93 (мультиплет, 1H), 1,80–1,87 (мультиплет, 1H), 1,57–1,80 (мультиплет, 2H).

Пример 32. Синтез соединения 38



(1) К раствору соединения **38-1** (25,0 г, 168 ммоль) в ацетонитриле (250 мл) добавляли бензилбромид (43,3 г, 253 ммоль) и цезия карбонат (110 г, 338 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 20 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (40,0 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **38-2**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 239, фактическое значение: 239.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,32–7,40 (мультиплет, 4H), 7,30–7,31 (мультиплет, 2H), 7,20–7,26 (мультиплет, 1H), 7,02–7,04 (дублет, J = 8 Гц, 1H), 5,12 (синглет, 2H), 3,03–3,06 (мультиплет, 2H), 2,62–2,65 (мультиплет, 2H).

(2) К раствору соединения **38-2** (20,0 г, 83,9 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли соединение **38-3** (13,2 г, 109 ммоль) и тетраэтилтитанат (38,3 г, 168 ммоль), а затем перемешивали реакционный раствор при 120 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (400 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (400 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (500 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **38-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 342, фактическое значение: 342.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26–7,44 (мультиплет, 7H), 6,99–7,01 (дублет, J = 8 Гц, 1H), 5,15 (синглет, 2H), 3,42–3,50 (мультиплет, 1H), 3,07–3,14 (мультиплет, 3H), 1,32

(синглет, 9H).

(3) К раствору этилацетата (13,7 г, 156 ммоль) в тетрагидрофуране (50,0 мл) по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 39,0 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78°C в защитной атмосфере азота и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору по каплям добавляли раствор соединения **38-4** (13,3 г, 39,0 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) и продолжали перемешивать в течение 3 часов при -78 °C. Затем реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (1000 мл × 1). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (1000 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (1000 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 1:1) с получением соединения **38-5**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 430, фактическое значение: 430.

(4) К раствору соединения **38-5** (6,80 г, 15,8 ммоль) в этаноле (54,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 18,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **38-6.**

МС-ИЭР $[M-NH_2+H]^+$, рассчитанное значение: 309, фактическое значение: 309.

(5) К раствору гидрохлорида соединения **38-6** (5,70 г, 15,8 ммоль) в этаноле (40,0 мл) добавляли соединение **38-7** (15,8 г, 158 ммоль), меди оксид (250 мг, 3,15 ммоль) и триэтиламин (1,60 г, 15,7 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе при 78 °C в герметичной пробирке в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 1:1) с получением соединения **38-8**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 426, фактическое значение: 426.

(6) К раствору соединения **38-8** (6,20 г, 14,6 ммоль) в этаноле (60,0 мл) добавляли параформальдегид (2,20 г) и натрия цианоборгидрид (2,75 г, 43,7 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе в течение 12 часов при 30 °C в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **38-9**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 440, фактическое значение: 440.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40–7,45 (мультиплет, 2H), 7,34–7,40 (мультиплет, 2H), 7,28–7,33 (мультиплет, 1H), 7,11–7,16 (триплет, 1H), 6,86–6,88 (дублет, J = 7,2 Гц, 1H), 6,75–6,77 (дублет, J = 8,0 Гц, 1H), 5,02–5,11 (мультиплет, 2H), 4,07–4,13 (мультиплет, 2H), 3,83–3,97 (мультиплет, 2H), 2,83–2,97 (мультиплет, 3H), 2,71–2,81 (мультиплет, 2H), 2,61–2,69 (мультиплет, 2H), 2,36–2,47 (мультиплет, 3H), 2,22–2,35 (мультиплет, 2H), 1,79–1,88 (мультиплет, 1H), 1,24 (мультиплет, 3H), 1,00–1,04 (триплет, 3H).

(7) К раствору соединения **38-9** (5,80 г, 13,2 ммоль) в тетрагидрофуране (60,0 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 39,6 мл, в растворе тетрагидрофурана) при -78 °C, и реакция протекала в реакционном растворе при -78°C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **38-10**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 394, фактическое значение: 394.

(8) К раствору соединения **38-10** (3,90 г, 9,91 ммоль) в этаноле (40,0 мл) добавляли соединение **38-11** (1,51 г, 11,8 ммоль) и натрия этоксид (2,02 г, 29,7 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении доводили pH реакционного раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением соединения **38-12**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 406, фактическое значение: 406.

(9) К раствору промежуточного продукта **38-12** (3,50 г, 8,64 ммоль) в воде (40,0 мл) добавляли хлоруксусную кислоту (7,34 г, 77,6 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора доводили pH фильтрата до 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением соединения **38-13**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 390, фактическое значение: 390.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,37 (синглет, 1H), 11,17 (синглет, 1H), 7,45–7,58 (мультиплет, 3H), 7,32–7,43 (мультиплет, 4H), 7,11 (широкий синглет, 1H), 5,17 (синглет, 2H), 4,05–4,17 (мультиплет, 1H), 3,80–3,96 (мультиплет, 1H), 3,24–3,29 (мультиплет, 1H), 2,88–3,03 (мультиплет, 2H), 2,61–2,74 (мультиплет, 1H), 2,54–2,60 (мультиплет, 1H), 2,43–2,48 (мультиплет, 3H), 1,96–2,17 (мультиплет, 1H).

(10) Соединение **38-13** (1,00 г, 2,57 ммоль) растворяли в фосфора оксихлориде (16,5 г, 107 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (100 мл × 2) и

насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **38-14**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 426, фактическое значение: 426.

(11) К раствору соединения **38-14** (1,10 г, 2,58 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (10,0 мл) добавляли калия карбонат (1,07 г, 7,74 ммоль) и соединение **38-15** (697 мг, 3,10 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 1:1) с получением соединения **38-16**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 615, фактическое значение: 615.

(12) К раствору соединения **38-16** (790 мг, 1,28 ммоль) в диоксане (10,0 мл) добавляли соединение **38-17** (445 мг, 3,85 ммоль), цезия карбонат (1,26 г, 3,85 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат (215 мг, 257 мкмоль), и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 6 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (40,0 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (40,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **38-18**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 694, фактическое значение: 694.

(13) Соединение **38-18** (200 г, 288 мкмоль) добавляли к трифторуксусной кислоте (10,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 50 °C в течение 3 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трифторацетата соединения **38-19**.

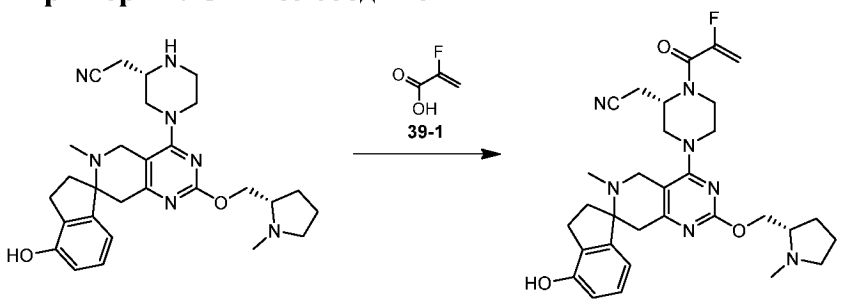
МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 504, фактическое значение: 504.

(14) К раствору трифторацетата соединения **38-19** (70,0 мг, 139 мкмоль) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли триэтиламин (42,2 мг, 417 мкмоль) и соединение **38-20** (15,1 мг, 167 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм × 3 мкм+YMC AQ, 100 мм × 30 мм × 10 мкм, A: вода (0,05 % хлористоводородная кислота); B: метанол, 0–40 %: 20 мин) с получением гидрохлорида соединения **38**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 558, фактическое значение: 558.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24–7,31 (мультиплет, 2Н), 6,84 (широкий синглет, 2Н), 6,25–6,37 (мультиплет, 1Н), 5,82–5,92 (мультиплет, 1Н), 5,01–5,19 (мультиплет, 2Н), 4,77 (широкий синглет, 3Н), 4,13 (широкий синглет, 2Н), 3,99–4,06 (мультиплет, 1Н), 3,85 (широкий дублет, J = 6,8 Гц, 3Н), 3,45–3,68 (мультиплет, 2Н), 3,33–3,44 (мультиплет, 1Н), 3,23–3,29 (мультиплет, 1Н), 3,11–3,22 (мультиплет, 2Н), 3,10 (дублет, J = 1,4 Гц, 3Н), 2,98–3,08 (мультиплет, 2Н), 2,73–2,85 (мультиплет, 5Н), 2,39–2,52 (мультиплет, 2Н), 2,14–2,29 (мультиплет, 2Н), 2,04–2,12 (мультиплет, 1Н).

Пример 33. Синтез соединения 39



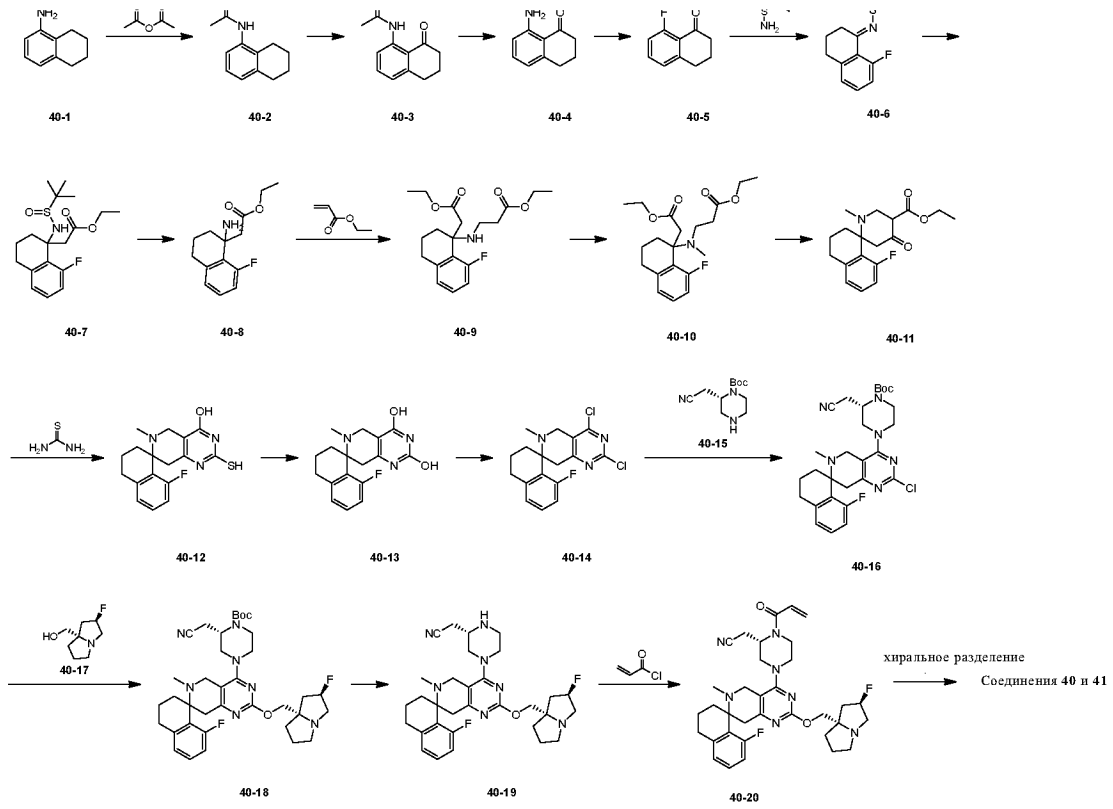
38-19 **39**

К раствору трифторацетата соединения **38-19** (90,0 мг, 180 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (18,1 мг, 180 мкмоль), соединение **39-1** (113 мг, 1,25 ммоль) и раствор пропанфосфоновой кислоты ангидрида (341 мг, 536 мкмоль, в 50 % растворе этилацетата) при 0°С и перемешивали реакционный раствор при 0 °С в течение 0,5 часа. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 100 мм × 30 мм × 3 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 0–30 %: 8 мин) с получением формиата соединения **39.**

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 576, фактическое значение: 576.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 6,95–7,39 (мультиплет, 2Н), 6,76–6,91 (мультиплет, 1Н), 5,22–5,47 (мультиплет, 2Н), 4,54–4,67 (мультиплет, 5Н), 4,32–4,50 (мультиплет, 2Н), 3,99–4,26 (мультиплет, 3Н), 3,68–3,92 (мультиплет, 3Н), 3,42–3,62 (мультиплет, 3Н), 3,18–3,27 (мультиплет, 2Н), 3,10–3,17 (мультиплет, 2Н), 2,93–3,07 (мультиплет, 4Н), 2,52–2,86 (мультиплет, 3Н), 2,37 (широкий синглет, 1Н), 2,10–2,27 (мультиплет, 3Н), 1,94–2,08 (мультиплет, 1Н).

Пример 34. Синтез соединений 40 и 41



(1) К раствору соединения **40-1** (100 г, 679 ммоль) в этаноле (1,0 л) добавляли уксусный ангидрид (139 г, 1,36 моль) и перемешивали реакционный раствор при 30 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с удалением этанола с получением неочищенного соединения **40-2**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 190, фактическое значение: 190.

(2) К раствору соединения **40-2** (101 г, 534 ммоль) в ацетоне (1,0 л) добавляли магния сульфат (89,1 г, 740 ммоль), воду (300 мл) и калия перманганат (253 г, 1,60 моль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 3 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации к остатку добавляли воду (600 мл) и экстрагировали дихлорметаном (500 мл × 1). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (500 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **40-3**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (дублет, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45 (триплет, J = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (дублет, J = 7,6, 0,8 Гц, 1H), 2,98 (триплет, J = 6,0 Гц, 2H), 2,66–2,75 (мультиплет, 2H), 2,24 (синглет, 3H), 2,03–2,15 (мультиплет, 2H).

(3) К раствору соединения **40-3** (140 г, 689 ммоль) в воде (1,0 л) добавляли хлористоводородную кислоту (12 моль/л, 459 мл) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 3 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, добавляли водный раствор натрия гидроксида (2 моль/л) для доведения pH до 8. После фильтрации осадок на фильтре промывали водой (100 мл × 1) с получением соединения **40-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 162, фактическое значение: 162.

(4) К раствору соединения **40-4** (90,0 г, 558 ммоль) в дихлорметане (1,0 л) добавляли бора трифторида диэтилэфират (119 г, 838 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 0 °C в течение 20 минут. Затем к реакционному раствору добавляли изоамилнитрит (74,9 г, 726 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 40 минут при 0 °C в защитной атмосфере азота. Добавляли метил-трет-бутиловый эфир (200 мл). После фильтрации осадок на фильтре промывали метил-трет-бутиловым эфиром (200 мл) и растворяли в ксилоле (100 мл). Полученный раствор перемешивали при 120 °C в течение 30 минут. Затем реакционный раствор доводили до pH 8 добавлением водного раствора натрия гидроксида (2 моль/л) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (500 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **40-5**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 165, фактическое значение: 165.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 (дублет, J = 8,0, 5,2 Гц, 1H), 7,06 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 6,98 (дублет, J = 11,2, 8,4 Гц, 1H), 2,98 (триплет, J = 6,0 Гц, 2H), 2,64–2,69 (мультиплет, 2H), 2,09–2,17 (мультиплет, 2H).

(5) К раствору соединения **40-5** (40,0 г, 244 ммоль) в толуоле (400 мл) добавляли трет-бутилсульфинамид (35,4 г, 292 ммоль) и тетраэтилтитанат (111 г, 487 ммоль), а затем перемешивали при 100 °C в течение 3 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (200 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (200 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (300 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением соединения **40-6**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 268, фактическое значение: 268.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,32 (триплет дублетов, J = 8,0, 5,2 Гц, 1H), 6,93–7,01 (мультиплет, 2H), 3,35 (дублет, J = 17,6, 8,0, 6,0 Гц, 1H), 3,08 (дублет, J = 5,6 Гц, 1H), 2,83–2,90 (мультиплет, 2H), 1,91–2,01 (мультиплет, 2H), 1,34 (синглет, 9H).

(6) К раствору этилацетата (49,4 г, 561 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 112 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78°C в защитной атмосфере азота и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору по каплям добавляли раствор соединения **40-6** (30,0 г, 112 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) и продолжали перемешивать в течение 2 часов при -78 °C. Затем реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (200 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 3), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **40-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 356, фактическое значение: 356.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25 (дублет, J = 8,0, 5,6 Гц, 1Н), 7,00 (дублет, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,88 (дублет, J = 12,4, 8,4 Гц, 1Н), 4,01–4,13 (мультиплет, 2Н), 3,03–3,21 (мультиплет, 2Н), 2,88 (дублет, J = 16,8, 4,8 Гц, 1Н), 2,70–2,80 (мультиплет, 1Н), 2,19–2,34 (мультиплет, 2Н), 2,10 (мультиплет, J = 13,6, Гц, 1Н), 1,71–1,82 (мультиплет, 1Н), 1,20 (синглет, 9Н), 1,14 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н).

(7) К раствору соединения **40-7** (20,0 г, 56,3 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 141 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °С в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **40-8.**

(8) К раствору гидрохлорида соединения **40-8** (18,0 г, 62,6 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли этилакрилат (93,9 г, 188 ммоль), меди оксид (995 мг, 12,5 ммоль) и триэтиламин (19,0 г, 188 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе при 85 °С в герметичной пробирке в течение 10 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением соединения **40-9**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 352, фактическое значение: 352.

(9) К раствору соединения **40-9** (15,0 г, 42,7 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли параформальдегид (5,50 г), уксусную кислоту (2,56 г, 42,7 ммоль) и натрия цианоборгидрид (8,05 г, 128 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе в течение 12 часов при 30 °С в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **40-10**.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,11 (дублет, J = 7,6, 5,2 Гц, 1Н), 6,76–6,89 (мультиплет, 2Н), 4,05–4,13 (мультиплет, 2Н), 3,79–3,93 (мультиплет, 2Н), 2,68–2,87 (мультиплет, 6Н), 2,38 (мультиплет, J = 14,8, 7,6 Гц, 2Н), 2,23 (синглет, 3Н), 2,08–2,18 (мультиплет, 2Н), 1,69–1,87 (мультиплет, 2Н), 1,18–1,29 (мультиплет, 3Н), 0,97 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н).

(10) К раствору соединения **40-8** (10,0 г, 27,4 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 82,1 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °С, и реакция протекала в реакционном растворе при 0 °С в

течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (300 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением соединения **40-11**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 320, фактическое значение: 320.

(11) К раствору соединения **40-11** (8,00 г, 25,0 ммоль) в этаноле (20,0 мл) добавляли тиомочевину (3,81 г, 50,1 ммоль) и натрия этоксид (5,11 г, 75,2 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении доводили pH реакционного раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением соединения **40-12**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 332, фактическое значение: 332.

(12) К раствору промежуточного продукта **40-12** (9,00 г, 27,2 ммоль) в воде (60,0 мл) добавляли хлоруксусную кислоту (18,0 г, 190 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора доводили pH фильтрата до 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением соединения **40-13**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 316, фактическое значение: 316.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (мультиплет, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 6,89–7,01 (мультиплет, 2H), 3,58–3,66 (мультиплет, 1H), 3,08–3,26 (мультиплет, 2H), 2,60–2,84 (мультиплет, 3H), 2,11 (синглет, 3H), 1,89–2,02 (мультиплет, 2H), 1,61–1,81 (мультиплет, 2H).

(13) Соединение **40-13** (8,00 г, 25,4 ммоль) растворяли в фосфора оксихлориде (15,6 г) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в течение 3 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (200 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (200 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **40-14**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 352, фактическое значение: 352.

(14) К раствору соединения **40-14** (600 мг, 17,0 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (50,0 мл) добавляли калия карбонат (7,06 г, 51,1 ммоль) и соединение **40-15** (4,99 г, 22,1 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °C в течение 3 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (200 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл × 5), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения

40-16.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 541, фактическое значение: 541.

(15) К раствору соединения **40-16** (1,00 г, 1,85 ммоль) в диоксане (20,0 мл) добавляли соединение 40-17 (442 мг, 2,78 ммоль), цезия карбонат (1,81 г, 5,54 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат (100 мг, 120 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 3 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (50,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 3), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 30:1) с получением соединения **40-18**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 664, фактическое значение: 664.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,22 (триплет дублетов, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 6,98 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 6,91 (дублет дублетов, J = 12,4, 8,0 Гц, 1H), 5,13–5,43 (мультиплет, 1H), 4,60 (дублет, J = 12,4 Гц, 2H), 4,04–4,23 (мультиплет, 3H), 3,84–4,04 (мультиплет, 2H), 3,56–3,77 (мультиплет, 2H), 3,40 (дублет дублетов, J = 13,6, 3,6 Гц, 1H), 3,22–3,29 (мультиплет, 2H), 3,10–3,22 (мультиплет, 3H), 2,94–3,05 (мультиплет, 3H), 2,71–2,86 (мультиплет, 3H), 2,22–2,36 (мультиплет, 1H), 2,13–2,18 (мультиплет, 3H), 2,04–2,13 (мультиплет, 2H), 1,94–2,02 (мультиплет, 3H), 1,83–1,93 (мультиплет, 2H), 1,56–1,82 (мультиплет, 2H), 1,51 (дублет, J = 2,4 Гц, 9H).

(16) К раствору соединения **40-18** (910 г, 1,37 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 5,0 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем pH реакционного раствора доводили до значения 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната и экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **40-19**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 564, фактическое значение: 564.

