

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392051 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.18(51) Int. Cl. C07J 71/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.03.22

(54) АГОНИСТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

(31) 63/164,613; 63/260,451

(32) 2021.03.23; 2021.08.20

(33) US

(86) PCT/US2022/021299

(87) WO 2022/204108 2022.09.29

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

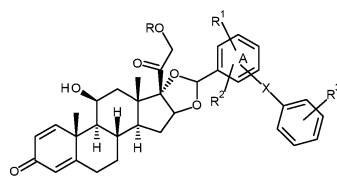
(72) Изобретатель:

Ахмед Адел Ахмед Рашад, Клейтон
Джошуа Райан, Лопез Хосе Эдуардо,
Макмиллен Уильям Томас, Ститс
Райан Эдвард, Уилсон Такако, Вурст
Жаклин Мэри (US)

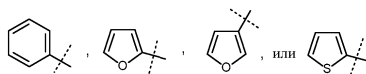
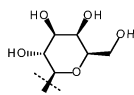
(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к соединению формулы I, где R представляет собой H или R¹ представляет собой H, галоген, C₁-C₃-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₃-алкокси, C₂-C₃-алкенил, OCF₃; R² представляет собой H, галоген, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-алкокси или C₂-C₄-алкенил; R³ представляет собой NH₂ или CH₂NH₂; и X представляет собой O, OCH₂, OCH₂CH₂, OCH(CH₃), CH₂O, SCH₂, CH₂S, CH₂, NHCH₂, CH₂NH, N(CH₃)CH₂, CH₂CH₂, C≡C или связь, где X соединен с фенильным кольцом A в орто- или метаположении, или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль пригодны для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как атопический дерматит и ревматоидный артрит.



Формула I



A1

202392051

202392051

A1

АГОНИСТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

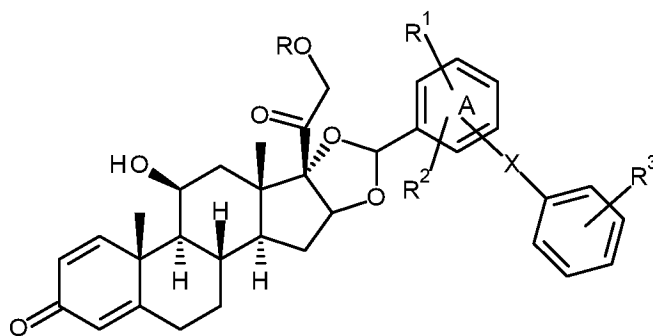
В настоящем изобретении предложены соединения, которые представляют собой агонисты глюкокортикоидных рецепторов и являются пригодными для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как атопический дерматит, воспалительное заболевание кишечника, системная красная волчанка, волчаночный нефрит и ревматоидный артрит, способы получения этих соединений, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, а также предложены способы применения этих соединений и композиций.

Атопический дерматит представляет собой хроническое зудящее рецидивирующее и ремиттирующее воспалительное заболевание кожи, которое часто встречается у детей, но также наблюдается и у многих взрослых. Текущие методы лечения атопического дерматита включают светотерапию, кремы для местного применения, содержащие кортикостероиды или ингибиторы кальциневрина, или подкожные инъекционные биологические препараты, известные как дупилумаб. Несмотря на прогресс, достигнутый в лечении атопического дерматита, сохраняется значительная потребность в новых соединениях для лечения атопического дерматита и других воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

В WO 2017/210471 описаны некоторые агонисты глюкокортикоидных рецепторов и их иммуноконъюгаты, пригодные для лечения аутоиммунных или воспалительных заболеваний. В WO 2018/089373 описаны новые стероиды, их белковые конъюгаты и способы лечения заболеваний, нарушений и состояний, включающие введение стероидов и конъюгатов.

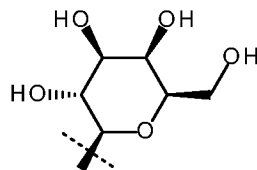
В настоящем изобретении предложены определенные новые соединения, которые представляют собой агонисты глюкокортикоидного рецептора. В настоящем изобретении дополнительно предложены определенные новые соединения, которые представляют собой пролекарства агонистов глюкокортикоидного рецептора. Кроме того, в настоящем изобретении предложены определенные новые соединения, которые являются агонистами глюкокортикоидных рецепторов, пригодными для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как атопический дерматит, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и волчаночный нефрит.

Соответственно, в одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы I:

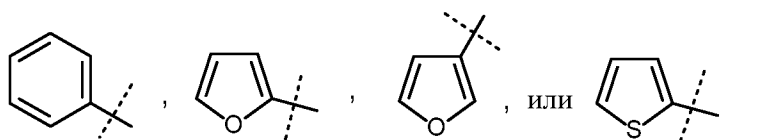


Формула I [

где R представляет собой H или



R¹ представляет собой H, галоген, CN, C1-C3 алкил, C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкокси,
5 C2-C3 алкенил, OCF₃,



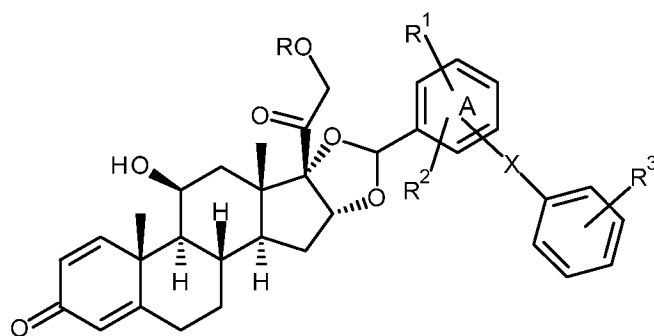
R² представляет собой H, галоген, C1-C3 алкил, C1-C3 алкокси или C2-C3 алкенил;

R³ представляет собой NH₂ или CH₂NH₂; и

X представляет собой O, OCH₂, OCH₂CH₂, CH₂O, SCH₂, CH₂S, CH₂, NHCH₂, CH₂NH,

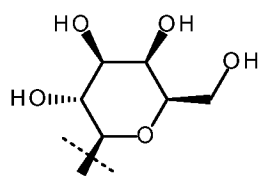
10 N(CH₃)CH₂, CH₂CH₂, C≡C или связь, где X соединен с фенильным кольцом A в орто- или мета-положении, или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы Ia:

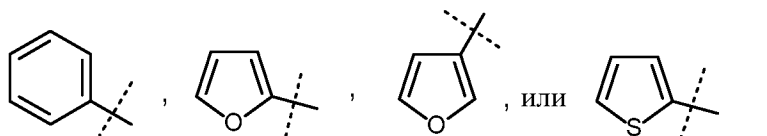


Формула Ia а Ia

15 где R представляет собой H или



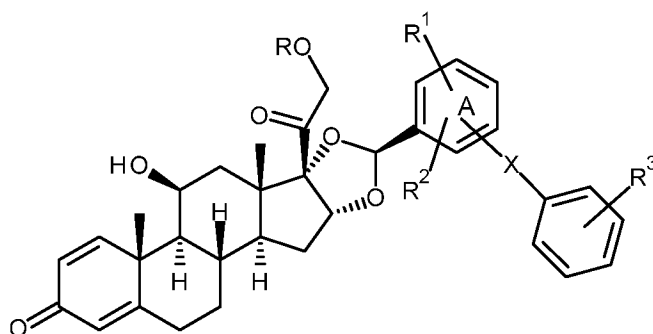
R¹ представляет собой H, галоген, C1-C3 алкил, C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкокси, C2-C3 алкенил, OCF₃,



5 R² представляет собой H, галоген, C1-C3 алкил, C1-C3 алкокси или C2-C4 алкенил;
R³ представляет собой NH₂ или CH₂NH₂; и

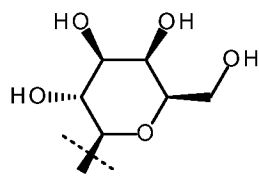
X представляет собой O, OCH₂, OCH₂CH₂, OCH₂C≡C, OCH(CH₃), CH₂O, SCH₂, CH₂S, CH₂, NHCH₂, CH₂NH, N(CH₃)CH₂, CH₂CH₂, C≡C или связь, где X соединен с фенильным кольцом А в орто- или мета-положении, или его фармацевтически приемлемая соль.

10 В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы Ib:

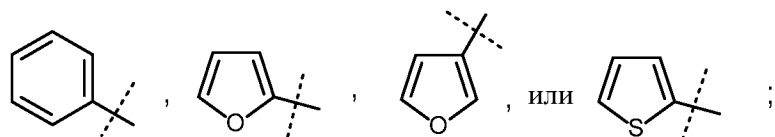


Формула Ib Ib

где R представляет собой H или



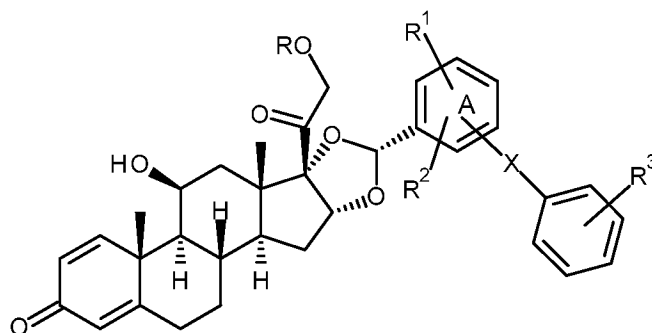
15 R¹ представляет собой H, галоген, C1-C3 алкил, C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкокси, C2-C3 алкенил, OCF₃,



R² представляет собой H, галоген, C1-C3 алкил, C1-C3 алкокси или C2-C4 алкенил;
R³ представляет собой NH₂ или CH₂NH₂; и

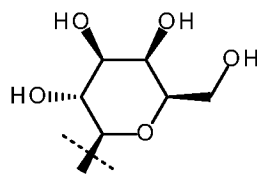
X представляет собой O, OCH₂, OCH₂CH₂, OCH(CH₃), CH₂O, SCH₂, CH₂S, CH₂, NHCH₂, CH₂NH, N(CH₃)CH₂, CH₂CH₂, C≡C или связь, где X соединен с фенильным кольцом А в орто- или мета-положении, или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы Ic:

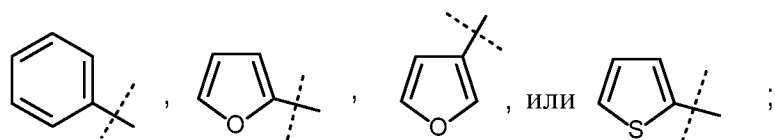


Формула Ic

где R представляет собой H или



R¹ представляет собой H, галоген, C1-C3 алкил, C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкокси, C2-C3 алкенил, OCF₃,

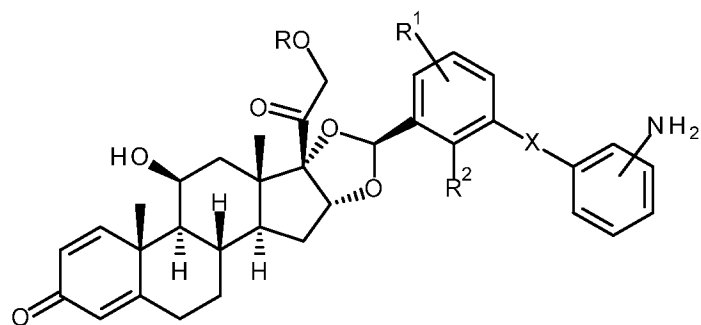


R² представляет собой H, галоген, C1-C3 алкил, C1-C3 алкокси или C2-C4 алкенил;

R³ представляет собой NH₂ или CH₂NH₂; и

X представляет собой O, OCH₂, OCH₂CH₂, OCH(CH₃), CH₂O, SCH₂, CH₂S, CH₂, NHCH₂, CH₂NH, N(CH₃)CH₂, CH₂CH₂, C≡C или связь, где X соединен с фенильным кольцом А в орто- или мета-положении, или его фармацевтически приемлемая соль.

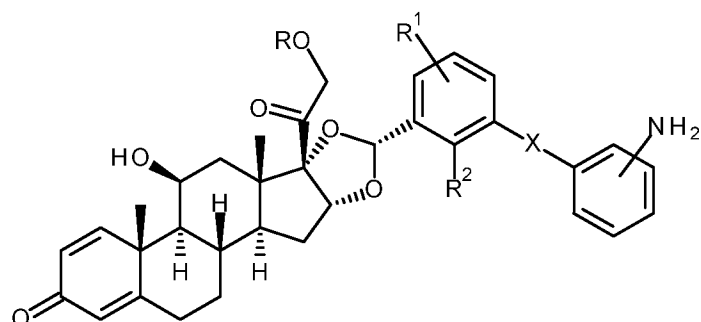
В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы Ib(i):



Формула Ib(i) b(i)

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы Ic(i):

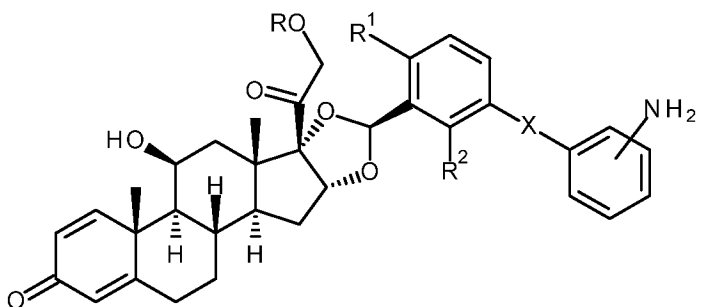


Формула Ic(i) ;(i)

5

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы Ib(ii):

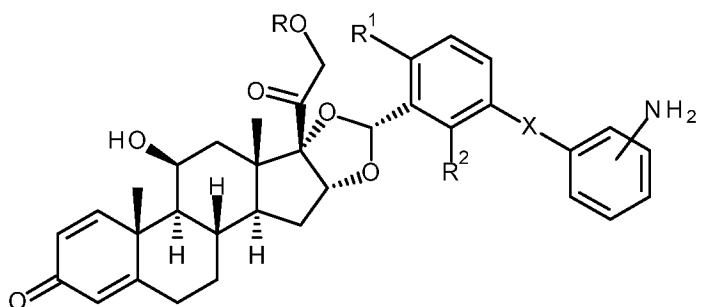


Формула Ib(ii) ,(ii)

10

или его фармацевтически приемлемая соль.

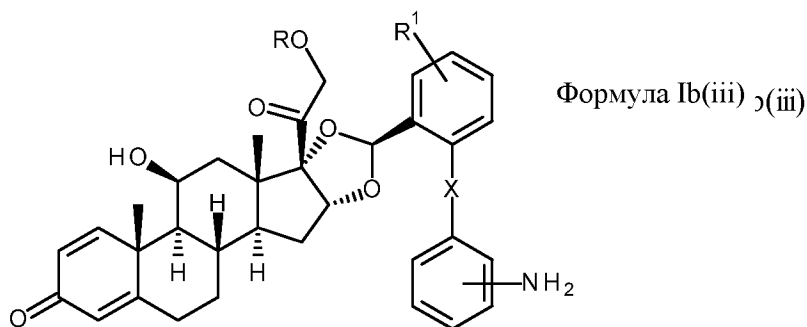
В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы Ic(ii):



Формула Ic (ii) c(ii)

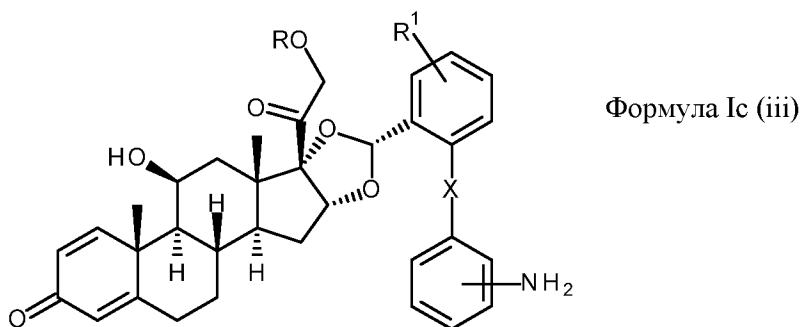
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы Ib(iii):



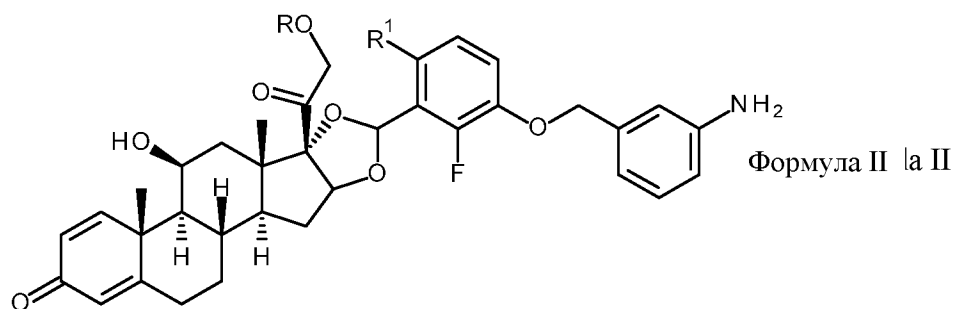
5 или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы Ic(iii):

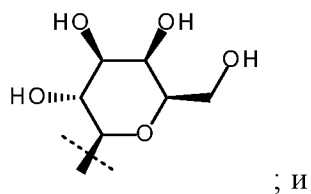


или его фармацевтически приемлемая соль.

10 В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы II:

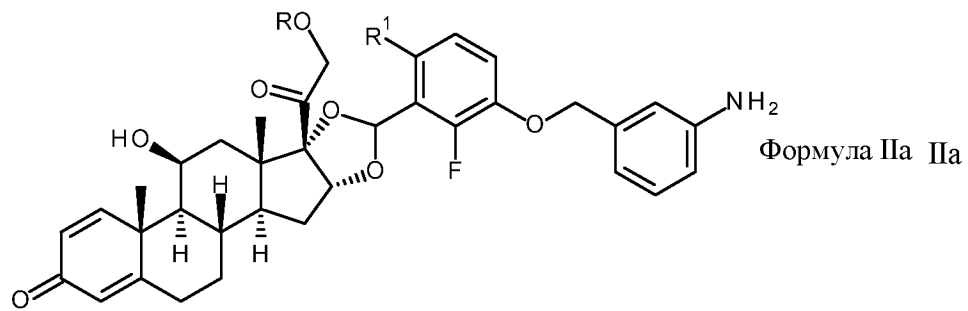


где R представляет собой H или

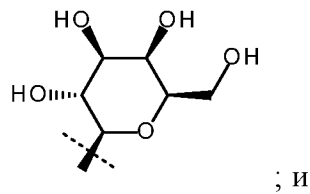


15 R¹ представляет собой -CH₃ или -OCH₃,
или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы IIa:

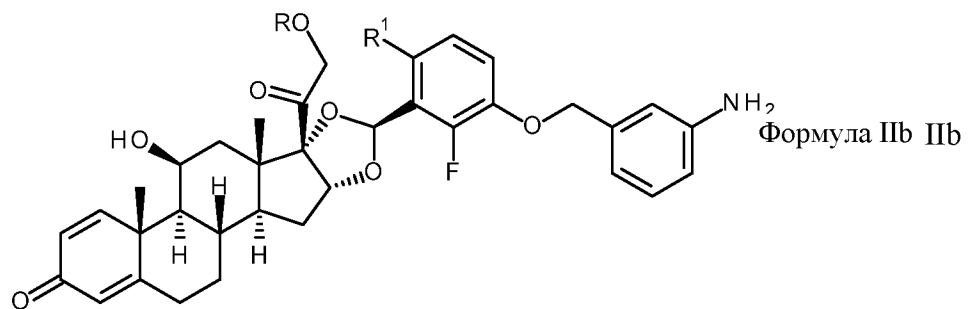


где R представляет собой H или

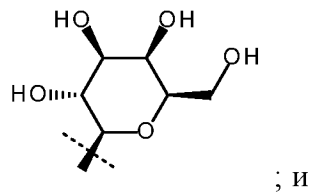


R¹ представляет собой -CH₃ или -OCH₃,
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы IIb:

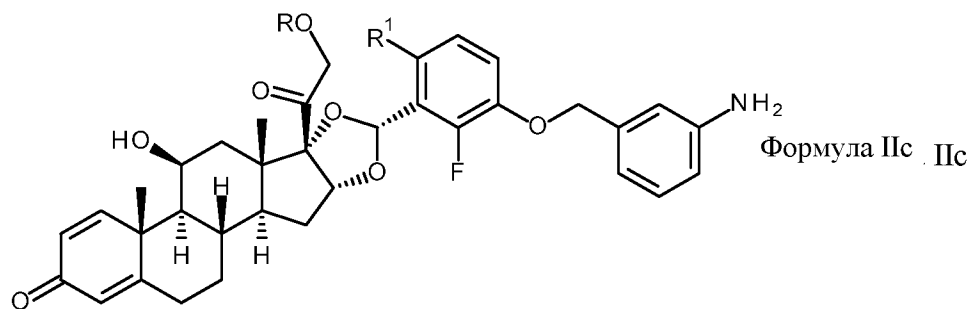


где R представляет собой H или

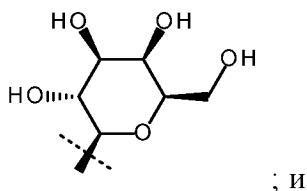


R¹ представляет собой -CH₃ или -OCH₃ или их фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы IIc:



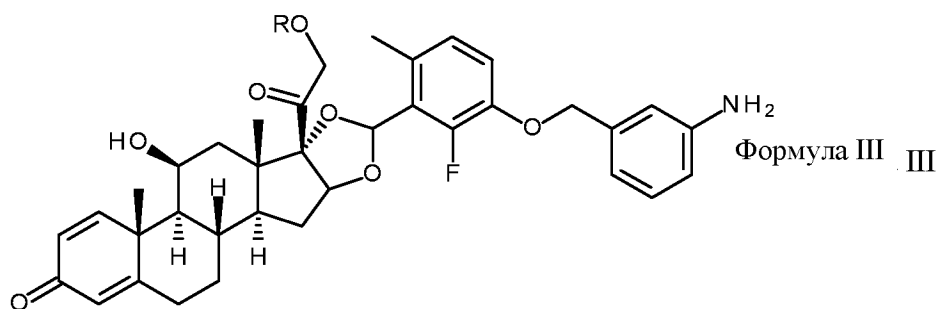
где R представляет собой H или



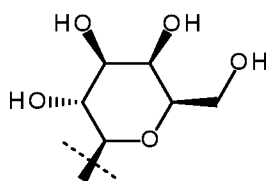
R¹ представляет собой -CH₃ или -OCH₃ или их фармацевтически приемлемая соль.

5

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы III:



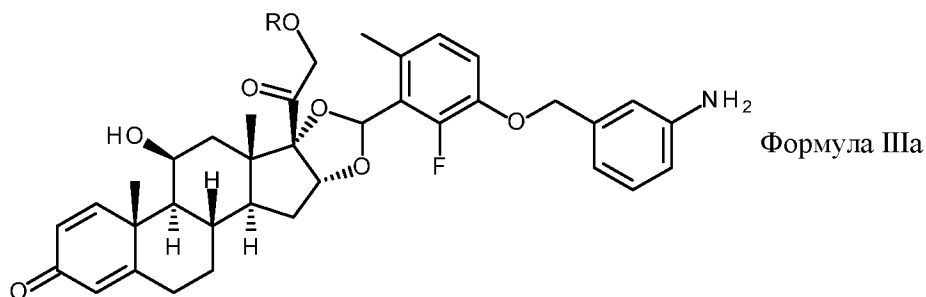
где R представляет собой H или



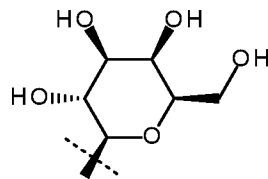
10

или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы IIIa:

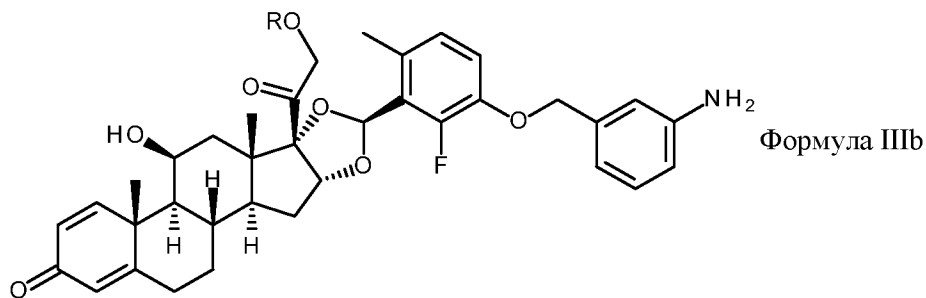


где R представляет собой H или

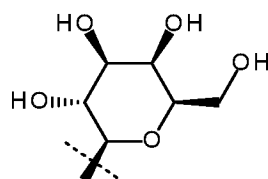


или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения предложено
5 соединение формулы Шб:

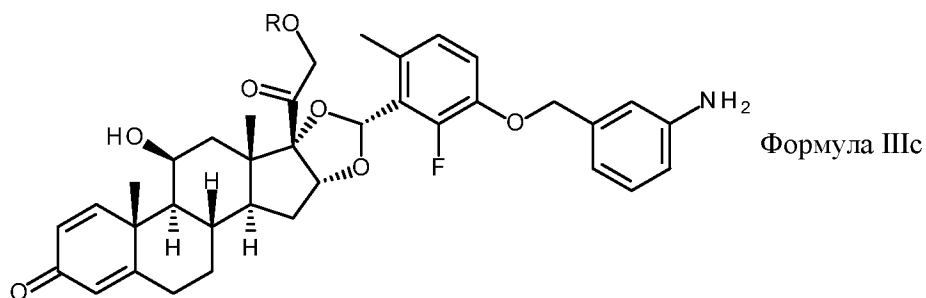


где R представляет собой H или

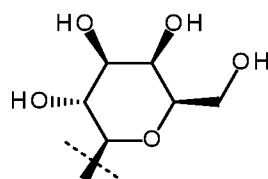


или его фармацевтически приемлемая соль.

10 В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения предложено
соединение формулы Шс:



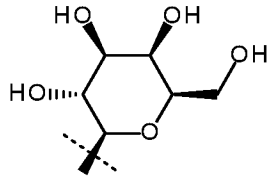
где R представляет собой H или



15 или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления R представляет собой H.

В одном варианте осуществления R представляет собой



- В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CH_3 .
В одном варианте осуществления R^1 представляет собой H.
5 В одном варианте осуществления R^1 представляет собой OCH_3 .
В одном варианте осуществления R^1 представляет собой F.
В одном варианте осуществления R^2 представляет собой H.
В одном варианте осуществления R^2 представляет собой CH_3 .
В одном варианте осуществления R^2 представляет собой F.
10 В одном варианте осуществления R^2 представляет собой OCH_3 .
В одном варианте осуществления X представляет собой O.
В одном варианте осуществления X представляет собой OCH_2 .
В одном варианте осуществления X представляет собой SCH_2 .
В одном варианте осуществления X представляет собой CH_2 .
15 В одном варианте осуществления X представляет собой связь.
В одном варианте осуществления R представляет собой H, R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой F и X представляет собой OCH_2 .
В одном варианте осуществления R представляет собой H, R^1 представляет собой OCH_3 , R^2 представляет собой F и X представляет собой OCH_2 .
20 В одном варианте осуществления X соединен с фенильным кольцом A в мета-положении.
В одном варианте осуществления X соединен с фенильным кольцом A в орто-положении.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении также предложен способ лечения воспалительного заболевания у пациента, нуждающегося в таком лечении, который включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы I
25 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящего изобретения также предложен способ лечения атопического дерматита у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно
30 предложен способ лечения воспалительного заболевания кишечника у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В одном

варианте осуществления настоящего изобретения также предложен способ лечения ревматоидного артрита у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении также предложен способ лечения системной красной волчанки у пациента, нуждающегося в таком лечении, который включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящего изобретения также предложен способ лечения волчаночного нефрита у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении воспалительного заболевания. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении атопического дерматита. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении ревматоидного артрита. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении воспалительного заболевания кишечника. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении волчаночного нефрита. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении системной красной волчанки.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения также предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения атопического дерматита. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения

ревматоидного артрита. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения волчаночного нефрита. В одном варианте осуществления настоящего изобретения также предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения системной красной волчанки.

10 В одном варианте осуществления настоящего изобретения дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами. В одном варианте осуществления настоящего изобретения дополнительно предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами. В одном варианте осуществления настоящее изобретение также включает новые промежуточные соединения и способы синтеза соединений формулы I.

20 Используемые в данном документе термины «лечащий», «лечение» или «лечить» включают ограничение, замедление, остановку или обращение прогрессирования или тяжести существующего симптома или нарушения.

Применяемый в настоящем описании термин «пациент» относится к млекопитающему, в частности человеку.

25 Используемый в данном документе термин «эффективное количество» относится к количеству или дозе соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, которое при однократном или многократном введении его дозы пациенту обеспечивает требуемый эффект у пациента, подлежащего диагностике или лечению.

30 Эффективное количество может быть без труда установлено специалистом в данной области техники посредством применения известных технологий и наблюдения результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества для пациентов лечащий врач-диагност учитывает множество факторов, включая, но не ограничиваясь ими: вид пациента; размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное заболевание или расстройство; степень поражения или

35

тяжесть заболевания или расстройства; ответ отдельного пациента; конкретное введенное соединение; режим введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранный режим дозирования; применение сопутствующего лекарственного средства; и другие соответствующие обстоятельства.

5 Подразумевается, что в настоящем документе формула I включает формулы Ia, Ib, Ic, Ib(i), Ic(i), Ib(ii), Ic(ii), Ib(iii), Ic(iii), II, IIa, IIb, IIc, III, IIIa, IIIb и IIIc, и все ссылки на формулу I в данном документе следует интерпретировать как включающие формулы Ia, Ib, Ic, Ib(i), Ic(i), Ib(ii), Ic. (ii), Ib(iii), Ic(iii), II, IIa, IIb, IIc, III, IIIa, IIIb и IIIc.

10 В настоящем документе следует понимать, что формула II охватывает формулы IIa, IIb и IIc, и все ссылки на формулу II в настоящем документе следует интерпретировать как включающие формулы IIa, IIb и IIc.

 Подразумевается, что в настоящем документе формула III включает формулы IIIa, IIIb и IIIc, и все ссылки на формулу III в настоящем документе следует интерпретировать как включающие формулы IIIa, IIIb и IIIc.

15 Используемый в настоящем документе термин «галоген» относится к F, Cl, Br и I.