(17) К раствору соединения **40-19** (672 г, 1,19 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли триэтиламин (362 мг, 3,58 ммоль) и акрилоилхлорид (216 мг, 2,39 ммоль), а затем перемешивали реакционный раствор при -65 °C в течение 0,5 часа в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 30:1) с получением соединения **40-20**.

(18) Соединение **40-20** отделяли с помощью хиральной сверхкритической

жидкостной хроматографии с получением соединений **40** и **41**.

Условия разделения. Модель хроматографической колонки:(S,S)-Whelk-0-1,8; технические характеристики колонки: 50 × 4,6 мм внутр. диам., 1,8 мкм; объем введения: 10,0 мкл; подвижная фаза: A: углерода диоксид, B: этанол (0,05 % диэтиламина), B, %: 40 % элюирование в течение 7 минут; длина волны детектирования: 254 нм; температура колонки: 35 °C.

Соединение 40: время удерживания 2,328 мин, 100 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 618, фактическое значение: 618.

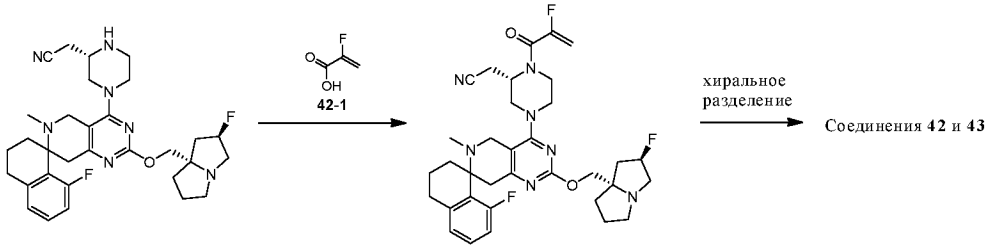
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,22 (мультиплет, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 6,98 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 6,91 (дублет дублетов, J = 12,4, 8,0 Гц, 1H), 6,28 (дублет, J = 16,8 Гц, 1H), 5,83 (дублет, J = 10,4 Гц, 1H), 5,18–5,37 (мультиплет, 1H), 5,03 (синглет, 1H), 4,70–4,85 (мультиплет, 2H), 4,10–4,32 (мультиплет, 3H), 3,90–4,10 (мультиплет, 2H), 3,65–3,80 (мультиплет, 2H), 3,38–3,51 (мультиплет, 1H), 3,18–3,28 (мультиплет, 3H), 3,08–3,18 (мультиплет, 2H), 2,95–3,02 (мультиплет, 2H), 2,89 (синглет, 2H), 2,67–2,84 (мультиплет, 2H), 2,16–2,41 (мультиплет, 2H), 2,16 (синглет, 3H), 2,03–2,13 (мультиплет, 2H), 1,94–2,03 (мультиплет, 3H), 1,85–1,93 (мультиплет, 2H), 1,68–1,79 (мультиплет, 1H).

Соединение 41: время удерживания 1,677 мин, 100 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 618, фактическое значение: 618.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,22 (триплет дублетов, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 6,98 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 6,92 (дублет дублетов, J = 12,4, 8,0 Гц, 1H), 6,29 (дублет, J = 16,8 Гц, 1H), 5,83 (дублет, J = 10,4 Гц, 1H), 5,14–5,41 (мультиплет, 1H), 5,08 (синглет, 1H), 4,70–4,84 (мультиплет, 2H), 4,11–4,40 (мультиплет, 3H), 3,92–4,11 (мультиплет, 2H), 3,60–3,78 (мультиплет, 2H), 3,37–3,60 (мультиплет, 1H), 3,21–3,29 (мультиплет, 3H), 3,17–3,21 (мультиплет, 2H), 3,12–3,17 (мультиплет, 2H), 2,94–3,01 (мультиплет, 2H), 2,72–2,86 (мультиплет, 2H), 2,17–2,34 (мультиплет, 2H), 2,16 (синглет, 3H), 2,03–2,13 (мультиплет, 2H), 1,94–2,02 (мультиплет, 3H), 1,82–1,92 (мультиплет, 2H), 1,68–1,80 (мультиплет, 1H).

Пример 35. Синтез соединений 42 и 43



(1) К раствору соединения 40−19 (1,50 г, 2,66 ммоль) в этилацетате (15,0 мл) добавляли триэтиламин (809 мг, 7,99 ммоль), соединение **42-1** (719 мг, 7,98 ммоль), молекулярное сито 4A (1,50 г) и раствор пропанфосфоновой кислоты ангидрида (6,78 г, 10,6 ммоль, в 50 % растворе этилацетата) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (50,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 30:1) с получением соединения **42-2**.

(2) Соединение **42-2** отделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с получением соединений **42** и **43**.

Условия разделения. Модель хроматографической колонки: Chiralpak OX-3; технические характеристики колонки: 100 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; объем введения: 10,0 мкл; подвижная фаза: A: углерода диоксид, B: этанол (0,05 % диэтиламина), B, %: 40 % элюирование с фиксированной концентрацией в течение 4 минут; длина волны детектирования: 254 нм; температура колонки: 35 °C.

Соединение 42: время удерживания 1,385 мин, 100 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 636, фактическое значение: 636.

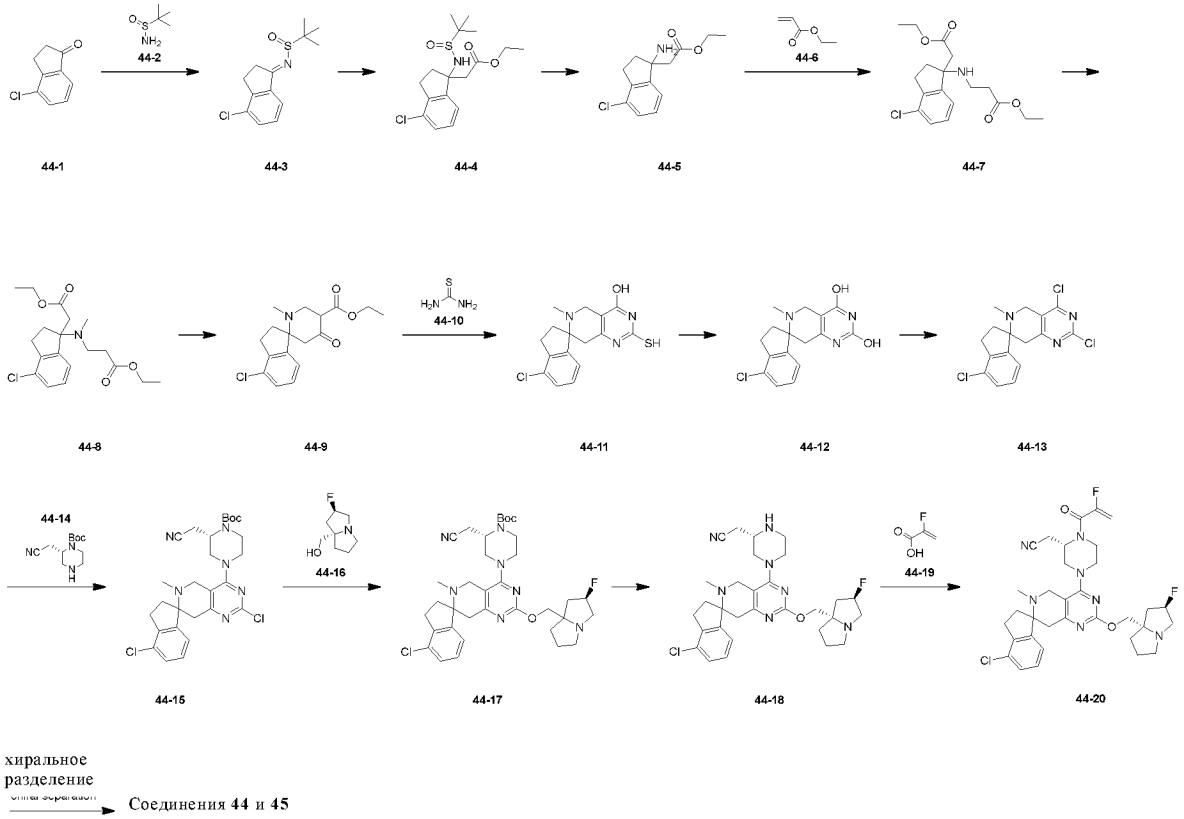
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,22 (триплет дублетов, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 6,98 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 6,92 (дублет дублетов, J = 12,8, 8,0 Гц, 1H), 5,29–5,44 (мультиплет, 2H), 5,18–5,28 (мультиплет, 1H), 4,11–4,19 (мультиплет, 2H), 4,05–4,11 (мультиплет, 2H), 3,71–3,78 (мультиплет, 1H), 3,63–3,68 (мультиплет, 1H), 3,46 (дублет, J = 13,2 Гц, 1H), 3,32–3,33 (мультиплет, 1H), 3,22–3,30 (мультиплет, 3H), 3,13–3,22 (мультиплет, 2H), 2,99–3,12 (мультиплет, 3H), 2,89–2,99 (мультиплет, 2H), 2,75–2,88 (мультиплет, 2H), 2,22–2,33 (мультиплет, 1H), 2,18 (синглет, 1H), 2,16 (синглет, 3H), 2,04–2,14 (мультиплет, 2H), 1,95–2,04 (мультиплет, 3H), 1,88–1,88 (мультиплет, 3H), 1,76–1,94 (мультиплет, 1H).

Соединение 43: время удерживания 2,071 мин, 100 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 636, фактическое значение: 636.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,22 (триплет дублетов, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 6,98 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 6,91 (дублет дублетов, J = 12,8, 8,0 Гц, 1H), 5,29–5,43 (мультиплет, 2H), 5,26 (синглет, 1H), 4,27 (дублет, J = 13,6 Гц, 1H), 4,18 (квадруплет, J = 10,4 Гц, 2H), 3,99 (дублет, J = 11,2 Гц, 1H), 3,71–3,79 (мультиплет, 1H), 3,59–3,68 (мультиплет, 1H), 3,38–3,56 (мультиплет, 1H), 3,36 (дублет, J = 2,4 Гц, 1H), 3,27 (дублет, J = 3,6 Гц, 3H), 3,21–3,27 (мультиплет, 2H), 3,05–3,20 (мультиплет, 3H), 2,85–3,05 (мультиплет, 2H), 2,65–2,84 (мультиплет, 2H), 2,26–2,40 (мультиплет, 1H), 2,19–2,26 (мультиплет, 1H), 2,16 (синглет, 3H), 2,04–2,15 (мультиплет, 2H), 1,96–2,04 (мультиплет, 3H), 1,77–1,96 (мультиплет, 3H), 1,65–1,77 (мультиплет, 1H).

Пример 36. Синтез соединений 44 и 45



(1) К раствору соединения **44-1** (5,00 г, 30,0 ммоль) в толуоле (50,0 мл) добавляли соединение **44-2** (4,36 г, 36,0 ммоль), тетраэтилтитанат (13,7 г, 60,0 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (150 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (150 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (150 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **44-3**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 270, фактическое значение: 270.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (дублет, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,50 (дублет, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,30 (триплет, J = 7,6 Гц, 1Н), 3,46–3,56 (мультиплет, 1Н), 3,06–3,19 (мультиплет, 3Н), 1,33 (синглет, 9Н).

(2) К раствору этилацетата (8,16 г, 92,6 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 18,5 мл, в растворе тетрагидрофурана) при -78 °C в защитной атмосфере азота и перемешивали реакционный раствор при -65 °C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору по каплям добавляли раствор соединения **44-3** (5,0 г, 18,5 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) и продолжали перемешивать в течение 2 часов при -65 °C. Затем реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (100 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с

помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением соединения **44-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 358, фактическое значение: 358.

(3) К раствору соединения **44-4** (2,30 г, 6,43 ммоль) в этаноле (15,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 10,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **44-5.**

(4) К раствору гидрохлорида соединения **44-5** (2,30 г, 9,06 ммоль) в этаноле (20,0 мл) добавляли соединение **44-6** (9,08 г, 90,6 ммоль), меди оксид (144 мг, 1,81 ммоль), триэтиламин (2,75 г, 27,2 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе при 85 °C в герметичной пробирке в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением соединения **44-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 354, фактическое значение: 354.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,19–7,23 (мультиплет, 1Н), 7,12–7,19 (мультиплет, 2Н), 4,06–4,16 (мультиплет, 4Н), 2,95–3,06 (мультиплет, 1Н), 2,81–2,93 (мультиплет, 1Н), 2,67–2,79 (мультиплет, 2Н), 2,59–2,67 (мультиплет, 1Н), 2,48–2,55 (мультиплет, 1Н), 2,42–2,48 (мультиплет, 2Н), 2,34 (дублет триплетов, J = 13,6, 8,0 Гц, 1Н), 2,19 (дублет дублетов дублетов, J = 13,6, 8,8, 4,4 Гц, 1Н), 1,25 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,20 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н).

(5) К раствору соединения **44-7** (2,00 г, 5,65 ммоль) в этаноле (20,0 мл) добавляли параформальдегид (2,00 г) и натрия цианоборгидрид (1,07 г, 17,0 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе в течение 10 часов при 25 °C в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением соединения **44-8**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 368, фактическое значение: 368.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18–7,24 (мультиплет, 1Н), 7,12–7,17 (мультиплет, 2Н), 4,11 (квадруплет, J = 7,2 Гц, 2Н), 3,82–3,98 (мультиплет, 2Н), 2,83–3,02 (мультиплет, 3Н), 2,71–2,81 (мультиплет, 1Н), 2,56–2,68 (мультиплет, 2Н), 2,23–2,48 (мультиплет, 4Н), 2,17 (синглет, 3Н), 1,25 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,02 (триплет, J = 7,2 Гц, 3Н).

(6) К раствору соединения **44-8** (1,50 г, 4,08 ммоль) в тетрагидрофуране (15,0 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 8,16 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °C, и реакция протекала в реакционном растворе при -65 °C

в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением соединения **44-9**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 322, фактическое значение: 322.

(7) К раствору соединения **44-9** (1,08 г, 3,36 ммоль) в этаноле (10,0 мл) добавляли соединение **44-10** (510 мг, 6,71 ммоль) и натрия этоксид (685 мг, 10,1 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении доводили pH реакционного раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением соединения **44-11**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 334, фактическое значение: 334.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,42–12,50 (мультиплет, 1H), 12,31 (широкий дублет, J = 2,0 Гц, 1H), 7,13–7,51 (мультиплет, 3H), 3,36–3,42 (мультиплет, 2H), 2,85–2,99 (мультиплет, 2H), 2,63–2,70 (мультиплет, 1H), 2,53 (широкий дублет, J = 2,0 Гц, 1H), 2,29–2,37 (мультиплет, 1H), 2,16–2,28 (мультиплет, 1H), 1,88–2,15 (мультиплет, 3H).

(8) К раствору промежуточного продукта **44-11** (848 мг, 2,54 ммоль) в воде (10,0 мл) добавляли хлоруксусную кислоту (1,20 г, 12,7 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора доводили pH фильтрата до 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением соединения **44-12**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 318, фактическое значение: 318.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,03 (широкий синглет, 1H), 10,78 (широкий синглет, 1H), 7,28 (синглет, 2H), 7,15–7,20 (мультиплет, 1H), 2,75–3,25 (мультиплет, 4H), 2,31–2,40 (мультиплет, 2H), 2,20 (дублет триплетов, J = 13,6, 8,0 Гц, 1H), 1,96 (синглет, 3H), 1,69 (дублет дублетов дублетов, J = 13,6, 8,8, 4,8 Гц, 1H).

(9) Соединение **44-12** (236 мг, 743 мкмоль) растворяли в фосфора оксихлориде (13,3 г, 86,7 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 6 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали дихлорметаном (10,0 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (10,0 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (10,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **44-13**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 354, фактическое значение: 354.

(10) К раствору соединения **44-13** (600 мг, 1,69 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (10,0 мл) добавляли калия карбонат (701 мг, 5,08 ммоль) и соединение **44-14** (419 мг,

1,86 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °C в течение 10 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 5), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **44-15**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 543, фактическое значение: 543.

(11) К раствору соединения **44-15** (200 мг, 367 мкмоль) в диоксане (5,00 мл) добавляли соединение **44-16** (175 мг, 1,10 ммоль), калия карбонат (127 мг, 1,10 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (67,4 мг, 73,6 мкмоль) и 2-дициклогексилфосфин-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (68,6 мг, 147 мкмоль), и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 4 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **44-17**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 666, фактическое значение: 666.

(12) К раствору соединения **44-17** (74,0 г, 111 мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,85 г, 24,9 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **44-18**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 566, фактическое значение: 566.

(13) К раствору соединения **44-18** (65,0 мг, 114 мкмоль) в этилацетате (3,0 мл) добавляли триэтиламин (34,8 мг, 344 мкмоль), соединение **44-19** (31,0 мг, 344 мкмоль), молекулярное сито 4А (40,0 мг) и раствор пропанфосфоновой кислоты ангидрида (219 мг, 344 мкмоль, в 50 % растворе этилацетата) при 0°C и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (10,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (10,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18, 75 мм × 30 мм ×3 мкм, A: вода (10 ммоль/л раствор аммония бикарбоната); B: ацетонитрил, 41–61 %: 11 мин) с получением соединения **44-20**.

(14) Соединение **44-20** отделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с получением соединений **44** и **45**.

Условия разделения. Модель хроматографической колонки: Chiralpak IC-3;

технические характеристики колонки: 50 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; объем введения: 8,0 мкл; подвижная фаза: A: углерода диоксид, B: этанол (0,05 % диэтиламина), B, %: 40 % элюирование с фиксированной концентрацией в течение 4 минут; длина волны детектирования: 254 нм; температура колонки: 35 °C.

Соединение 44: время удерживания 1,342 мин, 98,64 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 638, фактическое значение: 638.

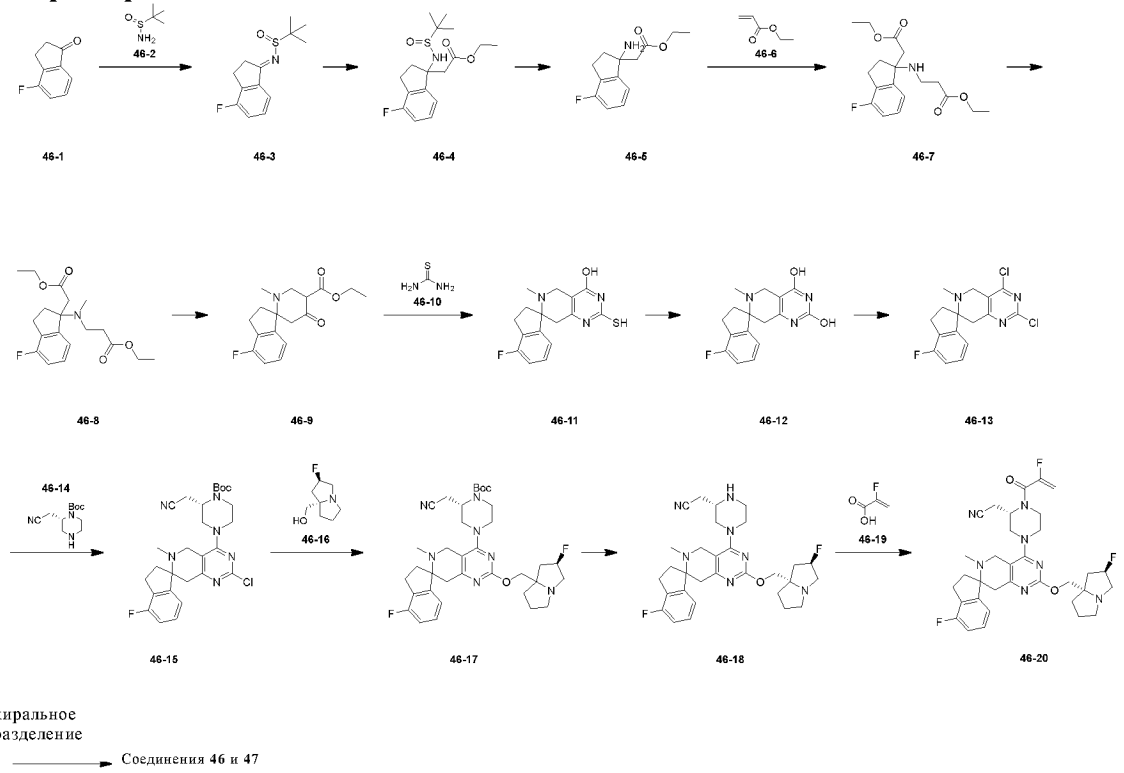
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24–7,32 (мультиплет, 2H), 7,16 (дублет дублетов, J = 7,2, 1,2 Гц, 1H), 5,32–5,40 (мультиплет, 1H), 5,23–5,31 (мультиплет, 1H), 4,09–4,31 (мультиплет, 4H), 4,00 (широкий дублет, J = 12,4 Гц, 1H), 3,71 (синглет, 2H), 3,27 (широкий синглет, 2H), 3,20–3,23 (мультиплет, 1H), 2,90–3,16 (мультиплет, 8H), 2,39–2,50 (мультиплет, 1H), 2,16–2,25 (мультиплет, 5H), 2,08–2,15 (мультиплет, 1H), 1,96–2,04 (мультиплет, 2H), 1,91 (дублет дублетов дублетов, J = 13,6, 8,8, 4,4 Гц, 2H), 1,25–1,36 (мультиплет, 4H).