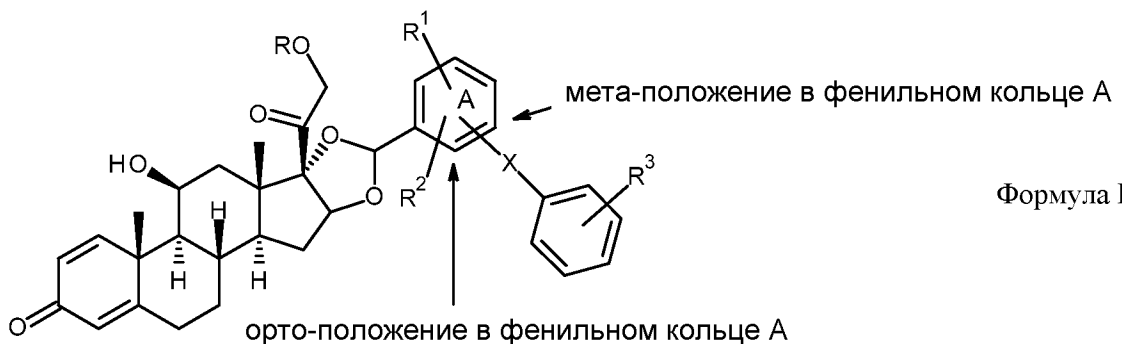
 Используемый в настоящем документе термин «C1-C3 алкил» относится к CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂.

 Используемый в настоящем документе термин «C3-C6 циклоалкил» относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу и циклогексилу.

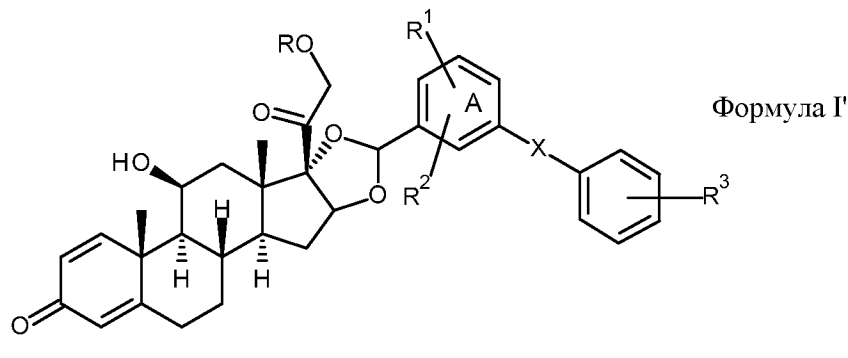
20 Используемый в настоящем документе термин «C1-C3 алкокси» относится к OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃ и OCH(CH₃)₂.

 Используемый в настоящем документе термин «C2-C3 алкенил» относится к HC=CH₂ и C(CH₃)=CH₂.

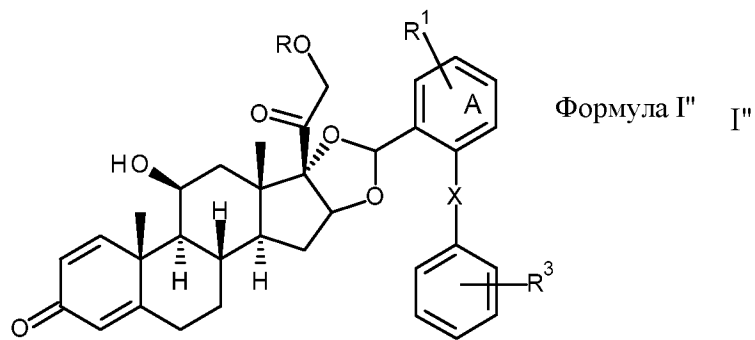
25 Используемые в настоящем документе орто- и мета-положения фенильного кольца A показаны в формуле I ниже:



 Например, соединение формулы I' иллюстрирует X, связанный с фенильным кольцом A в мета-положении:



и соединение формулы I' иллюстрирует X, связанный с фенильным кольцом A в орто-положении:



5

Специалисту в данной области понятно, что когда X соединен с фенильным кольцом A в орто-положении, как показано в формуле I'', тогда R² представляет собой H.

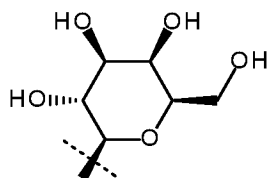
Кроме того, соединение по настоящему изобретению может быть конъюгировано с антителом с образованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) способами, понятными специалисту в данной области. Один пример такой конъюгации может включать соединение соединения по настоящему изобретению с антителом через линкерное соединение. Линкерные соединения, известные специалистам в данной области, включают, например, расщепляемые линкеры и нерасщепляемые линкеры. Такой КМА может доставлять соединение по настоящему изобретению в определенные ткани или клетки-мишени. Соответственно, в настоящем документе также предложены ADC, содержащие соединение формулы I. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I конъюгировано с антителом через линкер, например, расщепляемый линкер или нерасщепляемый линкер.

Соединения или конъюгаты по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде фармацевтических композиций, вводимых любым путем, который делает соединение или конъюгат биодоступным, включая, например, пероральное, местное или подкожное введение. Такие фармацевтические композиции, включая КМА, могут быть получены с использованием технологий и способов, известных в данной области. Такие

20

фармацевтические композиции, включая КМА, могут быть получены с использованием методик и способов, известных в данной области (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Adejare, Editor, 23rd Edition, published 2020, Elsevier Science; WO 2017/062271 и WO 2017/210471).

- 5 Кроме того, соединения по настоящему изобретению, которые имеют блокированную гидроксильную группу у C21, где R представляет собой:



пролекарства, и метаболизируются *in vitro* или *in vivo* с образованием активного агониста глюкокортикоидного рецептора, где R представляет собой H.

- 10 В объем настоящего изобретения входит фармацевтически приемлемая соль формулы I. Фармацевтически приемлемая соль соединения по изобретению, такого как соединение формулы I, может быть образована, например, реакцией соответствующего свободного основания соединения по изобретению с соответствующей фармацевтически приемлемой кислотой в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир, в
15 стандартных условиях, хорошо известных в данной области. См., например, Berge, S.M., *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **66**: 1-19, (1977).

- Некоторые соединения, описанные в следующих препаратах, могут содержать подходящую азотзащитную группу, обозначаемую здесь как «Pg». Следует понимать, что защитные группы могут варьироваться, как понятно специалисту в данной области
20 техники, в зависимости от конкретных условий реакции и конкретных проводимых превращений. Условия защиты и снятия защиты хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны в литературных источниках (см., например, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth Edition, by Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007).

25

Таблица 1: Сокращения и определения

Термин	Определение
ACN	ацетонитрил
водн.	водный
Å	ангстрем(-ы)
BOC/Boc	трет-бутоксикарбонил
C18	октадецилсилан

Термин	Определение
ДХМ	дихлорметан
ДЭА	диэтиламин
DIBAL-H	гидрид диизобутилалюминия
DMEA	диметиламиноэтанол
ДМФА	N,N-диметилформаид
ДМСО	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
экв.	эквивалент(-ы)
ЭР/МС	масс-спектрометрия с электрораспылением
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
FA	муравьиная кислота
г	грамм(-ы)
ч	час(-ы)
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
IPA	изопропанол
IPAm	изопропиламин
л	литр(-ы)
LC	жидкостная хроматография
ЖХ-МС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
LDA	диизопропиламид лития
М	молярный
мбар	миллибар(-ы)
MeOH	метанол
мин	минута(-ы)
мл	миллилитр(-ы)
мМ	миллимолярный
ммоль	миллимоль
моль	моль
MS	масс-спектрометрия
МТБЭ	метил-трет-бутиловый эфир
ММ	молекулярная масса

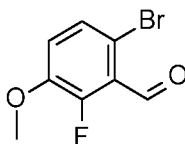
Термин	Определение
m/z	отношение массы к заряду
нм	нанометр
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Пет. эфир	петролейный эфир
м. д.	частей на миллион
ROE	усиление Оверхаузера с вращающейся рамой
ОФ ВЭЖХ	ВЭЖХ с обращенной фазой
комн. т-ра	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
СЖХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
ИМ	исходный материал
ТГФ	тетрагидрофуран
мас	масса

Соединения согласно настоящему изобретению или их соли можно легко получить при помощи различных способов, известных специалистам в данной области техники, некоторые из которых представлены ниже в способах получения и примерах.

- 5 Специалисту в данной области техники понятно, что конкретные стадии синтеза для каждого из описанных способов можно комбинировать различным образом или осуществлять в сочетании со стадиями из других схем с получением соединений согласно настоящему изобретению или их солей. Продукт на каждой стадии может быть извлечен с помощью стандартных способов, хорошо известных в данной области техники, включая
- 10 экстракцию, выпаривание, осаждение, хроматографию, фильтрование, растирание и кристаллизацию. Все заместители, если не указано иное, имеют значение, указанное ранее. Реагенты и исходные вещества общедоступны средним специалистам в данной области техники. Следующие способы получения, примеры и анализы дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, но их не следует рассматривать как
- 15 ограничивающие объем настоящего изобретения каким-либо образом.

Способ получения 1

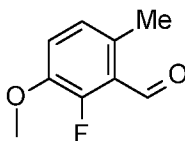
6-бром-2-фтор-3-метоксибензальдегид



Параллельно проводили две реакции. К раствору 4-бром-2-фтор-1-метоксибензола (250 г, 1,2 моль) в ТГФ (1500 мл) медленно добавляли LDA (2 М, 730 мл) при -78 °С в течение 30 мин. Еще через 30 минут медленно добавляли ДМФА (140 мл, 1,8 моль) при -
5 78 °С в течение 30 минут. Через 1 час две реакционные смеси объединяли, смесь разбавляли водным раствором лимонной кислоты (2000 мл) и экстрагировали EtOAc (1500 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (1000 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с петролейным эфиром (1000 мл) при комнатной температуре в течение
10 12 часов с получением указанного в заголовке соединения (382 г, выход 67%). ЭР/МС m/z 233,9 (M+H).

Способ получения 2

2-фтор-3-метокси-6-метилбензальдегид

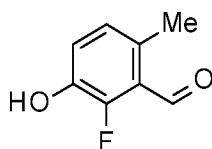


15

Параллельно проводили три реакции. 6-бром-2-фтор-3-метоксибензальдегид (120 г, 5,3 моль), метилбороновую кислоту (47 г, 7,9 моль), Pd(dppf)Cl₂ (12 г, 0,02 моль) и Cs₂CO₃ (340 г, 1,1 моль) добавляли к смеси диоксана (600 мл) и воды (120 мл). Смесь перемешивали при 120 °С. Через 12 часов три реакционные смеси объединяли, смесь
20 разбавляли насыщенным водным раствором NH₄Cl (1000 мл) и экстрагировали МТБЭ (1500 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (1000 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир : EtOAc, 40 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (180 г,
25 выход 59%). ЭР/МС m/z 169,3 (M+H).

Способ получения 3

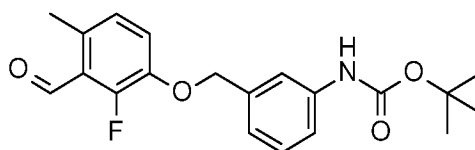
2-фтор-3-гидрокси-6-метилбензальдегид



2-Фтор-3-метокси-6-метилбензальдегид (175 г, 1,0 моль) добавляли в ДХМ (1050 мл). ВВг₃ (200 мл, 2,1 моль) медленно добавляли в раствор при 0 °С. Реакцию перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1000 мл) до pH=7–8 и экстрагировали МТБЭ (1500 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (1000 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (110 г, выход 68%). ЭР/МС m/z 154,9 (M+H).

Способ получения 4

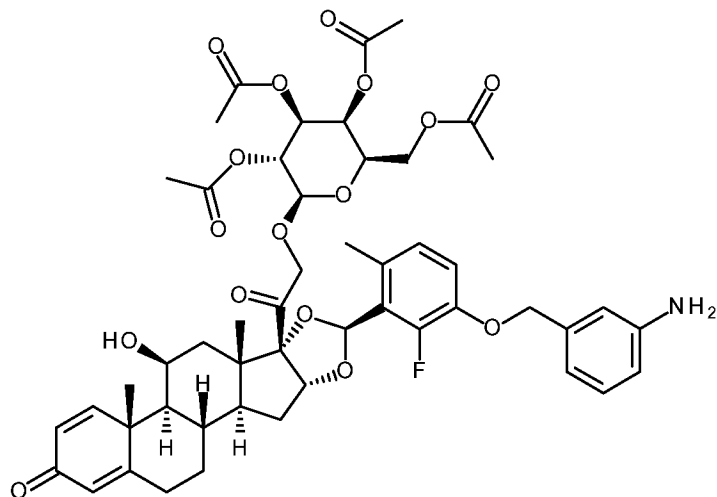
10 трет-бутил-N-[3-[(2-фтор-3-формил-4-метил-фенокси)метил]фенил]карбамат



2-Фтор-3-гидрокси-6-метилбензальдегид (130 г, 0,84 моль), трет-бутил-(3-(бромметил)фенил)карбамат (200 г, 0,70 моль) и карбонат калия (350 г, 2,5 моль) добавляли в ацетонитриле (780 мл) при комнатной температуре и затем нагревали до 15 50 °С. Через 5 часов реакционную смесь разбавляли водой (600 мл) и экстрагировали EtOAc (800 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (800 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир : EtOAc, 50 : 1, с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт 20 растирали с МТБЭ (500 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут с получением указанного в заголовке соединения (103 г, выход 32%). ЭР/МС m/z 382,1 (M+Na).

Способ получения 5

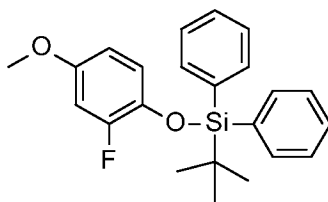
25 (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(2-((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-6a,8a-диметил-4-оксо-1,2,4,6a,6b,7,8,8a,11a,12,12a,12b-додекагидро-8bH-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-8b-ил)-2-оксоэтокси)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетат



Молекулярные сита типа 3Å (5 г) добавляли к (6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-
5 1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто [2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-ону (150 мг, 0,24 ммоль, пример 2 ниже), 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-альфа-D-галактопиранозилбромиду (155 мг, 0,37 ммоль) и ДХМ (5 мл) при комнатной температуре. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Добавляли оксид серебра(I) (115 мг, 0,49 ммоль) и триметилсилилтрифторметансульфонат (45 мкл, 0,24 ммоль). Через
10 30 минут реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, фильтровали через диатомовую землю и промывали ДХМ (10 мл) и метанолом (10 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя смесью 1 : 5 10 мМ бикарбоната аммония и воды + 5% метанол : ацетонитрил, с
15 получением указанного в заголовке соединения (43 мг, выход 19%). ЭР/МС m/z 948,0 (M+1).

Способ получения 6

трет-бутил(2-фтор-4-метоксифенокси)дифенилсилан



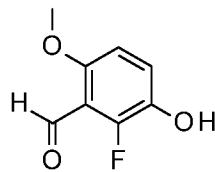
20

К раствору 2-фтор-4-метоксифенола (25 г, 180 ммоль) в ДМФА (350 мл, 0,5 М) добавляли имидазол (18 г, 260 ммоль) и трет-бутилхлордифенилсилан (55 мл, 200 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Смесь

разбавляли этилацетатом. Органический раствор промывают водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали нормально-фазовой очисткой, элюируя смесью гексан : этилацетат, 5 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (67 г, выход 93%). ^1H ЯМР (399,8 МГц, d_6 -ДМСО) δ 7,67–7,65 (м, 4H), 7,51–7,44 (м, 6H), 6,82 (дд, $J=2,9, 12,7$ Гц, 1H), 6,59 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,47 (ддд, $J=9,0, 3,0, 1,4$ Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 1,06 (с, 9H).

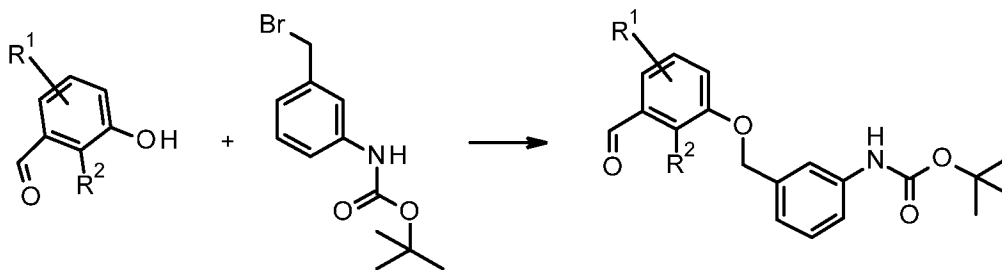
Способ получения 7

2-фтор-3-гидрокси-6-метоксибензальдегид



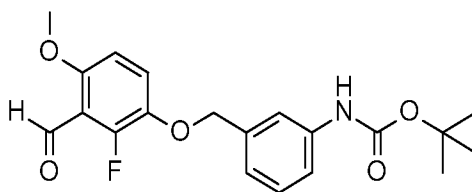
Трет-бутил(2-фтор-4-метоксифенокси)дифенилсилан (56 г, 150 ммоль, препарат 6) растворяли в 50 мл толуола и концентрировали в вакууме в течение 18 часов. Высушенное твердое вещество растворяли в ТГФ (500 мл) и охлаждали до $-80\text{ }^\circ\text{C}$. К охлажденному раствору быстро добавляли n -бутиллитий (1,7 М, 100 мл, 170 ммоль) с помощью канюли большого диаметра. Через 1,5 часа к раствору добавляли ДМФ (25 мл, 320 ммоль) и удаляли баню со льдом. Через 30 минут к реакционной смеси добавляли 5 н. водный раствор HCl (35 мл), затем добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М в ТГФ, 185 мл, 185 ммоль). Через 2,5 часа органический слой выпаривали, подкисляли 5 н. водным раствором HCl и распределяли между этилацетатом и водой (500 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали нормально-фазовой очисткой, элюируя смесью гексан : этилацетат, 1 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (22 г, выход 88%). МС m/z 170,8 (M+H).

Схема 1



Способ получения 8

трет-Бутил(3-((2-фтор-3-формил-4-метоксифенокси)метил)фенил)карбамат



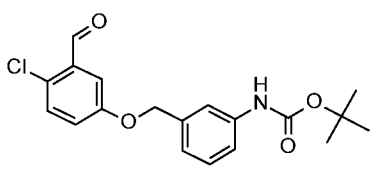
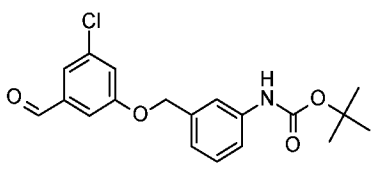
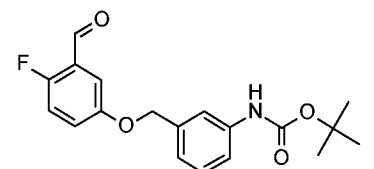
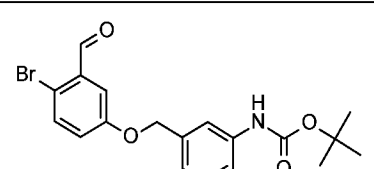
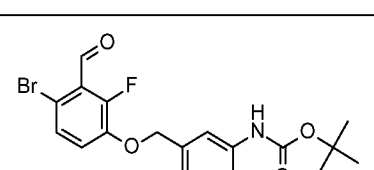
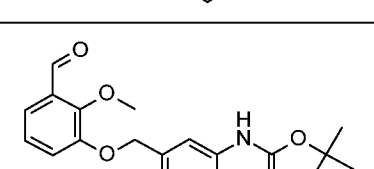
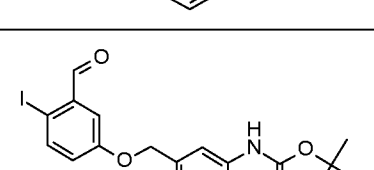
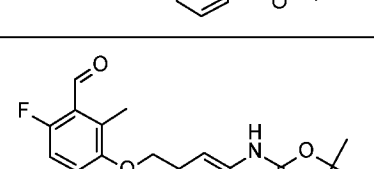
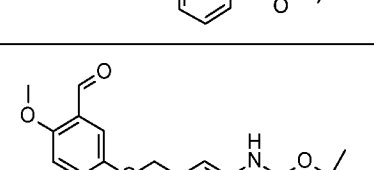
2-Фтор-3-гидрокси-6-метоксибензальдегид (2,5 г, 15 ммоль) и трет-бутил-N-[3-
 5 (бромметил)фенил]карбамат (5,1 г, 18 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл). К
 суспензии добавляли карбонат калия (2,9 г, 29 ммоль) и реакционную смесь
 перемешивали при комнатной температуре. Через 1 час реакционную смесь нагревали до
 40 °С. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали, фильтровали и растворитель выпаривали.
 Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой очисткой, элюируя смесью
 10 гексан : EtOAc, 7:3, с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г, выход 57%).
 MS m/z 374,4 (M-H).

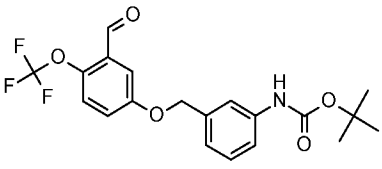
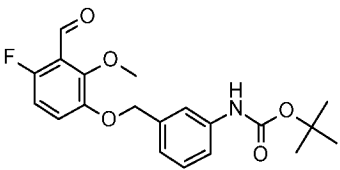
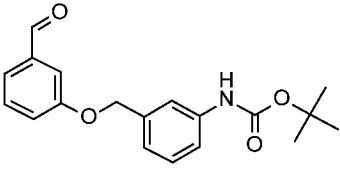
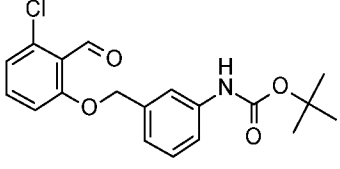
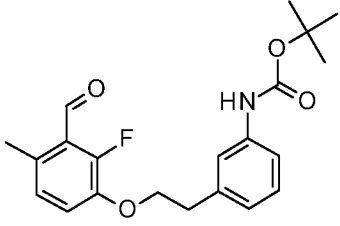
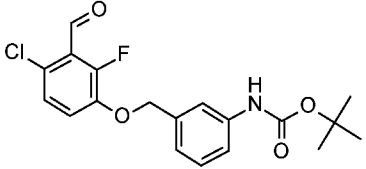
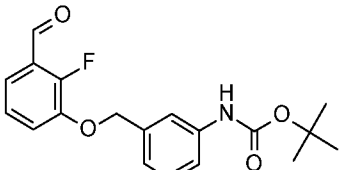
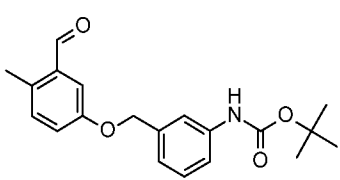
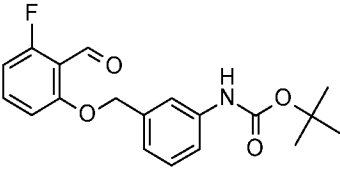
Следующие соединения в таблице 2 были получены способом, по существу
 аналогичным процедуре, описанной в способе получения 8.

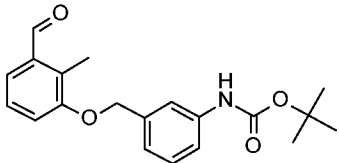
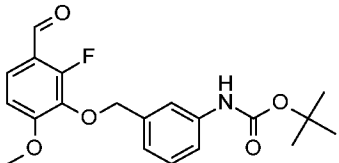
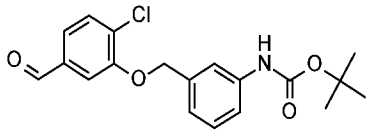
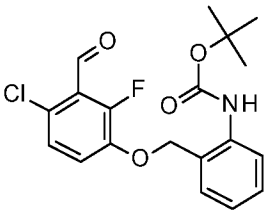
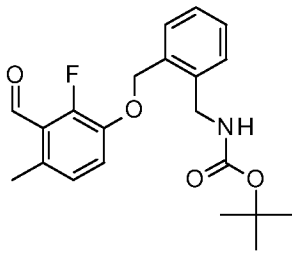
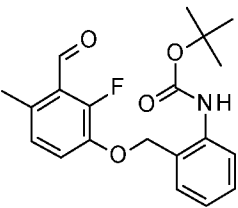
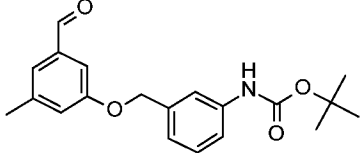
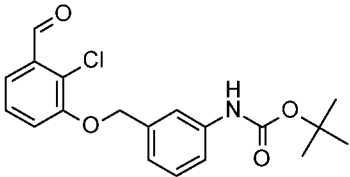
15

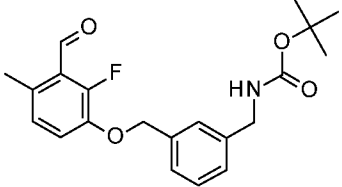
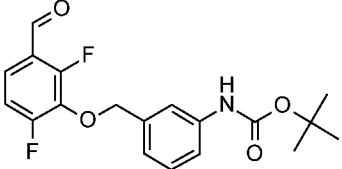
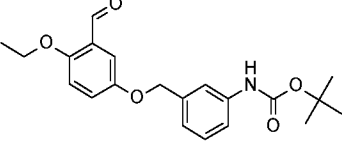
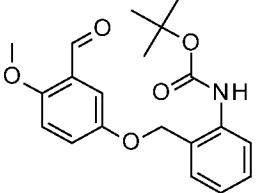
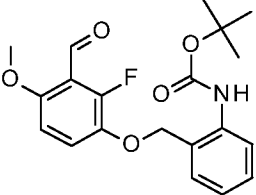
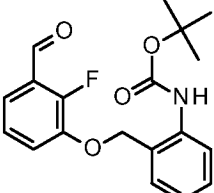
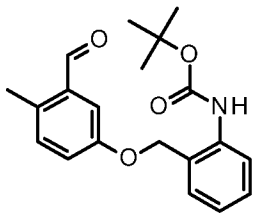
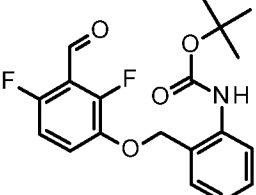
Таблица 2: Способ получения 9–50

№ способа получения	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Исходный фенол
9		326,0	2-гидроксибензальдегид
10		379,0	2-хлор-6-фтор-3- гидроксибензальдегид
11		344,0	3-фтор-5- гидроксибензальдегид

12		360,0	2-хлор-5- гидроксибензальдегид
13		360,0	3-хлор-5- гидроксибензальдегид
14		344,0	2-фтор-5- гидроксибензальдегид
15		404,0	2-бром-5- гидроксибензальдегид
16		422,0 (М-Н)	6-бром-2-фтор-3- гидроксибензальдегид
17		356,4 (М-Н)	3-гидрокси-2- метоксибензальдегид
18		451,4 (М-Н)	5-гидрокси-2-иодбензальдегид
19		359,2	6-фтор-3-гидрокси-2- метилбензальдегид
20		356,0 (М-Н)	5-гидрокси-2- метоксибензальдегид

21		410,6 (M-H)	5-гидрокси-2-(трифторметокси)бензальдегид
22		374,5 (M-H)	6-фтор-3-гидрокси-2-метоксибензальдегид
23		363,2	3-гидроксибензальдегид
24		360,0 (M-H)	2-хлор-6-гидроксибензальдегид
25		372,0 (M-H)	2-фтор-3-гидрокси-6-метилбензальдегид
26		378,0 (M-H)	6-хлор-2-фтор-3-гидроксибензальдегид
27		246,0 (M+H- Voc)	2-фтор-3-гидроксибензальдегид
28		340,0 (M-H)	5-гидрокси-2-метилбензальдегид
29		344,0 (M-H)	2-фтор-6-гидроксибензальдегид

30		340,2 (M-H)	3-гидрокси-2-метилбензальдегид
31		374,2 (M-H)	2-фтор-3-гидрокси-4-метоксибензальдегид
32		360,0 (M-H)	4-хлор-3-гидроксибензальдегид
33		402,2 (M+Na)	6-хлор-2-фтор-3-гидроксибензальдегид
34		396,2 (M+Na)	2-фтор-3-гидрокси-6-метилбензальдегид
35		382,2 (M+Na)	2-фтор-3-гидрокси-6-метилбензальдегид
36		382,2 (M+Na)	3-гидрокси-5-метилбензальдегид
37		379,2 (M+NH ₄)	2-хлор-3-гидроксибензальдегид

38		396,2 (M+Na)	2-фтор-3-гидрокси-6-метилбензальдегид
39		396,2 (M+Na)	2,4-дифтор-3-гидроксибензальдегид
40		370,4 (M-H)	2-этокси-5-гидроксибензальдегид
41		356,4 (M-H)	5-гидрокси-2-метоксибензальдегид
42		374,4 (M-H)	2-фтор-3-гидрокси-6-метоксибензальдегид
43		344,2 (M-H)	2-фтор-3-гидроксибензальдегид
44		340,2 (M-H)	5-гидрокси-2-метилбензальдегид
45		362,0 (M+NH ₄)	2,6-дифтор-3-гидроксибензальдегид

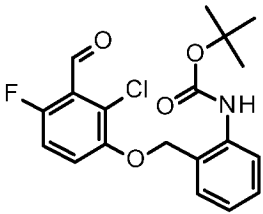
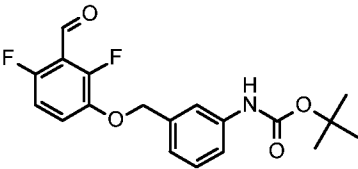
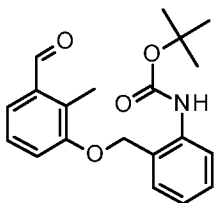
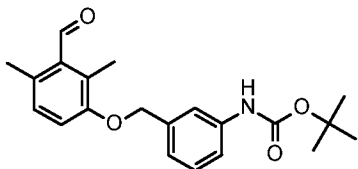
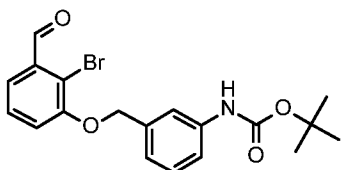
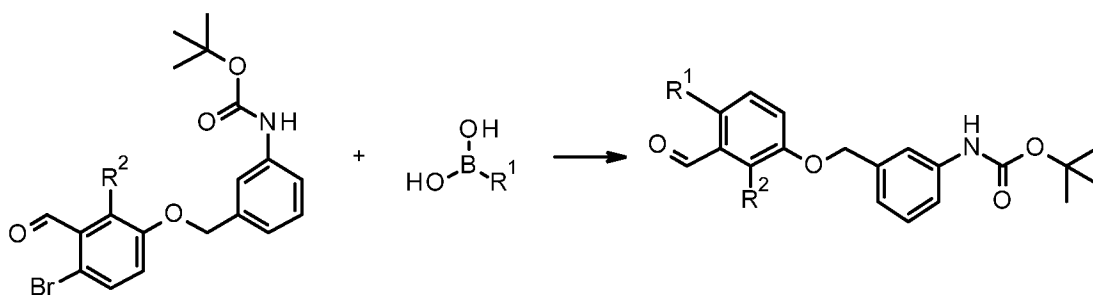
46		378,0 (M-H)	2-хлор-6-фтор-3- гидроксибензальдегид
47		362,2 (M-H)	2,6-дифтор-3- гидроксибензальдегид
48		340,3 (M-H)	3-гидрокси-2- метилбензальдегид
49		372,8 (M+NH ₄)	3-гидрокси-2,6- диметилбензальдегид
50		406,6	2-бром-3- гидроксибензальдегид

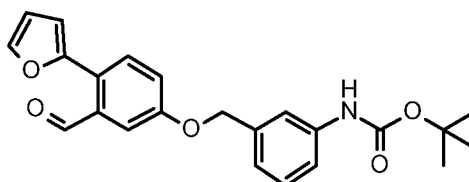
Схема 2



5

Способ получения 51

трет-Бутил(3-((3-формил-4-(фуран-2-ил)фенокси)метил)фенил)карбамат



В пробирке для микроволновой обработки в ДМФА растворяли (2 мл, 26 ммоль) трет-бутил-(3-((4-бром-3-формилфенокси)метил)фенил)карбамат (0,73 г, 1,8 ммоль), 2-фурилбороновую кислоту (0,30 г, 2,7 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,10 г, 0,09 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,6 мл, 1,2 ммоль). Пробирку промывали N₂ и закрывали крышкой. Реакционную смесь нагревали микроволновым методом при 140 °С в течение 45 минут. Реакционную смесь охлаждали, выливали на воду со льдом, экстрагировали EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,70 г, выход 98%). МС m/z 392,2 (M-H).