Соединение 45: время удерживания 1,807 мин, 97,24 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 638, фактическое значение: 638.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24–7,32 (мультиплет, 2H), 7,16 (дублет дублетов, J = 7,2, 1,2 Гц, 1H), 5,32–5,40 (мультиплет, 1H), 5,23–5,31 (мультиплет, 1H), 4,09–4,31 (мультиплет, 4H), 4,00 (широкий дублет, J = 12,4 Гц, 1H), 3,71 (синглет, 2H), 3,27 (широкий синглет, 2H), 3,20–3,23 (мультиплет, 1H), 2,90–3,16 (мультиплет, 8H), 2,39–2,50 (мультиплет, 1H), 2,16–2,25 (мультиплет, 5H), 2,08–2,15 (мультиплет, 1H), 1,96–2,04 (мультиплет, 2H), 1,91 (дублет дублетов дублетов, J = 13,6, 8,8, 4,4 Гц, 2H), 1,25–1,36 (мультиплет, 4H).

Пример 37. Синтез соединений 46 и 47



(1) К раствору соединения **46-1** (21,0 г, 140 ммоль) в толуоле (300 мл) добавляли соединение **46-2** (20,3 г, 168 ммоль), тетраэтилтитанат (63,8 г, 280 ммоль) и

перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (200 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (500 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (150 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением соединения **46-3**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 254, фактическое значение: 254.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,59 (дублет, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,28–7,34 (мультиплет, 1Н), 7,13–7,20 (мультиплет, 1Н), 3,44–3,55 (мультиплет, 1Н), 3,10–3,20 (мультиплет, 3Н), 1,32 (синглет, 9Н).

(2) К раствору этилацетата (27,0 г, 306 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 61,2 мл, в растворе тетрагидрофурана) при -78 °C в защитной атмосфере азота и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору по каплям добавляли раствор соединения **46-3** (15,5 г, 61,2 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) и продолжали перемешивать в течение 2 часов при -78 °C. Затем реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (200 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 3), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением соединения **46-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 342, фактическое значение: 342.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,16–7,24 (мультиплет, 1Н), 6,91–7,02 (мультиплет, 2Н), 4,12–4,22 (мультиплет, 2Н), 3,13–3,24 (мультиплет, 1Н), 2,83–2,97 (мультиплет, 2Н), 2,67–2,80 (мультиплет, 2Н), 2,30–2,41 (мультиплет, 1Н), 1,25 (триплет, J = 8,0 Гц, 3Н), 1,19 (синглет, 9Н).

(3) К раствору соединения **46-4** (4,50 г, 13,2 ммоль) в этаноле (30,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 10,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **46-5.**

(4) К раствору гидрохлорида соединения **46-5** (6,32 г, 13,2 ммоль) в этаноле (40,0 мл) добавляли соединение **46-6** (13,8 г, 138 ммоль), меди оксид (209 мг, 2,63 ммоль) и триэтиламин (2,66 г, 26,3 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе при 80 °C в герметичной пробирке в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с

помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением соединения **46-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 338, фактическое значение: 338.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,14–7,21 (мультиплет, 1Н), 6,98–7,07 (мультиплет, 1Н), 6,90 (триплет, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,07–4,15 (мультиплет, 4Н), 2,94–3,06 (мультиплет, 1Н), 2,84–2,92 (мультиплет, 1Н), 2,61–2,79 (мультиплет, 3Н), 2,49–2,56 (мультиплет, 1Н), 2,40–2,47 (мультиплет, 2Н), 2,30–2,39 (мультиплет, 1Н), 2,16–2,25 (мультиплет, 1Н), 1,22–1,26 (мультиплет, 3Н), 1,20 (триплет, J = 8,0 Гц, 3Н).

(5) К раствору соединения **46-7** (4,10 г, 12,2 ммоль) в этаноле (50,0 мл) добавляли параформальдегид (3,65 г), натрия цианоборгидрид (2,29 г, 36,5 ммоль) и уксусную кислоту (1,46 г, 24,3 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе в течение 15 часов при 35 °С в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением соединения **46-8**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 352, фактическое значение: 352.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,12–7,19 (мультиплет, 1Н), 7,02 (дублет, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,89 (триплет, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,05–4,15 (мультиплет, 2Н), 3,84–3,96 (мультиплет, 2Н), 2,84–2,98 (мультиплет, 3Н), 2,72–2,81 (мультиплет, 1Н), 2,56–2,68 (мультиплет, 2Н), 2,28–2,47 (мультиплет, 4Н), 2,16 (синглет, 3Н), 1,20–1,27 (мультиплет, 3Н), 0,99–1,05 (мультиплет, 3Н).

(6) К раствору соединения **46-8** (3,40 г, 9,68 ммоль) в тетрагидрофуране (50,0 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 29,0 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °С, и реакция протекала в реакционном растворе при -78 °С в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (50,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50,0 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением соединения **46-9**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 306, фактическое значение: 306.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,19–7,26 (мультиплет, 1Н), 7,02–7,14 (мультиплет, 1Н), 6,88–7,01 (мультиплет, 1Н), 4,21–4,32 (мультиплет, 2Н), 3,47–3,57 (мультиплет, 1Н), 3,13–3,33 (мультиплет, 2Н), 2,88–3,06 (мультиплет, 2Н), 2,61–2,73 (мультиплет, 1Н), 2,34–2,44 (мультиплет, 1Н), 2,22–2,33 (мультиплет, 1Н), 2,06–2,13 (мультиплет, 3Н), 1,77–1,89 (мультиплет, 1Н), 1,30–1,34 (мультиплет, 3Н).

(7) К раствору соединения **46-9** (2,50 г, 8,19 ммоль) в этаноле (50,0 мл) добавляли соединение **46-10** (1,25 г, 16,4 ммоль) и натрия этоксид (1,67 г, 24,6 ммоль), и

перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 15 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении доводили pH реакционного раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением соединения **46-11**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 318, фактическое значение: 318.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,28–7,35 (мультиплет, 1H), 7,03–7,12 (мультиплет, 2H), 3,41–3,51 (мультиплет, 1H), 3,06 (дублет, J = 16,0 Гц, 1H), 2,82–2,99 (мультиплет, 2H), 2,59–2,69 (мультиплет, 1H), 2,51–2,53 (мультиплет, 1H), 2,16–2,27 (мультиплет, 1H), 1,98 (синглет, 3H), 1,68–1,76 (мультиплет, 1H).

(8) К раствору промежуточного продукта **46-11** (2,20 г, 6,93 ммоль) в воде (50,0 мл) добавляли хлоруксусную кислоту (3,30 г, 34,9 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в течение 15 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора доводили pH фильтрата до 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением соединения **46-12**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 302, фактическое значение: 302.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,02 (синглет, 1H), 10,78 (синглет, 1H), 7,27–7,35 (мультиплет, 1H), 7,02–7,12 (мультиплет, 2H), 3,43 (синглет, 1H), 2,99–3,06 (мультиплет, 1H), 2,82–2,96 (мультиплет, 2H), 2,54–2,63 (мультиплет, 1H), 2,33–2,43 (мультиплет, 1H), 2,17–2,27 (мультиплет, 1H), 1,97 (синглет, 3H), 1,65–1,77 (мультиплет, 1H).

(9) Соединение **46-12** (400 мг, 1,33 ммоль) растворяли в фосфора оксихлориде (10,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали дихлорметаном (20,0 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (20,0 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **46-13**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 338, фактическое значение: 338.

(10) К раствору соединения **46-13** (600 мг, 1,31 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (20,0 мл) добавляли калия карбонат (701 мг, 3,94 ммоль) и соединение **46-14** (444 мг, 1,97 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °C в течение 5 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (50,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 5), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **46-15**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 527, фактическое значение: 527.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20–7,26 (мультиплет, 1H), 6,93–7,07 (мультиплет, 2H), 3,96–4,07 (дублет, J = 12,0 Гц, 2H), 3,59–3,85 (мультиплет, 2H), 3,38–3,52 (мультиплет, 1H), 3,21–3,31 (мультиплет, 1H), 2,94–3,12 (мультиплет, 6H), 2,61–2,74 (мультиплет, 2H),

2,30–2,43 (мультиплет, 1H), 2,18–2,28 (мультиплет, 3H), 1,82–1,94 (мультиплет, 2H), 1,50 (синглет, 9H).

(11) К раствору соединения **46-15** (500 мг, 949 мкмоль) в диоксане (15,0 мл) добавляли соединение **46-16** (227 мг, 1,42 ммоль), цезия карбонат (927 мг, 2,85 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат (159 мг, 190 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 4 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (50,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **46-17**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 650, фактическое значение: 650.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18–7,25 (мультиплет, 1H), 6,90–7,03 (мультиплет, 2H), 4,13–4,18 (мультиплет, 1H), 3,91–4,08 (мультиплет, 2H), 3,73–3,89 (мультиплет, 1H), 3,62–3,72 (мультиплет, 1H), 3,55 (широкий дублет, J = 12,0 Гц, 1H), 3,13–3,48 (мультиплет, 4H), 2,86–3,11 (мультиплет, 6H), 2,57–2,78 (мультиплет, 2H), 2,28–2,43 (мультиплет, 2H), 2,12–2,27 (мультиплет, 5H), 1,59–2,02 (мультиплет, 8H), 1,42–1,57 (мультиплет, 9H).

(12) К раствору соединения **46-17** (300 г, 462 мкмоль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,5 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **46-18**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 550, фактическое значение: 550.

(13) К раствору соединения **46-18** (150 мг, 273 мкмоль) в этилацетате(3,0 мл) добавляли триэтиламин (82,8 мг, 819 мкмоль), соединение **46-19** (73,7 мг, 819 мкмоль), молекулярное сито 4A (150 мг) и раствор пропанфосфоновой кислоты ангидрида (521 мг, 819 мкмоль, в 50 % растворе этилацетата) при 0°C и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (10,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (10,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **46-20**.

(14) Соединение **46-20** отделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с получением соединений **46** и **47**.

Условия разделения. Модель хроматографической колонки: Chiralpak OX-3;

технические характеристики колонки: 10 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; объем введения: 8,0 мкл; подвижная фаза: A: углерода диоксид, B: этанол (0,05 % диэтиламина), B, %: градиентное элюирование 5–40 % в течение 4 минут, элюирование с фиксированной концентрацией 40 % в течение 1 минуты, элюирование с фиксированной концентрацией 10 % в течение 1 минуты; длина волны детектирования: 254 нм; температура колонки: 35 °C.

Соединение 46: время удерживания 3,680 мин, 100 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 622, фактическое значение: 622.

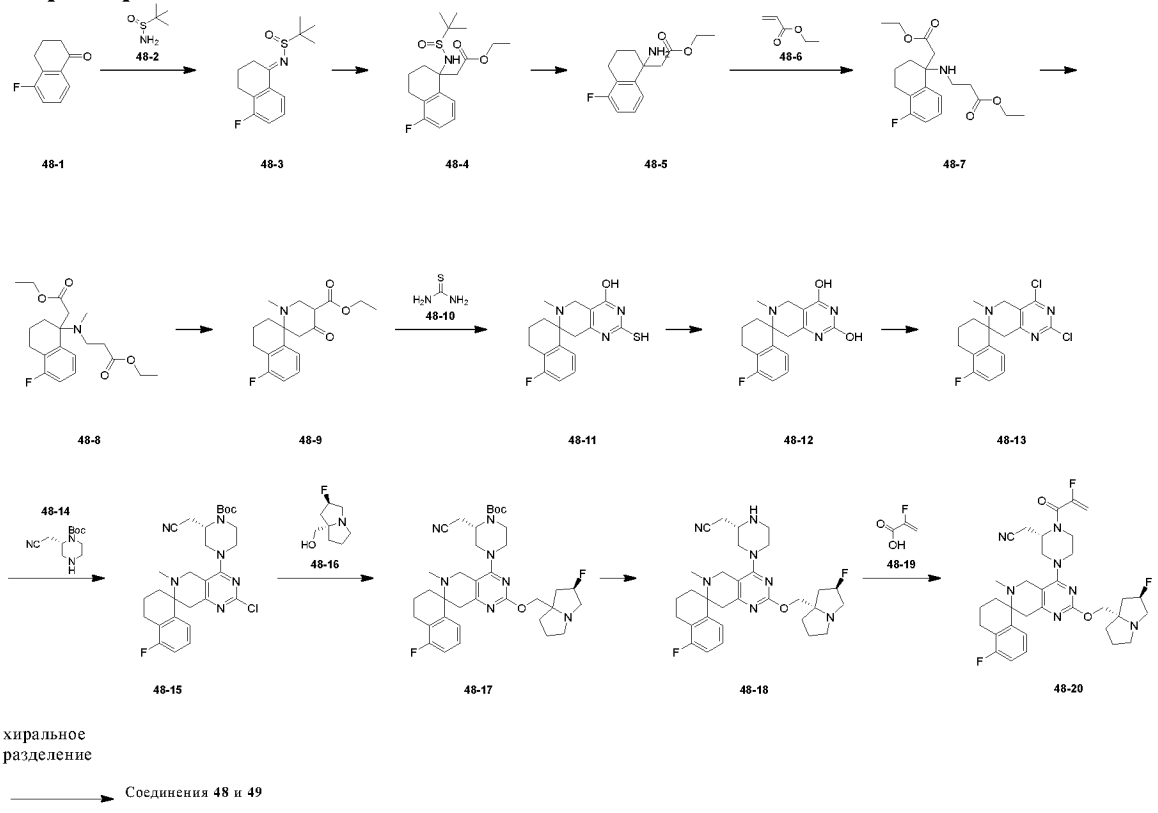
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,27–7,34 (мультиплет, 1H), 6,98–7,09 (мультиплет, 1H), 6,98–7,03 (мультиплет, 1H), 5,25–5,45 (мультиплет, 3H), 4,89–5,01 (мультиплет, 1H), 4,26–4,40 (мультиплет, 2H), 4,04–4,23 (мультиплет, 3H), 3,69–3,82 (мультиплет, 2H), 3,44–3,62 (мультиплет, 4H), 3,08–3,29 (мультиплет, 3H), 3,03–3,08 (мультиплет, 1H), 2,90–3,02 (мультиплет, 5H), 2,33–2,53 (мультиплет, 3H), 2,23 (синглет, 4H), 2,10–2,17 (мультиплет, 2H), 1,98–2,06 (мультиплет, 1H), 1,86–2,06 (мультиплет, 1H).

Соединение 47: время удерживания 4,052 мин, 98,44 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 622, фактическое значение: 622.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24–7,33 (мультиплет, 1H), 6,95–7,08 (мультиплет, 2H), 5,19–5,43 (мультиплет, 3H), 4,25 (дублет, J = 12,0 Гц, 1H), 4,03–4,22 (мультиплет, 3H), 3,96–4,03 (мультиплет, 1H), 3,71 (синглет, 2H), 3,18–3,28 (мультиплет, 4H), 3,09–3,17 (мультиплет, 2H), 2,96–3,08 (мультиплет, 3H), 2,93 (дублет, J = 4,0 Гц, 2H), 2,42–2,52 (мультиплет, 1H), 2,27–2,39 (мультиплет, 1H), 2,16–2,27 (мультиплет, 4H), 2,05–2,15 (мультиплет, 1H), 1,84–2,03 (мультиплет, 4H), 1,29 (синглет, 3H).

Пример 38. Синтез соединений 48 и 49



(1) К раствору соединения **48-1** (5,00 г, 30,4 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли

соединение **48-2** (3,69 г, 30,4 ммоль), тетраэтилтитанат (13,8 г, 60,9 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 120 °C в течение 10 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (300 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (300 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (300 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **48-3**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 268, фактическое значение: 268.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,95 (дублет, J = 7,64 Гц, 1H), 7,18–7,24 (мультиплет, 1H), 7,11–7,17 (мультиплет, 1H), 3,22–3,32 (мультиплет, 1H), 3,03–3,11 (мультиплет, 1H), 2,77–2,95 (мультиплет, 2H), 1,91–2,10 (мультиплет, 2H) 1,32 (синглет, 9H).

(2) К раствору этилацетата (8,57 г, 97,2 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 19,4 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °C в защитной атмосфере азота и перемешивали реакционный раствор при -78 °C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору по каплям добавляли раствор соединения **48-3** (15,5 г, 61,2 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) и продолжали перемешивать в течение 2 часов при -78 °C. Затем реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (200 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 3), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **48-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 356, фактическое значение: 356.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,08–7,20 (мультиплет, 2H), 6,92 (дублет, J = 9,2, 1,6 Гц, 1H), 5,17 (синглет, 1H), 4,13–4,21 (мультиплет, 2H), 2,81–2,88 (мультиплет, 2H), 2,68–2,80 (мультиплет, 2H), 2,39–2,49 (мультиплет, 1H), 2,11–2,18 (мультиплет, 1H), 2,04–2,10 (мультиплет, 1H), 1,74–1,86 (мультиплет, 1H), 1,25–1,28 (мультиплет, 3H), 1,22–1,24 (мультиплет, 9H).

(3) К раствору соединения **48-4** (3,70 г, 10,4 ммоль) в этаноле (30,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 10,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **48-5.**

(4) К раствору гидрохлорида соединения **48-5** (2,60 г, 10,3 ммоль) в этаноле (40,0 мл) добавляли соединение **48-6** (10,3 г, 103 ммоль), меди оксид (164 мг, 2,07 ммоль) и триэтиламин (3,14 г, 31,0 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе при 85 °C в герметичной пробирке в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором

NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **48-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 352, фактическое значение: 352.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (синглет, 1H), 7,14 (квадруплет, 1H), 6,81–6,94 (мультиплет, 1H), 4,06–4,19 (мультиплет, 4H), 2,72–2,86 (мультиплет, 3H), 2,57–2,69 (мультиплет, 2H), 2,43 (синглет, 3H), 2,02–2,11 (мультиплет, 1H), 1,94 (дублет, J = 4,8 Гц, 2H), 1,84 (дублет, J = 10,8, 5,6 Гц, 1H) 1,25 (мультиплет, 3H), 1,21 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H).

(5) К раствору соединения **48-7** (1,90 г, 5,41 ммоль) в этаноле (30,0 мл) добавляли параформальдегид (1,62 г) и натрия цианоборгидрид (1,02 г, 16,2 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе в течение 16 часов при 30 °C в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **48-8**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 366, фактическое значение: 366.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31 (дублет, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05–7,12 (мультиплет, 1H), 6,81–6,88 (мультиплет, 1H), 4,09 (квадруплет, J = 7,2 Гц, 2H), 3,81–3,92 (мультиплет, 2H), 2,69–2,81 (мультиплет, 4H), 2,54–2,68 (мультиплет, 2H), 2,31–2,48 (мультиплет, 2H), 2,21 (синглет, 3H), 2,04–2,13 (мультиплет, 2H), 1,81 (квадруплет, J = 6,4 Гц, 2H), 1,23 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H), 1,01 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H).

(6) К раствору соединения **48-8** (1,70 г, 4,65 ммоль) в тетрагидрофуране (30,0 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 9,30 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °C, и реакция протекала в реакционном растворе при -78 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **48-9**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 320, фактическое значение: 320.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26–7,56 (мультиплет, 1H), 7,13–7,24 (мультиплет, 1H), 6,81–7,01 (мультиплет, 1H), 4,08–4,36 (мультиплет, 2H), 3,42–3,61 (мультиплет, 1H), 3,09–3,21 (мультиплет, 1H), 2,86–2,96 (мультиплет, 1H), 2,49–2,77 (мультиплет, 2H), 2,26–2,48 (мультиплет, 1H), 2,01 (синглет, 3H), 1,61–1,81 (мультиплет, 3H), 1,59 (синглет, 2H), 1,28–1,35 (мультиплет, 3H).

(7) К раствору соединения **48-9** (1,20 г, 3,76 ммоль) в этаноле (20,0 мл) добавляли

соединение **48-10** (572 мг, 7,51 ммоль) и натрия этоксид (767 мг, 11,2 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 15 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении доводили pH реакционного раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением соединения **48-11**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 332, фактическое значение: 332.

(8) К раствору промежуточного продукта **48-11** (1,10 г, 3,25 ммоль) в воде (30,0 мл) добавляли хлоруксусную кислоту (1,25 г, 13,2 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 100 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора доводили pH фильтрата до 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением соединения **48-12**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 316, фактическое значение: 316.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,03 (синглет, 1H), 10,75 (синглет, 1H), 7,38 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 7,20–7,32 (мультиплет, 1H), 7,04 (триплет, J = 8,4 Гц, 1H), 3,52 (дублет, J = 14,8 Гц, 1H), 3,05 (дублет, J = 14,0 Гц, 1H), 2,81 (дублет, J = 16,4 Гц, 1H), 2,52–2,59 (мультиплет, 2H), 2,40–2,48 (мультиплет, 1H), 1,94 (синглет, 4H), 1,70–1,80 (мультиплет, 1H), 1,47–1,61 (мультиплет, 2H).

(9) Соединение **48-12** (200 мг, 634 мкмоль) растворяли в фосфора оксихлориде (2,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали дихлорметаном (20,0 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (20,0 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **48-13**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 352, фактическое значение: 352.

(10) К раствору соединения **48-13** (150 мг, 425 мкмоль) в *N*-метилпирролидоне (5,0 мл) добавляли калия карбонат (176 мг, 1,28 ммоль) и соединение **48-14** (115 мг, 551 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °C в течение 5 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (50,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 5), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **48-15**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 541, фактическое значение: 541.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35 (синглет, 1H), 7,20 (синглет, 1H), 6,83–7,01 (мультиплет, 1H), 4,57 (синглет, 1H), 4,00 (синглет, 2H), 3,82 (дублет, J = 11,2 Гц, 1H), 3,72 (дублет дублетов, J = 6,0, 3,2 Гц, 1H), 3,30–3,66 (мультиплет, 2H), 3,08–3,29 (мультиплет, 3H), 2,80–3,07 (мультиплет, 3H), 2,65 (дублет, J = 6,8 Гц, 2H), 2,42–2,52

(мультиплет, 1H), 2,12 (синглет, 2H), 2,02 (синглет, 1H), 1,19–1,94 (мультиплет, 1H), 1,64–1,78 (мультиплет, 2H), 1,50 (дублет, J = 2,0 Гц, 9H).

(11) К раствору соединения **48-15** (440 мг, 813 мкмоль) в диоксане (10,0 мл) добавляли соединение **48-16** (388 мг, 2,44 ммоль), цезия карбонат (794 мг, 2,44 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат (136 мг, 162 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 4 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (50,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **48-17**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 664, фактическое значение: 664.

(12) К раствору соединения **48-17** (270 г, 406 мкмоль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 36,7 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем pH реакционного раствора доводили до значения 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната и экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **48-18**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 564, фактическое значение: 564.

(13) К раствору соединения **48-18** (200 мг, 354 мкмоль) в этилацетате(1,0 мл) добавляли триэтиламин (17,9 мг, 177 мкмоль), соединение **48-19** (35,9 мг, 354 мкмоль), молекулярное сито 4A (100 мг) и раствор пропанфосфоновой кислоты ангидрида (677 мг, 819 мкмоль, в 50 % растворе этилацетата) при 0°C и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору добавляли дихлорметан (10,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (10,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан/метанол = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **48-20**.

(14) Соединение **48-20** отделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с получением соединений **48** и **49**.

Условия разделения. Модель хроматографической колонки: Chiralpak OD-3; технические характеристики колонки: 50 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; объем введения: 8,0 мкл; подвижная фаза: A: углерода диоксид, B: этанол (0,05 % диэтиламина), B, %: градиентное элюирование 5–40 % в течение 2,5 минут, элюирование с фиксированной концентрацией 40 % в течение 0,5 минут, элюирование с фиксированной концентрацией 5 % в течение 1 минуты; длина волны детектирования: 254 нм; температура колонки: 35 °C.

Соединение 48: время удерживания 1,743 мин, 98,58 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 636, фактическое значение: 636.

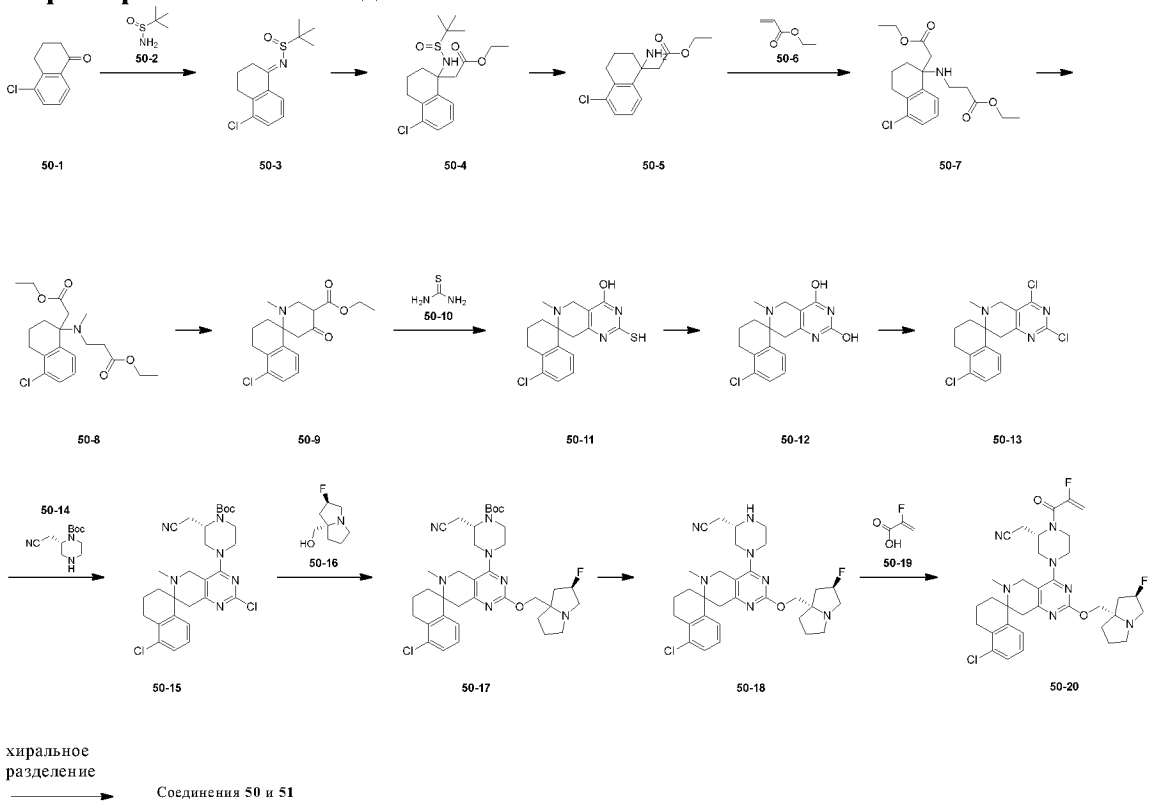
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,37 (дублет, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20–7,27 (мультиплет, 1H), 6,94 (триплет, J = 8,8 Гц, 1H), 5,24–5,42 (мультиплет, 3H), 4,38–4,63 (мультиплет, 1H), 4,20–4,25 (мультиплет, 1H), 4,08–4,19 (мультиплет, 3H), 3,77 (синглет, 2H), 3,46–3,60 (мультиплет, 1H), 3,35 (дублет, J = 2,8 Гц, 1H), 3,28 (синглет, 1H), 3,04–3,14 (мультиплет, 3H), 2,89–3,02 (мультиплет, 4H), 2,43–2,55 (мультиплет, 1H), 2,27–2,39 (мультиплет, 1H), 2,15–2,26 (мультиплет, 2H), 2,12 (синглет, 3H), 1,97–2,08 (мультиплет, 4H), 1,85–1,97 (мультиплет, 2H), 1,70–1,84 (мультиплет, 2H), 1,28–1,53 (мультиплет, 2H).

Соединение 49: время удерживания 1,937 мин, 98,18 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 636, фактическое значение: 636.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,61 (дублет, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39–7,46 (мультиплет, 1H), 7,16 (триплет, J = 8,4 Гц, 1H), 5,63 (триплет, J = 3,6 Гц, 0,5H), 5,50 (дублет, J = 3,2 Гц, 0,5H), 5,30–5,43 (мультиплет, 2H), 4,62 (синглет, 1H), 4,53–4,59 (мультиплет, 3H), 3,94–4,03 (мультиплет, 2H), 3,83–3,93 (мультиплет, 3H), 3,41–3,49 (мультиплет, 4H), 3,38 (синглет, 1H), 3,10–3,28 (мультиплет, 2H), 2,87–3,10 (мультиплет, 3H), 2,57–2,64 (мультиплет, 4H), 2,51–2,57 (мультиплет, 1H), 2,40 (дублет, J = 8,4 Гц, 1H), 2,25–2,37 (мультиплет, 3H), 2,13–2,24 (мультиплет, 4H), 1,81–1,91 (мультиплет, 1H), 1,28–1,51 (мультиплет, 1H).

Пример 39. Синтез соединений 50 и 51



(1) К раствору соединения **50-1** (20,0 г, 111 ммоль) в толуоле (240 мл) добавляли соединение **50-2** (16,1 г, 133 ммоль), тетраэтилтитанат (50,5 г, 221 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 13 часов в защитной

атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (200 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением соединения **50-3**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 284, фактическое значение: 284.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07–8,14 (мультиплет, 1Н), 7,49 (дублет дублетов, J = 7,6, 1,2 Гц, 1Н), 7,21 (триплет, J = 8,0 Гц, 1Н), 3,03–3,33 (мультиплет, 2Н), 2,86–3,02 (мультиплет, 2Н), 2,05–2,13 (мультиплет, 1Н), 1,96–2,04 (мультиплет, 1Н), 1,33 (синглет, 9Н).

(2) К раствору этилацетата (26,9 г, 305 ммоль) в тетрагидрофуране (320 мл) по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 60,9 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °С в защитной атмосфере азота и перемешивали реакционный раствор при -78 °С в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору по каплям добавляли раствор соединения **50-3** (15,5 г, 61,2 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) и продолжали перемешивать в течение 3 часов при -78 °С. Затем реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (200 мл × 1) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл × 3), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **50-4**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 372, фактическое значение: 372.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31 (дублет дублетов, J = 17,2, 8,0 Гц, 2Н), 7,09–7,16 (мультиплет, 1Н), 4,11–4,19 (мультиплет, 2Н), 2,75–2,90 (мультиплет, 4Н), 2,41–2,49 (мультиплет, 1Н), 2,06–2,18 (мультиплет, 2Н), 1,78–1,89 (мультиплет, 1Н), 1,25–1,28 (мультиплет, 3Н), 1,24 (синглет, 9Н).

(3) К раствору соединения **50-4** (17,1 г, 46,0 ммоль) в этаноле (80,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 моль/л, 38,9 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °С в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида соединения **50-5.**

(4) К раствору гидрохлорида соединения **50-5** (4,60 г, 15,1 ммоль) в этаноле (30,0 мл) добавляли соединение **50-6** (15,1 г, 151 ммоль), меди оксид (241 мг, 3,02 ммоль) и триэтиламин (1,53 г, 15,1 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе при 85 °С в герметичной пробирке в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (90,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (40,0 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 1), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с

помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **50-7**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 368, фактическое значение: 368.

(5) К раствору соединения **50-7** (2,30 г, 6,25 ммоль) в этаноле (20,0 мл) добавляли параформальдегид (1,88 г) и натрия цианоборгидрид (1,18 г, 18,8 ммоль) и реакция протекала в реакционном растворе в течение 25 часов при 25 °C в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли воду (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (15,0 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (15,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **50-8**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 382, фактическое значение: 382.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48 (дублет, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20–7,24 (мультиплет, 1H), 7,05–7,11 (мультиплет, 1H), 4,10 (квадруплет, J = 7,2 Гц, 2H), 3,79–3,96 (мультиплет, 2H), 2,70–2,86 (мультиплет, 5H), 2,54–2,65 (мультиплет, 1H), 2,31–2,50 (мультиплет, 2H), 2,22 (синглет, 3H), 1,99–2,16 (мультиплет, 2H), 1,84 (квадруплетuin, J = 6,4 Гц, 2H), 1,24 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H), 1,01 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H).

(6) К раствору соединения **50-8** (1,70 г, 4,45 ммоль) в тетрагидрофуране (35,0 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (1 моль/л, 13,4 мл, раствор в тетрагидрофуране) при -78 °C, и реакция протекала в реакционном растворе при -78 °C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (15,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (50,0 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **50-9**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 336, фактическое значение: 336.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,47–7,59 (мультиплет, 1H), 7,23–7,26 (мультиплет, 1H), 7,11–7,22 (мультиплет, 1H), 4,20–4,34 (мультиплет, 2H), 3,46–3,64 (мультиплет, 1H), 2,93–3,32 (мультиплет, 3H), 2,44–2,73 (мультиплет, 3H), 2,01 (дублет, J = 14,4 Гц, 4H), 1,66–1,84 (мультиплет, 3H), 1,33 (триплет, J = 7,2 Гц, 3H).

(7) К раствору соединения **50-9** (1,29 г, 3,84 ммоль) в этаноле (25,0 мл) добавляли соединение **50-10** (585 мг, 7,68 ммоль) и натрия этоксид (784 мг, 11,5 ммоль), и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 15 часов в защитной атмосфере азота. После концентрирования при пониженном давлении доводили pH реакционного раствора до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор осаждали и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением соединения **50-11**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 348, фактическое значение: 348.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,54 (дублет дублетов, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,28–7,33

(мультиплет, 1H), 7,20–7,27 (мультиплет, 1H), 7,04–7,19 (мультиплет, 1H), 3,53 (дублет, J = 16,4 Гц, 2H), 3,02 (дублет, J = 16,4 Гц, 1H), 2,88 (дублет, J = 17,6 Гц, 1H), 2,52–2,64 (мультиплет, 2H), 1,91–1,96 (мультиплет, 1H), 1,89 (синглет, 3H), 1,47–1,73 (мультиплет, 3H).

(8) К раствору промежуточного продукта **50-11** (1,18 г, 3,39 ммоль) в воде (75,0 мл) добавляли хлоруксусную кислоту (3,21 г, 33,9 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 110 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. После фильтрации реакционного раствора доводили pH фильтрата до 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната с выпадением осадка. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением соединения **50-12**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 332, фактическое значение: 332.

(9) Соединение **50-12** (1,20 г, 3,62 ммоль) растворяли в фосфора оксихлориде (10,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 80 °C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали дихлорметаном (20,0 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (20,0 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **50-13**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 368, фактическое значение: 368.

(10) К раствору соединения **50-13** (520 мг, 1,41 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (5,0 мл) добавляли калия карбонат (585 мг, 4,23 ммоль) и соединение **50-14** (381 мг, 1,69 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °C в течение 4 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (50,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (30,0 мл × 5), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 4:1) с получением соединения **50-15**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 557, фактическое значение: 557.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42–7,56 (мультиплет, 1H), 7,29–7,42 (мультиплет, 1H), 7,11–7,24 (мультиплет, 1H), 4,50–4,68 (мультиплет, 1H), 3,92–4,09 (мультиплет, 2H), 3,56 (синглет, 3H), 3,28–3,54 (мультиплет, 1H), 2,96–3,26 (мультиплет, 5H), 2,44–2,79 (мультиплет, 3H), 2,06–2,19 (мультиплет, 3H), 1,62–1,99 (мультиплет, 4H), 1,51 (дублет, J = 2,4 Гц, 9H).

(11) К раствору соединения **50-15** (230 мг, 412 мкмоль) в диоксане (5,00 мл) добавляли соединение **50-16** (197 мг, 1,24 ммоль), калия карбонат (171 мг, 1,24 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (75,6 мг, 82,5 мкмоль) и 2-дициклогексилфосфин-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (77,0 мг, 165 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 90 °C в течение 5 часов в защитной атмосфере азота. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл × 2), сушили над безводным

натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Xtimate C18, 150 мм × 40 мм, 10 мкм, A: вода (0,225 % муравьиная кислота); B: ацетонитрил, 20-50 %: 10 мин) с получением формиата соединения **50-17**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 680, фактическое значение: 680.

(12) К раствору формиата соединения **50-17** (80 г, 118 мкмоль) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл) и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления трифторуксусной кислоты, доводили pH до значения 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната и экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **50-18**.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 580, фактическое значение: 580.

(13) К раствору соединения **50-18** (55,0 мг, 94,8 мкмоль) в этилацетате(1,0 мл) добавляли триэтиламин (57,6 мг, 79,2 мкмоль), соединение **50-19** (25,6 мг, 284 мкмоль), молекулярное сито 4A (100 мг) и раствор пропанфосфоновой кислоты ангидрида (181 мг, 284 мкмоль, в 50 % растворе этилацетата) при 0°C и перемешивали реакционный раствор при 25 °C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору добавляли этилацетат (10,0 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (10,0 мл × 2), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex C18, 75 мм × 30 мм, 3 мкм, A: вода (10 ммоль/л раствор аммония бикарбоната); B: ацетонитрил, 38–78 %: 28 мин) с получением соединения **50-20**.

(14) Соединение **50-20** отделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с получением соединений **50** и **51**.

Условия разделения. Модель хроматографической колонки: Chiralpak OD-3; технические характеристики колонки: 50 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; объем введения: 8,0 мкл; подвижная фаза: A: углерода диоксид, B: этанол (0,05 % диэтиламина), B, %: градиентное элюирование 5–40 % в течение 2,5 минут, элюирование с фиксированной концентрацией 40 % в течение 0,5 минут, элюирование с фиксированной концентрацией 5 % в течение 1 минуты; длина волны детектирования: 254 нм; температура колонки: 35 °C.

Соединение 50: время удерживания 1,657 мин, 99,30 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 652, фактическое значение: 652.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,53 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26–7,32 (мультиплет, 1H), 7,17–7,25 (мультиплет, 1H), 5,11–5,48 (мультиплет, 3H), 4,30 (дублет, J = 13,6 Гц, 1H), 4,10–4,22 (мультиплет, 2H), 4,00 (дублет, J = 11,2 Гц, 1H), 3,70–3,82 (мультиплет, 2H), 3,61 (квадруплет, J = 7,2 Гц, 1H), 2,90–3,31 (мультиплет, 11H), 2,55 (дублет

дублетов дублетов, J = 17,2, 12,0, 5,2 Гц, 1H), 2,06–2,39 (мультиплет, 6H), 1,84–2,06 (мультиплет, 5H), 1,77 (дублет, J = 11,2 Гц, 2H), 1,15–1,33 (мультиплет, 2H).

Соединение 51: время удерживания 1,810 мин, 100 % э.и.

МС-ИЭР $[M+H]^+$, рассчитанное значение: 652, фактическое значение: 652.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,53 (дублет, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26–7,32 (мультиплет, 1H), 7,17–7,25 (мультиплет, 1H), 5,11–5,48 (мультиплет, 3H), 4,30 (дублет, J = 13,6 Гц, 1H), 4,10–4,22 (мультиплет, 2H), 4,00 (дублет, J = 11,2 Гц, 1H), 3,70–3,82 (мультиплет, 2H), 3,61 (квадруплет, J = 7,2 Гц, 1H), 2,90–3,31 (мультиплет, 11H), 2,55 (дублет дублетов дублетов, J = 17,2, 12,0, 5,2 Гц, 1H), 2,06–2,39 (мультиплет, 6H), 1,84–2,06 (мультиплет, 5H), 1,77 (дублет, J = 11,2 Гц, 2H), 1,15–1,33 (мультиплет, 2H).

Пример эксперимента 1

Ингибирующее действие соединений на пролиферацию клеток NCI-H358

1. Принцип эксперимента: клетки NCI-H358 представляют собой линию клеток немелкоклеточного рака легкого человека, экспрессирующую KRAS G12C. Соединения по настоящему изобретению ингибируют пролиферацию клеток NCI-H358 путем ковалентного связывания с KRAS G12C.

2. Материалы эксперимента: клетки NCI-H358 были приобретены у ATCC; CellTiter-GloR был приобретен у Promega (артикул: G7571); RPMI-1640 был приобретен у ATCC (артикул: 30-2001): фетальная бычья сыворотка (FBS) была приобретена у EXCELL (артикул: FND500); пенициллин-стрептомицин был приобретен у Gibco (артикул: 15140-122); пищеварительный сок с 0,25 % трипсином и этилендиаминтетрауксусной кислотой (трипсин-ЭДТА) был приобретен у Gibco (артикул: 25200-072); диметилсульфоксид (ДМСО) был приобретен у Sigma (артикул: D2650); 96-луночный планшет был приобретен у Corning (артикул: 3610); инкубатор был приобретен у Thermo (модель: 3111); инвертированный микроскоп был приобретен у Nikon (артикул: TS-100); автоматический счетчик клеток был приобретен у Life Technologies (модель: Countess II); считыватель планшетов Enzyme был приобретен у PerkinElmer (модель: Envision); программное обеспечение для обработки данных было приобретено у GraphPad Prism 5.0.

3. Методика анализа.

Клетки в логарифмической фазе роста ресуспендировали в питательной среде (RPMI-1640 + 10 % FBS) и разбавляли до целевой плотности (2000 клеток/мл). Вышеуказанную клеточную суспензию инокулировали в 96-луночные планшеты по 100 мкл на лунку; инкубировали в течение ночи в инкубаторе при 37 °C, 5 % CO_2. Питательная среда использовалась в качестве фонового контроля.

Исследуемое соединение растворяли в ДМСО с получением исходного раствора в концентрации 10 ммоль/л. Исходный раствор сначала разбавляли до 2 ммоль/л в ДМСО, а затем разбавляли в 3-х кратном градиенте с получением в общей сложности растворов с 10 концентрациями. Отбирали по 3 мкл вышеуказанного растворов в каждой концентрации и разбавляли в 197 мкл питательной среды. Затем клетки инокулировали в объеме 50 мкл/лунку в 96-луночном планшете. Клетки, к которым добавляли

исследуемое соединение, инкубировали в инкубаторе при 37 °C, 5 % CO_2 в течение 72 часов. 96-луночный планшет уравновешивали при комнатной температуре и в каждую лунку добавляли 40 мкл реактива CellTiter-Glo. Затем содержимое планшета перемешивали на вортексе в течение 2 минут, инкубировали при комнатной температуре в течение 60 минут. Значение люминесценции регистрировали с помощью считывателя микропланшетов EnVision, а IC_{50} соединения рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Результаты экспериментов представлены в таблице 1 (количество каждого соединения, как указано в примерах), где A соответствует $IC_{50} < 100$ нМ, B соответствует 100 нМ $< IC_{50} < 1$ мкМ, а C соответствует 1 мкМ $< IC_{50} < 10$ мкМ.

Таблица 1.