10

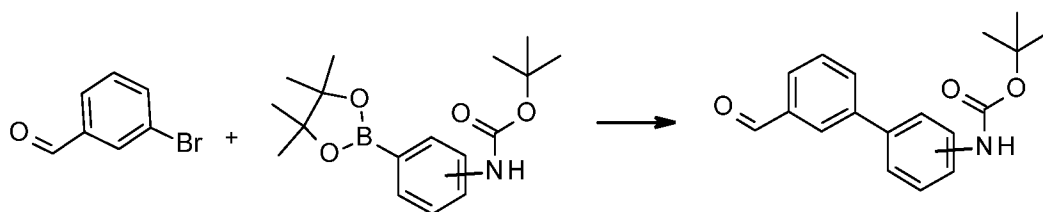
Следующие соединения в таблице 3 были получены способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 51.

Таблица 3. Способ получения 52-55

№ способа получения	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Борная кислота
52		392,2	фуран-3-илбороновая кислота
53		408,4 (M-H)	тиофен-2-илбороновая кислота
54		420,6 (M-H)	фенилборная кислота
55		402,2 (M-H)	фенилборная кислота

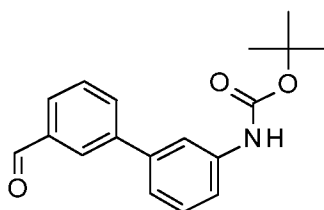
15

Схема 3



Способ получения 56

трет-бутил(3'-формил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат



5

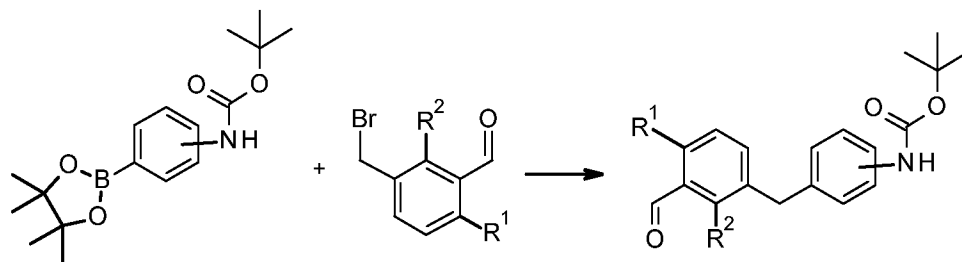
3-Бромбензальдегид (1,5 г, 8,1 ммоль), трет-бутил(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамат (2,1 г, 6,4 ммоль) и карбонат калия (3,3 г, 24 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (11 мл) и воде (3 мл) в реакционной пробирке на 40 мл. Полученную гомогенную смесь трижды перемешивали и дегазировали. Добавляли 1,1'-
 10 бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II)дихлорметановый комплекс (530 мг, 0,81 ммоль), смесь дегазировали, закрывали крышкой и нагревали до 90 °С в течение 2,25 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через диатомовую землю и растворитель выпаривали. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой
 15 хроматографией, элюируя смесью гексан : EtOAc, 7 : 3, с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, выход 63%). МС m/z 315,4 (M+18).

Следующее соединение в таблице 4 было получено способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 56.

20 Таблица 4: Способ получения 57

№ способа получения	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Борная кислота
57		296,2 (M-H)	трет-бутил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамат

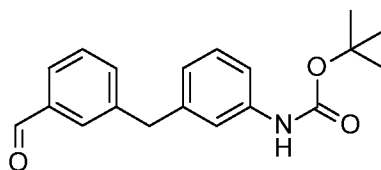
Схема 4



5

Способ получения 58

трет-бутил(3-(3-формилбензил)фенил)карбамат



3-(Бромметил)бензальдегид (320 мг, 1,5 ммоль), трет-бутил(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамат (300 мг, 0,94 ммоль) и карбонат калия (410 мг, 3,0 ммоль) растворяли в толуоле (9 мл) и воде (1 мл) в сосуде. Реакцию продували аргоном. Добавляли 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II)дихлорметановый комплекс (80 мг, 0,10 ммоль), сосуд закрывали крышкой и нагревали до 100 °С в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через диатомовую землю и растворитель выпаривали. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью гептан : EtOAc, 7 : 3, с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 54%). МС m/z 329,4 (M+18).

Следующие соединения в таблице 5 были получены способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 58.

Таблица 5: Способ получения 59–60

№ способа получения	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Борная кислота/эфир
59		329,4 (M+NH ₄)	трет-бутил(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамат

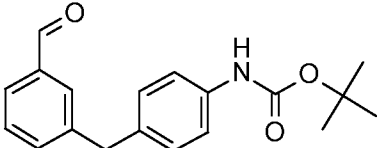
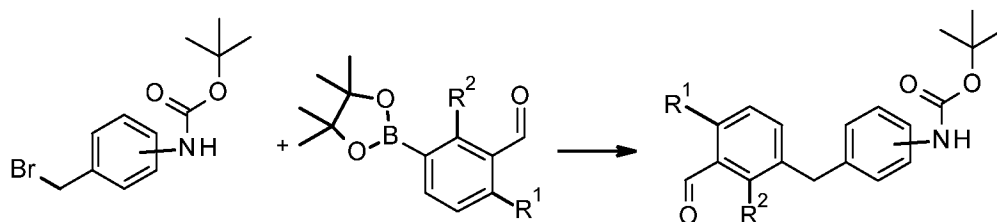
60		329,4 (M+NH ₄)	трет-бутил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамат
----	---	-------------------------------	--

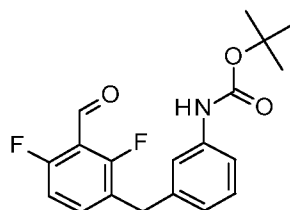
Схема 5



5

Способ получения 61

2,6-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид



трет-Бутил-3-(бромметил)фенилкарбамат (1,5 г, 5,0 ммоль), 2,6-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (1,5 г, 5,6 ммоль) и карбонат калия (2,1 г, 3,0 ммоль) помещали в реакционный сосуд с водой (1 мл) и толуолом (9 мл). Реакционную смесь барботировали N₂, добавляли дихлорметановый комплекс 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцендихлорпалладия(II) (310 мг, 0,37 ммоль), сосуд закрывали крышкой и нагревали при 100 °С в течение 10 минут. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и фильтрат выпаривали. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью гептан : EtOAc, 1 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (1,38 г, 3,85 ммоль, выход 77%). МС m/z 365,2 (M+NH₄).

Следующие соединения в таблице 6 получали способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 61.

Таблица 6: Способ получения 62–66

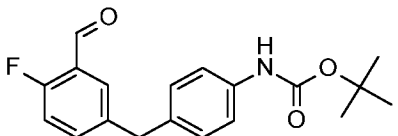
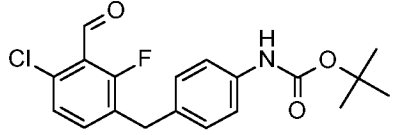
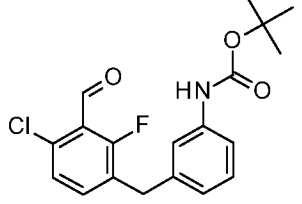
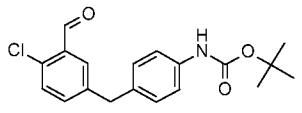
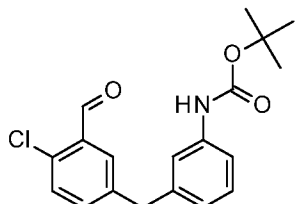
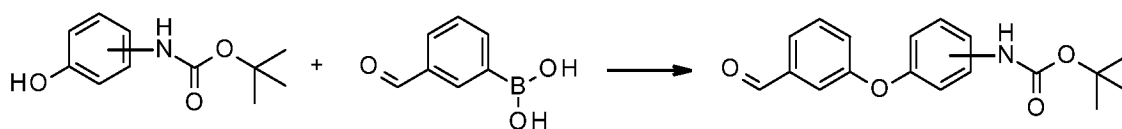
№ способа получения	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Борная кислота/эфир
62		Без иона	2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид
63		381,0 (M+NH ₄)	(4-хлор-2-фтор-3-формилфенил)бороновая кислота
64		381,2 (M+NH ₄)	(4-хлор-2-фтор-3-формилфенил)бороновая кислота
65		363,2 (M+NH ₄)	(4-хлор-3-формилфенил)бороновая кислота
66		363,2 (M+H)	(4-хлор-3-формилфенил)бороновая кислота

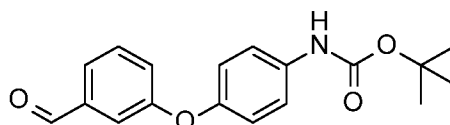
Схема 6



5

Способ получения 67

трет-бутил(4-(3-формилфенокси)фенил)карбамат



(3-Формилфенил)бороновую кислоту (610 мг, 4,1 ммоль), трет-бутил(4-

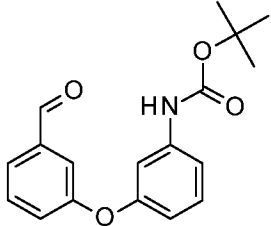
10 гидроксифенил)карбамат (420 мг, 2,0 ммоль), ацетат меди(II) (370 мг, 2,0 ммоль),

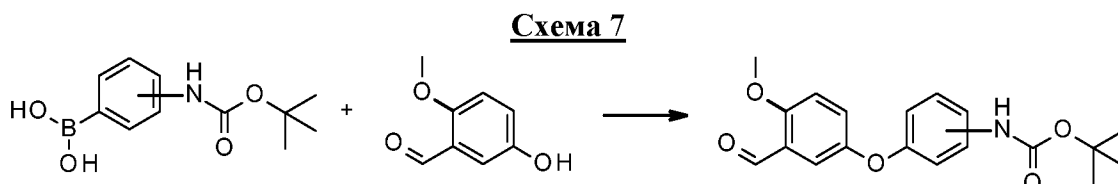
триэтиламин (1,4 мл, 10 ммоль) и молекулярные сита типа 4 Å (500 мг) добавляли в ДХМ (15 мл) в сосуде. Реакцию инкубировали при комнатной температуре в течение 10 часов. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и растворитель выпаривали. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью
 5 гексан : EtOAc, 7 : 3, с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 29%). МС m/z 312,2 (M-H).

Следующие соединения в таблице 7 получали способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 67.

10

Таблица 7: Способ получения 68

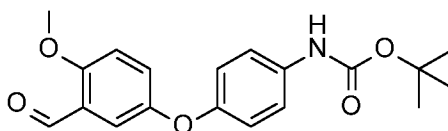
№ способа получения	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Фенол
68		312,2 (M-H)	трет-бутил(3-гидроксифенил)карбамат



15

Способ получения 69

трет-бутил(4-(3-формилфенокси)фенил)карбамат



В колбу добавляли 5-гидрокси-2-метоксибензальдегид (1,00 г, 6,57 ммоль), [4-
 20 (трет-бутоксикарбониламино)фенил]бороновую кислоту (3,12 г, 13,2 ммоль), ацетат меди(II) (1,19 г, 6,57 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (1,0 г). Затем добавляли ДХМ (60 мл) и триэтиламин (4,6 мл, 33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли еще [4-(трет-
 бутоксикарбониламино)фенил]бороновую кислоту (1,1 г, 4,6 ммоль) и ацетат меди (II)

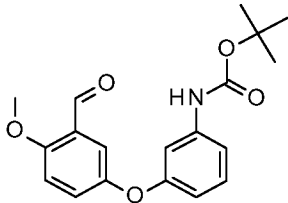
(400 мг, 2,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение трех дней. Реакционную смесь фильтровали и растворитель выпаривали.

Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью гептан : EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 18%).

5 MS m/z 361,0 (M+NH₄).

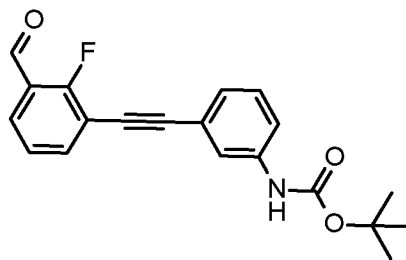
Следующие соединения в таблице 8 получали способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 69.

10 Таблица 8: Способ получения 70

№ способа получения	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Борная кислота
70		361,0 (M+NH ₄)	[3-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]бороновая кислота

Способ получения 71

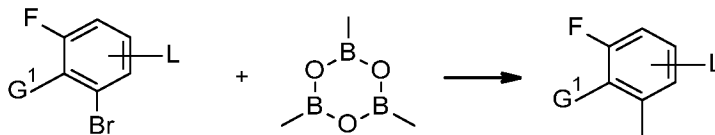
трет-Бутил(3-((2-фтор-3-формилфенил)этинил)фенил)карбамат



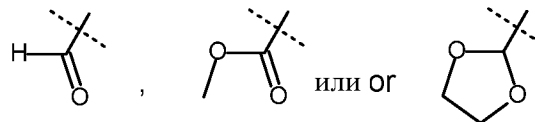
15 3-Этинил-2-фторбензальдегид (0,25 г, 1,7 ммоль) смешивали с трет-бутил-N-(3-иодфенил)карбаматом (0,55 г, 1,7 ммоль), дихлоридом бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,025 г, 0,036 ммоль) и иодид меди(I) (0,01 г, 0,05 ммоль) в триэтилаmine (10 мл, 72 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через диатомовую

20 землю. Фильтрат промывали 1 М водным раствором HCl, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,57 г, выход 100%). MS m/z 338,2 (M-H).

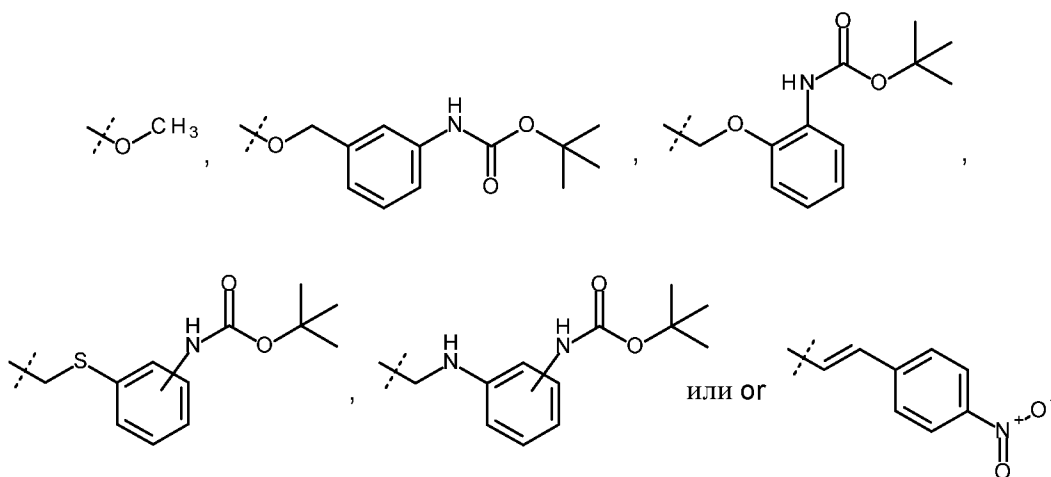
Схема 8



Где G¹ представляет собой

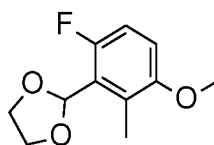


5 Где L представляет собой



Способ получения 72

2-(6-фтор-3-метокси-2-метилфенил)-1,3-диоксолан



10

В сосуд для микроволновой обработки добавляли 2-(2-бром-6-фтор-3-метоксифенил)-1,3-диоксолан (970 мг, 3,5 ммоль), триметилбороксин (50% мас.) в ТГФ (600 мкл, 4,3 ммоль) и карбонат цезия (2,3 г, 7,1 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл, 140 ммоль) и воде (2 мл, 110 ммоль). Дегазировали раствор N₂ в течение 2 мин. Добавляли [1,1'-

15

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (130 мг, 0,17 ммоль) и раствор дегазировали с помощью N₂ в течение 2 мин. Сосуд закрывали крышкой и обрабатывали микроволновым методом при 110 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали через бумагу и упаривали на роторном испарителе с получением

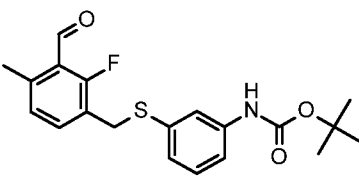
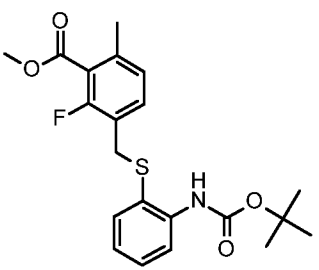
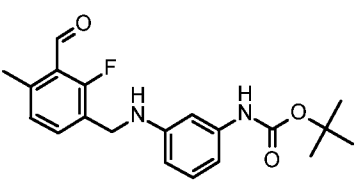
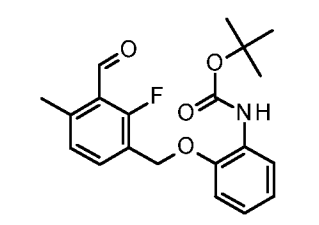
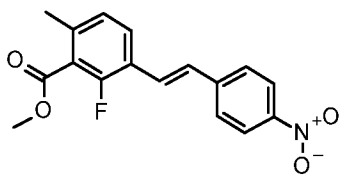
20

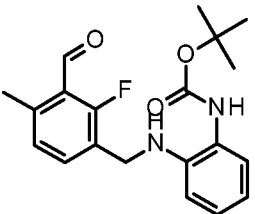
неочищенного масла. Неочищенное масло очищали нормально-фазовой хроматографией,

элюируя смесью гексан : МТБЭ, 7 : 3, с получением указанного в заголовке соединения (0,61 г, выход 82%). МС m/z 212,8 (M+H).

5 Следующие соединения в таблице 9 получали способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 72.

Таблица 9: Способ получения 73–78

№ способа получения	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Бромид
73		Без иона*	трет-бутил(3-((4-бром-2-фтор-3-формилбензил)тио)фенил)карбамат
74		305,9 (M-Вос+H)	метил-6-бром-3-(((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)тио)метил)-2-фторбензоат
75		359,0	трет-бутил(3-((4-бром-2-фтор-3-формилбензил)амино)фенил)карбамат
76		Без ионов*	трет-бутил(2-((4-бром-2-фтор-3-формилбензил)окси)фенил)карбамат
77		315,9	метил(E)-6-бром-2-фтор-3-(4-нитростирил)бензоат

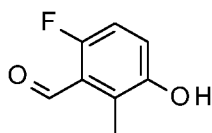
78		359,0	трет-бутил(2-((4-бром-2-фтор-3-формилбензил)амино)фенил)карбамат
----	---	-------	--

*¹H ЯМР (400,14 МГц, ДМСО): δ 10,40 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 7,55–7,50 (м, 2H), 7,26 (д, J= 8,3 Гц, 1H), 7,19 (т, J= 7,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J= 7,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J= 7,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 1,46 (с, 10H)

**¹H ЯМР (400,21 МГц, ДМСО): δ 10,45 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,78 (т, J= 7,8 Гц, 1H), 7,65–7,61 (м, 1H), 7,22–7,20 (м, 1H), 7,14–7,12 (м, 1H), 7,07–7,02 (м, 1H), 6,95–6,91 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,43 (с, 9H)

Способ получения 79

6-фтор-3-гидрокси-2-метилбензальдегид



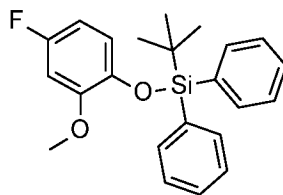
10

Трибромид бора в ДХМ (14 мл, 14 ммоль, 1 моль/л) добавляли в течение 2 мин к раствору 2-(6-фтор-3-метокси-2-метилфенил)-1,3-диоксолана (600 мг, 2,8 ммоль) в ДХМ (14 мл, 220 ммоль), охлажденном до 0 °С. После добавления баню удаляли. Через 30 мин реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали 2 М водным раствором NaOH, а затем промывали 5 М водным раствором HCl. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали через бумагу и упаривали на роторном испарителе с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью гексан : EtOAc, 7 : 3, с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 30%). МС m/z 153,0 (М-Н).

20

Способ получения 80

трет-бутил(4-фтор-2-метоксифенокси)дифенилсилан



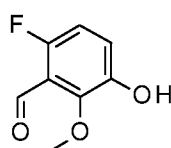
25

К раствору 4-фтор-2-метоксифенола (2,3 г, 16 ммоль) в ДХМ (35 мл) добавляли имидазол (2,8 г, 41 ммоль) и трет-бутилхлордифенилсилан (6 мл, 23 ммоль). Через

1,75 часа растворитель выпаривали, а остаток распределяли между 200 мл 10% EtOAc в гексане и 100 мл воды. Органические слои промывали один раз солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью гексан : EtOAc, 9 : 1, с получением
5 указанного в заголовке соединения (6,7 г, количественный выход). ¹H ЯМР (399,8 МГц, д₆-DMCO) δ 7,64 (дд, J= 1,5, 7,9 Гц, 4H), 7,48–7,43 (м, 6H), 6,82 (дд, J= 2,9, 10,5 Гц, 1H), 6,60 (дд, J= 5,9, 8,8 Гц, 1H), 6,48 (тд, J= 8,5, 3,0 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 1,05 (с, 9H)

Способ получения 81

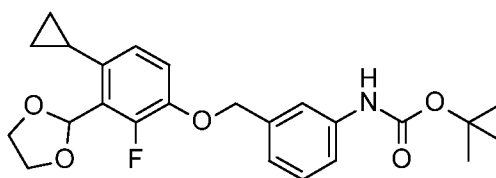
10 6-фтор-3-гидрокси-2-метоксибензальдегид



Трет-бутил(4-фтор-2-метоксифенокси)дифенилсилан (3,2 г, 8,5 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и охлаждали до -78 °С. н-Бутиллитий (7 мл, 11 ммоль, 1,6 М) добавляли в течение 3 минут. Через 1,5 часа добавляли ДМФА (2 мл) при -78 °С. Через 1
15 час добавили около 4 мл 10% водного раствора NH₄Cl и нагревали до комнатной температуры в течение 1,5 часов. Выпаривали растворитель с получением неочищенного остатка, затем подкисляли 1 М водным раствором HCl и распределяли между водой и 300 мл EtOAc. Органический слой промывают водой, солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой
20 хроматографией, элюируя смесью гексан : EtOAc, 3 : 2, с получением указанного в заголовке соединения (0,79 г, выход 55%). MS m/z 171,0 (M+H).

Способ получения 82

25 трет-Бутил(3-((4-циклопропил-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-фторфенокси)метил)фенил)карбамат



трет-Бутил-(3-((4-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-фторфенокси)метил)фенил)карбамат (200 мг, 0,43 ммоль), циклопропилбороновая кислота (0,21 г, 2,4 ммоль) и трехосновный фосфат калия (0,28 г, 1,3 ммоль) помещали в сосуд на
30 25 мл, продутый N₂. Добавляли толуол (3 мл) и воду (0,75 мл). Реакционную смесь

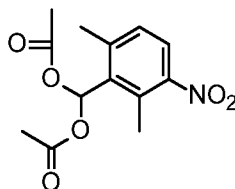
дегазировали N_2 в течение 5 мин, а затем одной порцией добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,10 г, 0,09 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $100^\circ C$ в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли EtOAc и воду; фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали EtOAc.

5 Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью гексан : EtOAc, 1 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 94%). МС m/z 428,4 (M-H).

10

Способ получения 83

(2,6-диметил-3-нитрофенил)метиленацетат

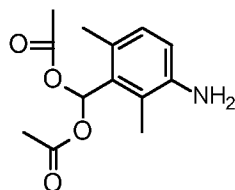


2,6-Диметил-3-нитробензальдегид (1,9 г, 10 ммоль) растворяли в ДХМ (23 мл),
15 затем добавляли уксусный ангидрид (1,3 мл, 14 ммоль) и трифторметансульфонат меди(II) (41 мг, 0,11 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой отделяют, промывают водой, солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали
20 нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью гексан : EtOAc, 3 : 2, с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, выход 81%). 1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-д6): 7,96 (с, 1H), 7,80 (д, J= 8,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,53 (с, 2H), 2,12 (с, 6H).

25

Способ получения 84

(3-Амино-2,6-диметилфенил)метиленацетат



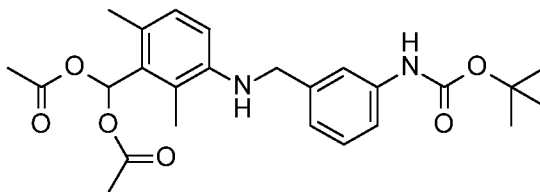
В шейкер Парра на 500 мл добавляли сульфидированную платину на угле (5 мас. %)
30 (1,0 г, 5,2 ммоль) и дегазировали N_2 . Добавляли 25 мл EtOAc, затем добавляли (2,6-диметил-3-нитрофенил)метиленацетат (2,7 г, 9,6 ммоль) в 25 мл EtOAc в бутылку.

Бутыль закрывали, продували N₂, продували H₂ и повышали давление H₂ до 60 фунтов на кв. дюйм в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, количественный выход). МС m/z 251,8 (M+H).

5

Способ получения 85

(3-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил)амино)-2,6-диметилфенил)метилендиацетат

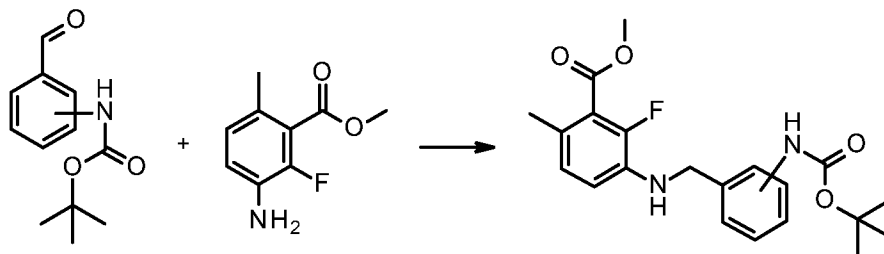


10

Смесь (3-амино-2,6-диметилфенил)метилендиацетата (276 мг, 1,10 ммоль) и карбоната калия (435 мг, 3,15 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К суспензии добавляли трет-бутил-N-[3-(бромметил)фенил]карбамат (300 мг, 1,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 15 50 °С в течение 1 часа. После охлаждения реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Разделяли фазы. Органическую фазу переносили в круглодонную колбу и растворитель выпаривали в вакууме. Остаточный ДМФА выпаривали (азеотропно) с ксилолом, получая остаток в виде прозрачной пасты. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой очисткой, элюируя смесью гексан : EtOAc, 1 : 1, с 20 получением указанного в заголовке соединения (363 мг, выход 76%). МС m/z 457,2 (M+H).

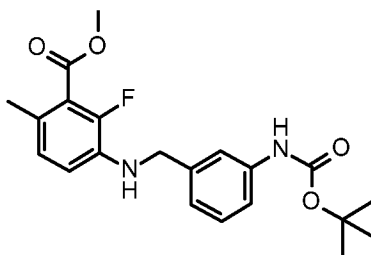
25

Схема 9



Способ получения 86

Метил-3-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил)амино)-2-фтор-6-метилбензоат



трет-Бутил(3-формилфенил)карбамат (1,2 г, 5,2 ммоль), метил-3-амино-2-фтор-6-метилбензоат (950 мг, 4,8 ммоль) и уксусную кислоту (0,55 мл, 9,6 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и охлаждали до 0 °С. В раствор медленно добавляли цианоборгидрид натрия (0,61 г, 9,5 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N₂. Реакцию гасили добавлением воды (10 мл). Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью пет. эфир : EtOAc, 3 : 2, с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, выход 75%). МС m/z 389,0 (M+H).

Следующее соединение в таблице 10 было получено способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 86.

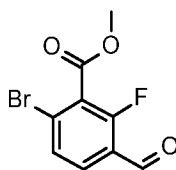
15

Таблица 10: Способ получения 87

№ способа получения	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Исходный материал формил
87		389,0	трет-бутил(2-формилфенил)карбамат

Способ получения 88

Метил 6-бром-2-фтор-3-формилбензоат

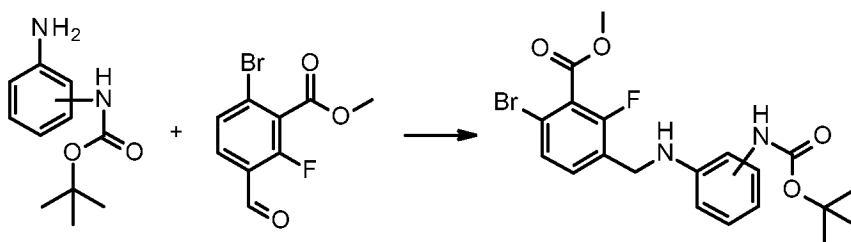


20

N-бромсукцинимид (5,8 г, 31 ммоль) добавляли к раствору метил-6-бром-2-фтор-3-метилбензоата (3,9 г, 14 ммоль) в четыреххлористом углероде (36 мл), а затем добавляли

2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (0,24 г, 1,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение ночи. Смесь разбавляли ДХМ, промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток растворяли в ACN и очищали препаративной ВЭЖХ C18 (35–60% вода [0,225% FA]-ACN). Элюент концентрировали с получением метил-6-бром-3-(дибромметил)-2-фторбензоата (1,9 г, 4,6 ммоль). Материал растворяли в этаноле (15 мл). Добавляли смесь нитрата серебра (2,0 г, 12 ммоль) в воде (10 мл) и реакционную смесь нагревали при 75 °С в течение 6 ч в атмосфере N₂. Реакционную массу фильтровали и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью 8% EtOAc : петролейный эфир, с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, выход 91%).