Соединение	H358 IC_{50} (нМ)
1	C
Формиат соединения 3	A
Формиат соединения 4	C
5	B
6	A
7	B
8	B
Формиат соединения 10	B
Формиат соединения 11	C
Формиат соединения 12	C
14	C
Формиат соединения 15	B
Формиат соединения 17	B
Формиат соединения 18	A
Формиат соединения 19	B
Формиат соединения 20	A
Формиат соединения 21	B
Формиат соединения 22	B
Гидрохлорид соединения 23	C
Формиат соединения 24	B
Формиат соединения 25	C
26	A
28	A
32	A
33	A
Формиат соединения 34	A
35	A
36	A

37	B
40	A
41	B
42	A
43	B
44	A
45	B
46	A
47	C
48	A
49	C
50	A
51	C

Из данных испытаний в таблице 1 видно, что соединения формулы I по настоящему изобретению демонстрируют лучший ингибирующий эффект в отношении роста клеток H358 и на их основе могут быть получены лекарственных средств для лечения и профилактики злокачественных новообразований.

Пример эксперимента 2

Определение фармакокинетических свойств соединения у крыс

1. Цель эксперимента: определить фармакокинетические характеристики некоторых примеров соединений по настоящему изобретению у крыс линии Спрег-Доули после однократной внутривенной (в/в) инъекции и приема внутрь (перорально — п/о) методом ЖХ-МС/МС.

2. Материалы эксперимента: испытуемое лекарственное средство произведено самостоятельно из примеров соединений по настоящему изобретению; положительное соединение AMG-510 и MRTX-849 было приобретено у Chengdu Zhihui Zhongxin Biopharmaceutical Co., Ltd.; самцы крыс SD были получены из Отдела управления лабораторными животными Шанхайского исследовательского института планирования семьи. Номер лицензии на производство животноводческой продукции (SCXK (Шанхай) 2018-0006).

3. Методика анализа.

Получение 0,5 % раствора метилцеллюлозы: 5 г метилцеллюлозы взвешивали и растворяли в 1000 мл воды очищенной.

Подготовка препарата для приема внутрь: необходимое количество исследуемого соединения взвешивали и растворяли в 0,5 % растворе метилцеллюлозы с получением суспензии или раствора с концентрацией 0,5 мг/мл.

Подготовка препарата для внутривенной инъекции: необходимое количество исследуемого соединения взвешивали и растворяли в 0,5 мл диметилсульфоксида с получением раствора с концентрацией 4 мг/мл. 0,25 мл полученного раствора добавляли к 0,5 мл полиэтиленгликоля 15-гидроксистеарата (солутола) и 4,25 мл физиологического раствора натрия хлорида с получением раствора с концентрацией 0,2 мг/мл.

Введение: самцам крыс линии SD вводили внутрь (п/о) после голодания в течение ночи; в группе животных, которые получали однократную внутривенную (в/в) инъекцию, голодание было необязательным. Дозировка и вводимый объем показаны в таблице ниже. Кормление через 4 часа после введения.

Способ применения	**Количество животных**	**Дозировка**	**Концентрация при введении**	**Объем введения**
		(мг/кг)	**(мг/мл)**	**(мл/кг)**
В/в	3	1	0,2	5
П/о	3	5	0,5	10

Сбор образцов: забор крови проводили через яремную вену или другую подходящую вену, и в каждый момент времени брали 0,2 мл крови. Образцы помещали в пробирки, содержащие дикалиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, и выдерживали на льду перед центрифугированием. В течение 1 часа после забора крови образцы крови центрифугировали при 2–8 °C и 6800 g в течение 6 минут и хранили при -80 °C. Забор крови проводили через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после внутривенного введения и 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения внутрь. Результаты эксперимента представлены в таблице 2.

Таблица 2

Соединение	Внутривенная инъекция, 1 мг/кг					Желудочный зонд, 5 мг/кг			
	$t_{1/2}$, ч	C_{max}, нг/мл	$AUC_{0-\infty}$, ч*нг/мл	Vz, л/кг	CL, мл/мин/кг	$t_{1/2}$, ч	C_{max}, нг/мл	$AUC_{0-\infty}$, ч*нг/мл	F, %
AMG510	0,36	762,12	318,99	1,57	50,73	1,81	1 258,08	584,27	35,41
MRTX849	3,16	136,78	347,91	13,14	48,14	2,80	23,31	237,61	13,66
26	1,55	379,11	246,53	9,30	68,35	1,00	162,55	384,60	30,99
28	1,82	547,05	725,88	3,63	23,20	1,34	801,74	2 854,83	78,41

Данные в таблице 2 показали, что некоторые из примеров соединений по настоящему изобретению обладают превосходными фармакокинетическими свойствами у крыс, даже лучше, чем у положительного соединения.

Пример эксперимента 3

Анализ стабильности соединений в цельной крови

1. Цель эксперимента: определить стабильность соединений в цельной крови путем мониторинга скорости клиренса исходного соединения после инкубации некоторых из приведенных в качестве примера соединений по изобретению с цельной кровью собак и крыс.

2. Материалы эксперимента: испытуемое лекарственное средство произведено самостоятельно из примеров соединений по настоящему изобретению; положительное соединение AMG-510 и MRTX-849 было приобретено у Chengdu Zhihui Zhongxin Biopharmaceutical Co., Ltd.

3. Методика анализа.

Приготовление раствора: необходимое количество исследуемого соединения взвешивали и растворяли в диметилсульфоксиде с получением исходного раствора с концентрацией 4 мг/мл. Затем исходный раствор исследуемого соединения разбавляли

до 1 ммоль/л и 0,2 ммоль/л 70 % водным раствором ацетонитрила соответственно и использовали в качестве рабочего раствора.

Рабочий раствор добавляли в цельную кровь. Концентрация каждого исследуемого соединения составляла 5 мкмоль/л. Отбирали образцы по 90 мкл, а затем равномерно смешивали с 90 мкл воды. Затем добавляли 600 мкл раствора для инактивации ацетонитрила, содержащего пропранолол в качестве внутреннего стандарта. Инкубировали при 37 °C на водяной бане и осторожно встряхивали. Через 30, 60, 120 и 240 минут по 90 мкл каждой смеси помещали в чистый 96-луночный планшет с лунками, предварительно заполненными 90 мкл воды, хорошо перемешивали, а затем добавляли 600 мкл раствора для инактивации ацетонитрила, содержащего пропранолол в качестве внутреннего стандарта, и центрифугировали при 5000 g в течение 15 мин. 80 мкл надосадочной жидкости отбирали и помещали в 96-луночный планшет с лунками, предварительно заполненными 160 мкл ультрачистой воды, а затем анализировали методом ЖХ-МС/МС.

Результаты эксперимента представлены в таблице 3.

Таблица 3

Соединение	Период полувыведения из цельной крови крысы (мин)	Период полувыведения из цельной крови собаки (мин)
AMG510	111,3	87,5
MRTX849	783,9	369,0
28	258,9	380,4

Приведенные выше данные показали, что соединения по некоторым примерам настоящего изобретения обладают превосходной стабильностью цельной крови.

Пример эксперимента 4

Ингибирующая активность в отношении H358 pERK

1. Цель эксперимента: выявить ингибирующее действие исследуемого соединения на уровень фосфорилирования ERK в клетках NCI-H358.

2. Материалы эксперимента: испытуемое лекарственное средство было произведено самостоятельно из примеров соединений по настоящему изобретению; положительное соединение AMG-510 было приобретено у Chengdu Zhihui Zhongxin Biomedical Co., Ltd.; клетки NCI-H358 были приобретены у Wuhan Procell Life Science & Technology Co.,Ltd.; 96-луночный планшет для культивирования клеток был приобретен у Corning; инкубатор был приобретен у Thermo Fisher Scientific; питательная среда PRMI1640 была приобретена у Biological Industries; диметилсульфоксид был приобретен у Sinopharm Chemical Reagent Co.,Ltd.; пипетки были приобретены у Thermo Fwasher Scientific; 384 микропланшет был приобретен у Greiner; набор фосфо-ERK (Thr202/Tyr204) был приобретен у Cwasbio; многоцелевой анализатор был приобретен у PerkinElmer.

3. Методика анализа.

Суспензию клеток NCI-H358 вносили в объеме по 80 мкл на лунку в прозрачный 96-луночный планшет для культивирования клеток с 10 000 клетками в каждой лунке.

Планшет для культивирования клеток помещали в инкубатор и инкубировали в течение ночи при 37 °C и 5 % CO_2. После инкубации супернатант клеток отбрасывали, в каждую лунку добавляли 80 мкл питательной среды PRMI1640, содержащей 0,02 % сыворотки, планшет для культивирования клеток помещали в инкубатор и инкубировали в течение ночи при 37 °C и 5 % CO_2. Исследуемое соединение разбавляли 100 % ДМСО до 4 ммоль/л в качестве первой концентрации, а затем разбавляли в 5 раз до 8-й концентрации с помощью пипетки. Отбирали 2 мкл соединения или ДМСО (в качестве отрицательного контроля) и добавляли 158 мкл питательной среды для культивирования клеток. После равномерного перемешивания отбирали 20 мкл раствора соединения и добавляли в соответствующую лунку планшета для культивирования клеток. Лунки с клетками холостой группы инкубировали без какого-либо соединения и ДМСО, планшеты для клеток помещали в инкубатор при 37 °C с 5 % CO_2 и инкубировали в течение 1 часа. В конце инкубации супернатант клеток отбрасывали и в каждую лунку добавляли 50 мкл 1X клеточного лизата. Клеточный планшет инкубировали и встряхивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Фосфорилированное меченое криптатами антитело ERK1/2 Eu и фосфорилированное антитело ERK1/2 d2 разбавляли в 20 раз с использованием буфера для анализа. По 16 мкл супернатанта клеточного лизата отбирали из каждой лунки и добавляли в новый 384-луночный микропланшет белого цвета с последующим добавлением 2 мкл фосфорилированного разведения меченых криптатами антител ERK1/2 Eu и 2 мкл фосфорилированного разведения антител ERK1/2 d2, а затем инкубировали при комнатной температуре в течение 4 часов. После инкубации сигналы при 615 нм и 665 нм считывали с помощью многоцелевого анализатора. Процент ингибирования рассчитывали по следующей формуле: соотношение = (сигнал 665 нм/сигнал 615 нм) × 10 000; процент ингибирования = (отношение значения соотношения исследуемого соединения к отрицательному контролю)/(отношение значения соотношения холостого раствора к отрицательному контролю) × 100 %.

Результаты эксперимента представлены в таблице 4.

Таблица 4

Соединение	H358 pERK IC_{50} (nM)
AMG510	88,33
MRTX849	67,61
26	2,98
28	42,73

Приведенные выше данные показали, что соединения по некоторым примерам настоящего изобретения обладают хорошей ингибирующей активностью в отношении фосфорилирования H358 ERK.

Пример эксперимента 5

Тест на селективность в отношении клеток

1. Цель эксперимента: выявить способность исследуемых соединений ингибировать пролиферацию на клеточных линиях NCI-H23, NCI-H2122, HCC827, Mia paca2, A549 и

SW837.

2. Экспериментальные материалы: исследуемое лекарственное средство было получено с помощью примеров соединений по настоящему изобретению; положительные соединения AMG-510 и MRTX849 были приобретены у Chengdu Zhihui Zhongxin Biomedical Co., Ltd.; клеточные линии NCI-H23, NCI-H2122, HCC827, Mia paca2, A549 и SW837 были приобретены у ATCC; CellTiter-Glo были приобретены у Promega (артикул: G7571); питательная среда DMEM была приобретена у ATCC (артикул: 30-2002); питательная среда RPMI-1640 была приобретена у ATCC (артикул: 30-2001); питательная среда F-12K была приобретена у ATCC (артикул: 30-2004); питательная среда L-15 Лейбовица была приобретена у ATCC (артикул: 30-2008); фетальная бычья сыворотка (FBS) была приобретена у EXCELL (артикул: FND500); пенициллин-стрептомицин был приобретен у Gibco (артикул: 15140-122); пищеварительный сок с 0,25 % трипсином и этилендиаминтетрауксусной кислотой (трипсин-ЭДТА) был приобретен у Gibco (артикул: 25200-072); диметилсульфоксид (ДМСО) был приобретен у Sigma (артикул: D2650); 96-луночный клеточный планшет был приобретен у Corning (артикул: 3610); инкубатор был приобретен у NuAire (номер модели: NU-5700E); бокс биологической безопасности был приобретен у AuAire (номер модели: NU-543-600S); инвертированный микроскоп был приобретен у Nikon (артикул: TS-100); автоматический счетчик клеток был приобретен у Life Technologies (номер модели: Countess II); считыватель микропланшетов был приобретен у PerkinElmer (номер модели: Envision); для обработки данных использовали программное обеспечение GraphPad Prism 5.0.

3. Экспериментальный способы.

Клетки в логарифмической фазе роста ресуспендировали в питательной среде (питательная среда для NCI-H23, NCI-H2122 и HCC827 представляла собой RPMI-1640 + 10 % FBS; питательная среда для Mia paca2 представляла собой DMEM + 10 % FBS + 2,5 % лошадиной сыворотки; питательная среда для A549 представляла собой F-12K + 10 % FBS; питательная среда для SW837 представляла собой L-15 + 10 % FBS Лейбовица) и разбавляли до целевой плотности (800 клеток/лунку, 1500 клеток/лунка, 3000 клеток/лунка, 2000 клеток/лунка, 1000 клеток/лунка и 2000 клеток/лунка для клеток NCI-H23, NCI-H2122, HCC827, Mia paca2, A549 и SW837 соответственно). Вышеуказанную клеточную суспензию инокулировали в 96-луночные планшеты по 100 мкл на лунку; инкубировали в течение ночи в инкубаторе при 37 °C, 5 % CO_2. Питательная среда использовалась в качестве фонового контроля; ДМСО использовался в качестве отрицательного контроля.

Исследуемое соединение растворяли в ДМСО с получением исходного раствора с концентрацией 10 ммоль/л. Исходный раствор сначала разбавляли до 2 ммоль/л в ДМСО, а затем разбавляли в 5-кратном градиенте с получением в общей сложности растворов с 8 концентрациями. Отбирали по 3 мкл вышеуказанных растворов в каждой концентрации и разбавляли в 197 мкл питательной среды. Затем вносили данные растворы в 96-луночный планшет с лунками, инокулированными клетками, по 50 мкл/лунку. Клетки, к которым добавляли исследуемое соединение, инкубировали в

инкубаторе при 37 °C, 5 % CO_2 в течение 72 часов. 96-луночный планшет уравновешивали при комнатной температуре и в каждую лунку добавляли 40 мкл реактива CellTiter-Glo. Затем содержимое планшета перемешивали на вортексе в течение 2 минут, инкубировали при комнатной температуре в течение 60 минут. Значения люминесценции регистрировали с помощью считывателя микропланшетов EnVision, а IC_{50} соединений рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Результаты эксперимента представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Клеточная линия (мутация KRAS)	IC_{50} (нМ)		
	AMG510	MRTX849	**28**
NCI-H23 (G12C)	7,55	27,28	3,89
NCI-H2122 (G12C)	27,02	40,27	20,30
Mia paca2 (G12C)	15,67	45,15	8,61
SW837 (G12C)	284,90	16,65	7,29
A549 (G12S)	> 10 000	3498	> 10 000
HCC827 (wt)	> 10 000	2495	> 10 000

Вышеуказанные данные показали, что некоторые из примеров соединений по настоящему изобретению обладают хорошей селективностью в отношении мутантных клеточных линий KRAS G12C.

Пример эксперимента 6

Исследование фармакокинетики на мышах

1. Цель эксперимента: определить фармакокинетические характеристики некоторых из примеров соединений по настоящему изобретению у самцов мышей линии ICR после однократной внутривенной (в/в) инъекции и введении внутрь (перорально — п/о) методом ЖХ-МС/МС.

2. Материалы эксперимента: испытуемые лекарственные средства произведены самостоятельно из примеров соединения по настоящему изобретению, положительное соединение AMG-510 приобретено у Chengdu Zhihui Zhongxin Biopharmaceutical Co., Ltd., а самцы мышей ICR — у Shanghai Sippe-Bk Lab Animal Co.,Ltd. (Sino-British SIPPR Lab Animal Ltd, Shanghai).

3. Методика анализа.

Получение 0,5 % раствора метилцеллюлозы: 5 г метилцеллюлозы взвешивали и растворяли в 1000 мл воды очищенной.

Подготовка препарата для приема внутрь: необходимое количество исследуемого соединения взвешивали и растворяли в 0,5 % растворе метилцеллюлозы с получением суспензии или раствора с концентрацией 0,5 мг/мл.

Подготовка препарата для внутривенной инъекции: необходимое количество исследуемого соединения взвешивали и растворяли в 0,5 мл диметилсульфоксида с получением раствора с концентрацией 4 мг/мл. К 0,06 мл полученного раствора добавляли 0,12 мл полиэтиленгликоля 15-гидроксистеарата (солутола) и 1,02 мл

физиологического раствора натрия хлорида с получением раствора с концентрацией 0,2 мг/мл.

Введение: самцам мышей линии ICR вводили внутрь (п/о) после голодания в течение ночи, а в группе животных, которые получали препарат однократно внутривенно (в/в), голодание было необязательным. Дозировка и вводимый объем показаны в таблице ниже. Кормление через 4 часа после введения.

Способ применения	**Количество животных**	**Дозировка**	**Концентрация при введении**	**Объем введения**
		(мг/кг)	**(мг/мл)**	**(мл/кг)**
В/в	3	1	0,2	5
П/о	3	5	0,5	10

Сбор образцов: забор крови проводили через яремную вену или другую подходящую вену, и в каждый момент времени брали 0,03 мл крови. Образцы помещали в пробирки, содержащие дикалиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, и выдерживали на льду перед центрифугированием. В течение 1 часа после забора крови образцы крови центрифугировали при 2–8 °C и 6800 g в течение 6 минут и хранили при -80 °C. Забор крови проводили через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после внутривенного и перорального введения.

Результаты эксперимента представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Соединение	Внутривенная инъекция, 1 мг/кг					Желудочный зонд, 5 мг/кг			
	$t_{1/2}$, ч	C_{max}, нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$, ч*нг/мл	Vz, л/кг	CL, мл/мин/кг	$t_{1/2}$, ч	C_{max}, нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$, ч*нг/мл	F, %
AMG510	0,22	622,56	226,81	1,42	74,67	0,36	7,25	6,12	0,33
28	1,59	575,45	623,02	3,71	26,92	1,42	1 444,02	2 678,57	86,09

Данные в таблице 6 показали, что некоторые из примеров соединений по настоящему изобретению обладают превосходными фармакокинетическими свойствами у мышей, даже лучше, чем положительное соединение.

Пример эксперимента 7

Исследование фармакокинетики на собаках

1. Цель эксперимента: определить фармакокинетические характеристики некоторых из примеров соединений по настоящему изобретению у собак породы бигль после однократной внутривенной (в/в) инъекции и введении внутрь (перорально — п/о) методом ЖХ-МС/МС.

2. Материалы эксперимента: испытуемое лекарственное средство было произведено самостоятельно из примеров соединений по настоящему изобретению; собаки породы бигль были получены из колонии Medicilon: 999M-004.

3. Методика анализа.

Получение 0,5 % раствора метилцеллюлозы: 5 г метилцеллюлозы взвешивали и растворяли в 1000 мл воды очищенной.

Подготовка препарата для приема внутрь: необходимое количество исследуемого соединения взвешивали и растворяли в 0,5 % растворе метилцеллюлозы с получением суспензии или раствора с концентрацией 1 мг/мл.

Подготовка препарата для внутривенной инъекции: соответствующее количество исследуемого соединения взвешивали и растворяли в диметилсульфоксиде с получением раствора с концентрацией 10 мг/мл. К 3 мл полученного раствора добавляли 6 мл полиэтиленгликоля 15-гидроксистеарата (солутола) и 51 мл физиологического раствора натрия хлорида с получением раствора с концентрацией 0,5 мг/мл.

Введение: собакам породы бигль вводили внутрь (п/о) после голодания в течение ночи, а в группе животных, которые получали препарат однократно внутривенно (в/в), голодание было необязательным. Дозировка и вводимый объем показаны в таблице ниже. Кормление через 4 часа после введения.

Способ применения	**Количество животных**	**Дозировка**	**Концентрация при введении**	**Объем введения**
		(мг/кг)	**(мг/мл)**	**(мл/кг)**
В/в	3	1	0,5	2
П/о	3	5	1	5

Сбор образцов: забор крови проводили через яремную вену или другую подходящую вену, и в каждый момент времени брали 1 мл крови. Образцы помещали в пробирки, содержащие дикалиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, и выдерживали на льду перед центрифугированием. В течение 1 часа после забора крови образцы крови центрифугировали при 2–8 °C и 2200 g в течение 10 минут и хранили при -80 °C. Забор крови проводили через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после внутривенного введения и 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения внутрь. Результаты эксперимента представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Соединение	Внутривенная инъекция, 1 мг/кг					Желудочный зонд, 5 мг/кг			
	$t_{1/2}$, ч	C_{max}, нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$, ч*нг/мл	Vz, л/кг	CL, мл/мин/кг	$t_{1/2}$, ч	C_{max}, нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$, ч*нг/мл	F, %
28	1,79	575,49	928,81	2,72	18,37	5,88	191,42	1 511,42	32,30

Данные в таблице 7 показали, что некоторые из примеров соединений по настоящему изобретению обладают превосходными фармакокинетическими свойствами у собак.

Пример эксперимента 8

Исследование распределения в ткани головного мозга

1. Цель эксперимента: определить способность некоторых из примеров соединений по настоящему изобретению проникать через гематоэнцефалический барьер после однократного введения введения внутрь (перорально — п/о) с помощью ЖХ-МС/МС.

2. Материалы эксперимента: испытуемые лекарственные средства были произведены самостоятельно из примеров соединений по настоящему изобретению,

положительные соединения AMG-510 и MRTX849 были приобретены у Chengdu Zhihui Zhongxin Biopharmaceutical Co., Ltd., а крысы линии SD были получены от Sino-British SIPPR Lab Animal Ltd, Шанхай.

3. Методика анализа.

5 г метилцеллюлозы взвешивали и растворяли в 1000 мл воды очищенной с получением 0,5 % раствора метилцеллюлозы. Необходимое количество исследуемого соединения взвешивали и растворяли в 0,5 % растворе метилцеллюлозы с получением суспензии с концентрацией 2 мг/мл.

Введение: крысам линии SD вводили внутрь (п/о) после голодания в течение ночи. Дозировка и вводимый объем показаны в таблице ниже. Кормление через 4 часа после введения.

Способ применения	**Количество животных**	**Дозировка**	**Концентрация при введении**	**Объем введения**
		(мг/кг)	**(мг/мл)**	**(мл/кг)**
П/о	6	20	2	10

Сбор образцов: в каждый момент времени проводили забор 0,5 мл крови через яремную вену. Образцы помещали в пробирки, содержащие дикалиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (K_2EDTA), и выдерживали на льду перед центрифугированием. В течение 1 часа после забора крови образцы крови центрифугировали при 2–8 °C и 6800 *g* в течение 6 минут и хранили при -80 °C. После умерщвления крыс путем ингаляции диоксида углерода проводили забор ткани головного мозга крыс, быстро замораживали на сухом льду и хранили при -80 °C до проведения биоанализа. Забор крови проводили через 0,5 и 2 часа после введения внутрь. Результаты эксперимента представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Соединение	Концентрация в головном мозге через 0,5 часа после введения (нг/г)	Концентрация в головном мозге через 2 часа после введения (нг/г)
AMG510	Менее предела обнаружения	Менее предела обнаружения
MRTX849	8,00	69,79
28	133,97	92,81

Данные в таблице 8 показали, что некоторые из примеров соединений по настоящему изобретению обладают превосходным распределением в ткань головного мозга.

Пример эксперимента 9

Исследование ингибирования цитохрома P450

1. Цель эксперимента: оценить ингибирующую способность некоторых из примеров соединений по настоящему изобретению в отношении CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 с использованием микросом печени человека.

2. Материалы эксперимента: испытуемое лекарственное средство было произведено самостоятельно из примеров соединений по настоящему изобретению, положительные соединения AMG-510 и MRTX849 были приобретены у Chengdu Zhihui Zhongxin

Biopharmaceutical Co., Ltd., а микросомы печени человека были приобретены у Xenotech.

3. Методика анализа.

Приготовление растворов

1. K/Mg буферный раствор: компоненты представляли собой 0,1 моль/л раствор фосфата калия и 5 ммоль/л магния хлорида с pH 7,4 ± 0,1, предварительно нагретый.

2. Раствор исследуемого соединения: исследуемое соединение растворяли в диметилсульфоксиде с получением исходного раствора с концентрацией 10 ммоль/л. 8 мкл исходного раствора с концентрацией 10 ммоль/л переносили в 96-луночный планшет с максимальной концентрацией в лунке 12 мкл ацетонитрила в трехкратном разведении в виде растворов с 8 уровнями концентрации.

3. Раствор НАДФН: 66,7 мг НАДФН растворяли в 10 мл 0,1 моль/л K/Mg буферного раствора с получением 8 ммоль/л раствора НАДФН с pH 7,4.

4. Исходный раствор микросом печени человека: микросомы печени человека растворяли в 0,1 моль/л K/Mg буферном растворе с получением 20 мг/мл исходного раствора.

5. Рабочий раствор микросом печени человека: отбирали 10 мкл 20 мг/мл исходного раствора микросом печени человека и добавляли к 990 мкл 0,1 моль/л K/Mg буферного раствора с получением 0,2 мг/мл раствора микросом печени человека.

6. Раствор субстрата

Раствор субстрата CYP 1A2 (120 мкМ): отбирали 8 мкл 30 ммоль/л исходного раствора фенацетина и разбавляли в 1992 мкл K/Mg буферного раствора.

Раствор субстрата CYP 2B6 (280 мкМ): отбирали 40 мкл 14 ммоль/л исходного раствора бупропиона и разбавляли в 1960 мкл K/Mg буферного раствора.

Раствор субстрата CYP 2C8 (40 мкМ, содержащий 1,6 мг/мл микросом печени человека): отбирали 8 мкл 10 ммоль/л исходного раствора паклитаксела и добавляли к 160 мкл исходного раствора микросом печени человека и 1832 мкл K/Mg буферного раствора.

Раствор субстрата CYP 2C9 (40 мкМ): отбирали 8 мкл 10 ммоль/л исходного раствора диклофенака и разбавляли в 1992 мкл K/Mg буферного раствора.

Раствор субстрата CYP 2C19 (140 мкМ, содержащий 1,6 мг/мл микросом печени человека): отбирали 40 мкл 7 ммоль/л исходного раствора мефенитоина и добавляли к 160 мкл исходного раствора микросом печени человека и 1800 мкл K/Mg буферного раствора.

Раствор субстрата CYP 2D6 (20 мкМ): отбирали 8 мкл 5 ммоль/л исходного раствора декстрометорфана и разбавляли в 1992 мкл K/Mg буферного раствора.

Раствор субстрата CYP 3A4M (20 мкМ): отбирали 8 мкл 5 ммоль/л исходного раствора мидазолама и разбавляли в 1992 мкл K/Mg буферного раствора.

Раствор субстрата CYP 3A4T (320 мкМ): отбирали 40 мкл 16 ммоль/л исходного раствора тестостерона и разбавляли в 1960 мкл K/Mg буферного раствора.

Инкубация и детектирование

В 96-луночный планшет добавляли 600 мкл 0,2 мг/мл раствора микросом печени человека и 3 мкл серийных разведений раствора исследуемого соединения. В 96-

луночный планшет добавляли 30 мкл вышеуказанного раствора с последующим добавлением 15 мкл соответствующего раствора субстрата. 96-луночный планшет и раствор НАДФН предварительно инкубировали при 37 °C в течение 5 минут и добавляли 15 мкл раствора НАДФН в 96-луночный планшет для начала реакции. Планшет для анализа инкубировали при 37 °C в течение 5 минут для 3A4, 10 минут для 1A2, 2B6 и 2C9, 20 минут для 2C8 и 2D6 и 45 минут для 2C19. Затем реакцию прекращали путем добавления 180 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. После прекращения реакции планшет встряхивали в течение 10 минут (600 об/мин), а затем центрифугировали при 6000 об/мин в течение 15 минут. Из каждой лунки отбирали 80 мкл супернатанта и переносили в 96-луночный планшет для образцов, содержащий 120 мкл сверхчистой воды для анализа методом ЖХ-МС/МС.

Результаты эксперимента представлены в таблице 10.

Таблица 10.

Цитохром P450	IC_{50} (мкМ)		
	AMG510	MRTX849	28
1A2	> 10	> 10	> 10
2B6	> 10	3,93	> 10
2C19	> 10	> 10	> 10
2C8	> 10	> 10	> 10
2C9	> 10	1,35	> 10
2D6	> 10	9,72	> 10
3A4-M	5,07	6,83	> 10
3A4-T	> 10	> 10	> 10

Данные в таблице 10 показали, что некоторые из примеров соединений по настоящему изобретению не обладают ингибирующей активностью в отношении всех подтипов цитохрома P450, что свидетельствует об отсутствии риска межлекарственных взаимодействий.

Пример эксперимента 10

Анализ связывания с белками плазмы

1. Цель эксперимента: оценить степень связывания исследуемого соединения с белками в плазме человека, собаки, обезьяны, крысы и мыши с помощью равновесного диализа.

2. Материалы эксперимента: испытуемое лекарственное средство было произведено самостоятельно из примера соединения по настоящему изобретению; положительные соединения AMG-510 и MRTX849 были приобретены у Chengdu Zhihui Zhongxin Biopharmaceutical Co., Ltd.

3. Экспериментальный способы.

0,1 моль/л буферного раствора натрия фосфата и 0,15 моль/л буферного раствора натрия хлорида с pH 7,4 ± 0,1 предварительно нагревали.

Приготовление плазмы, содержащей исследуемое вещество: исследуемое соединение растворяли в ДМСО с получением исходного раствора с концентрацией 10 ммоль/л. Отбирали 5 мкл исходного раствора и разбавляли в 95 мкл ацетонитрила с получением раствора A (0,5 ммоль/л). Отбирали 8 мкл раствора A и разбавляли в

192 мкл 0,1 моль/л натрий-фосфатного буферного раствора с получением раствора B (0,02 ммоль/л). В 96-луночный планшет добавляли 570 мкл плазмы с последующим добавлением 30 мкл раствора B. Конечная концентрация составляла 1 мкмоль/л с 0,01 % ДМСО.

Приготовление образцов плазмы T0 (в трех повторностях): отбирали 25 мкл плазмы, содержащей исследуемое вещество, и добавляли в 96-луночный планшет с последующим добавлением 25 мкл буферного раствора и 200 мкл раствора ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (внутренний стандарт MRTX849 и соединение **28** представляют собой толбутамид; внутренний стандарт AMG510 представляет собой верапамил). Планшет встряхивали при 600 об/мин в течение 10 минут, накрывали и хранили в морозильной камере (-20 °C).

Приготовление испытуемого раствора T5 (в трех повторностях): в устройство для диализа добавляли 100 мкл буферного раствора со стороны приемника и 100 мкл плазмы, содержащей исследуемое соединение, со стороны донора. Затем устройство для диализа встряхивали при 37 °C и 120 об/мин в течение 5 часов. В конце культивирования отбирали 25 мкл плазмы, содержащей исследуемое вещество, со стороны плазмы и затем добавляли в 96-луночный планшет с последующим добавлением 25 мкл буферного раствора и 200 мкл раствора ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. Отбирали 25 мкл буферного раствора со стороны буферного раствора и затем добавляли в 96-луночный планшет с последующим добавлением 25 мкл холостой плазмы и 200 мкл раствора ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. Все испытуемые растворы центрифугировали при 600 об/мин в течение 10 минут, а затем при 6000 об/мин. Из каждой лунки отбирали 100 мкл супернатанта и переносили в 96-луночный планшет для образцов, предварительно загруженный 100 мкл сверхчистой воды для анализа методом ЖХ-МС/МС. Результаты специфического эксперимента представлены в таблице 11.

Таблица 11.

Вид	Степень связывания с белками плазмы (%)		
	AMG510	MRTX849	**28**
Мышь	90,9	99,6	97,5
Крыса	85,9	99,0	95,5
Собака	92,1	98,8	67,5
Обезьяна	98,3	98,7	71,7
Человек	92,5	98,2	61,8

Пример эксперимента 11

Эксперимент с hERG

1. Цель эксперимента: проверить ингибирование тока hERG на клетках HEK293, стабильно трансфицированных калиевым каналом hERG, с помощью ручной фиксации мембранного потенциала.

2. Материалы эксперимента: положительные соединения AMG-510 и MRTX849 были приобретены у Chengdu Zhihui Zhongxin Biopharmaceutical Co., Ltd.; клетки HEK293 были получены от Академии военно-медицинских наук. Усилитель системы ручной фиксации мембранного потенциала был приобретен у Molecular Devices (модель

MultiClamp 700B); цифро-аналоговый преобразователь системы ручной фиксации мембранного потенциала был приобретен у Molecular Devices (модель Axon Digidata 1550B); система быстрой перфузии была приобретена у ALA Scientific Ins. (модель ALA-VM8); микроманипулятор был приобретен у Sutter Instrument Co (модель MP-225); инвертированный микроскоп был приобретен у компании Nikon (модель Ti2-U); толкатель микропипеток был приобретен у NARISHIGE (номер модели PC-10).

3. Экспериментальный способы.

Приготовление электрофизиологического раствора

Внеклеточная жидкость: N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота 10 ммоль/л, натрия хлорид 145 ммоль/л, калия хлорид 4 ммоль/л, кальция хлорид 2 ммоль/л, магния хлорид 1 ммоль/л, глюкоза 10 ммоль/л, pH доводили до 7,3–7,4 с помощью натрия гидроксида; осмотическое давление доводили до 290–310 мОсм; хранили при 4 °C после фильтрации.

Внутренняя жидкость электрода (мМ): калия хлорид 120 ммоль/л, калия гидроксид 31,25 ммоль/л, кальция хлорид 5,374 ммоль/л, магния хлорид 1,75 ммоль/л, этиленгликоль бис(β-аминоэтиловый эфир)-N,N,N′,N′-тетрауксусная кислота 10 ммоль/л, N-2-гидроксиэтилпиперазин-N′-2-этансульфоновая кислота 10 ммоль/л, аденозинтрифосфата динатриевая соль 4 ммоль/л, pH доводили до 7,2–7,3 с помощью калия гидроксида; осмотическое давление доводили до 290–310 мОсм; после фильтрации раствор делили на порции и хранили при -20 °C.

Подготовка клеток

После пересева клеток HEK-293-hERG до подходящего состояния их промывали фосфатно-буферным раствором, обрабатывали и разделяли раствором Tryple. Клетки ресуспендировали с питательной средой и хранили в центрифужной пробирке, супернатант отбрасывали после центрифугирования, затем клетки ресуспендировали с внеклеточной жидкостью для последующего использования и хранили при 2–8 °C. Перед регистрацией мембранного потенциала суспензию клеток добавляли по каплям в чашку для культивирования для обеспечения определенной плотности клеток и их индивидуального разделения.

Электрофизиологические эксперименты

Для регистрации токов hERG применяли метод регистрации потенциала цельноклеточной мембраны. Клеточную суспензию добавляли в небольшие чашки Петри и помещали на предметный столик с инвертированным микроскопом. После прикрепления клеток их перфузировали внеклеточной жидкостью с рекомендуемой скоростью потока 1–2 мл/мин. Стеклянный микроэлектрод вытягивали в два этапа с помощью толкателя микропипеток, и его значение сопротивления в воде составляло 2–5 МОм после заполнения внутренней жидкостью электрода.

После включения режима цельноклеточной регистрации, потенциал мембраны поддерживался на уровне -80 мВ. Следовой ток hERG индуцировали подачей деполяризующего напряжения до +60 мВ в течение 850 мс с последующей реполяризацией до -50 мВ в течение 1275 мс. Такой набор импульсов повторяли каждые 15 секунд на протяжении всего эксперимента. После стабилизации тока препарат

непрерывно перфузировали внеклеточно от низкой до высокой концентрации (0,3, 1, 3, 10 и 30 мкмоль/л). Перфузию начинали с низкой концентрации и продолжали до достижения стабильного эффекта препарата, а затем переходили к следующей концентрации.

Сбор и анализ данных

Приложение стимула и получение сигнала проводили с помощью программного обеспечения PatchMaster. Сигнал усиливали с помощью усилителя фиксации мембранного потенциала. Дальнейший анализ данных и подгонку кривой выполняли с использованием программного обеспечения FitMaster, EXCEL, Graphpad Prism или SPSS 21.0. Данные выражали в виде среднего значения и стандартного отклонения. Значение IC_{50} получали путем аппроксимации уравнения Хилла (если применимо). Если максимальная степень ингибирования при применении всех концентраций исследуемого вещества составляла менее 50 %, значение IC_{50} не рассчитывали.

Результаты эксперимента: IC_{50} AMG 510, MRTX849 и соединения **28** составляли > 30 мкМ, 0,99 мкМ и > 30 мкМ соответственно.

Пример эксперимента 12

Исследование эффективности *in vivo* в отношении H358

1. Цель эксперимента: оценить эффективность исследуемого вещества *in vivo* на модели подкожной трансплантации опухоли NCI-H358 у самки бестимусной мыши BALB/c.

2. Материалы эксперимента: испытуемое лекарственное средство было произведено самостоятельно из примера настоящего изобретения; положительные соединения AMG-510 и MRTX849 были приобретены у Chengdu Zhihui Zhongxin Biopharmaceutical Co., Ltd.; бестимусные мыши BALB/c были приобретены у Shanghai Lingchang Biotechnology Co., Ltd.

3. Экспериментальный способы.

Бестимусные мыши BALB/c, самки, 6–8 недель, масса тела 18–22 г. Опухолевые клетки NCI-H358 ресуспендировали в фосфатном буферном растворе с получением 0,1 мл (содержащего 5×10^6 клеток) клеточной суспензии, затем подкожно инокулировали в область затылка справа каждой мыши (5×10^6 клеток/мышь) (+50 % Matrigel). Мышей рандомизировали в группы и, когда средний объем опухоли достигал приблизительно 150-200 $мм^3$, вводили препарат через желудочный зонд один раз в сутки. Диаметр опухоли измеряли два раза в неделю с помощью штангенциркулей. Объем опухоли рассчитывали по формуле: $V = 0,5\ a \times b^2$, где a и b представляли длинный диаметр и короткий диаметр опухоли соответственно.

Результаты представлены на фиг. 1, они свидетельствуют о том, что соединение 28 по настоящему изобретению проявляло терапевтический эффект, эквивалентный терапевтическому эффекту лекарственного средства положительного контроля MRTX849 на животной модели подкожной трансплантации опухолей NCI-H358, и превосходило терапевтический эффект лекарственного средства положительного контроля AMG 510.

Пример эксперимента 13

Фармакодинамический эксперимент на модели метастазирования рака легких NCI-H1373-luc в головной мозг

1. Цель эксперимента: оценить эффективность исследуемого вещества *in vivo* на модели внутричерепной инокуляции NCI-H1373-luc у бестимусной мыши BALB/c.

2. Материалы эксперимента: испытуемое лекарственное средство было произведено самостоятельно по настоящему изобретению; положительное соединение MRTX849 было приобретено у Chengdu Zhihui Zhongxin Biopharmaceutical Co., Ltd.; бестимусные мыши BALB/c (самки, 6–8 недель, масса тела 18–22 г) были приобретены у Beijing Weitong Lihua Experimental Animal Technology Co., Ltd.

3. Экспериментальный способы.

Клетки NCI-H1373-luc культивировали *in vitro* в питательной среде с добавкой 10 % фетальной бычьей сыворотки при 37 °C и 5 % CO_2. Клетки пересевали 2 раза в неделю. По достижении фазы экспоненциального роста клетки собирали, подсчитывали и высевали. Бестимусных мышей BALB/c анестезировали, фиксировали на стереотаксическом инструменте для операций на головном мозге и стерилизовали кожу головы. Производили сагиттальный разрез длиной около 2 мм на теменной кости и затылочной кости, чтобы обнажить череп. Острой иглой 25G перфорировали череп на 2 мм справа от брегмы и на 1 мм от переднего коронарного шва. Шприцем извлекали клеточную суспензию и вставляли иглу вертикально в предыдущую перфорацию на глубину 3 мм. Медленно вводили клеточную суспензию (3 мкл, содержащую 3×10^5 клеток NCI-H1373-luc и 20 % Matrigel, в течение 3 минут). После инъекции шприц удерживали в течение 1 минуты, а затем медленно извлекали для уменьшения вытекания клеточной суспензии. Перфорацию герметизировали адгезивом, накрывали кожей головы и ушивали разрез. За животными следует наблюдать до полного пробуждения после операции. Когда значение флуоресценции опухоли достигало около 3×10^8, мышей рандомизировали в группы и вводили препарат через желудочный зонд один раз в сутки. Визуализацию проводили с помощью системы визуализации *in vivo* (IVIS) один раз в неделю.

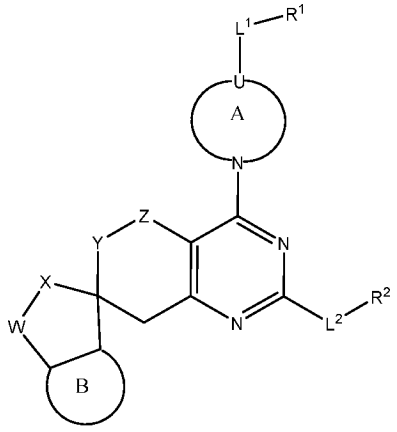
Результаты представлены на фиг. 2, они свидетельствуют о том, что терапевтический эффект соединения 28 по настоящему изобретению был лучше, чем терапевтический эффект лекарственного средства положительного контроля MRTX849 на животной модели внутричерепной инокуляции NCI-H1373-luc у бестимусной мыши BALB/c.