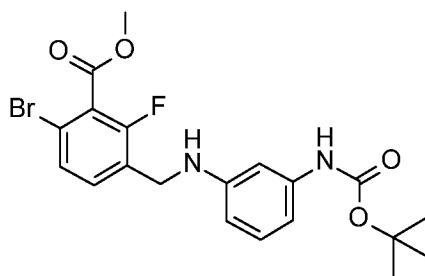
Схема 10



15

Способ получения 89

Метил-6-бром-3-(((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)амино)метил)-2-фторбензоат

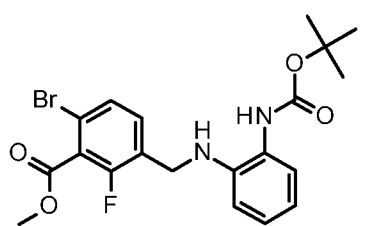


Метил 6-бром-2-фтор-3-формилбензоат (1,0 г, 3,7 ммоль), трет-бутил-N-(3-аминофенил)карбамат (870 мг, 4,1 ммоль) и уксусную кислоту (0,43 мл, 7,5 ммоль) растворяют в метаноле (9 мл) и охлаждают до 0 °С. В раствор медленно добавляли цианоборгидрид натрия (480 мг, 7,5 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N₂. Реакцию гасили добавлением воды (30 мл). Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью

петролейный эфир : EtOAc, 7 : 3, с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, выход 89%). МС m/z 454,9 (M+H).

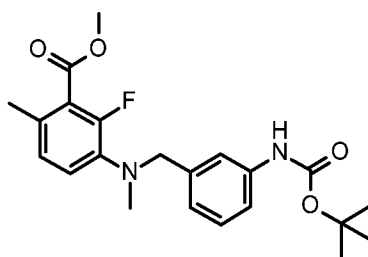
Следующее соединение в таблице 11 было получено способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 89.

Таблица 11: Способ получения 90

№ способа получения	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Исходный материал формил
90		454,9	метил-6-бром-2-фтор-3-формилбензоат

Способ получения 91

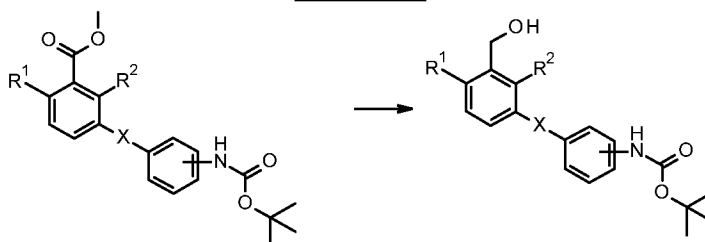
10 Метил-3-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил)(метил)амино)-2-фтор-6-метилбензоат



К раствору метил-3-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил)амино)-2-фтор-6-метилбензоата (1,7 г, 3,3 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли цианборгидрид натрия (420 мг, 6,5 ммоль) и уксусную кислоту (0,5 мл, 9 ммоль). Затем добавляли формальдегид в воде (730 мкл, 9,8 ммоль, 37% мас.) при 25 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N₂. Неочищенную смесь очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью пет. эфир : EtOAc, 4 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, выход 92%). МС m/z 403,0 (M+H).

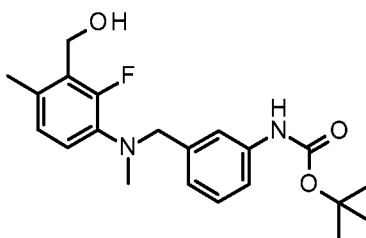
20

Схема 11



Способ получения 92

трет-Бутил-(3-(((2-фтор-3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)(метил)амино)метил)фенил)карбамат



5 К раствору метил-3-(((3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил)(метил)амино)-2-фтор-6-метилбензоата (1,2 г, 2,8 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIBAL-H в толуоле (7 мл, 7,0 ммоль, 1,0 моль/л) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 3 часов. Раствор снова охлаждали до 0 °С и добавляли

10 насыщенный водный раствор сегнетовой соли и ДХМ с последующей экстракцией ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, пропускали через пробку из силикагеля и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир : EtOAc, 1 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (640 мг, выход 57%). МС

15 m/z 375,0 (M+H).

Следующие соединения в таблице 12 получали способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 92.

20 Таблица 12: Способ получения 93–98

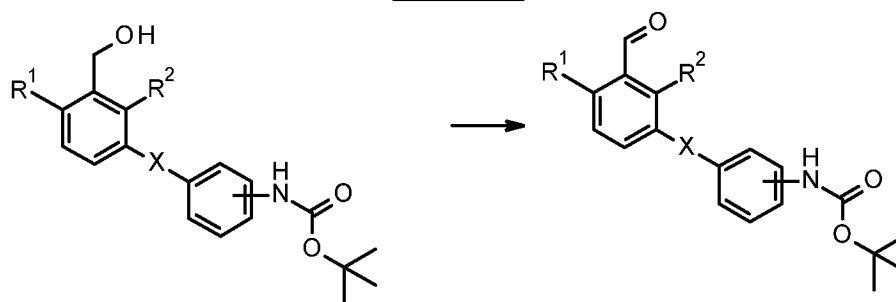
№ способа получения	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Эфир SM
93		278,0 (M-Вос+H)	метил-3-(((2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)тио)метил)-2-фтор-6-метилбензоат
94		426,9	метил-6-бром-3-(((3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)амино)метил)-2-фторбензоат

95		361,0	метил-3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил)амино)-2-фтор-6-метилбензоат
96		361,2	метил-3-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил)амино)-2-фтор-6-метилбензоат
97		Без иона*	метил-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенэтил)-2-фтор-6-метилбензоат
98		426,9	метил 6-бром-3-(((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)амино)метил)-2-фторбензоат

*¹H ЯМР (400,14 МГц, ДМСО): d 9,23 (с, 1H), 7,35-7,31 (м, 2H), 7,09-7,02 (м, 3H), 6,89 (д, J= 7,8 Гц, 1H), 4,92 (т, J= 5,3 Гц, 1H), 4,49 -4,48 (м, 2H), 4,03 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 2,79-2,72 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

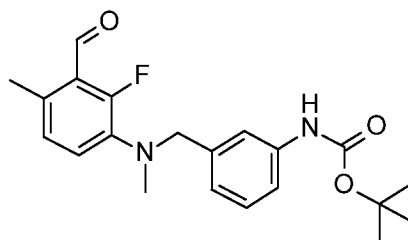
5

Схема 12



Способ получения 99

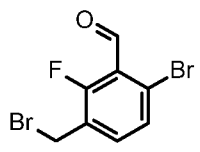
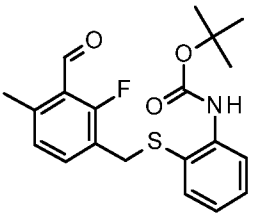
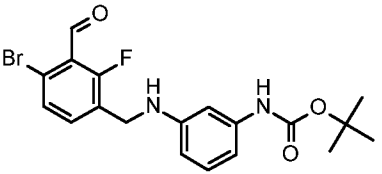
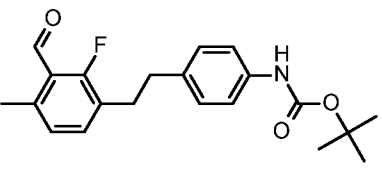
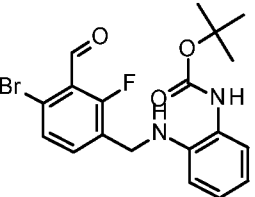
трет-Бутил(3-(((2-фтор-3-формил-4-метилфенил)(метил)амино)метил)фенил)карбамат



К раствору трет-бутил-(3-(((2-фтор-3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)(метил)амино)метил)фенил)карбамата (590 мг, 1,5 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли 2-иодоксибензойную кислоту (630 мг, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 6 часов. Твердые вещества отфильтровывали и 5 фильтрат концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир : EtOAc, 7 : 3, с получением указанного в заголовке соединения (580 мг, выход 94%). МС m/z 373,0 (M+H).

Следующие соединения в таблице 13 получали способом, по существу 10 аналогичным процедуре, описанной в способе получения 99.

Таблица 13: Способ получения 100–104

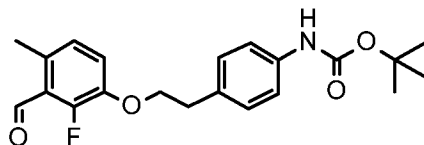
№ способа получения	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	исходный материал спирт
100		Без иона*	(6-бром-3-(бромметил)-2-фторфенил)метанол
101		275,9 (M-Вос+H)	трет-бутил(2-((2-фтор-3-(гидроксиметил)-4-метилбензил)тио)фенил)карбамат
102		424,9	трет-бутил(3-((4-бром-2-фтор-3-(гидроксиметил)бензил)амино)фенил)карбамат
103		Без ионов**	трет-бутил(4-(2-фтор-3-(гидроксиметил)-4-метилфенэтил)фенил)карбамат
104		425,0	трет-бутил(2-((4-бром-2-фтор-3-(гидроксиметил)бензил)амино)фенил)карбамат

*¹H ЯМР (400,15 МГц, ДМСО): δ 10,31 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,90–7,86 (м, 1H), 7,78 (дд, J = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 4,84 (д, J = 1,0 Гц, 2H)

**¹H ЯМР (400,15 МГц, ДМСО): d 10,42 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 7,44–7,40 (м, 1H), 7,36–7,33 (м, 2H), 7,09–7,05 (м, 3H), 2,92–2,81 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Способ получения 105

5 трет-бутил(4-(2-(2-фтор-3-формил-4-метилфенокси)этил)фенил)карбамат

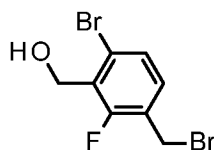


К раствору 2-фтор-3-гидрокси-6-метилбензальдегида (250 мг, 1,5 ммоль) и 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенэтил-4-метилбензолсульфоната (760 мг, 1,9 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (670 мг, 4,9 ммоль). Суспензию
10 перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли водой (40 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при
15 пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир : EtOAc, 17 : 3, с получением
указанного в заголовке соединения (510 мг, выход 85%). ¹H ЯМР (400,15 МГц, CDCl₃): d 10,47 (с, 1H), 7,24 (д, J= 8,4 Гц, 2H), 7,15 (д, J= 8,5 Гц, 2H), 6,96 (т, J= 8,4 Гц, 1H), 6,82 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 6,37–6,35 (м, 1H), 4,12 (т, J= 7,0 Гц, 2H), 3,01 (т, J= 6,9 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,45 (с, 8H).

20

Способ получения 106

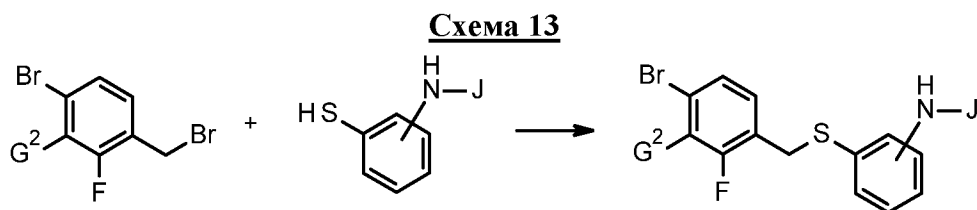
(6-бром-3-(бромметил)-2-фторфенил)метанол



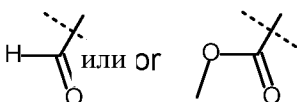
К раствору 6-бром-3-(бромметил)-2-фторбензойной кислоты (4,9 г, 11 ммоль) в
25 ТГФ (100 мл) в атмосфере азота и при охлаждении на ледяной бане добавляли комплекс боран-ТГФ в ТГФ (35 мл, 35 ммоль, 1 моль/л). Реакционной смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили добавлением MeOH (100 мл) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток распределяли между EtOAc (100 мл) и 1M HCl (30 мл) и водный слой один раз экстрагировали EtOAc (100 мл).
30 Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный остаток. Остаток очищали нормально-фазовой

хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир : EtOAc, 7 : 3, с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, выход 62%). ¹H ЯМР (400,15 МГц, ДМСО): d7,50–7,42 (м, 2H), 5,38-5,23 (м, 1H), 4,70 (д, J=0,5 Гц, 2H), 4,59 (д, J=1,5 Гц, 2H).

5



Где G² представляет собой

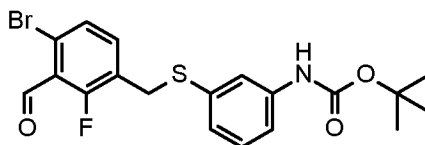


Где J представляет собой водород или Вос.

10

Способ получения 107

трет-Бутил(3-((4-бром-2-фтор-3-формилбензил)тио)фенил)карбамат

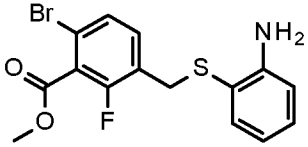


К смеси 6-бром-3-(бромметил)-2-фторбензальдегида (620 мг, 1,9 ммоль) и трет-бутил-N-(3-сульфанилфенил)карбамата (500 мг, 2,0 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (530 мкл, 3,8 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь распределяли между ДХМ (30 мл) и водой (30 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир : EtOAc, 3 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (780 мг, выход 89%). ¹H ЯМР (400,15 МГц, ДМСО): d 10,19 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J= 7,8 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 1,46 (с, 9H).

25

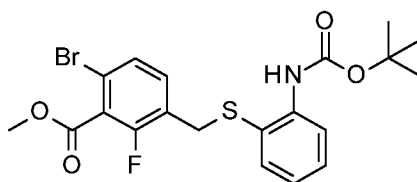
Следующее соединение в таблице 14 было получено способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 107.

Таблица 14: Способ получения 108

№ способа получения	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Исходный материал тиол
108		371,8	2-аминобензолтиол

Способ получения 109

- 5 Метил-6-бром-3-(((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)тио)метил)-2-фторбензоат



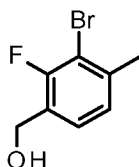
К раствору метил-3-(((2-аминофенил)тио)метил)-6-бром-2-фторбензоата (1,3 г, 3,4 ммоль) в трет-бутаноле (13 мл, 140 ммоль) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,5 мл, 15 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи в атмосфере N₂.

- 10 Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир : EtOAc, 10 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, количественный выход). МС m/z 371,8 (M-Вос+H).

15

Способ получения 110

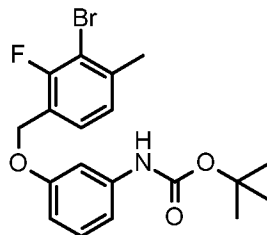
(3-бром-2-фтор-4-метилфенил)метанол



- 20 К раствору 3-бром-2-фтор-4-метилбензальдегида (2 г, 6,6 ммоль) в MeOH добавляли боргидрид натрия (620 мг, 16 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь медленно гасили 1 М водным раствором HCl (30 мл) в атмосфере N₂, доводя pH до 6. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир : EtOAc, 1 : 2, с получением указанного в заголовке соединения (820 мг, выход 51%).

Способ получения 111

трет-Бутил(3-((3-бром-2-фтор-4-метилбензил)окси)фенил)карбамат

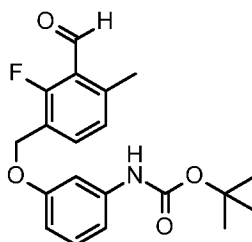


5 К раствору (3-бром-2-фтор-4-метилфенил)метанола (650 мг, 2,7 ммоль), трет-
бутил(3-гидроксифенил)карбамата (870 мг, 4,0 ммоль) и тетрабутилфосфина (1,1 г,
5,4 ммоль) в ТГФ (10 мл, 120 ммоль) добавляли N,N,N',N'-тетраметилазодикарбоксамид
(940 мг, 5,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в
течение 2 ч в атмосфере безводного N₂. Реакционную смесь распределяли между EtOAc
10 (100 мл) и водой (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым
раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с
получением неочищенного остатка. Остаток очищали нормально-фазовой
хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир : EtOAc, 9 : 1, с получением
указанного в заголовке соединения (1,2 г, выход 96%). МС m/z 355,8 (M-tBu+H).

15

Способ получения 112

трет-Бутил(3-((2-фтор-3-формил-4-метилбензил)окси)фенил)карбамат

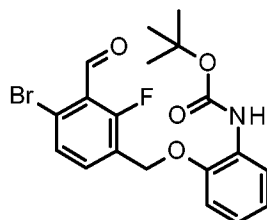


20 К раствору трет-бутил-(3-((3-бром-2-фтор-4-метилбензил)окси)фенил)карбамата
(0,82 г, 1,8 ммоль) в ТГФ (5 мл, 62 ммоль) добавляли раствор комплекса изопропилмагний
и хлорид лития в ТГФ (3,1 мл, 4,0 ммоль, 1,3 моль/л) при 0 °С и перемешивали в течение
30 мин. К смеси добавляли ДМФА (450 мкл, 5,7 ммоль) при 0 °С. Смесь нагревали до
комнатной температуры в течение 1,5 ч, а затем гасили добавлением насыщенного
25 водного раствора NH₄Cl (5 мл). Реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и
водой (30 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме с
получением неочищенного продукта. Остаток очищали нормально-фазовой

хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир : EtOAc, 95 : 5, с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 25%). МС m/z 259,9 (М-Вос+Н).

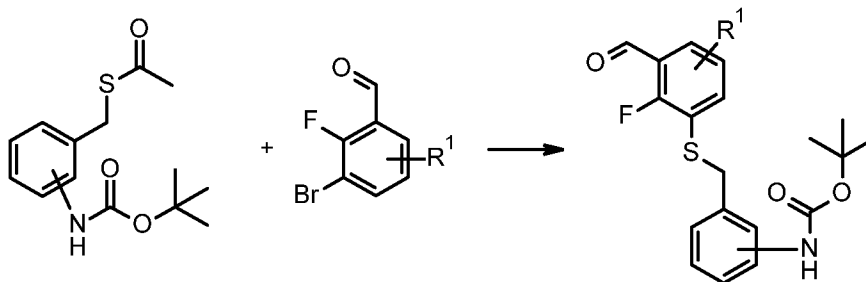
Способ получения 113

5 трет-Бутил(2-((4-бром-2-фтор-3-формилбензил)окси)фенил)карбамат



Карбонат цезия (230 мг, 0,71 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил(2-
гидроксифенил)карбамата (100 мг, 0,47 ммоль) и 6-бром-3-(бромметил)-2-
фторбензальдегида (160 мг, 0,51 ммоль) в ДМФА (3 мл). Реакционную смесь
10 перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере N₂, а затем гасили
добавлением воды. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и водой
(20 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме с получением
неочищенного продукта. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя
смесью петролейный эфир : EtOAc, 4 : 1, с получением указанного в заголовке соединения
15 (210 мг, количественный выход). ¹H ЯМР (400,21 МГц, ДМСО): δ 10,24 (с, 1H), 8,08 (с,
1H), 7,82 (т, J= 7,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J= 8,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J= 7,6 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=1,0,
8,1 Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 1H), 6,95-6,91 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 1,44 (с, 9H).

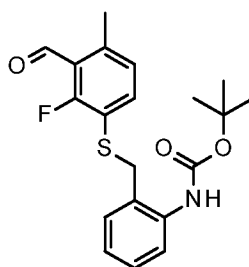
Схема 14



20

Способ получения 114

трет-Бутил(2-(((2-фтор-3-формил-4-метилфенил)тио)метил)фенил)карбамат



К раствору S-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил)этанттиоата (670 мг, 2,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли 3-бром-2-фтор-6-метилбензальдегид (550 мг, 1,8 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (220 мг, 0,44 ммоль), карбонат калия (610 мг, 4,4 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (210 мг, 0,22 ммоль). Смесь нагревали до 100 °С в течение ночи. По завершении реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир:EtOAc, 95 : 5, с получением указанного в заголовке соединения (670 мг, выход 54%). MS m/z 275,9 (M-Вос+H).

Следующие соединения в таблице 15 получали способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 114.

15

Таблица 15: Способы получения 115–116

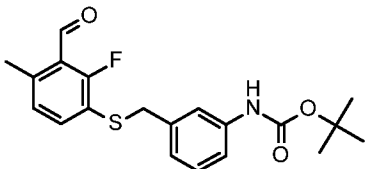
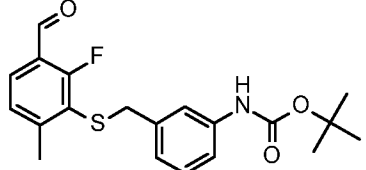
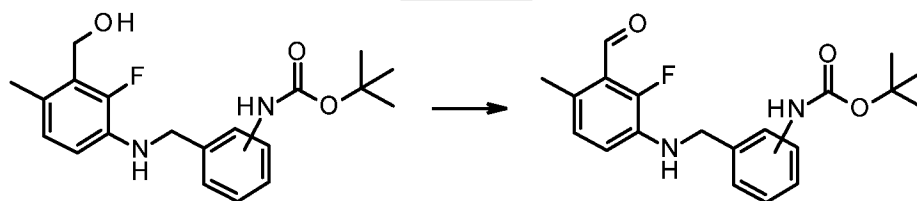
№ способа получения	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Тиоат SM
115		398,2 (M+Na)	S-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил) этантиоат
116		275,9 (M-Вос+H)	S-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил) этантиоат

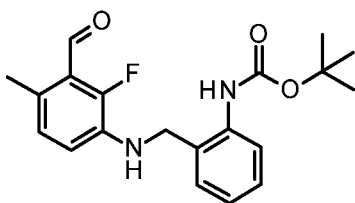
Схема 15



20

Способ получения 117

трет-Бутил(2-(((2-фтор-3-формил-4-метилфенил)амино)метил)фенил)карбамат



К раствору трет-бутил-(2-(((2-фтор-3-(гидроксиметил)-4-
 5 метилфенил)амино)метил)фенил)карбамата (950 мг, 2,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли
 диоксид марганца (2,2 г, 25 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь
 перемешивали при 70 °С в течение ночи. К незавершенной реакции добавляли
 дополнительное количество диоксида марганца (2,2 г, 25 ммоль) и продолжали
 перемешивание при 70 °С в течение 4 часов. По завершении реакцию смесь
 10 фильтровали и промывали смесью MeOH:ДХМ (1:1) через слой диатомовой земли и
 фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного
 продукта. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью
 петролейный эфир : EtOAc, 9 : 1, с получением указанного в заголовке соединения
 (220 мг, выход 20%). МС m/z 359,0 (M+H).

15

Следующее соединение в таблице 16 было получено способом, по существу
 аналогичным процедуре, описанной в способе получения 117.

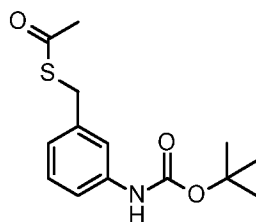
Таблица 16: Способ получения 118

№ способа получени я	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Спирт SM
118		303,0 (M- tBu+H)	трет-бутил(3-(((2-фтор-3- (гидроксиметил)-4- метилфенил)амино)метил)фенил) карбамат

20

Способ получения 119

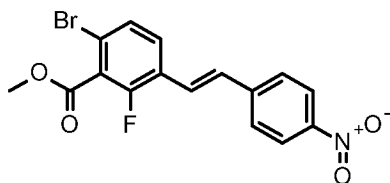
S-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил)этантоат



Растворяли трет-бутил-(3-(бромметил)фенил)карбамат (2,0 г, 6,7 ммоль) и тиацетат калия (1,6 г, 14 ммоль) в ДМФ (9 мл, 120 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир : EtOAc, 17 : 3, с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, выход 89%). МС m/z 225,9 (M-tBu+H).

Способ получения 120

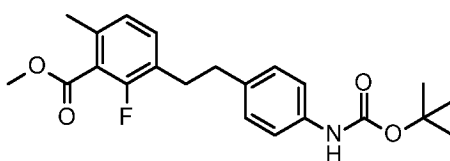
Метил (E)-6-бром-2-фтор-3-(4-нитростирил)бензоат



К раствору диэтил(4-нитробензил)фосфоната (1,7 г, 6,1 ммоль) и 15-краун-5 (1,3 г, 5,7 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли гидрид натрия в масле (340 мг, 8,5 ммоль, 60 масс.%). После перемешивания при 0 °C в течение 30 минут добавляли метил-6-бром-2-фтор-3-формилбензоат (1,5 г, 5,7 ммоль) в атмосфере N₂. Через 1,5 ч реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (40 мл) для осаждения твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество собирали вакуум-фильтрацией, промывали водой и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, выход 89%). МС m/z 379,9, 381,9 (M+H).

Способ получения 121

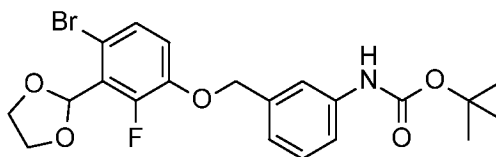
Метил 3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенэтил)-2-фтор-6-метилбензоат



К раствору метил(Е)-2-фтор-6-метил-3-(4-нитростирил)бензоата (710 мг, 2,2 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли палладий (650 мг, 0,31 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (0,57 мл, 2,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали
5 через слой диатомовой земли и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир : EtOAc, 3 : 2, с получением указанного в заголовке соединения (620 мг, выход 69%). ¹H ЯМР (400,21 МГц, ДМСО): d 9,24 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,26 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 8,2, 14,8 Гц, 3H), 3,87 (с, 3H), 2,86-2,68 (м,
10 4H), 2,26 (с, 3H), 1,47 (с, 10H).

Способ получения 122

трет-Бутил(3-((4-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-фторфенокси)метил)фенил)карбамат



15 С присоединенной насадкой Дина-Старка раствор трет-бутил(3-((4-бром-2-фтор-3-формилфенокси)метил)фенил)карбамата (1,0 г, 2,5 ммоль), этиленгликоля (0,55 мл, 9,8 ммоль), и моногидрат п-толуолсульфонокислоты (47 мг, 0,25 ммоль) в толуоле (16 мл, 150 ммоль) кипятили с обратным холодильником при 135 °С в течение 1 часа.
20 Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (15 мл) и EtOAc (25 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и упаривают, получая неочищенный остаток. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью ДХМ : MeOH, 24 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, выход 44%).
25 MS m/z 486,8 (M+NH₄).

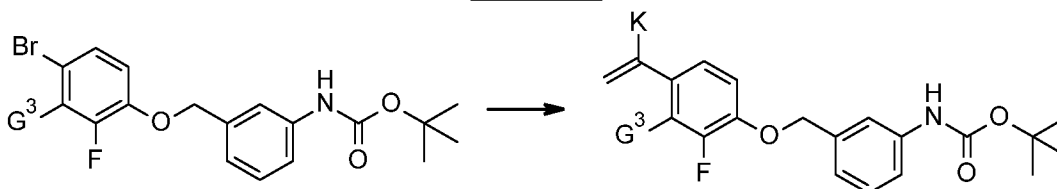
Альтернативный способ получения 122

трет-Бутил(3-((4-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-фторфенокси)метил)фенил)карбамат

30 С присоединенной насадкой Дина-Старка раствор 6-бром-2-фтор-3-гидроксибензальдегида (1,04 г, 4,75 ммоль), этиленгликоля (1,1 мл, 20 ммоль) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (88 мг, 0,46 ммоль) в толуоле (32 мл) кипятили с обратным холодильником при 135 °С в течение 1 часа. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и промывали водой (15 мл). Разделяли фазы.

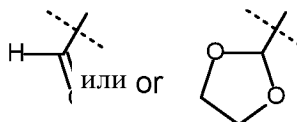
Органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают, получая неочищенный остаток. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью ДХМ : MeOH , 20 : 1, с получением 4-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-фторфенола (1,06 г, 4,03 ммоль). Этот материал растворяли в ДМФ (8,0 мл) и добавляли карбонат калия (1,40 г, 10,1 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем добавляли трет-бутил-3-(бромметил)фенилкарбамат (1,21 г, 4,23 ммоль) и смесь перемешивали в течение 75 минут. Затем смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл). Разделяли фазы. Органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают, получая неочищенный остаток. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью EtOAc : гексан, 3 : 1, с получением трет-бутил-3-((4-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-фторфенокси)метил)фенилкарбамат (1,72 г, 3,66 ммоль, выход 77%). МС m/z 485,0, 487,2 ($\text{M}+\text{NH}_4$).

Схема 16



15

Где G^3 представляет собой

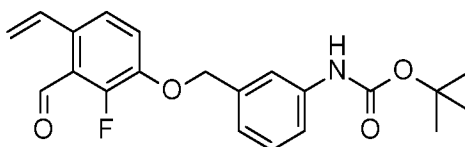


Где К представляет собой водород или метил.

20

Способ получения 123

трет-Бутил-3-((2-фтор-3-формил-4-винилфенокси)метил)фенилкарбамат



трет-Бутил-3-((4-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-

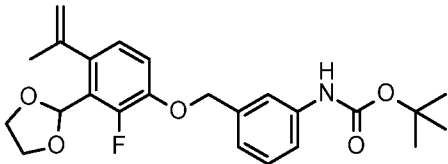
25

фторфенокси)метил)фенилкарбамат (400 мг, 0,85 ммоль), винилтрифторборат калия (0,14 г, 1,0 ммоль) и карбонат цезия (0,84 г, 2,6 ммоль) помещали в сосуд на 25 мл для микроволновой обработки, продуваемый N_2 . Добавляли ТГФ (9 мл) и воду (1 мл, 56 ммоль). Смесь дегазировали барботированием подповерхностного N_2 в течение 5 минут, добавляли ацетат палладия(II) (10 мг, 0,04 ммоль) и реакционную смесь нагревали до $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры в течение 3

дней. Добавляли EtOAc и воду, фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью гексан : EtOAc, 3 : 2, с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, выход 16%). МС m/z 369,6 (M-H).

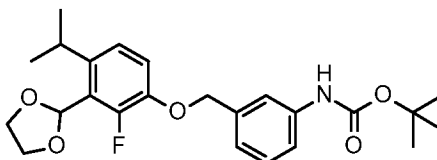
Следующее соединение в таблице 17 было получено способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 123.

10 Таблица 17: Способ получения 124

№ способа получения	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Борат SM
124		428,2 (M-H)	трифтор(проп-1-ен-2-ил)борат калия(I)

Способ получения 125

трет-бутил-N-[3-[[3-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-фтор-4-изопропил-фенокси]метил]фенил]карбамат



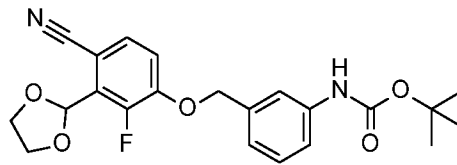
15

0,057 г, 0,29 ммоль сульфидированного 5% мас. платины на угле добавляли в шейкер Парра на 70 мл и дегазировали N₂. Добавляли 5 мл EtOAc, затем добавляли трет-бутил(3-((3-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)метил)фенил)карбамат (0,231 г, 0,538 ммоль) в 6 мл EtOAc в сосуд. Бутыль запечатывали, продували N₂, продували H₂ и повышали давление H₂ до 60 фунтов на кв. дюйм в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (255 мг, количественный выход). МС m/z 430,4 (M-H).