Заявитель заявляет, что настоящее изобретение иллюстрирует спироциклическое соединение, его фармацевтическую композицию и их применение в вышеприведенных примерах, но настоящее изобретение не ограничивается вышеописанными примерами, то есть это не означает, что настоящее изобретение должно основываться на вышеописанных примерах для реализации. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что любое усовершенствование настоящего изобретения, эквивалентная замена каждого исходного материала продукта по настоящему

изобретению, добавление вспомогательных компонентов, выбор конкретных способов и т. д. — все это входит в объем защиты и раскрытия настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, цис-транс-изомеры, сольваты, полиморфы, дейтерированные соединения или их комбинации,



I

где,

A представляет собой 4–12-членное насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо, конденсированное кольцо, мостиковое кольцо или спиро-кольцо, где насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо, конденсированное кольцо, мостиковое кольцо или спиро-кольцо необязательно замещено одним или более R^3;

каждый R^3 независимо представляет собой оксо, C_{1-3} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, циано, $-C(O)OR^4$, $-CON(R^4)_2$ или $-N(R^4)_2$, где C_{1-3} алкил необязательно замещен циано, галогеном, $-OR^4$ или $-N(R^4)_2$;

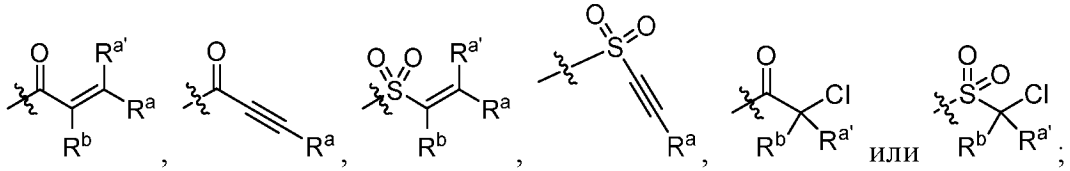
каждый R^4 независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

U представляет собой N или CH;

L^1 отсутствует или представляет собой NR^N, и если U представляет собой N, L^1 отсутствует, а если U представляет собой CH, L^1 представляет собой NR^N;

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

R^1 представляет собой



где,

R^a представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный C_{1-3} алкил, $-N(R^5)_2$, необязательно замещенный 4–6-членный насыщенный гетероциклил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио или ацетил, где заместители для необязательно замещенного радикала, обозначенного R^a, выбирают из группы, состоящей из: метила, этила, $-N(R^5)_2$, галогена, C_{1-3} алкокси и 4–6-членного насыщенного гетероциклила;

каждый R^5 независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

$R^{a'}$ и R^b независимо представляют собой водород, галоген или C_{1-3} алкил;

L^2 отсутствует, представляет собой -O-, -S-, -NR^6-, -SO-, -SO_2- или -CO-, где R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^2 представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-4} алкил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный карбоциклил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный карбоциклил, конденсированный 6–10-членный арил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный карбоциклил, конденсированный 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный гетероциклил, конденсированный 6–10-членный арил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный гетероциклил, конденсированный 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 6–10-членный арил или необязательно замещенный 5–10-членный гетероарил; где заместители для необязательно замещенного радикала, обозначенного R^2, выбраны из: дейтерия, галогена, гидрокси, циано, оксо, C_{1-3} алкокси, -NR^cR^d, -CO_2R^7, -$CONR^eR^f$, C_{1-4} алкилсульфоксида, C1-C4 алкилсульфонила, -$SO_2NR^gR^h$, необязательно замещенного 3–8-членного насыщенного или ненасыщенного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного насыщенного и ненасыщенного гетероциклила;

R^c и R^d каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^c и R^d вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^e и R^f каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3-8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^e и R^f вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^g и R^h каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^g и R^h вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^7 представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алкил;

W представляет собой -(CR^8R^9)-, -NR^{10}-, O или S, где R^8, R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или C_{1-3} алкил;

X представляет собой -($CR^{11}R^{12}$)$_m$- или -(C=O)-, где каждый R^{11} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил, а каждый R^{12} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

m = 1, 2 или 3;

B представляет собой 6–10-членный арил или 5–8-членный гетероарил, где 6–10-членный арил или 5–8-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{13};

каждый R^{13} независимо представляет собой галоген, гидрокси, амино, C1-C3

алкиламино, (C1-C3 алкил)$_2$амино, C_{1-3} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} карбоциклил, C_{1-3} алкокси или C_{1-3} галогеналкокси;

Y представляет собой -NR^{14}-, где R^{14} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{3-6} карбоциклил;

Z представляет собой -($CR^{15}R^{16}$)-, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой водород или C_{1-3} алкил.

2. Соединение формулы I по п. 1 или его фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, цис-транс-изомеры, сольваты, полиморфы, дейтерированные соединения или их комбинации, где

R^2 представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-4} алкил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный карбоциклил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный гетероциклил, конденсированный 6–10-членный арил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 3–8-членный гетероциклил, конденсированный 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 6–10-членный арил или необязательно замещенный 5–10-членный гетероарил, где заместители для необязательно замещенного радикала, обозначенного R^2, выбирают из: дейтерия, галогена, гидроксила, циано, оксо, C_{1-3} алкокси, -NR^cR^d, -CO_2R^7, -$CONR^eR^f$, C_{1-4} алкилсульфоксида, C_{1-4} алкилсульфонила, -$SO_2NR^gR^h$, необязательно замещенного 3–8-членного или ненасыщенного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного или ненасыщенного гетероциклила;

R^c и R^d каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^c и R^d вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^e и R^f каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3-8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^e и R^f вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^g и R^h каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^g и R^h вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^7 представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алкил;

предпочтительно L^2 отсутствует, представляет собой -O-, -S- или -NR^6-, где R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

предпочтительно, R^a представляет собой водород, фтор, необязательно замещенный C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 4–6-членный насыщенный гетероциклил или ацетил;

где заместители для необязательно замещенного радикала, обозначенного R^a,

выбирают из группы, состоящей из метила, этила, -N(R^5)$_2$, галогена, C_{1-3} алкокси и 4–6-членного насыщенного гетероциклила;

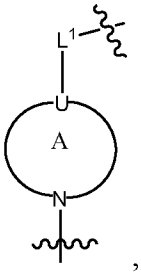
каждый R^5 независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

предпочтительно, $R^{a'}$ и R^b независимо представляют собой водород, фтор или C_{1-3} алкил;

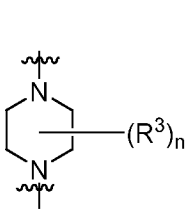
предпочтительно, W представляет собой -(CR^8R^9)- или -NR^{10}-, где R^8, R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или C_{1-3} алкил;

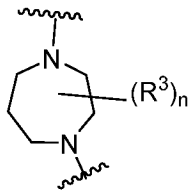
предпочтительно X представляет собой -($CR^{11}R^{12}$)$_m$-; где каждый R^{11} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил, а каждый R^{12} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил; m равен 1, 2 или 3; более предпочтительно m равен 1 или 2.

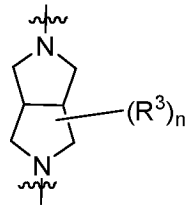
3. Соединение формулы I по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, цис-транс-изомеры, сольваты, полиморфы, дейтерированные соединения или их комбинации, где

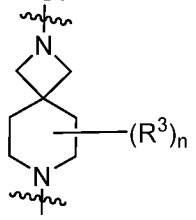
фрагмент, представленный 

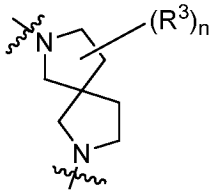
, выбирают из группы, состоящей из:

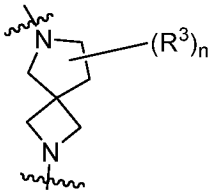


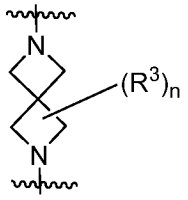
,


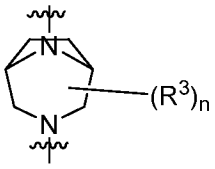
,


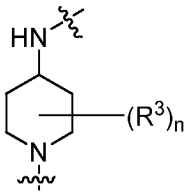
,


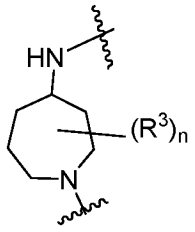
,


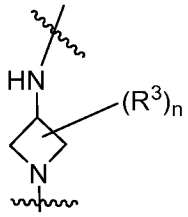
,


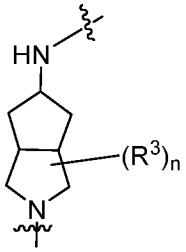
,


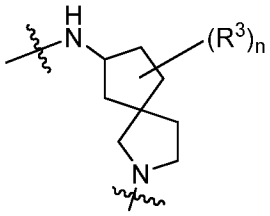
,


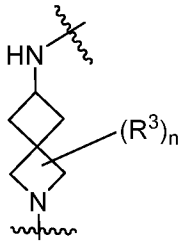
,


,


,


,


,


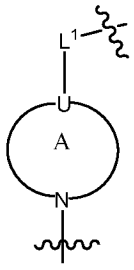
и


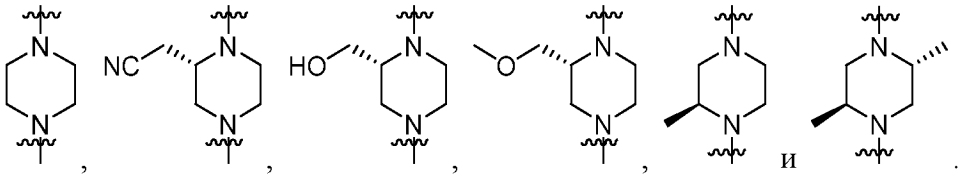
;

n представляет собой количество R^3, и n равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R^3 независимо представляет собой оксо, C_{1-3} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, циано, -C(O)OR^4, -CON(R^4)$_2$ или -N(R^4)$_2$, где C_{1-3} алкил может быть необязательно замещен циано, галогеном, -OR^4 или -N(R^4)$_2$;

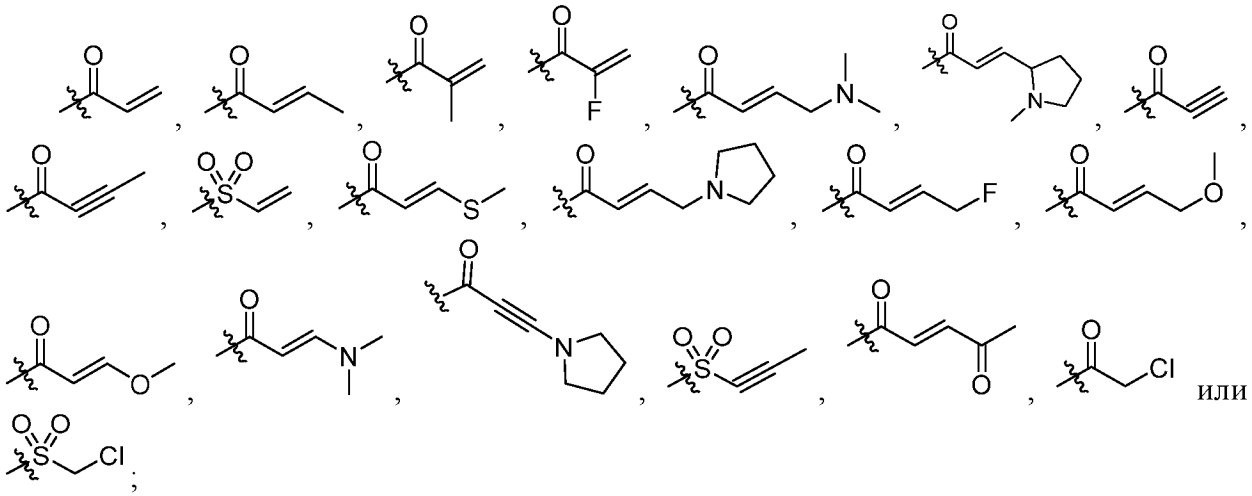
каждый R^4 независимо представляет собой водород или C1-C3 алкил;

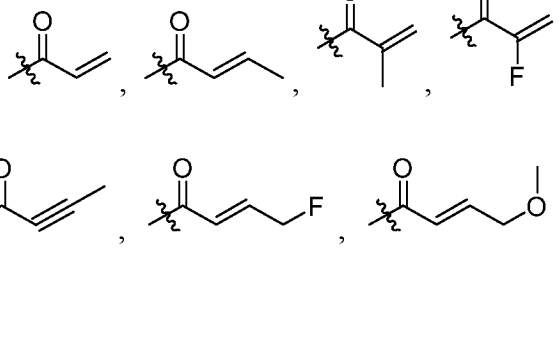
предпочтительно, фрагмент, представленный  , выбирают из группы, состоящей из:



4. Соединение формулы I по п. 1 или его фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, цис-транс-изомеры, сольваты, полиморфы, дейтерированные соединения или их комбинации, где

R^1 представляет собой



предпочтительно R^1 представляет собой 

5. Соединение формулы I по п. 1 или его фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, цис-транс-изомеры, сольваты, полиморфы, дейтерированные соединения или их комбинации, где

R^2 представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 6–10-членный арил или необязательно замещенный 5–10-членный гетероарил;

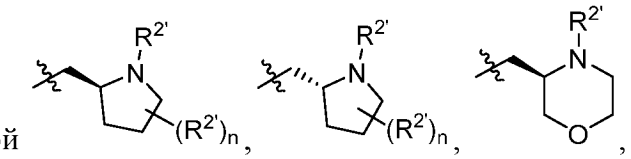
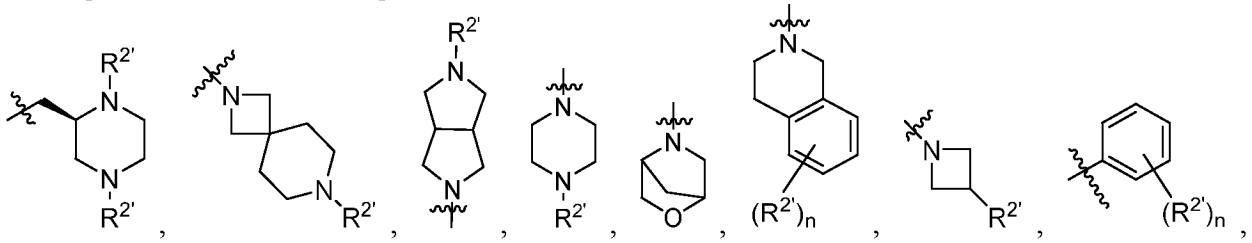
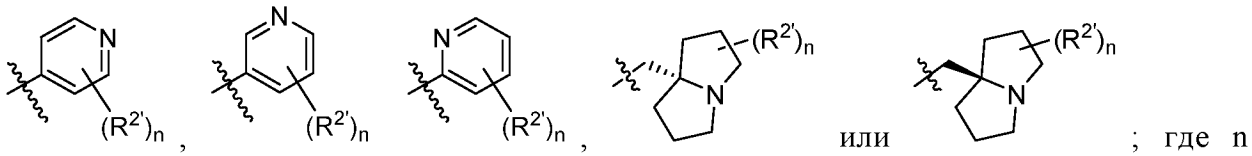
где заместители для необязательно замещенного радикала, обозначенного R^2, выбирают из группы, состоящей из: галогена, гидрокси, циано, оксо, C_{1-3} алкокси, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^7$, $-CONR^eR^f$, C_{1-4} алкилсульфоксида, C_{1-4} алкилсульфонила, $-SO_2NR^gR^h$, необязательно замещенного 3–8-членного насыщенного или ненасыщенного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного насыщенного или ненасыщенного гетероциклила;

R^c и R^d каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^c и R^d вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^e и R^f каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3-8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^e и R^f вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^g и R^h каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^g и R^h вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^7 представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алкил;

предпочтительно R^2 представляет собой  ,  ,  ; где n представляет собой количество $R^{2'}$ и выбрано из значений 0, 1, 2 и 3; каждый $R^{2'}$ независимо представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, гидрокси, циано, оксо, C_{1-3} алкокси, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^7$, $-CONR^eR^f$, C_{1-4} алкилсульфоксид, C_{1-4} алкилсульфонил, $-SO_2NR^gR^h$, необязательно замещенный 3–8-членный насыщенный или ненасыщенный карбоциклил или необязательно замещенный 4–8-членный насыщенный или ненасыщенный гетероциклил;

R^c и R^d каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^c и R^d вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

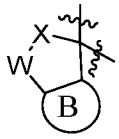
R^e и R^f каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3-8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^e и R^f вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

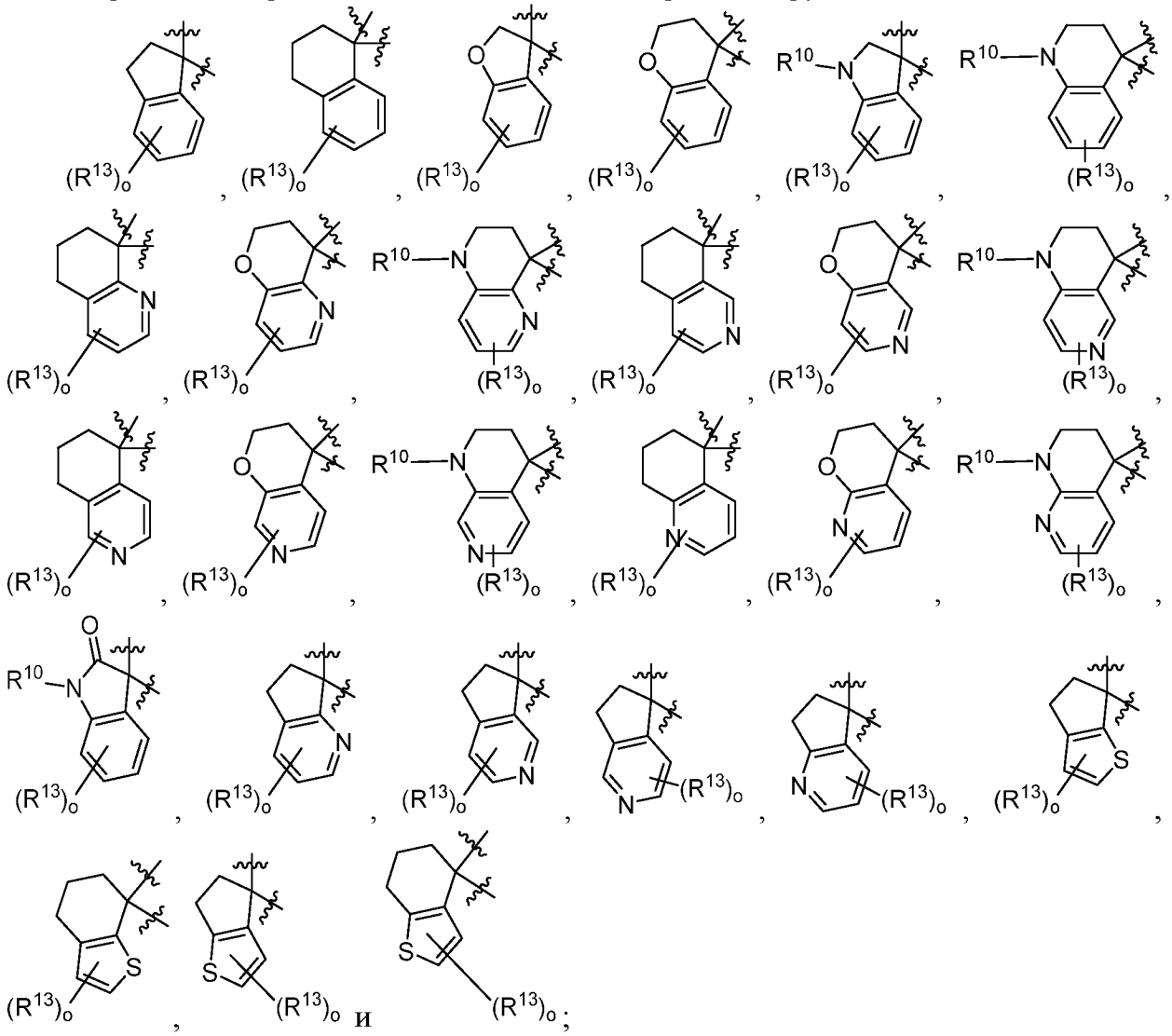
R^g и R^h каждый независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3–8-членного карбоциклила и необязательно замещенного 4–8-членного гетероциклила, или R^g и R^h вместе с N, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4–8-членный гетероцикл;

R^7 представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алкил.