25

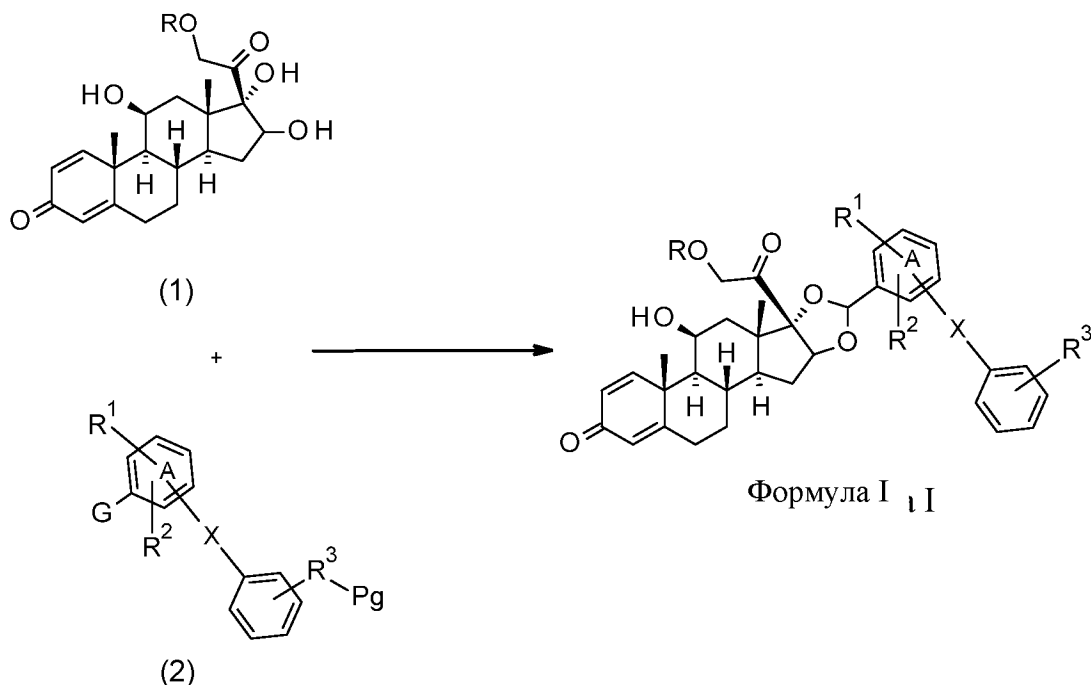
Способ получения 126

трет-Бутил(3-((4-циано-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-фторфенокси)метил)фенил)карбамат

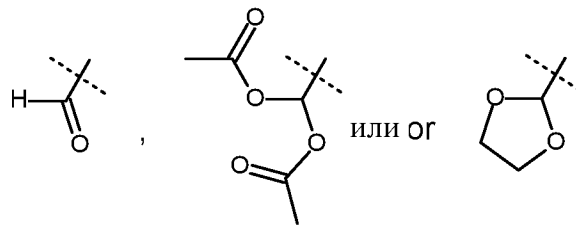


В сосуде для микроволновой обработки смесь трет-бутил-(3-((4-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-фторфенокси)метил)фенил)карбамата (240 мг, 0,50 ммоль), цианид цинка (130 мг, 1,1 ммоль) и хлорид цинка в ТГФ (1,0 мл, 0,50 ммоль, 0,500 моль/л) в ДМФА (2,5 мл, 32 ммоль) барботировали N₂. Добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (31 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь барботировали N₂, закрывали крышкой и нагревали в микроволновым методом при 110 °С в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество цианида цинка (120 мг, 1,0 ммоль) и тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (27 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь барботировали N₂, закрывали крышкой и нагревали в микроволновым методом при 120 °С в течение 30 мин. Реакционный раствор промывали водой (15 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтровали через бумагу и упаривали на роторном испарителе с получением неочищенного остатка. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью гексан : EtOAc, 7 : 3, с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 43%). МС m/z 412,6 (М-Н).

Схема 17



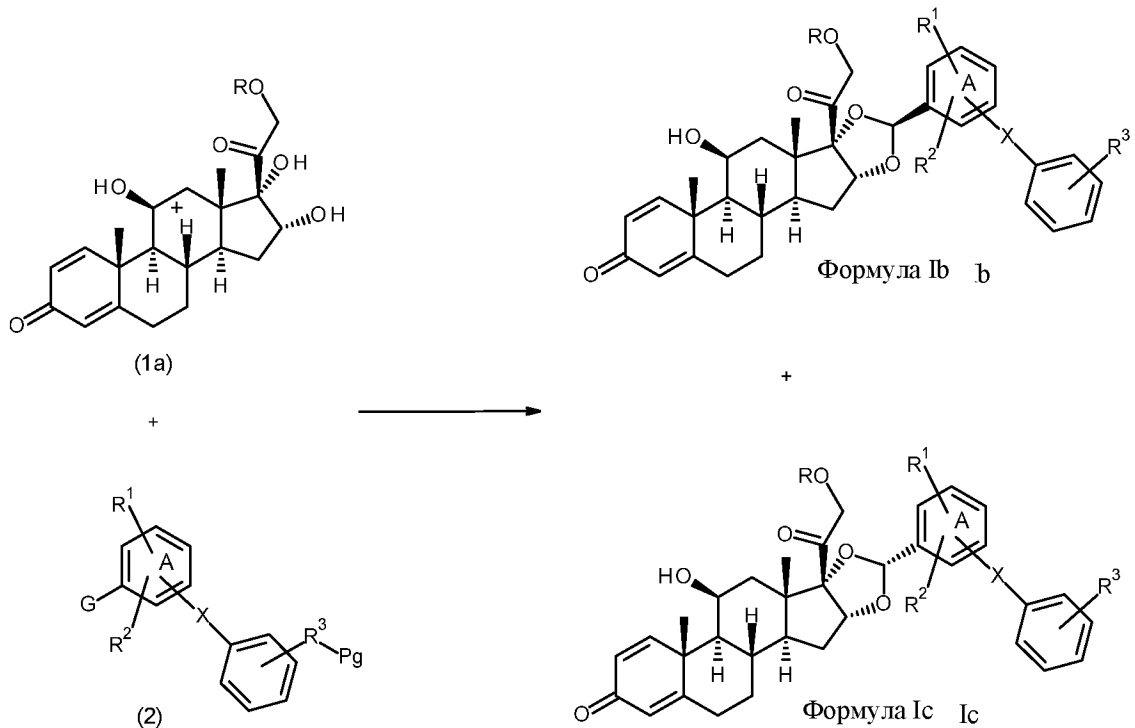
На схеме 17 соединение структуры 1, где R представляет собой H, вводят в реакцию с соединением структуры 2, где Pg представляет собой подходящую азотзащитную группу, такую как трет-бутилоксикарбонил, и где G представляет собой:



в условиях, хорошо известных специалистам в данной области, с получением соединения формулы I, где R представляет собой водород.

5 Более конкретно, как проиллюстрировано на схеме 17A ниже, соединение структуры 1a, где R представляет собой H, вводят в реакцию с соединением структуры 2, где значения Pg и G определены выше, в условиях, хорошо известных специалистам в данной области техники для получения соединений формулы Ib и формулы Ic.

Схема 17A



10

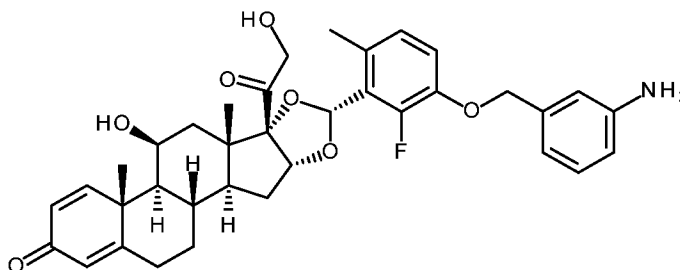
Например, около 1 эквивалента соединения структуры 1a, где R представляет собой H, и около 1 эквивалента соединения структуры 2, где Pg и G имеют значения, указанные на схеме 17, суспендируют в подходящем органическом растворителе, таком как ацетонитрил. Суспензию охлаждают от около -10 °C до около -25 °C, а затем обрабатывают около 5 эквивалентами подходящей кислоты, такой как хлорная кислота (70% в воде) или трифторуксусная кислота. Затем реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение около от 1 до 8 часов. Могут быть добавлены дополнительные органические растворители, такие как ацетонитрил и

диметилформамид, и смесь перемешивают еще около 2 часов. Затем реакцию гасят, используя стандартные условия, такие как насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и выделяют продукты, используя стандартные методы, хорошо известные в данной области техники, такие как экстракция подходящими органическими растворителями, такими как смесь метиленхлорида и изопропанола, сушка органических экстрактов над сульфатом магния, фильтрование и концентрирование в вакууме с получением смеси неочищенных продуктов. Эта неочищенная смесь может быть очищена, а продукты формулы Ib и формулы Ic разделены с использованием методов, хорошо известных в данной области техники, таких как хроматография, включая, например, нормально-фазовую хроматографию с подходящим элюентом, таким как MeOH в ДХМ, и обращенно-фазовую хроматографию с подходящим элюентом, таким как 2 : 1 10 mM бикарбонат аммония вода + 5% смесь метанол : ацетонитрил.

15

Пример 1

(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он



20

К суспензии (8S,9S,10R,11S,13S,14S,16R,17S)-11,16,17-тригидрокси-17-(2-гидроксиацетил)-10,13-диметил-7,8,9,11,12,14,15,16-октагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-она (4,4 г, 12 ммоль, также известной как «1бальфа-гидроксипреднизолон») и трет-бутил N-[3-[(2-фтор-3-формил-4-метилфенокси)метил]фенил]карбамата (4,0 г, 11 ммоль, способ получения 4) в ацетонитриле (110 мл) добавляли хлорную кислоту (70% в воде, 4,8 мл) при -10 °C и нагревали до комнатной температуры. Через 1 час к суспензии при комнатной температуре добавляли ДМФ (10 мл). Через 18 часов реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесью метиленхлорид : изопропанол, 9 : 1. Органические слои объединяли; сушили над сульфатом магния; фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

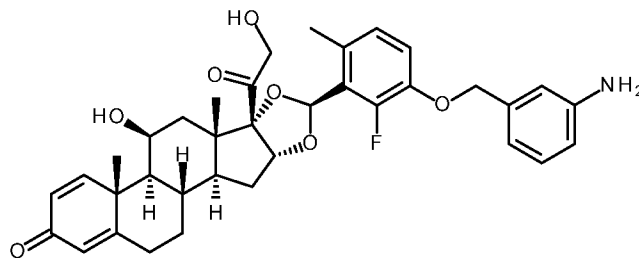
30

получением остатка. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя смесью 1 : 1 10 mM бикарбоната аммония и воды + 5% метанол : ацетонитрил, с получением указанного в заголовке соединения, пик 1 (1,72 г, выход 25%). ЭР/МС m/z 618,6 (M+H). ¹H ЯМР (400,13 МГц, d₆-ДМСО) δ 0,93–0,87 (м, 6H), 1,40 (с, 3H), 1,71–1,60 (м, 1H), 1,89–1,76 (м, 4H), 2,18–2,12 (м, 2H), 2,29 (с, 4H), 4,23–4,17 (м, 1H), 4,32–4,30 (м, 1H), 4,50–4,43 (м, 1H), 4,81 (д, J= 3,2 Гц, 1H), 4,98–4,95 (м, 3H), 5,16–5,10 (м, 3H), 5,61 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 6,18–6,15 (м, 1H), 6,53–6,48 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 6,90–6,86 (м, 1H), 6,99 (т, J= 7,7 Гц, 1H), 7,12 (т, J= 8,5 Гц, 1H), 7,33–7,30 (м, 1H),

10

Пример 2

(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он



15

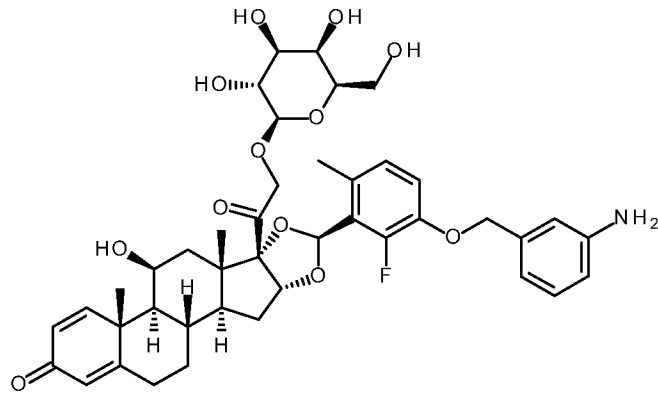
Из примера 1 остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя смесью 1 : 1 10 mM бикарбоната аммония и воды + 5% метанол : ацетонитрил, с получением указанного в заголовке соединения пика 2 (1,24 г, выход 18%). ЭР/МС m/z 618,6 (M+H). ¹H ЯМР (400,13 МГц, d₆-ДМСО) δ ¹H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО): 0,88 (с, 3H), 1,24–1,12 (м, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,69–1,56 (м, 1H), 1,91–1,76 (м, 4H), 2,08–2,01 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,39–2,29 (м, 1H), 3,18 (д, J= 5,2 Гц, 1H), 4,12–4,00 (м, 1H), 4,37–4,30 (м, 2H), 4,79 (д, J= 3,1 Гц, 1H), 5,00–4,93 (м, 2H), 5,10–5,06 (м, 3H), 5,31 (д, J= 6,7 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 6,18 (дд, J= 1,8, 10,1 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,53–6,48 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 6,87 (д, J= 8,5 Гц, 1H), 6,99 (т, J= 7,7 Гц, 1H), 7,09 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J=10,1 Гц, 1H).

25

Пример 3

(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-6a,8a-диметил-8b-(2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)ацетил)-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он

30



(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(2-

((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фтор-6-

метилфенил)-7-гидрокси-6а,8а-диметил-4-оксо-1,2,4,6а,6b,7,8,8а,11а,12,12а,12b-

5 додекагидро-8bH-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-8b-ил)-2-

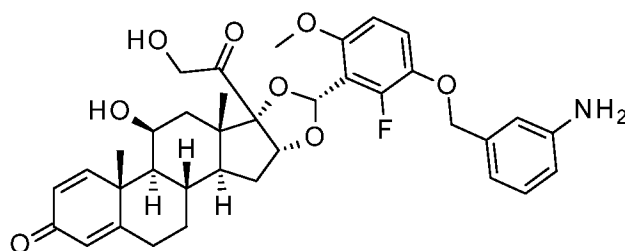
оксоэтокситетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетат (40 мг, 0,04 ммоль, способ

получения 5) добавляли к метанолу (2 мл) и карбонату калия (20 мг, 0,20 ммоль). Через 1 час смесь наносили на диатомовую землю и очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя смесью 1 : 2 10 mM бикарбоната аммония и воды + 5%

10 метанол:ацетонитрил, с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, выход 57%). ЭР/МС m/z 780,4 (M+H). ¹H ЯМР (500,11 МГц, d₆-ДМСО) δ 0,90 (с, 3H), 1,28–1,27 (м, 2H), 1,41 (с, 3H), 1,72–1,69 (м, 1H), 1,92–1,88 (м, 4H), 2,11–2,10 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,40–2,35 (м, 1H), 3,50–3,46 (м, 1H), 3,57–3,53 (м, 1H), 3,64–3,61 (м, 1H), 4,17–4,15 (м, 1H), 4,34–4,32 (м, 1H), 4,43–4,39 (м, 2H), 4,57–4,52 (м, 1H), 4,64–4,62 (м, 1H), 4,75–4,72 (м, 2H), 15 5,00–4,93 (м, 3H), 5,12–5,08 (м, 2H), 5,31–5,29 (м, 1H), 5,95 (д, J= 0,4 Гц, 1H), 6,20–6,17 (м, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,54–6,49 (м, 2H), 6,59 (с, 1H), 6,88 (д, J= 8,5 Гц, 1H), 7,00 (т, J= 7,7 Гц, 1H), 7,12–7,08 (м, 1H), 7,35–7,33 (м, 1H),

Пример 4

20 (6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фтор-6-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он



К суспензии трет-бутил-(3-((2-фтор-3-формил-4-метоксифенокси)метил)фенил)карбамата (2,6 г, 6,9 ммоль, способ получения 8) и 16альфа-гидроксипреднизолона (2,5 г, 6,6 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) при -20 °С по каплям добавляли хлорную кислоту (70% в воде, 3,3 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали при -20 °С в течение 7 часов. Раствор переносили в делительную воронку. Раствор добавляли по каплям к водному раствору гидроксида натрия (7,5 мл 5 н. водного раствора NaOH в 1 л воды). После того, как добавление было завершено, pH измеряли на уровне 5 и pH доводили до 8 с помощью 5 н. водного раствора NaOH. Суспензию перемешивали в течение 10 минут. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали водой. Твердое вещество сушили на фильтре в течение ночи. Твердое вещество очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя смесью 1 : 1 10 mM бикарбоната аммония и воды + 5% метанол:ацетонитрил, с получением указанного в заголовке соединения, пик 1 (804 мг, выход 18%). МС m/z 634,2 (M+H).

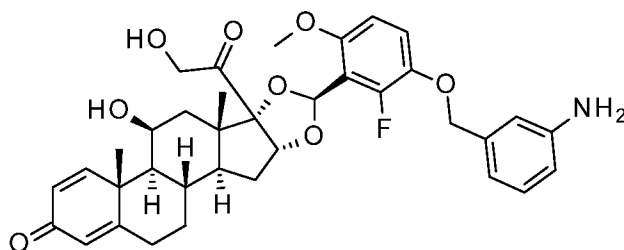
¹H ЯМР (399,8 МГц, d₆-ДМСО) δ 7,33 (д, J= 10,1 Гц, 1H), 7,17 (т, J= 9,2 Гц, 1H), 6,98 (т, J= 7,8 Гц, 1H), 6,76 (дд, J= 1,0, 9,2 Гц, 1H), 6,56 (д, J= 1,6 Гц, 1H), 6,52–6,48 (м, 2H), 6,17 (дд, J= 1,9, 10,1 Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,17 (т, J= 6,0 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,94–4,90 (м, 3H), 4,79 (д, J= 3,1 Гц, 1H), 4,44–4,38 (м, 1H), 4,33–4,31 (м, 1H), 4,22–4,15 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,37–2,33 (м, 1H), 2,14–2,04 (м, 2H), 1,96–1,88 (м, 1H), 1,82–1,70 (м, 3H), 1,64–1,56 (м, 1H), 1,41 (с, 3H), 0,86 (с, 5H),

20

Пример 5

(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фтор-6-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он

25



Из примера 4 остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя смесью 1 : 1 10 mM бикарбоната аммония и воды + 5% метанол : ацетонитрил, с получением указанного в заголовке соединения пика 2 (1,19 г, выход 27%). МС m/z 634,2 (M+H).

30

¹H ЯМР (399,8 МГц, d₆-ДМСО) δ 7,32 (д, J= 10,0 Гц, 1H), 7,17–7,12 (м, 1H), 6,99 (т, J= 7,7 Гц, 1H), 6,72 (д, J= 8,8 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,53–6,46 (м, 3H), 6,18 (дд, J= 1,7, 10,1 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,25 (д, J= 6,5 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 5,00–4,90 (м, 3H), 4,78 (д, J= 3,1 Гц, 1H), 4,37–4,31 (м, 2H), 4,02–3,96 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,34–2,31 (м, 1H), 2,11–2,02 (м, 2H),
5 1,88–1,76 (м, 4H), 1,60–1,54 (м, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,23–1,18 (м, 2H), 0,87 (с, 3H),

Альтернативный способ получения примера 5

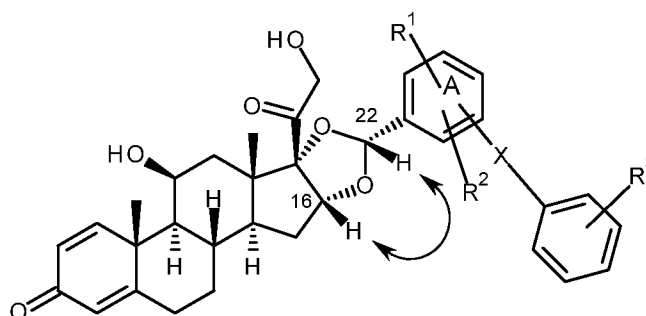
Все этапы обращения с твердыми веществами выполнялись в одноразовом перчаточном мешке, включая загрузку колбы 16-альфа-гидроксипреднизолоном, этапы
10 фильтрации твердых веществ и этапы переноса твердых веществ.

К суспензии трет-бутил-(3-((2-фтор-3-формил-4-метоксифеноксид)метил)фенил)карбамата (25 г, 67 ммоль, способ получения 8) и 16альфа-гидроксипреднизолона (25 г, 65 ммоль) в ACN (1000 мл) при -25 °С в 2-литровую круглодонную колбу по каплям добавляли хлорную кислоту в воде (31 мл, 330 ммоль,
15 10,6 моль/л). Смесь перемешивали при -20 °С, контролируя реакцию с помощью ЖХ-МС. Мониторинг внутренней температуры показал небольшой экзотермический эффект при добавлении хлорной кислоты. Внутреннюю температуру поддерживали ниже -19 °С с добавлением сухого льда. Смесь выдерживали при температуре ниже -19 °С в течение 2 ч, а затем давали нагреться до -10 °С. Смесь разделили на две части и добавили по каплям в
20 два отдельных стакана (стакан 1 и стакан 2), каждый из которых содержал 76 мл 5 М водного раствора NaOH в 2 л воды. Тестировали твердое вещество, образовавшееся при добавлении и полном гашении хлорной кислоты (рН 10). Липкое твердое вещество от каждой добавки переносили и объединяли в третий химический стакан (стакан 3), содержащий 10% MeOH в ДХМ. Смесь перемешивали до полного растворения липкого
25 твердого вещества. Оставшиеся растворы (стакан 1 и стакан 2) затем фильтровали через бумагу для сбора остаточных твердых веществ. Выделенные твердые вещества промывали водой и переносили в химический стакан 3. Стакан 3 перемешивали до растворения всех твердых веществ. Раствор сушили в течение 2 ч над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтовато-коричневой пены. Фильтраты из твердого образца экстрагировали
30 тремя частями 10% IPA в ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ при перемешивании в течение ночи, затем фильтровали и выпаривали, получая дополнительное количество неочищенного остатка. Неочищенные продукты растворяли в 150 мл 1% MeOH в ДХМ и очищали нормально-фазовой хроматографией с использованием 0–5% MeOH в ДХМ с получением твердого вещества. Его разбавляли
35 600 мл EtOH и центрифугировали на роторном испарителе при 45 °С в течение 5 минут.

Теплую баню доводили до 60 °С. Когда теплая баня достигала 60 °С, ее выключали и колбу вращали до тех пор, пока баня не достигла комнатной температуры. Колбу снимали с роторного испарителя, закрывали крышкой и оставляли на ночь при комнатной температуре.

- 5 Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией в перчаточный мешок. Твердые вещества промывали EtOH и сушили на фильтре в течение 5 часов. Твердое вещество повторно растворяли в 20% EtOH в ДХМ (1,5 л). Добавляли дополнительное количество ДХМ для получения почти прозрачного раствора (сохранялась некоторая мутность). Замена растворителя осуществлялась путем ротационного испарения при
- 10 450 мбар и 45 °С для удаления ДХМ. После прекращения перегонки давление снижали до 100 мбар, чтобы довести объем EtOH приблизительно до 600 мл. Смесь удаляли из роторного испарителя и оставляли на 5 ч при комнатной температуре. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и дважды промывали дополнительным EtOH. Осадок на фильтре сушили в вакуумной печи при комнатной температуре в течение 48 часов с
- 15 получением указанного в заголовке соединения (42 г, выход 38%). МС m/z 634,6 (M+H).

Структурное присвоение ЯМР



- Двумерный анализ изомеров ацетала методом ROE-ЯМР в пространстве постоянно
- 20 дает кросс-пик для H22 (ацеталь) и H16 в *R*-конфигурации. В качестве альтернативы, H22 в *S*-конфигурации неизменно давал больший сдвиг примерно на 1 млн. Все остальные соединения были определены по существу тем же методом.

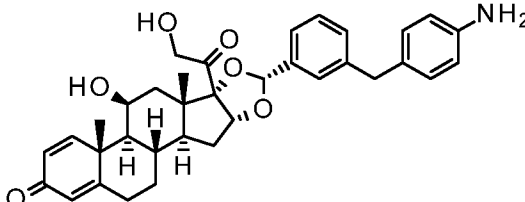
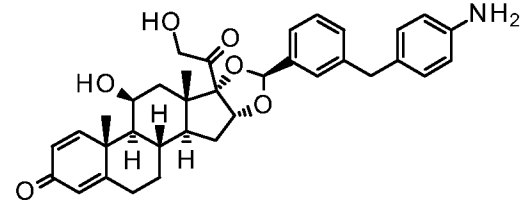
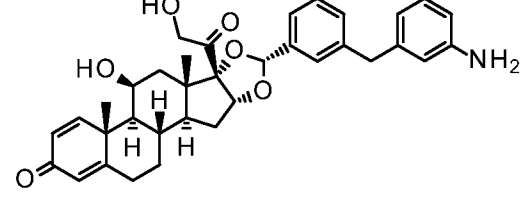
- Следующие соединения в таблице 18а получали способом, по существу аналогичным методикам, описанным в примерах 1–4, с использованием соответствующего исходного
- 25 материала структуры 1а и исходного материала структуры 2, полученного в соответствующих составах и таблицах 2–17, описанных выше или полученных с использованием стандартных процедур, хорошо известных специалисту в данной области. Очистку конечных продуктов проводили в основном следующими способами:

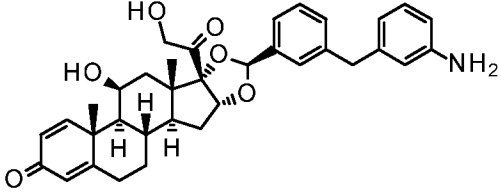
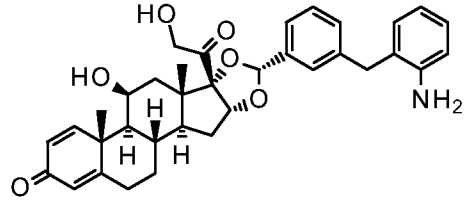
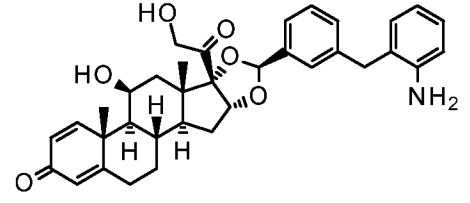
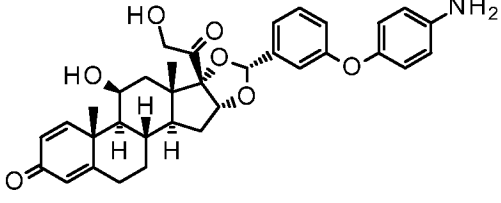
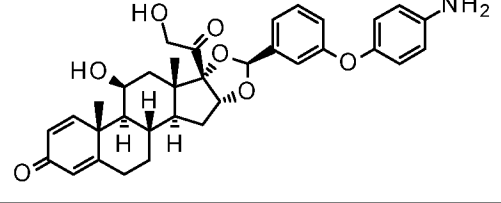
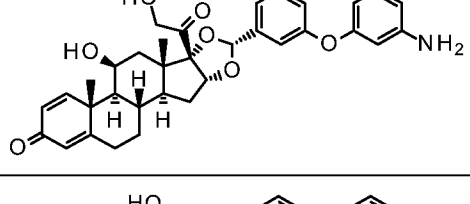
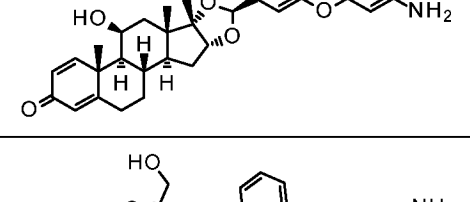
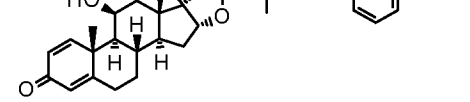
- А. Колонка C18 с элюентом 10 мМ NH₄HCO₃ в воде + 5% MeOH:ACN.
- 30 В. Колонка C18 с элюентом 0,1% FA в воде : ACN

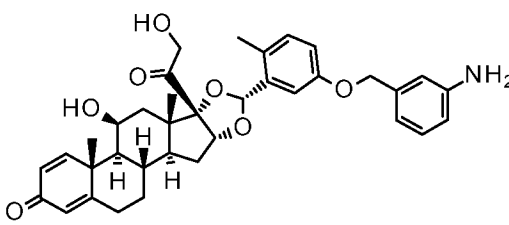
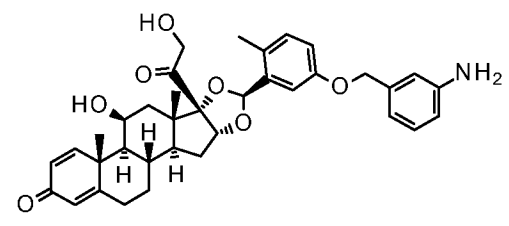
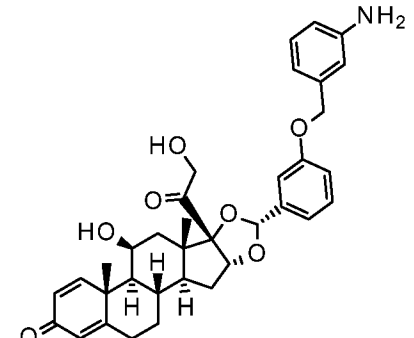
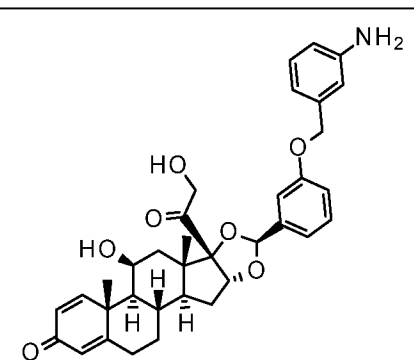
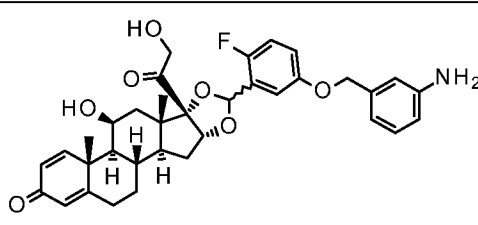
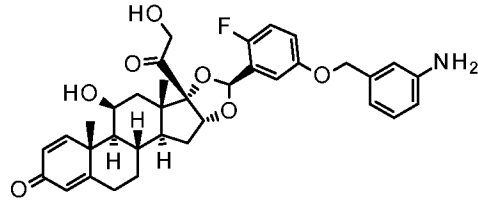
- C. SFC Chiralpak AY с использованием в качестве элюента EtOH + 0,05% ДЭА:CO₂
- D. Chiralpak IC с использованием в качестве элюента MeOH + 0,2% IPAm
- E. SFC Lux Amylose-2 с использованием элюента IPA + 0,5% DMEA : CO₂
- F. SFC Chiralpak AD-H с использованием в качестве элюента IPA + 0,5% DMEA : CO₂
- 5 G. Chiralpak IC с использованием элюента EtOH + 0,1% NH₃H₂O : гептан
- H. SFC Chiralpak AD с использованием элюента IPA + 0,1% NH₃H₂O : CO₂
- I. Chiralcel IH с использованием элюента EtOH+ACN (0,1% ДЭА) : гептан.
- J. SFC Chiralpak AD с использованием в качестве элюента EtOH + 0,5% ДЭА : CO₂
- K. Chiralpak IE с использованием элюента EtOH + 0,1% NH₃H₂O : ACN
- 10 L. Chiralpak AD-H с использованием элюента EtOH : ACN + 0,2% IPAm
- M. Chiralpak AD-H с использованием элюента EtOH : ACN
- N. SFC Chiralpak IC с использованием элюента EtOH + 0,05% DMEA:CO₂
- O. SFC Chiralcel OJ-H с использованием в качестве элюента MeOH + 0,5% DMEA : CO₂