6. Соединение по любому из пп. 1–5 или его фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, цис-транс-изомеры, сольваты, полиморфы, дейтерированные соединения или их комбинации, где

спирокольцо, представленное 

, выбирают из группы, состоящей из:



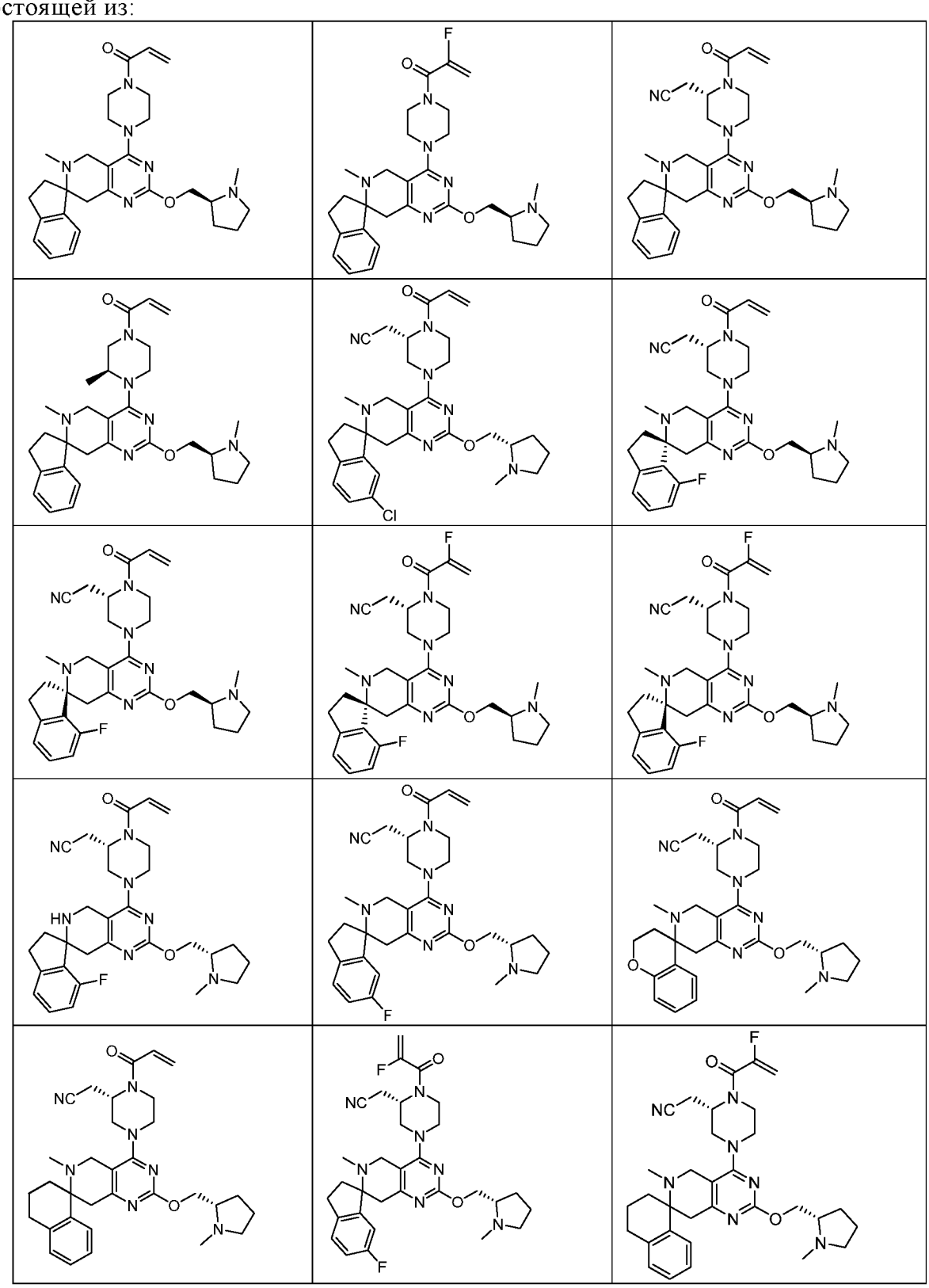
R^{10} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

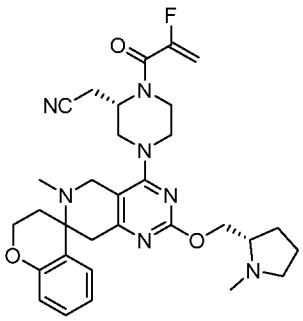
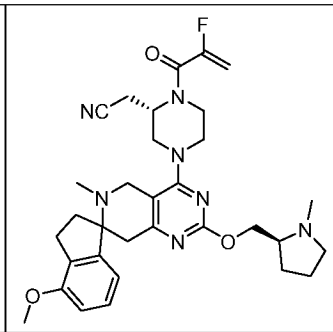
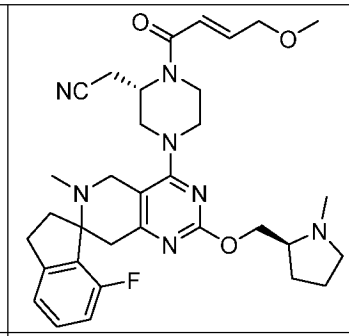
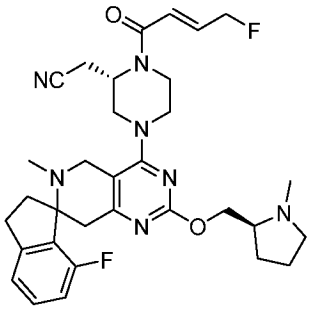
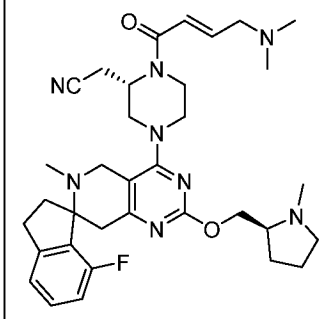
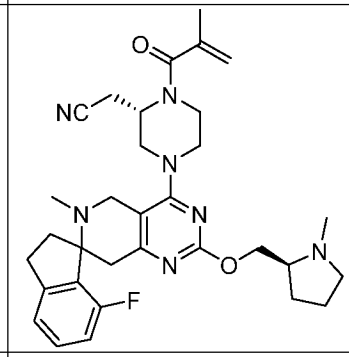
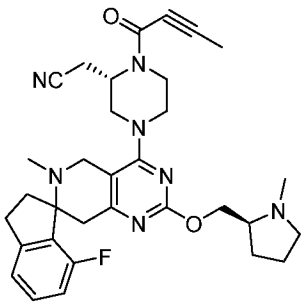
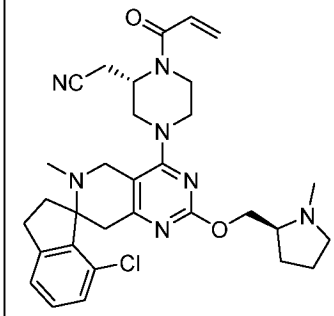
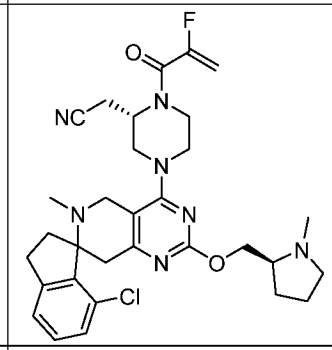
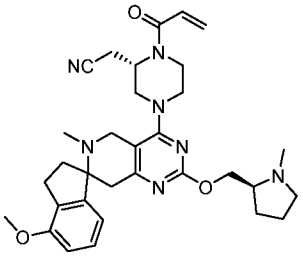
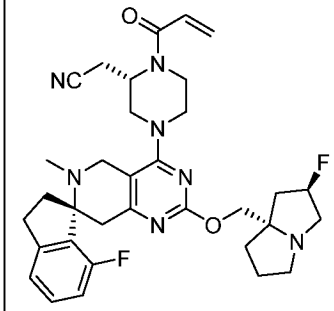
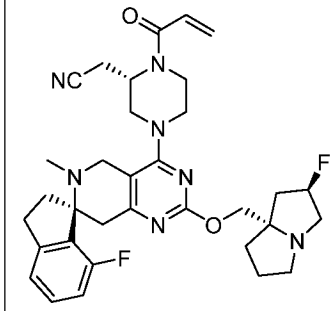
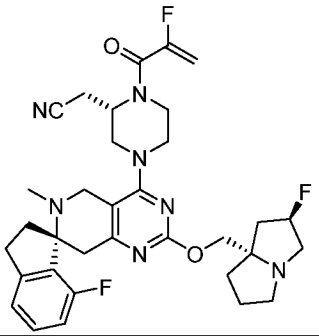
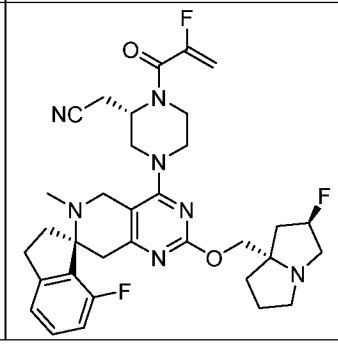
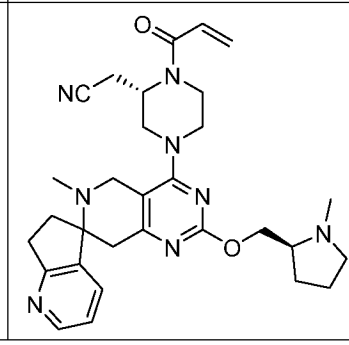
o представляет собой количество R^{13}, которое равно 0, 1, 2 или 3;

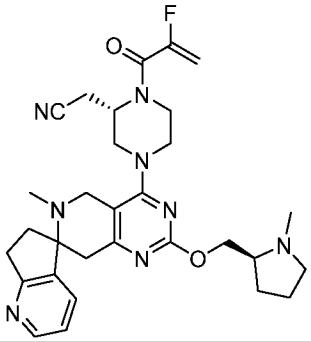
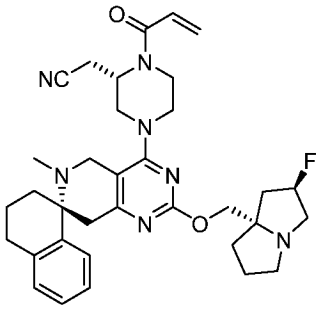
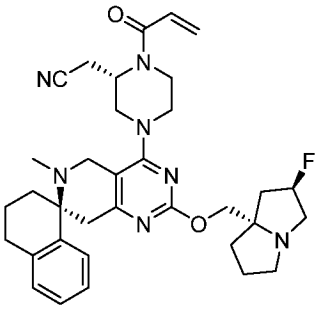
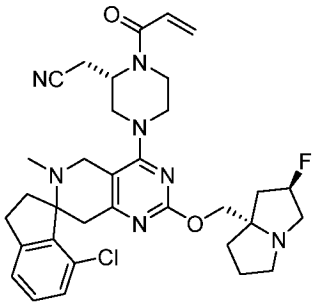
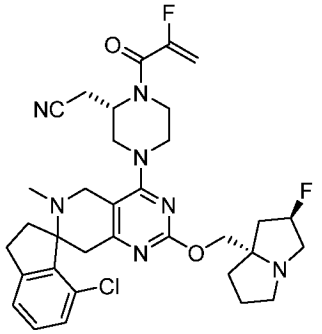
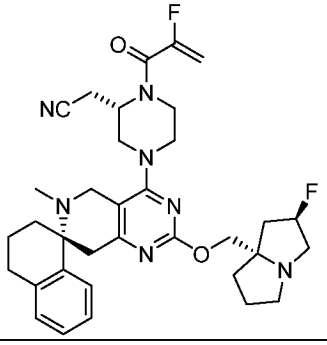
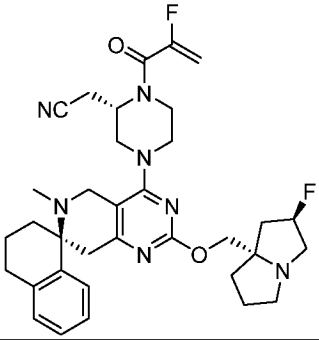
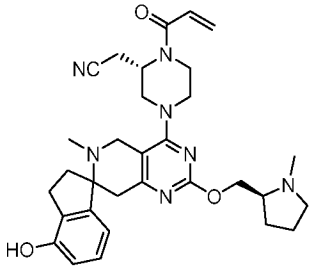
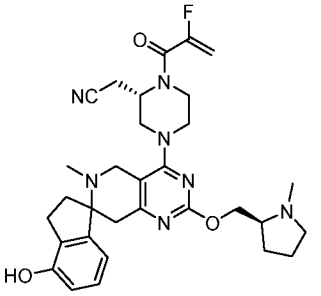
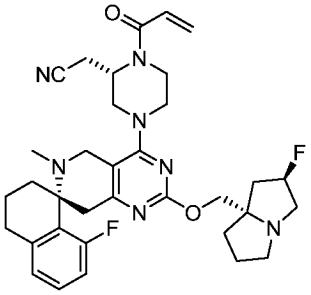
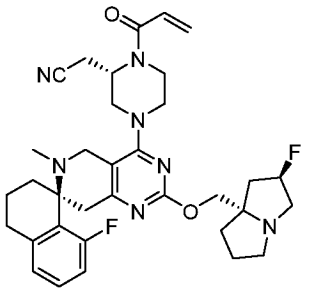
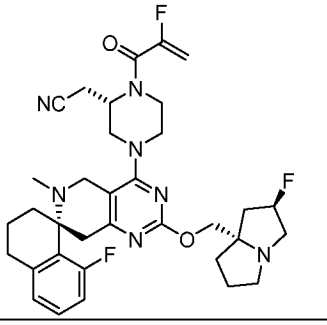
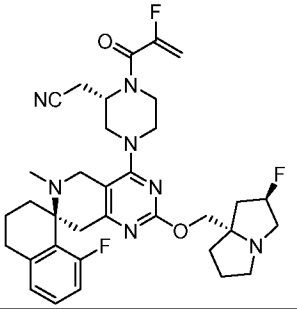
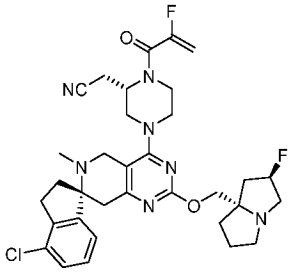
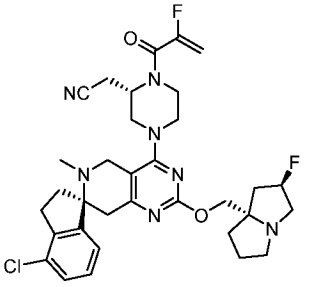
каждый R^{13} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6}

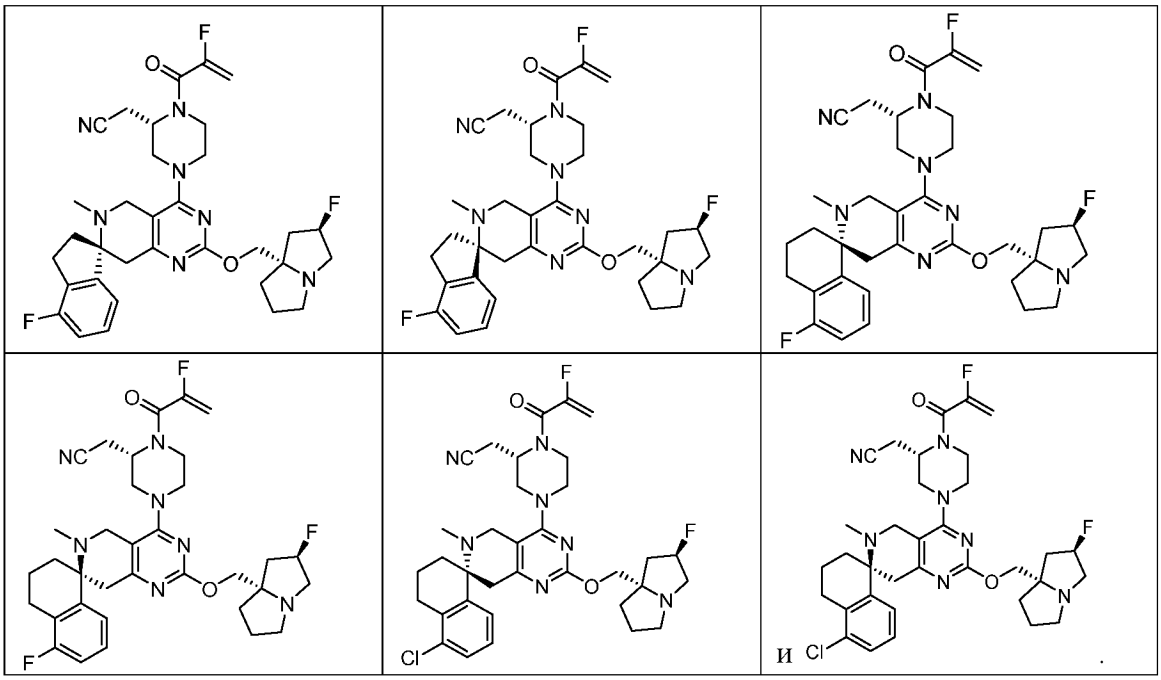
карбоциклила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси.

7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, цис-транс-изомеры, сольваты, полиморфы, дейтерированные соединения или их комбинации, где соединение выбрано из группы, состоящей из:





.

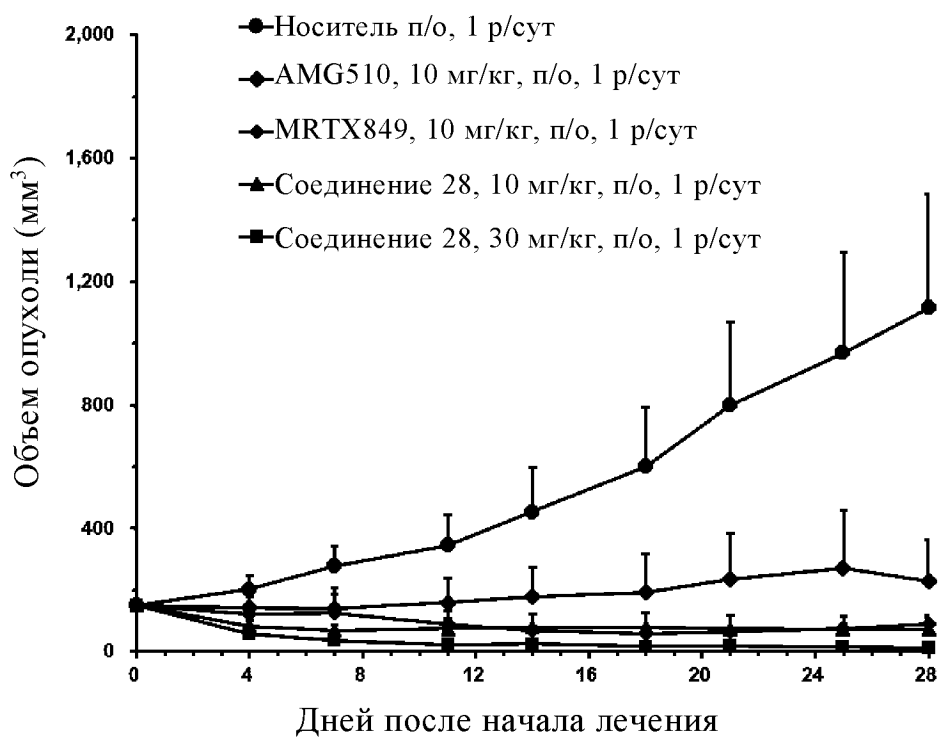
8. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(1) терапевтически эффективное количество одного или более соединений по любому из пп. 1–7 или их фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров, диастереомеров, таутомеров, цис-транс-изомеров, сольватов, полиморфов и дейтерированных соединений в качестве действующих веществ; и

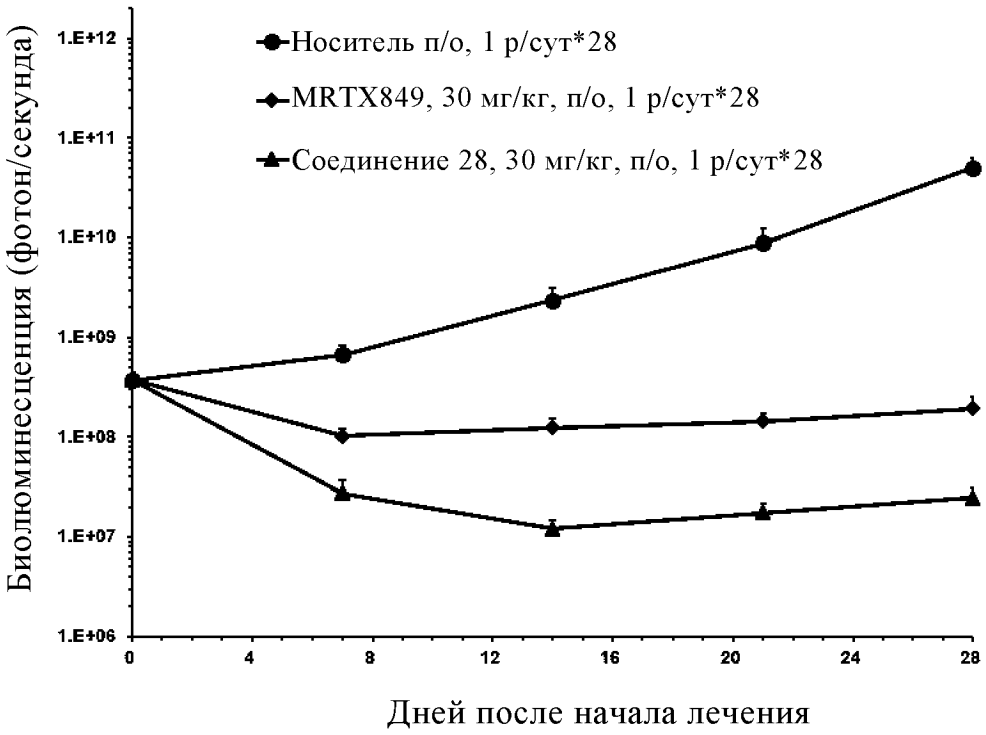
(2) необязательно, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

9. Применение соединения по любому из пп. 1–7 или его фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров, диастереомеров, таутомеров, цис-транс-изомеров, сольватов, полиморфов или дейтерированных соединений или фармацевтической композиции по п. 8 для получения лекарственных средств для предупреждения или лечения злокачественных новообразований, опосредованных мутацией KRAS G12C.

10. Применение по п. 9, отличающееся тем, что злокачественное новообразование выбирают из группы, состоящей из рака легкого, рака поджелудочной железы, колоректального рака, лейкоза, саркомы Юинга, рака молочной железы, рака предстательной железы, Т-клеточной лимфомы, В-клеточной лимфомы, злокачественной рабдомиомы, синовиальной саркомы, эндометриомы, рака желудка, рака печени, рака почки, меланомы, рака яичников, глиомы головного мозга, холангиокарциномы, карциномы носоглотки, рака шейки матки, рака головы и шеи, рака пищевода, рака щитовидной железы и рака мочевого пузыря, в частности, выбранного из немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы и колоректального рака.



Фигура 1



Фигура 2