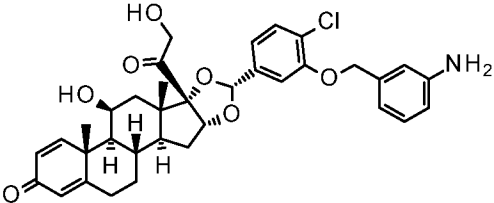
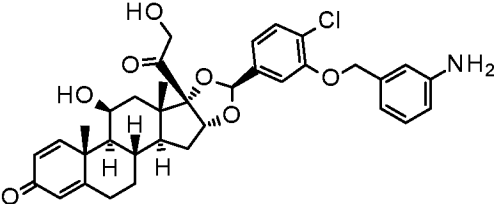
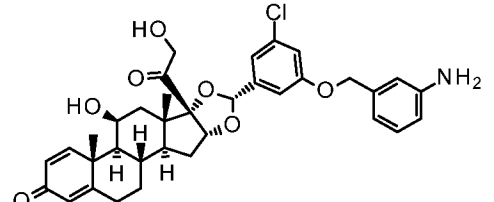
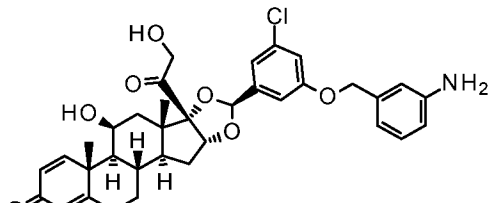
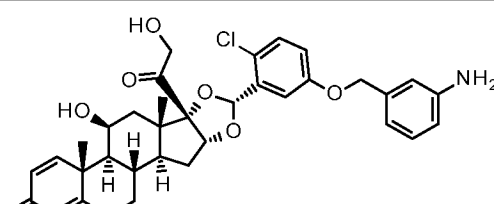
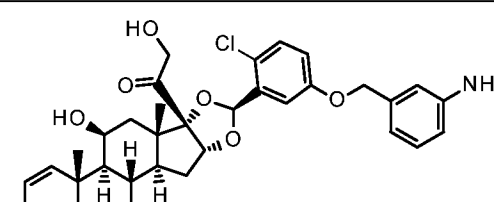
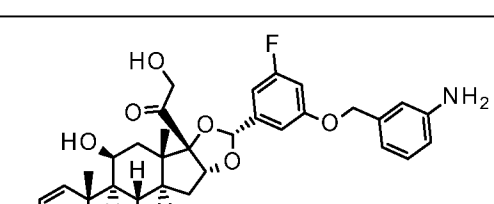
15

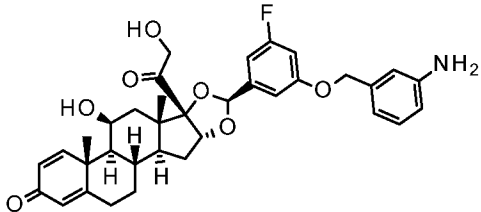
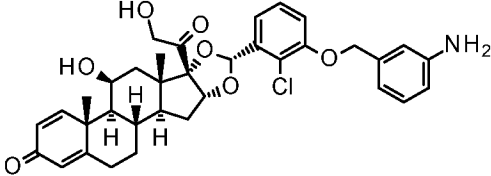
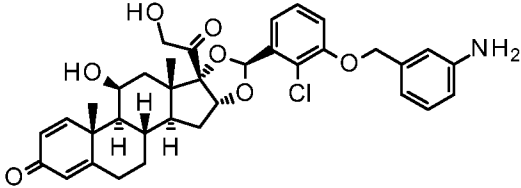
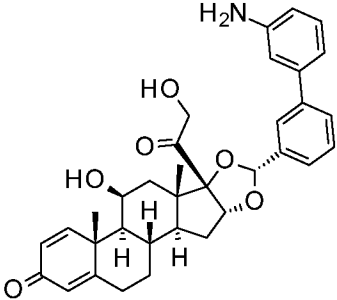
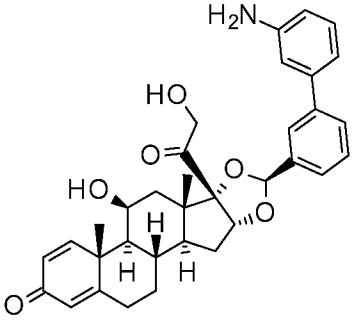
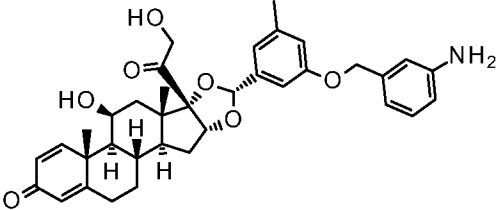
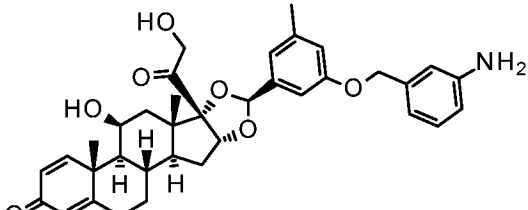
Таблица 18а: Примеры 6–158 (структуры)

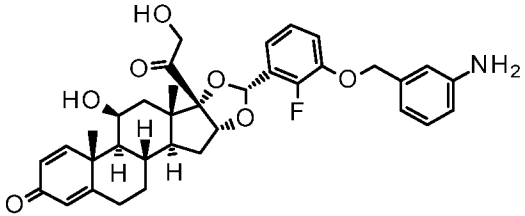
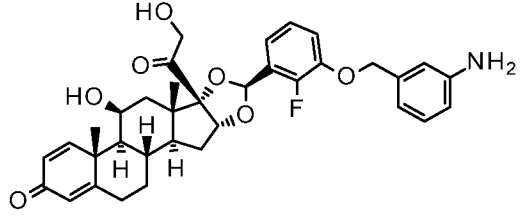
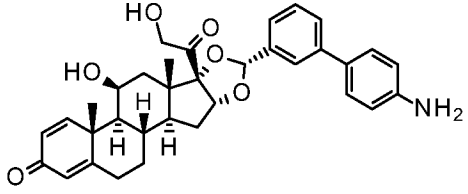
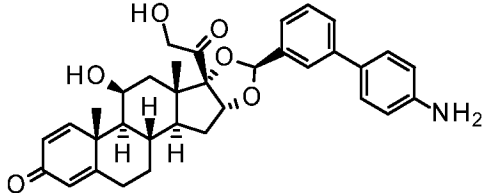
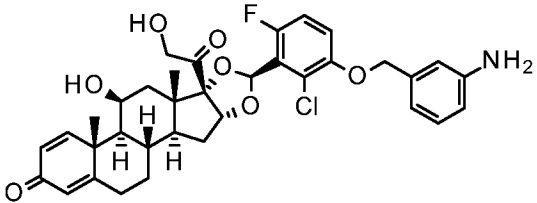
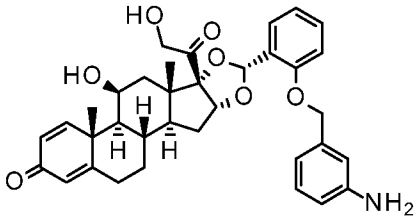
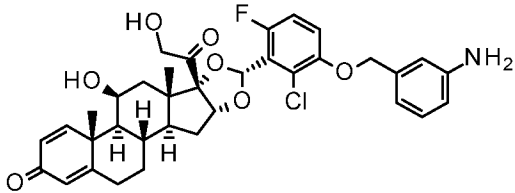
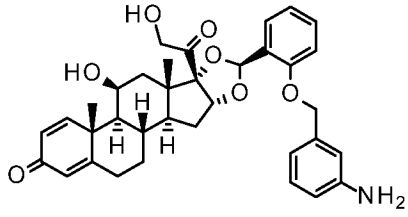
№ примера	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)	Метод очистки*
6		570,4	A
7		570,4	A
8		570,4	A

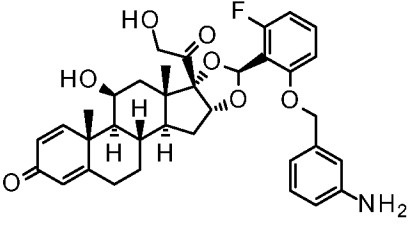
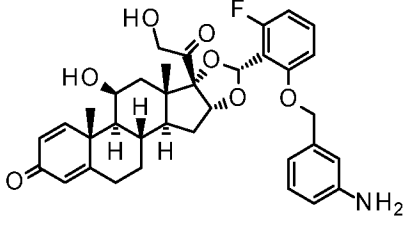
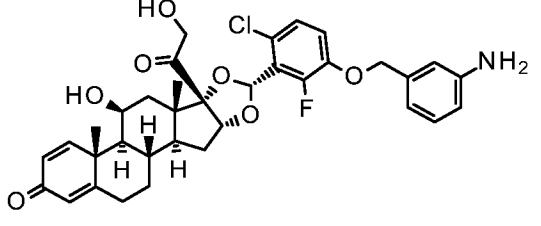
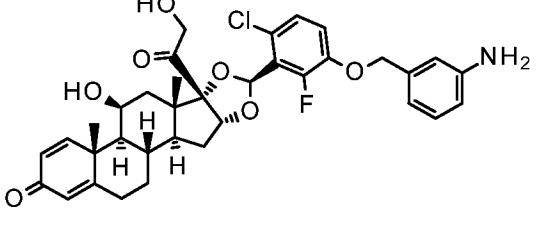
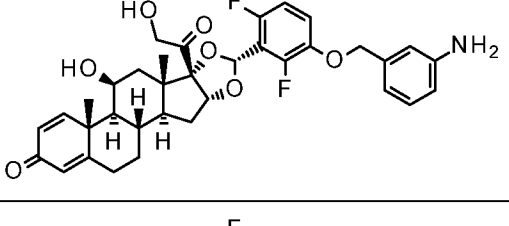
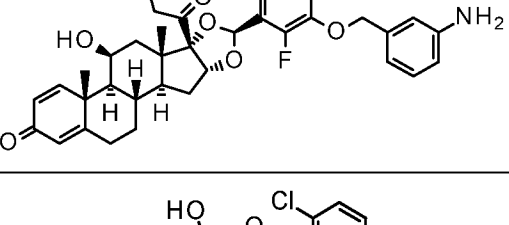
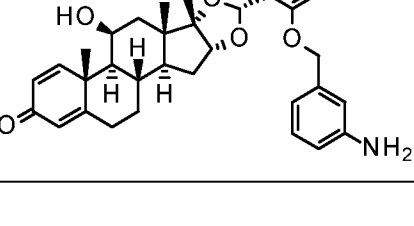
9		570,4	A
10		571,4	B
11		570,4	B
12		572,2	A
13		572,2	A
14		572,2	A
15		572,2	A
16		600,2	A

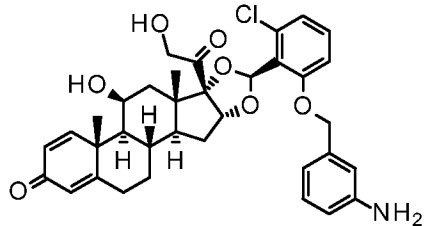
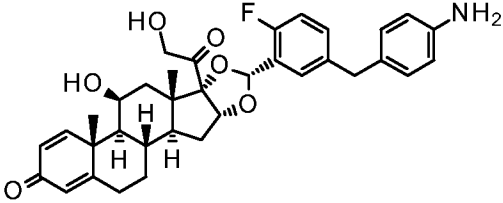
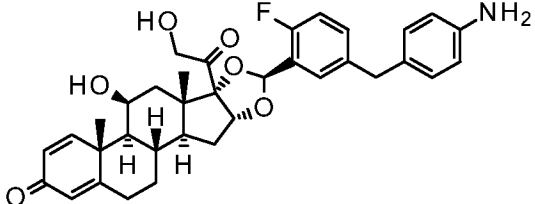
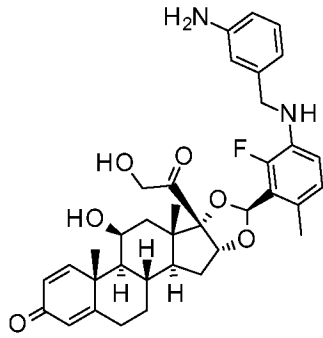
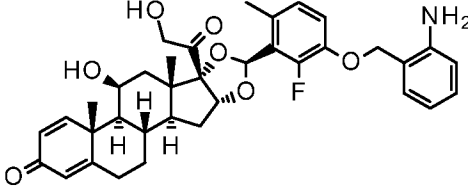
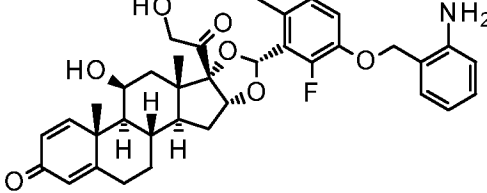
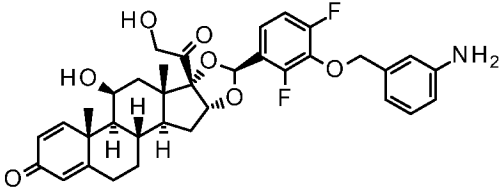
17	 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-3 and hydroxyl groups at C-11 and C-14. At the C-3 position, there is a 4-aminobenzyl ether group attached via an oxygen atom.</p>	600,2	A
18	 <p>Chemical structure of a steroid derivative, identical to structure 17. It features a steroid core with a ketone at C-3 and hydroxyl groups at C-11 and C-14, and a 4-aminobenzyl ether group at the C-3 position.</p>	600,2	A
19	 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-3 and hydroxyl groups at C-11 and C-14. At the C-3 position, there is a 4-aminobenzyl ether group attached via an oxygen atom.</p>	586,2	A
20	 <p>Chemical structure of a steroid derivative, identical to structure 19. It features a steroid core with a ketone at C-3 and hydroxyl groups at C-11 and C-14, and a 4-aminobenzyl ether group at the C-3 position.</p>	586,2	A
21	 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-3 and hydroxyl groups at C-11 and C-14. At the C-3 position, there is a 4-aminobenzyl ether group attached via an oxygen atom. Additionally, there is a fluorine atom at the C-4 position of the steroid ring system.</p>	604,2	A
22	 <p>Chemical structure of a steroid derivative, identical to structure 21. It features a steroid core with a ketone at C-3 and hydroxyl groups at C-11 and C-14, a 4-aminobenzyl ether group at the C-3 position, and a fluorine atom at the C-4 position.</p>	604,2	A, O

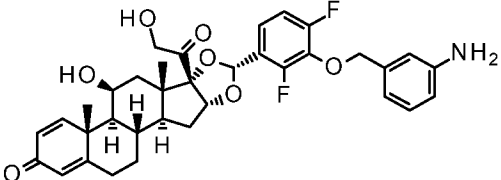
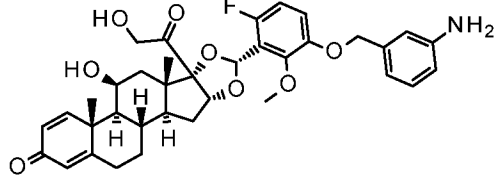
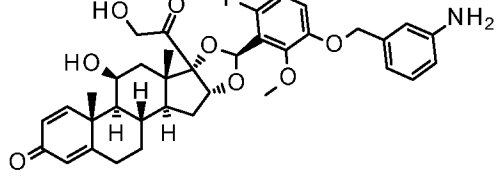
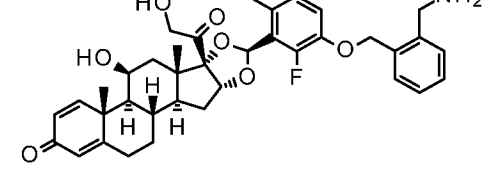
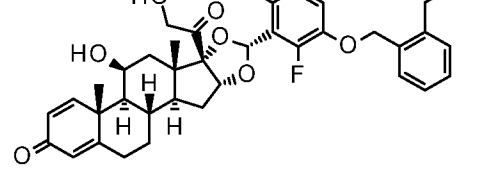
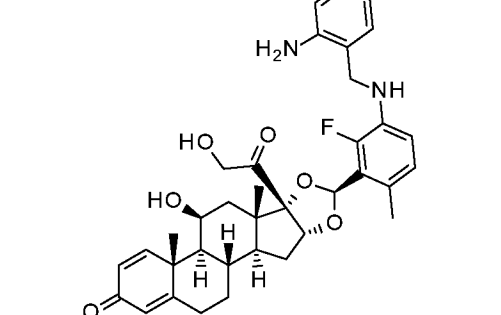
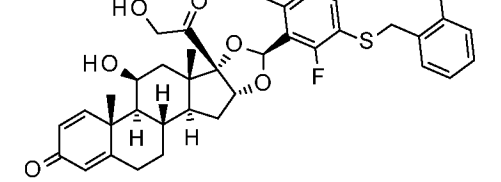
23		620,2	A
24		620,2	A
25		620,2	A
26		620,2	A
27		620,2	A
28		620,2	A
29		604,2	A

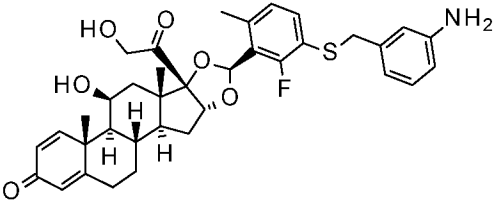
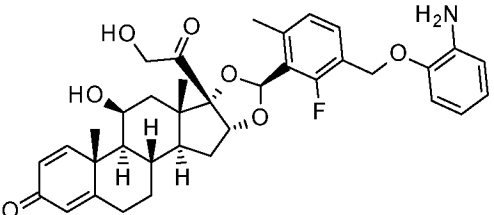
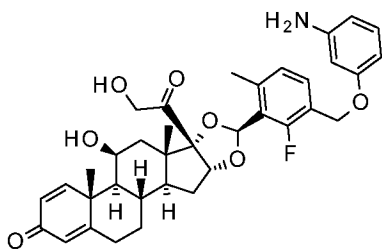
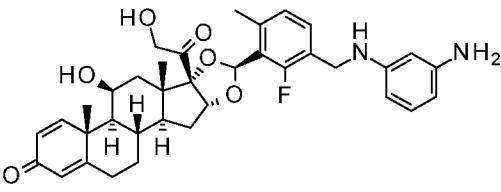
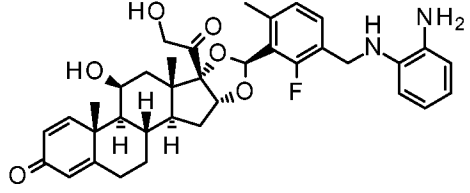
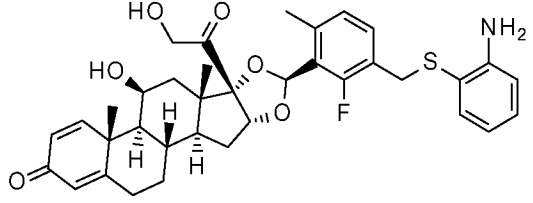
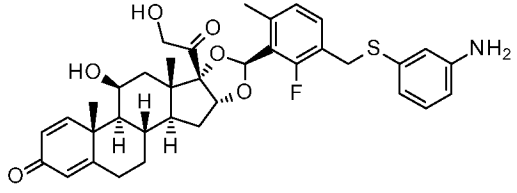
30		604,2	A
31		620,4	M
32		620,4	M
33		556,2	A
34		556,2	A
35		600,2	A
36		600,2	A

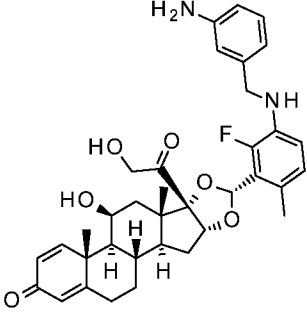
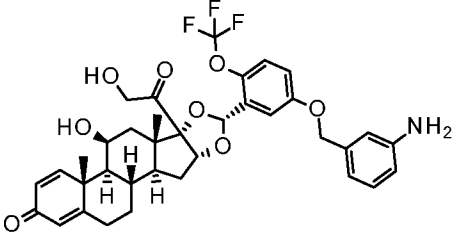
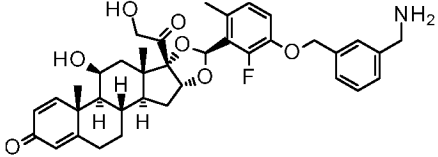
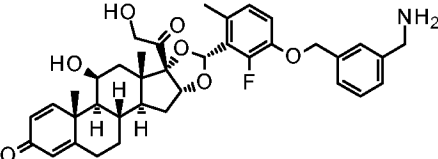
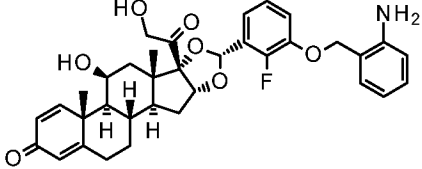
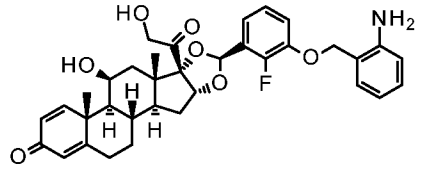
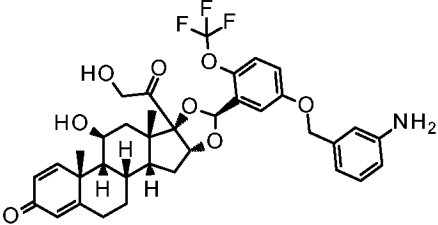
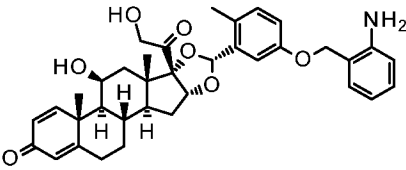
37		604,2	A
38		604,2	A
39		556,2	A
40		556,2	A
41		638,4	A, L
42		586,4	A, L
43		638,4	A, L
44		586,4	A, L

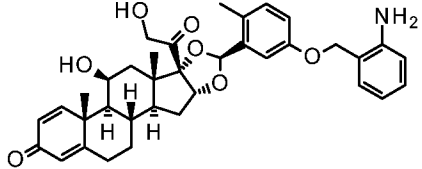
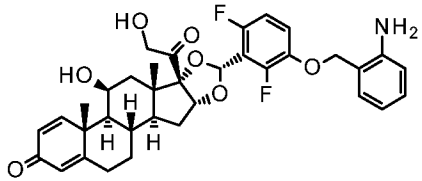
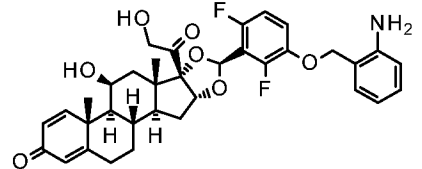
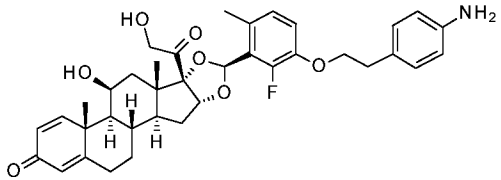
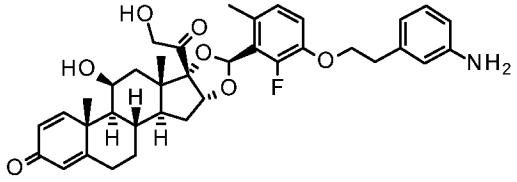
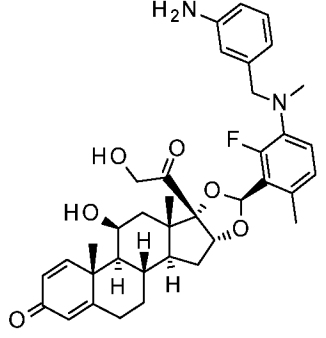
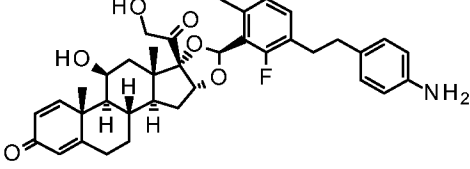
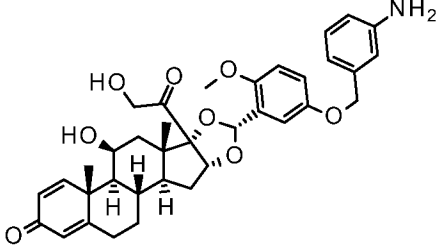
45		604,4	A, O
46		604,4	A, O
47		638,2	A
48		638,2	A
49		622,3	A
50		622,3	A
51		620,5	A, O

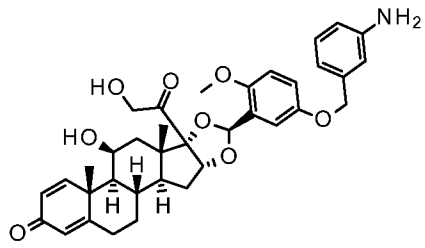
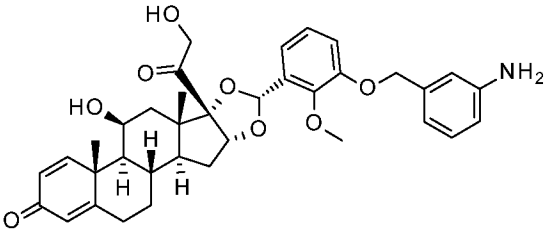
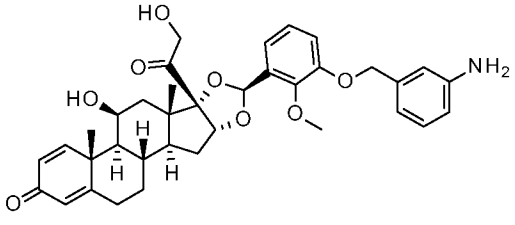
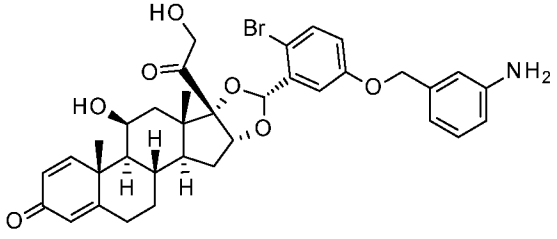
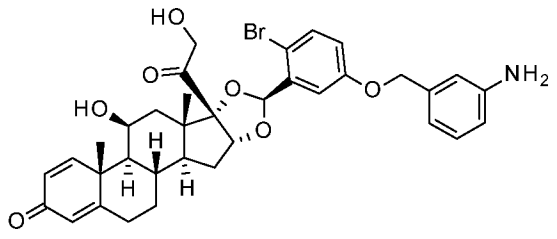
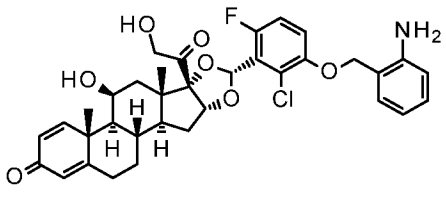
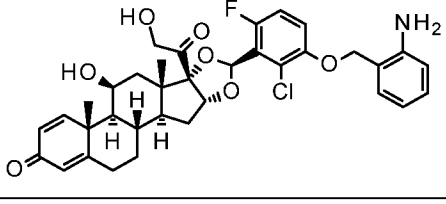
52	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, hydroxyl groups at C14 and C15, and a side chain at C17. The side chain is a 2-(chlorophenyl)ethyl ether group.</p>	620,5	A, O
53	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, hydroxyl groups at C14 and C15, and a side chain at C17. The side chain is a 2-(4-fluorophenyl)ethyl ether group.</p>	588,2	A
54	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, hydroxyl groups at C14 and C15, and a side chain at C17. The side chain is a 2-(4-fluorophenyl)ethyl ether group.</p>	588,2	A
55	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, hydroxyl groups at C14 and C15, and a side chain at C17. The side chain is a 2-(4-amino-2-fluorophenyl)ethyl ether group.</p>	617,5	B, C
56	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, hydroxyl groups at C14 and C15, and a side chain at C17. The side chain is a 2-(3-amino-4-fluorophenyl)ethyl ether group.</p>	618,4	A
57	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, hydroxyl groups at C14 and C15, and a side chain at C17. The side chain is a 2-(3-amino-4-fluorophenyl)ethyl ether group.</p>	618,4	A
58	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, hydroxyl groups at C14 and C15, and a side chain at C17. The side chain is a 2-(3,4-difluorophenyl)ethyl ether group.</p>	622,0	A

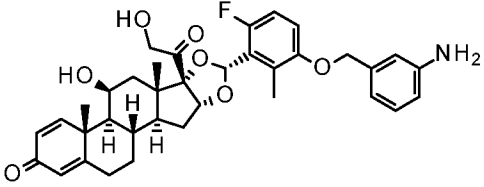
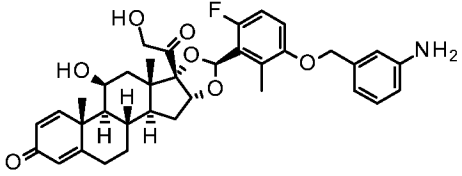
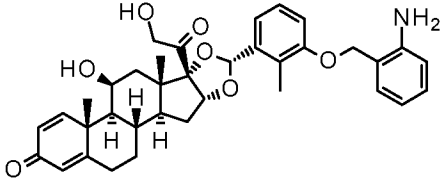
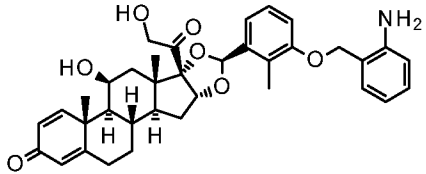
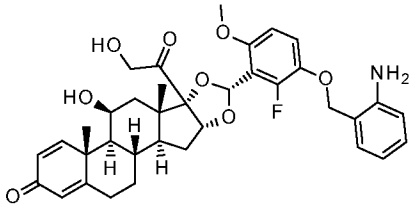
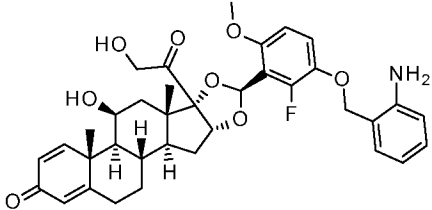
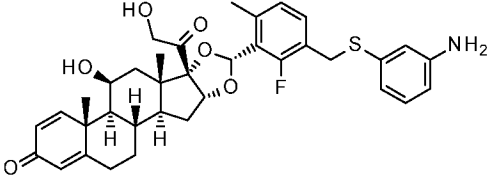
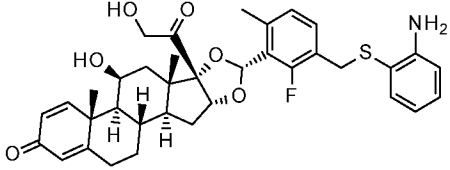
59		622,4	A
60		634,3	A
61		634,3	A
62		632,4	A
63		632,4	A
64		617,6	B, J
65		634,5	B

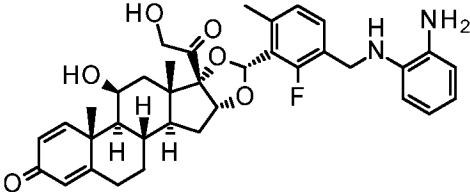
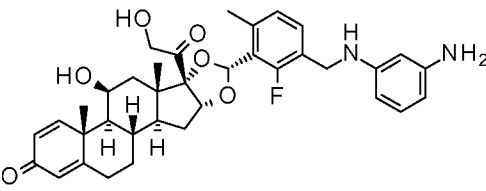
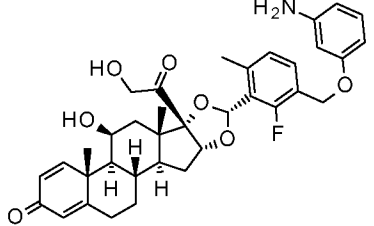
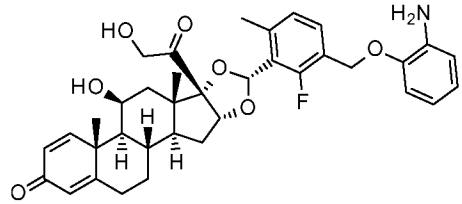
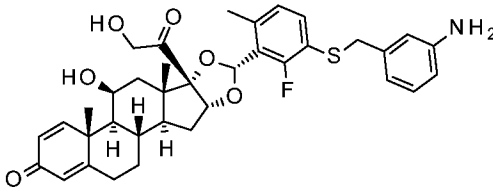
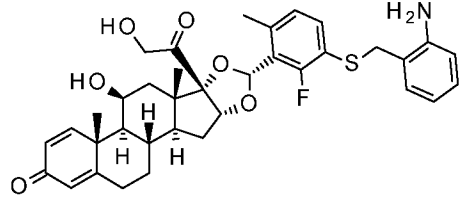
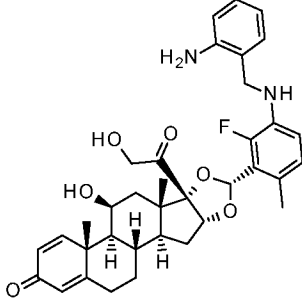
66		634,5	B
67		618,5	B, I
68		618,5	B
69		617,5	B
70		617,0	B, K
71		634,5	A, G
72		634,1	B, H

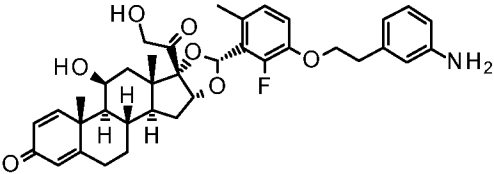
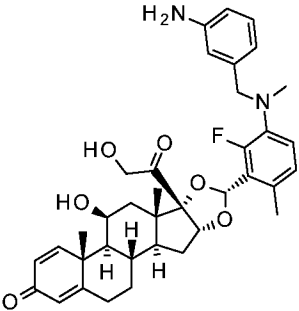
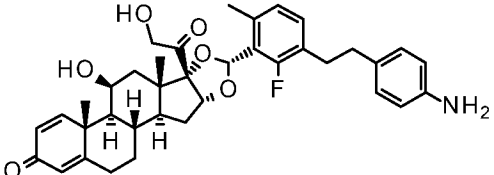
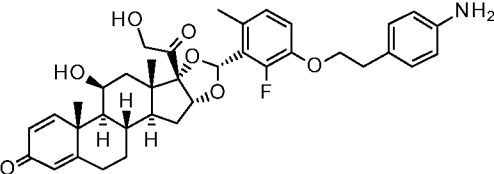
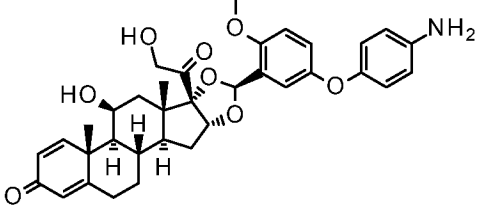
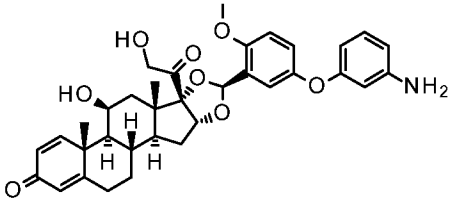
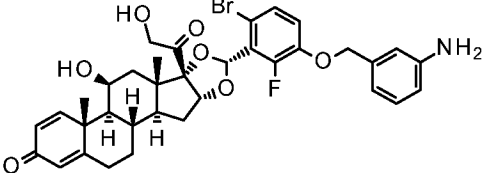
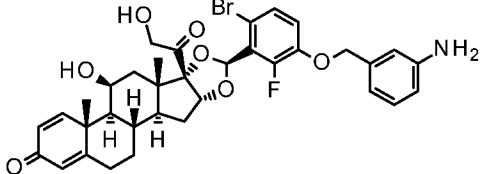
73		617,5	B, C
74		670,4	A
75		632,2	A
76		632,2	A
77		604,4	A
78		604,3	A
79		670,4	A
80		600,6	A

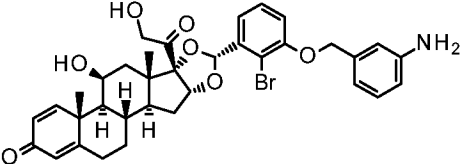
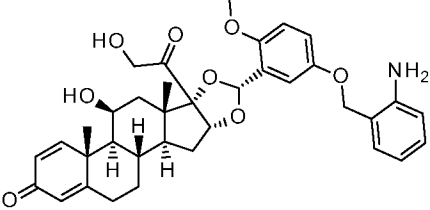
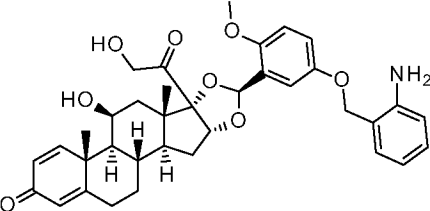
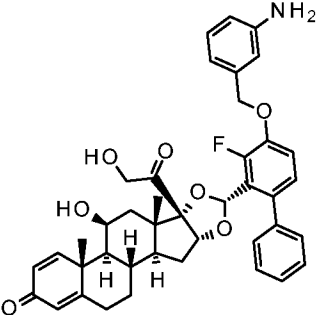
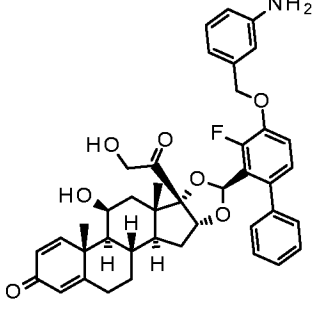
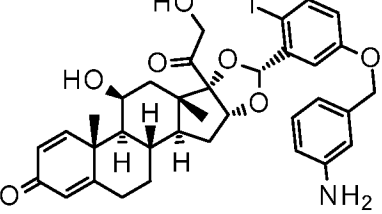
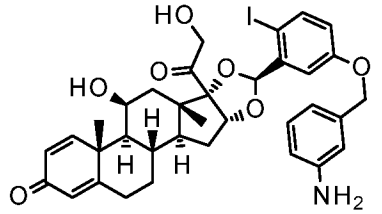
81		600,6	A
82		622,4	A
83		622,3	A
84		632,4	B, H
85		632,4	A
86		631,5	B,G
87		616,5	B
88		616,4	A

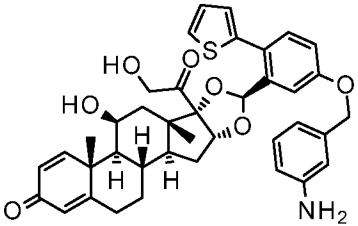
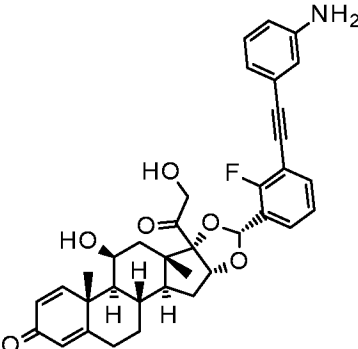
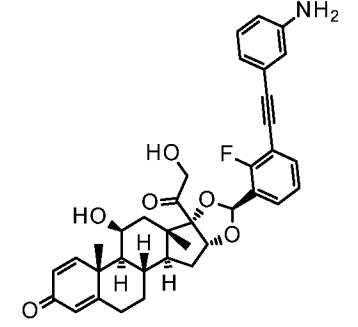
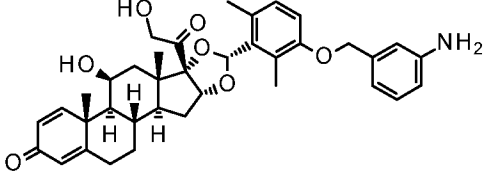
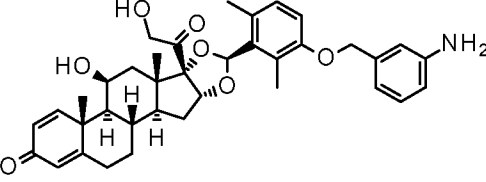
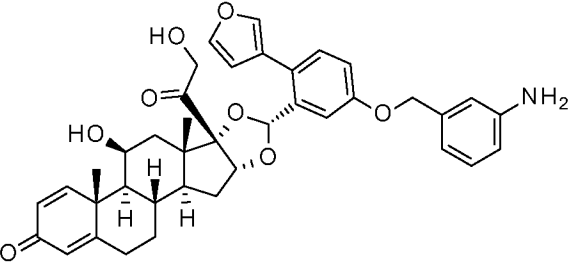
89		616,4	A
90		616,4	A
91		616,6	A
92		664,4	A
93		664,4	A
94		638,4	D
95		638,4	D

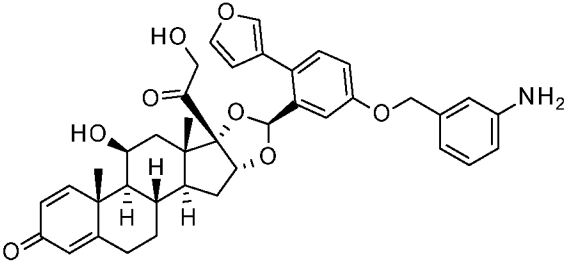
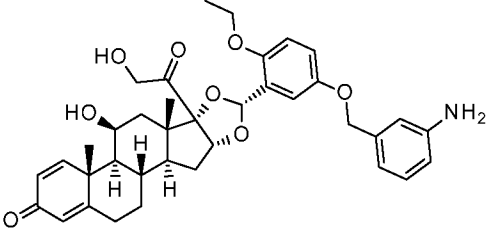
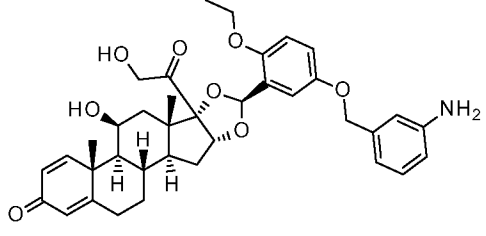
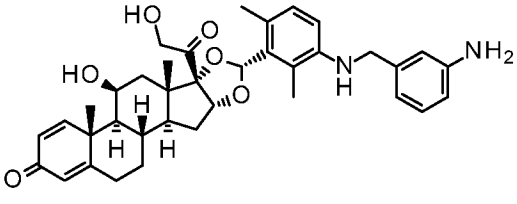
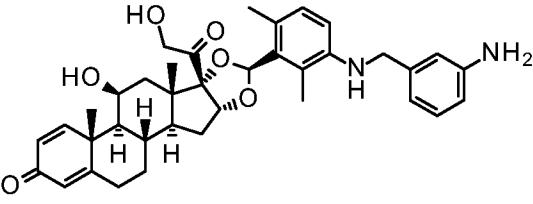
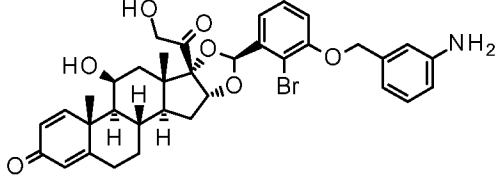
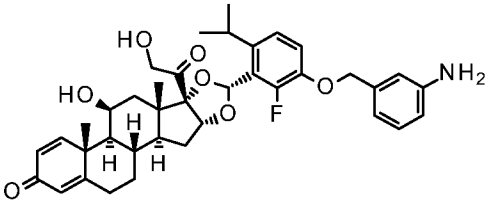
96		618,6	N
97		618,6	N
98		600,2	B
99		600,2	B
100		634,4	A
101		634,4	A
102		634,5	B, H
103		634,5	B, G

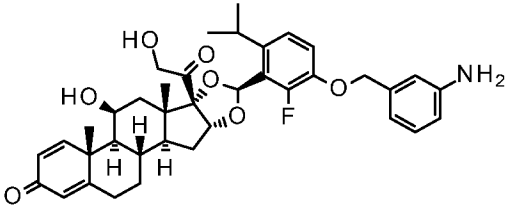
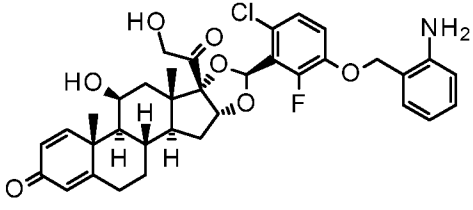
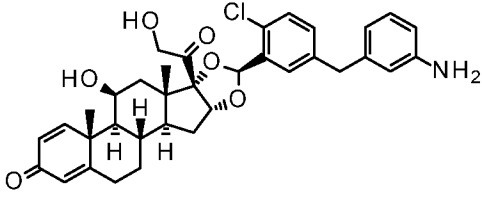
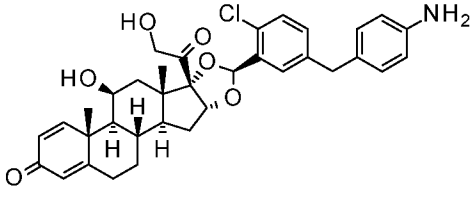
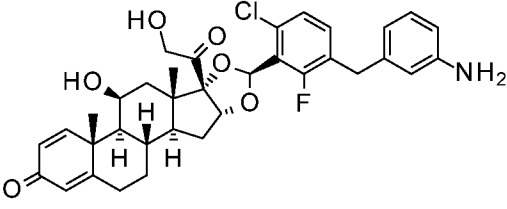
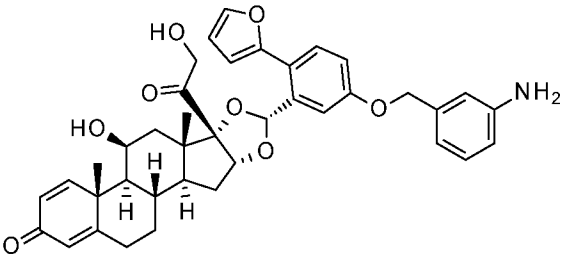
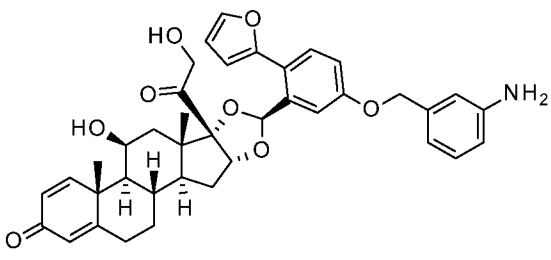
104	 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-3, a hydroxyl group at C-14, and a hydroxymethyl group at C-17. At C-3, there is a side chain consisting of a 2-amino-3-fluorophenylamino group.</p>	617,1	B, K
105	 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-3, a hydroxyl group at C-14, and a hydroxymethyl group at C-17. At C-3, there is a side chain consisting of a 4-amino-3-fluorophenylamino group.</p>	617,5	B
106	 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-3, a hydroxyl group at C-14, and a hydroxymethyl group at C-17. At C-3, there is a side chain consisting of a 4-amino-3-fluorophenoxy group.</p>	618,5	B
107	 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-3, a hydroxyl group at C-14, and a hydroxymethyl group at C-17. At C-3, there is a side chain consisting of a 3-amino-4-fluorophenoxy group.</p>	618,5	B, I
108	 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-3, a hydroxyl group at C-14, and a hydroxymethyl group at C-17. At C-3, there is a side chain consisting of a 4-amino-3-fluorophenylsulfanyl group.</p>	634,5	B
109	 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-3, a hydroxyl group at C-14, and a hydroxymethyl group at C-17. At C-3, there is a side chain consisting of a 3-amino-4-fluorophenylsulfanyl group.</p>	634,5	B
110	 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a ketone at C-3, a hydroxyl group at C-14, and a hydroxymethyl group at C-17. At C-3, there is a side chain consisting of a 2-amino-3-fluorophenylamino group.</p>	617,6	B, J

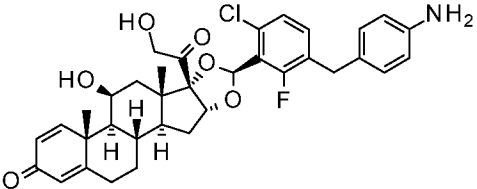
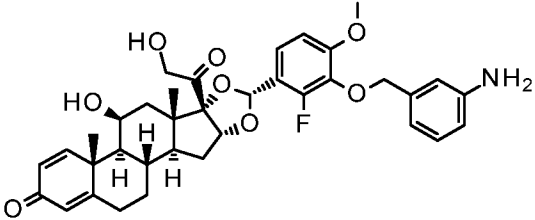
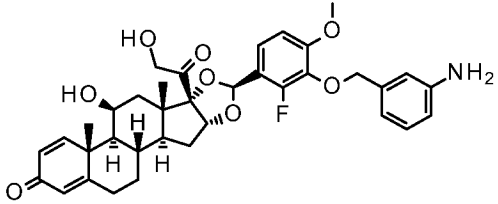
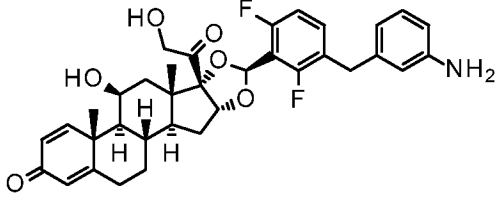
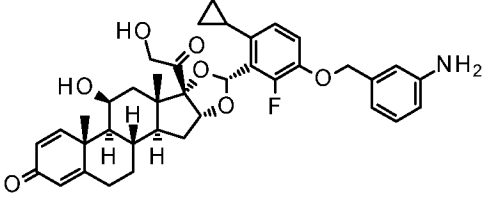
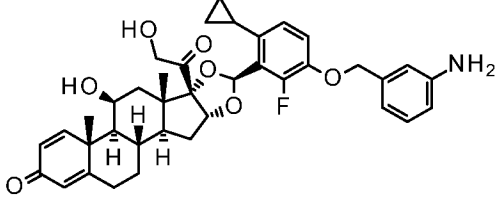
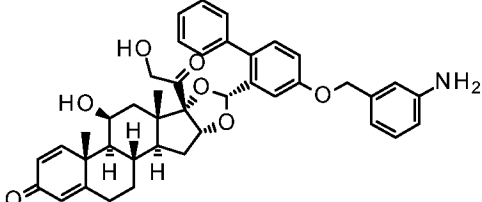
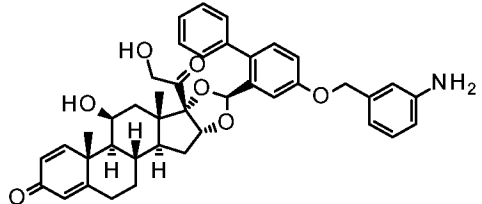
111		632,2	A
112		631,4	B, G
113		616,5	B
114		632,4	B, H
115		602,2	A
116		602,2	A
117		682,2	A
118		682,2	A

119		666,4	F
120		616,4	A
121		616,4	A
122		680,6	B
123		679,8	B
124		711,6	A
125		712,0	A

126		667,8	B
127		597,8	A
128		597,8	A
129		614,6	F
130		614,6	F
131		651,8	B

132		651,8	B
133		630,4	A
134		630,4	A
135		613,6	E
136		613,6	E
137		666,4	F
138		646,4	A

139		646,4	A
140		638,1	A
141		604,4	A
142		604,4	A
143		622,2	A
144		651,8	B
145		651,8	B

146		622,0	A
147		634,2	A
148		634,4	A
149		606,4	A
150		644,4	A
151		644,4	A
152		662,4	A
153		662,4	A

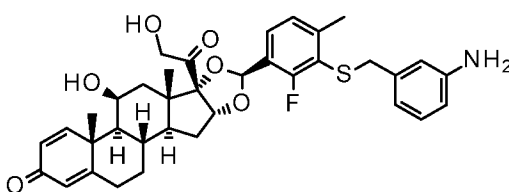
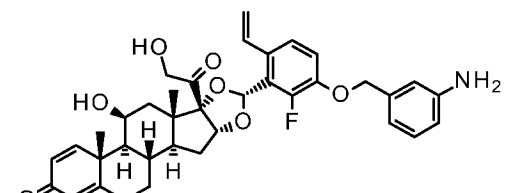
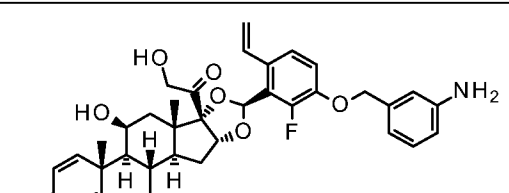
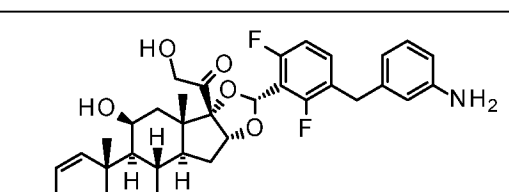
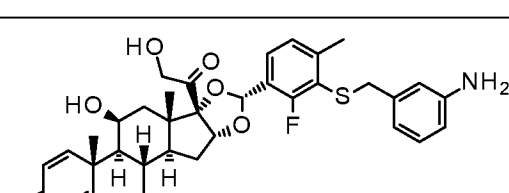
154		634,5	B
155		630,4	A
156		630,4	A
157		606,4	A
158		634,5	B

Таблица 18b: Примеры 6–158 (химические названия)

№ примера	Химическое название
6	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(4-аминобензил)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
7	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(4-аминобензил)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он

8	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(3-аминобензил)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
9	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(3-аминобензил)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
10	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(2-аминобензил)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
11	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(2-аминобензил)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
12	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(4-аминофенокси)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
13	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(4-аминофенокси)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
14	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(3-аминофенокси)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
15	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(3-аминофенокси)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-

	1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
16	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
17	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
18	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
19	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
20	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
21	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10RS,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
22	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он

23	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-4-хлорфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
24	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-4-хлорфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
25	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-5-хлорфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
26	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-5-хлорфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
27	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-хлорфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
28	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-хлорфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
29	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-5-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
30	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-5-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-

	1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
31	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-хлорфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
32	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-хлорфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
33	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3'-амино-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
34	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3'-амино-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
35	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-5-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
36	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-5-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
37	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он

38	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
39	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4'-амино-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
40	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(4'-амино-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
41	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-хлор-6-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
42	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(2-((3-аминобензил)окси)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
43	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-хлор-6-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
44	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(2-((3-аминобензил)окси)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
45	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(2-((3-аминобензил)окси)-6-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-

	1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
46	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(2-((3-аминобензил)окси)-6-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
47	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-6-хлор-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
48	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-6-хлор-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
49	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2,6-дифторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
50	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2,6-дифторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
51	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(2-((3-аминобензил)окси)-6-хлорфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
52	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(2-((3-аминобензил)окси)-6-хлорфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он

53	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(5-(4-аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
54	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-(4-аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
55	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)амино)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
56	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((2-аминобензил)амино)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
57	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((2-аминобензил)амино)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
58	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2,4-дифторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
59	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2,4-дифторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
60	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-6-фтор-2-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-

	1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
61	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-6-фтор-2-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
62	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((2-(аминометил)бензил)окси)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
63	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((2-(аминометил)бензил)окси)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
64	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((2-(аминометил)бензил)окси)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
65	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((2-аминобензил)тио)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
66	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)тио)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
67	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((2-аминофеноксид)метил)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он

68	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминофенокси)метил)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
69	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(((3-аминофенил)амино)метил)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
70	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(((2-аминофенил)амино)метил)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
71	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(((2-аминофенил)тио)метил)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
72	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(((3-аминофенил)тио)метил)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
73	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)амино)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
74	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-(трифторметокси)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
75	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-(аминометил)бензил)окси)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-

	гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6б,7,8,8а,8б,11а,12,12а,12б-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
76	(6аR,6бS,7S,8аS,8бS,10R,11аR,12аS,12бS)-10-(3-((3-(аминометил)бензил)окси)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8б-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6б,7,8,8а,8б,11а,12,12а,12б-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
77	(6аR,6бS,7S,8аS,8бS,10R,11аR,12аS,12бS)-10-(3-((2-аминобензил)окси)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8б-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6б,7,8,8а,8б,11а,12,12а,12б-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
78	(6аR,6бS,7S,8аS,8бS,10S,11аR,12аS,12бS)-10-(3-((2-аминобензил)окси)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8б-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6б,7,8,8а,8б,11а,12,12а,12б-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
79	(6аR,6бS,7S,8аS,8бS,10S,11аR,12аS,12бS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-(трифторметокси)фенил)-7-гидрокси-8б-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6б,7,8,8а,8б,11а,12,12а,12б-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
80	(6аR,6бS,7S,8аS,8бS,10R,11аR,12аS,12бS)-10-(5-((2-аминобензил)окси)-2-метилфенил)-7-гидрокси-8б-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6б,7,8,8а,8б,11а,12,12а,12б-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
81	(6аR,6бS,7S,8аS,8бS,10S,11аR,12аS,12бS)-10-(5-((2-аминобензил)окси)-2-метилфенил)-7-гидрокси-8б-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6б,7,8,8а,8б,11а,12,12а,12б-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
82	(6аR,6бS,7S,8аS,8бS,10R,11аR,12аS,12бS)-10-(3-((2-аминобензил)окси)-2,6-дифторфенил)-7-гидрокси-8б-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6б,7,8,8а,8б,11а,12,12а,12б-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он

83	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((2-аминобензил)окси)-2,6-дифторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
84	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(4-аминофенэтокси)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
85	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(3-аминофенэтокси)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
86	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)(метил)амино)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
87	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(4-аминофенэтил)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
88	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
89	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
90	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-

	1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
91	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
92	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-бромфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
93	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-бромфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
94	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((2-аминобензил)окси)-2-хлор-6-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
95	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((2-аминобензил)окси)-2-хлор-6-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
96	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-6-фтор-2-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
97	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-6-фтор-2-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он

98	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((2-аминобензил)окси)-2-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
99	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((2-аминобензил)окси)-2-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
100	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((2-аминобензил)окси)-2-фтор-6-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
101	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((2-аминобензил)окси)-2-фтор-6-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
102	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(((3-аминофенил)тио)метил)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
103	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(((2-аминофенил)тио)метил)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
104	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(((2-аминофенил)амино)метил)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
105	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(((3-аминофенил)амино)метил)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-

	гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
106	(6аR,6bS,7S,8аS,8bS,10R,11аR,12аS,12bS)-10-(3-((3-аминофенокс)метил)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
107	(6аR,6bS,7S,8аS,8bS,10R,11аR,12аS,12bS)-10-(3-((2-аминофенокс)метил)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
108	(6аR,6bS,7S,8аS,8bS,10R,11аR,12аS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)тио)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
109	(6аR,6bS,7S,8аS,8bS,10R,11аR,12аS,12bS)-10-(3-((2-аминобензил)тио)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
110	(6аR,6bS,7S,8аS,8bS,10R,11аR,12аS,12bS)-10-(3-((2-(аминометил)бензил)окси)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
111	(6аR,6bS,7S,8аS,8bS,10R,11аR,12аS,12bS)-10-(3-(3-аминофенэтокси)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
112	(6аR,6bS,7S,8аS,8bS,10R,11аR,12аS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)(метил)амино)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он

113	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(4-аминофенэтил)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
114	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(4-аминофенэтоксид)-2-фтор-6-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
115	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-(4-аминофеноксид)-2-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
116	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-(3-аминофеноксид)-2-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
117	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-6-бром-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
118	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-6-бром-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
119	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-бромфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
120	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((2-аминобензил)окси)-2-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-

	1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
121	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((2-аминобензил)окси)-2-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
122	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-((3-аминобензил)окси)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
123	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(4-((3-аминобензил)окси)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
124	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-иодофенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
125	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-иодофенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
126	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-(тиофен-2-ил)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
127	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминофенил)этинил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он

128	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминофенил)этинил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
129	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2,6-диметилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено [1,2-d][1,3]диоксол-4-он
130	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2,6-диметилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено [1,2-d][1,3]диоксол-4-он
131	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-(фуран-3-ил)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
132	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-(фуран-3-ил)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
133	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-этоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
134	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-этоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
135	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)амино)-2,6-диметилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-

	1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено [1,2-d][1,3]диоксол-4-он
136	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)амино)-2,6-диметилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено [1,2-d][1,3]диоксол-4-он
137	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-бромфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
138	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фтор-6-изопропилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
139	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фтор-6-изопропилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
140	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((2-аминобензил)окси)-6-хлор-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
141	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-(3-аминобензил)-2-хлорфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
142	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-(4-аминобензил)-2-хлорфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он

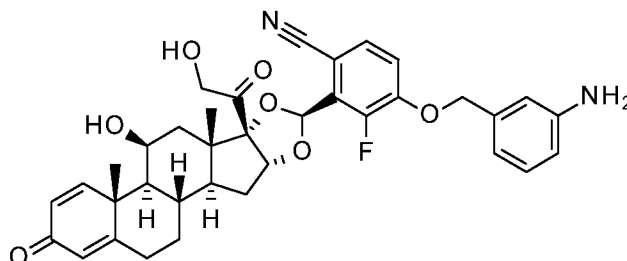
143	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(3-аминобензил)-6-хлор-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
144	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-(фуран-2-ил)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
145	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(5-((3-аминобензил)окси)-2-(фуран-2-ил)фенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
146	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(4-аминобензил)-6-хлор-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
147	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фтор-4-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
148	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фтор-4-метоксифенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
149	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(3-(3-аминобензил)-2,6-дифторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
150	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-6-циклопропил-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-

	диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
151	(6аR,6bS,7S,8аS,8bS,10S,11аR,12аS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-6-циклопропил-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
152	(6аR,6bS,7S,8аS,8bS,10R,11аR,12аS,12bS)-10-(4-((3-аминобензил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
153	(6аR,6bS,7S,8аS,8bS,10S,11аR,12аS,12bS)-10-(4-((3-аминобензил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
154	(6аR,6bS,7S,8аS,8bS,10S,11аR,12аS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)тио)-2-фтор-4-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
155	(6аR,6bS,7S,8аS,8bS,10R,11аR,12аS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фтор-6-винилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
156	(6аR,6bS,7S,8аS,8bS,10S,11аR,12аS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)окси)-2-фтор-6-винилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
157	(6аR,6bS,7S,8аS,8bS,10R,11аR,12аS,12bS)-10-(3-(3-аминобензил)-2,6-дифторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6а,8а-диметил-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4Н-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он

158	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(3-((3-аминобензил)тио)-2-фтор-4-метилфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он
-----	---

Пример 159

5 4-((3-аминобензил)окси)-3-фтор-2-((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-4-оксо-2,4,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-1H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-10-ил)бензонитрил



Трифторметансульфо кислоту (920 мкл, 10 ммоль) добавляли по каплям к суспензии 1бальфа-гидроксипреднизолонa (140 мг, 0,36 ммоль) и трет-бутил-(3-((4-циано-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-фторфенокси)метил)фенил)карбамата (140 мг, 0,34 ммоль) в ACN (5 мл, 95 ммоль) при 0 °C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали 10%-ным изопропиловым спиртом в ДХМ. Объединенные органические слои сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали очисткой с обращенной фазой, элюируя смесью 1 : 1 10 mM NH₄HCO₃ в воде + 5% MeOH : ACN, с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 6%). MS m/z 630,0 (M+H). ¹H ЯМР (400,13 МГц, d₆-DMCO) δ 7,70–7,67 (м, 1H), 7,45–7,41 (м, 1H), 7,33 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 7,04–7,00 (м, 1H), 6,61–6,51 (м, 3H), 6,45 (с, 1H), 6,20–6,17 (м, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,37–5,35 (м, 1H), 5,15 (с, 4H), 4,86–4,84 (м, 1H), 4,32–4,31 (м, 2H), 4,07–4,01 (м, 1H), 2,14–2,12 (м, 2H), 1,92–1,88 (м, 4H), 1,67–1,66 (м, 1H), 1,40–1,39 (м, 3H), 1,25–1,20 (м, 2H), 0,89–0,88 (м, 3H),

Анализ рекрутинга коактиватора hGR

Активность глюкокортикоидных соединений измеряли с использованием набора для анализа коактиватора LanthaScreen TR-FRET GR от Life Technologies (A15899). Соединения акустически переносили на планшет для анализа в 3-кратном 10-точечном серийном разведении с максимальной концентрацией 200 нМ. Десять микролитров двукратного раствора GR-LBD добавляли в планшет с соединением и инкубировали в течение 10 мин. Затем в планшет добавляли десять микролитров двукратного раствора

Fluoresein-SRC1-4 и Tb-меченого антитела против GST. Планшет инкубировали в темноте в течение двух часов, а затем считывали на планшет-ридере Envision с возбуждением при 340 нм и эмиссией при 520 нм (флуоресцеин) и 490 нм (тербий). Соотношение значений эмиссии 520/490 было проанализировано Genedata. Для получения процентной активности
5 данные сравнивали с отрицательным контролем ДМСО и положительным контролем 4 мкМ дексаметазона. Следующие приведенные в качестве примеров соединения были протестированы в соответствии с процедурой, которая в основном описана выше, и проявили следующую активность, указанную в таблице 19.

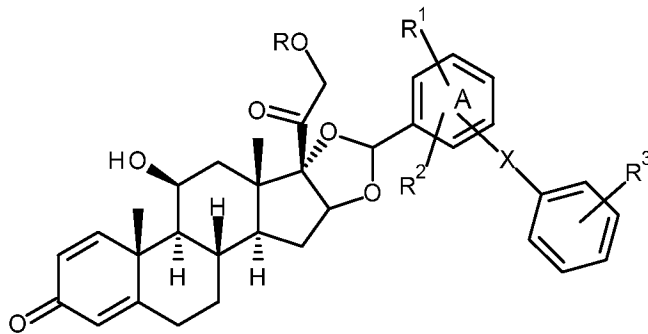
10 Таблица 19: Эффективность *in vitro* соединений из примеров 1, 2, 4 и 5, измеренная с помощью набора для анализа рекрутинга коактиватора hGR

№ примера	IC ₅₀ (нМ)
1	2,12
2	1,44
4	2,47
5	1,40

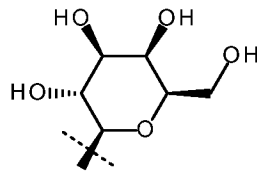
Соединения примеров 6–44, 46–51, 53–79 и 81–158 обеспечивают относительную IC₅₀ менее 200 нМ. Соединения примеров 45, 52 и 80 обеспечивают относительную IC₅₀ более
15 200 нМ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

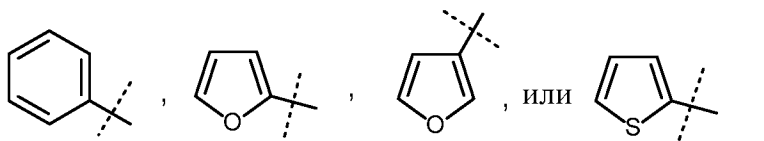
1. Соединение формулы:



5 где R представляет собой H или

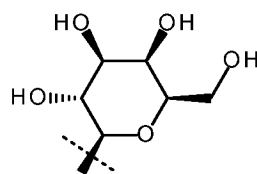


R¹ представляет собой H, галоген, CN, C1-C3 алкил, C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкокси, C2-C3 алкенил, OCF₃,



10 R² представляет собой H, галоген, C1-C3 алкил, C1-C3 алкокси или C2-C3 алкенил; R³ представляет собой NH₂ или CH₂NH₂; и X представляет собой O, OCH₂, OCH₂CH₂, CH₂O, SCH₂, CH₂S, CH₂, NHCH₂, CH₂NH, N(CH₃)CH₂, CH₂CH₂, C≡C или связь, где X соединен с фенильным кольцом А в орто или мета-положении, или его фармацевтически приемлемая соль.

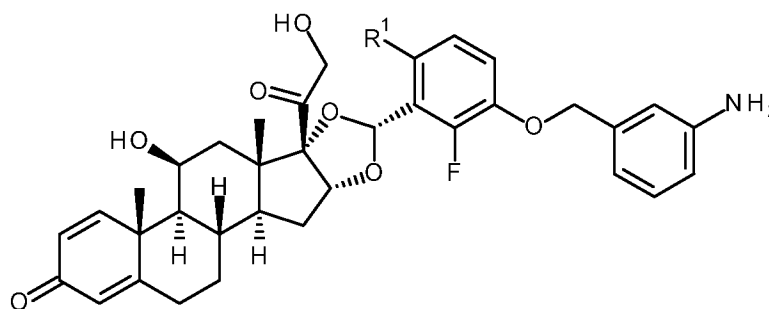
- 15 2. Соединение по п. 1, где R³ представляет собой NH₂, или его фармацевтически приемлемая соль.
3. Соединение по п. 1 или п. 2, где R представляет собой H, или его фармацевтически приемлемая соль.
4. Соединение по п. 1 или п. 2, где R представляет собой



20

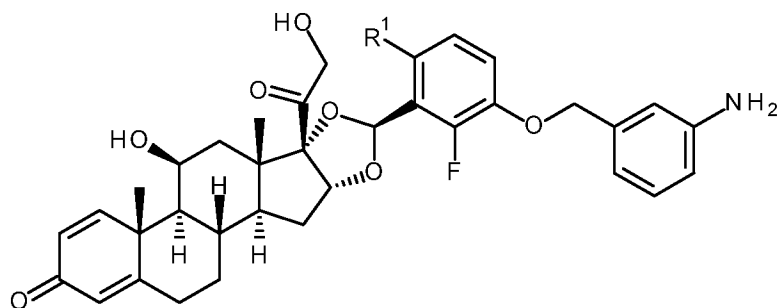
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп. 1–4, где R^1 представляет собой C1-C3 алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.
6. Соединение по любому из пп. 1–4, где R^1 представляет собой CH_3 , или его фармацевтически приемлемая соль.
- 5 7. Соединение по любому из пп. 1–4, где R^1 представляет собой C1-C3 алкокси, или его фармацевтически приемлемая соль.
8. Соединение по любому из пп. 1–4, где R^1 представляет собой OCH_3 , или его фармацевтически приемлемая соль.
9. Соединение по любому из пп. 1–4, где R^1 представляет собой F, или его фармацевтически приемлемая соль.
- 10 10. Соединение по любому из пп. 1–9, где R^2 представляет собой F, или его фармацевтически приемлемая соль.
11. Соединение по любому из пп. 1–10, где X представляет собой OCH_2 , или его фармацевтически приемлемая соль.
- 15 12. Соединение по любому из пп. 1–10, где X представляет собой O, или его фармацевтически приемлемая соль.
13. Соединение по любому из пп. 1–10, где X представляет собой CH_2 , или его фармацевтически приемлемая соль.
14. Соединение по любому из пп. 1–10, где X представляет собой SCH_2 , или его фармацевтически приемлемая соль.
- 20 15. Соединение по любому из пп. 1–10, где X представляет собой связь, или его фармацевтически приемлемая соль.
16. Соединение по п. 1, где указанное соединение имеет формулу:



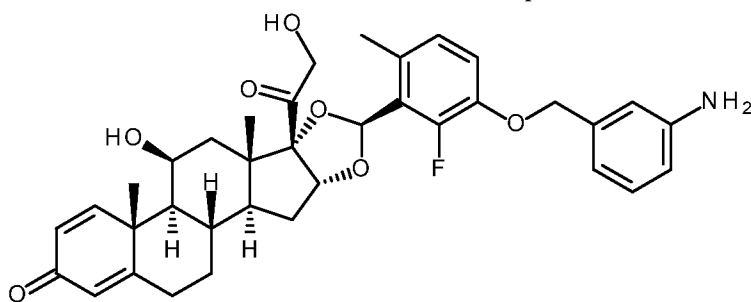
25 или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п. 1, где указанное соединение имеет формулу:



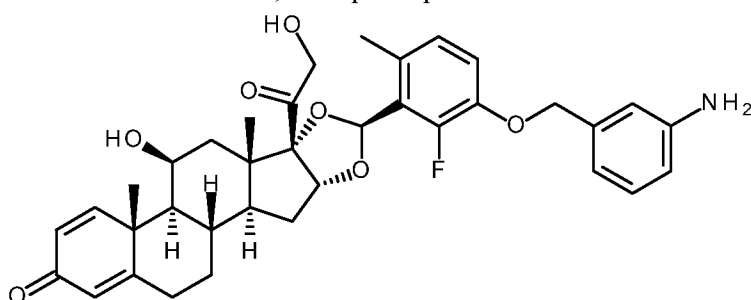
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п. 17, где соединение представляет собой:

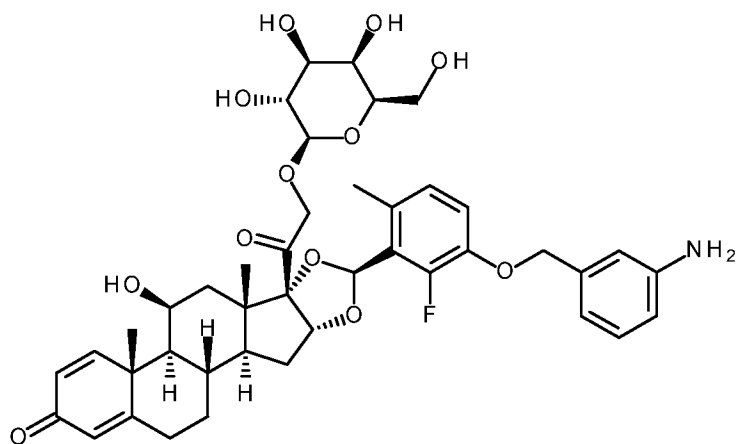


5 или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п. 18, которое представляет собой:

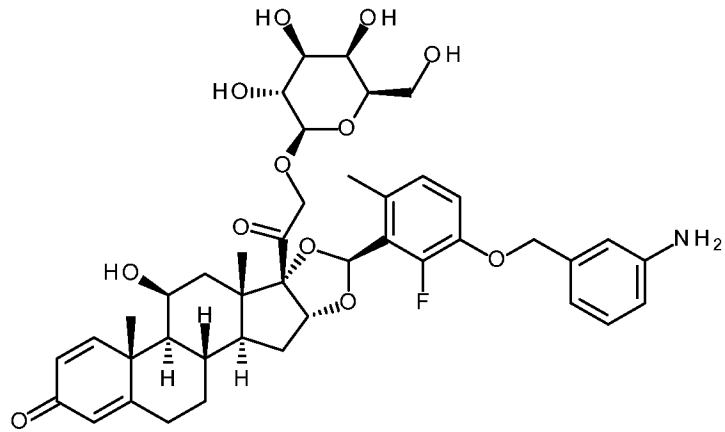


20. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой:

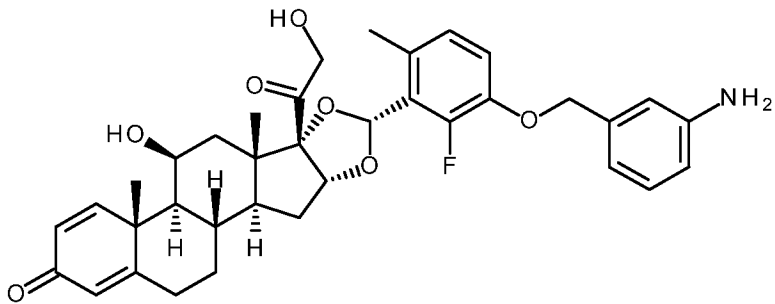


10 или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п. 20, которое представляет собой:

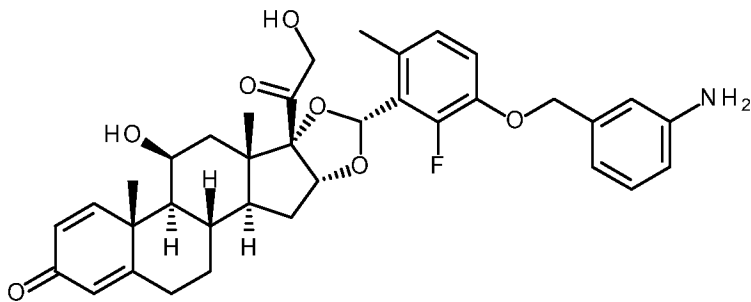


5 22. Соединение по п. 16, которое представляет собой:

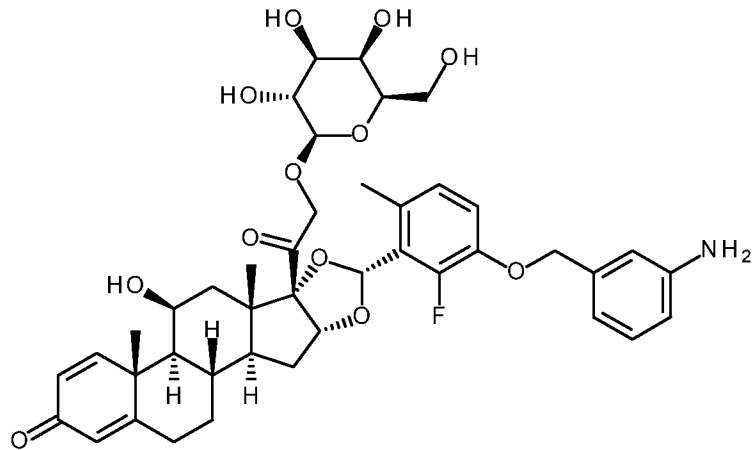


или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п. 22, которое представляет собой:

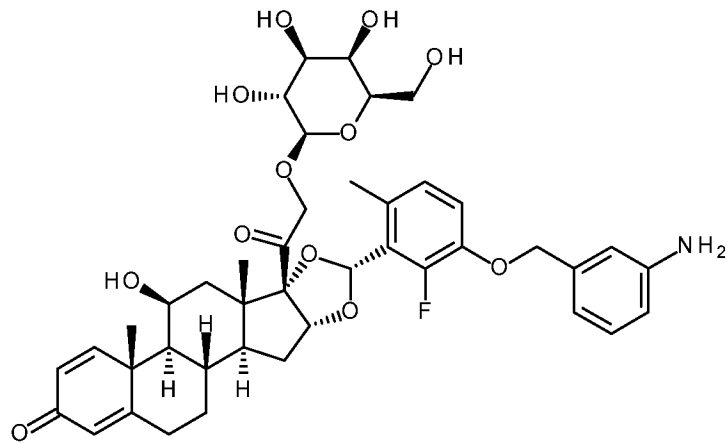


24. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой:



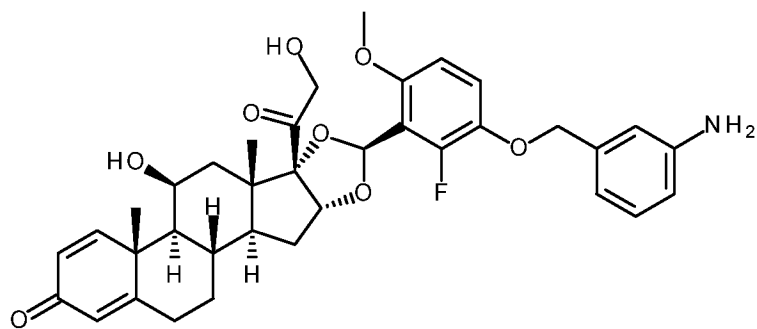
или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по п. 24, которое представляет собой:



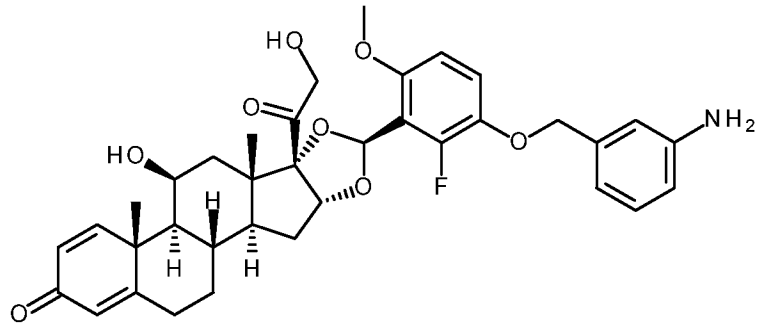
5

26. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой:

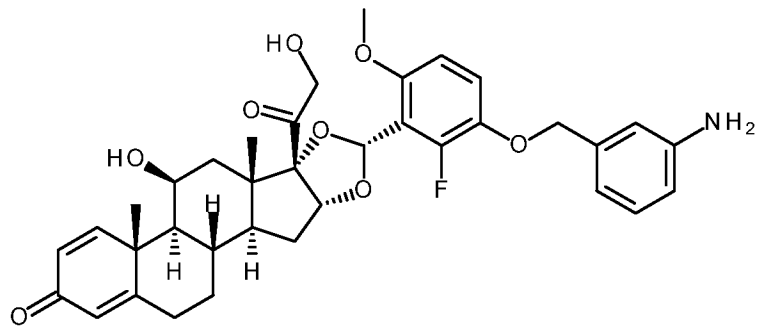


или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение по п. 26, которое представляет собой:

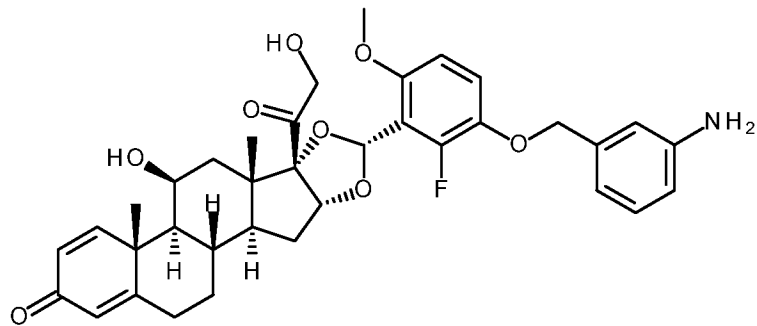


28. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой:

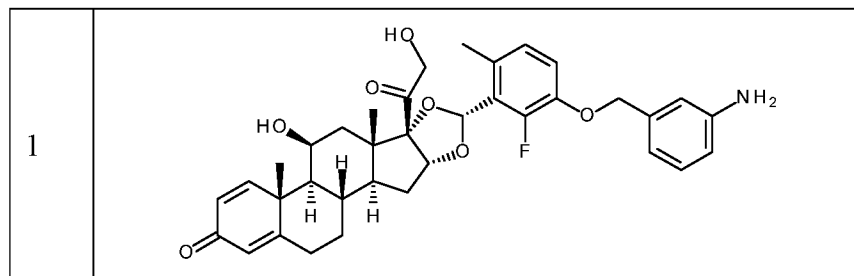


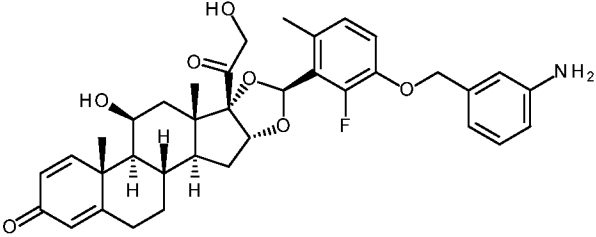
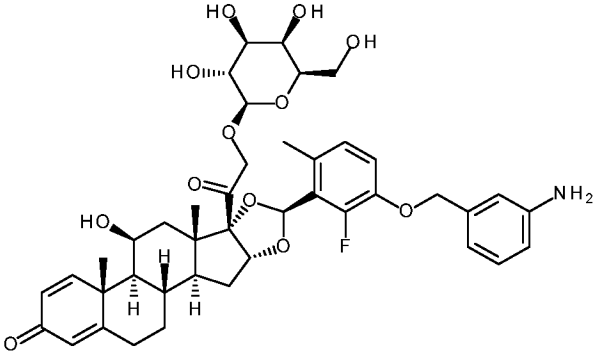
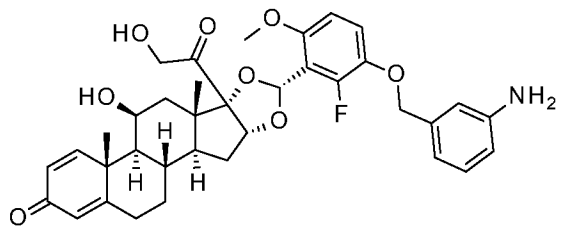
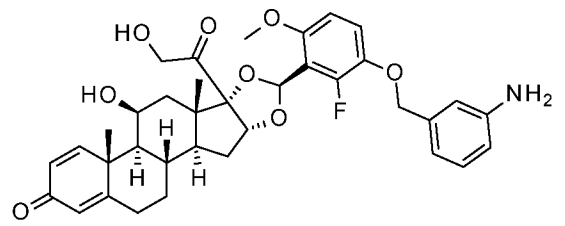
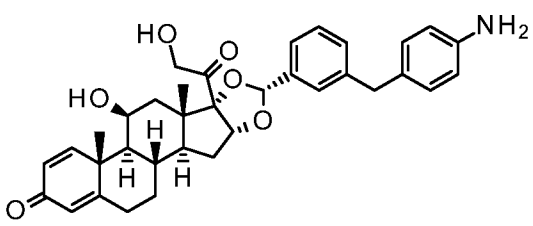
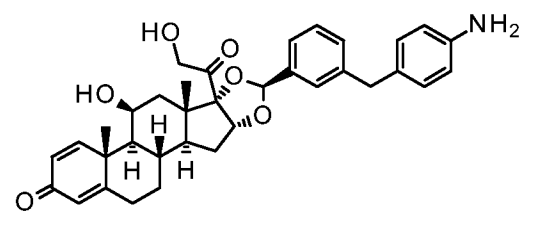
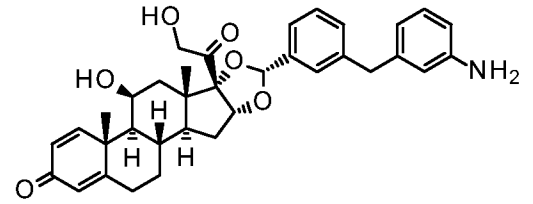
5 или его фармацевтически приемлемая соль.

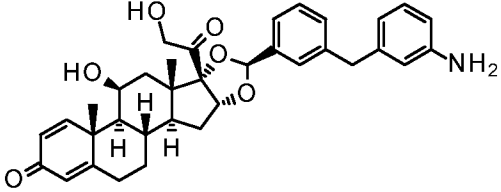
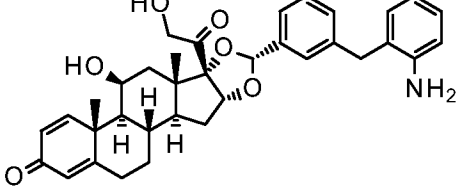
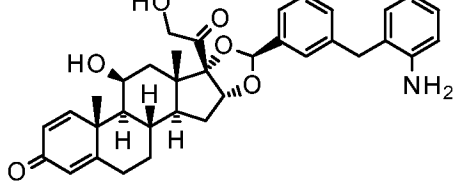
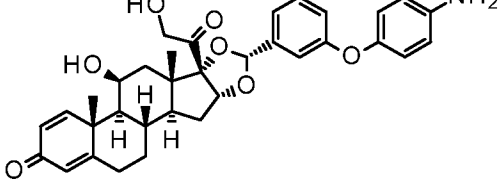
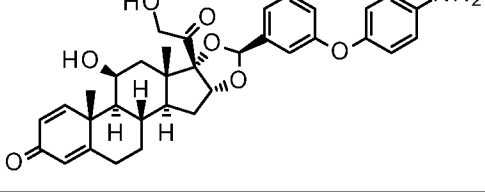
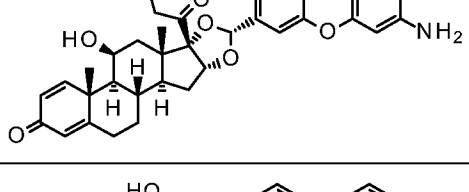
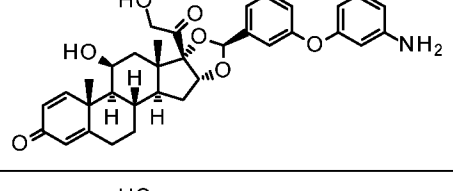
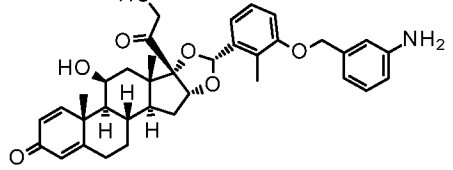
29. Соединение по п. 28, которое представляет собой:

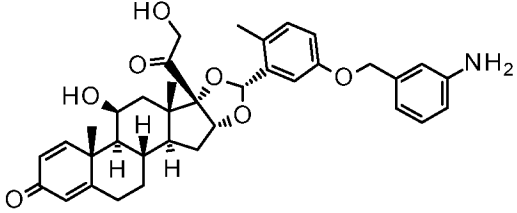
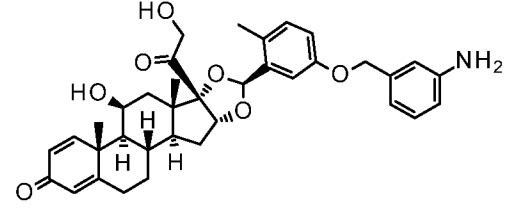
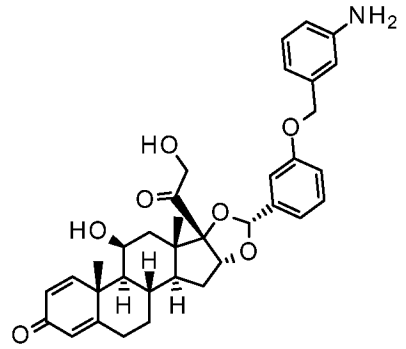
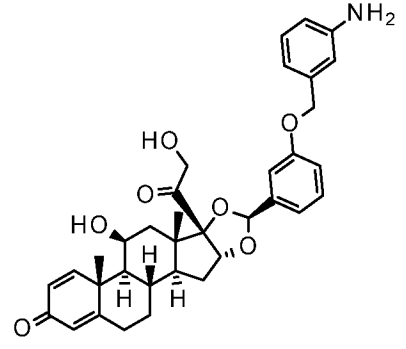
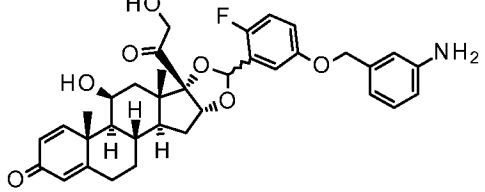
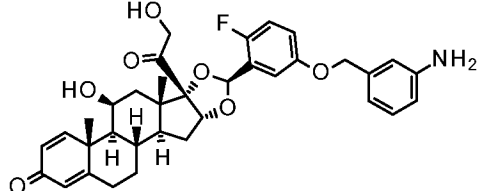
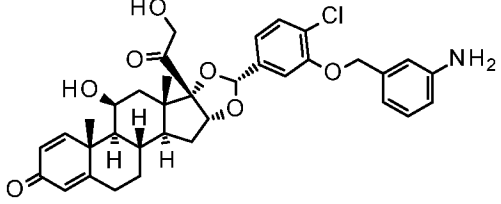


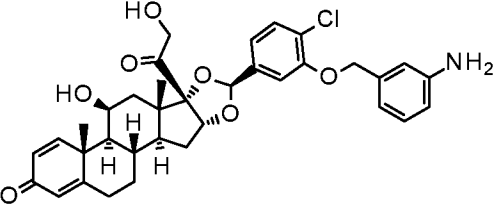
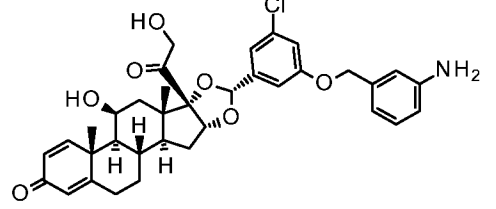
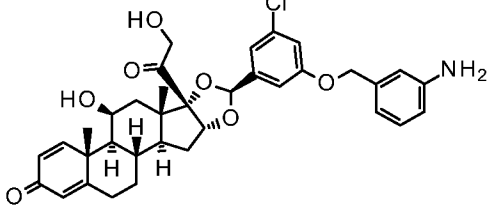
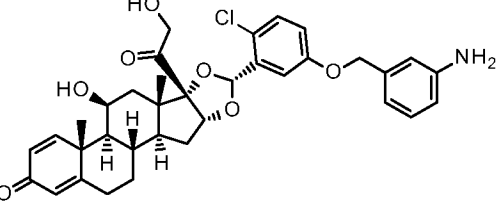
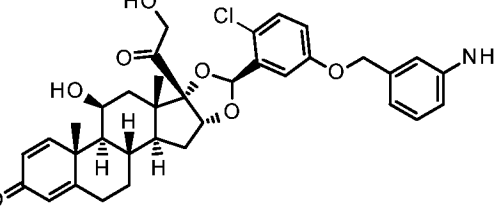
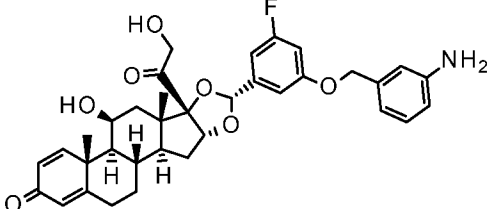
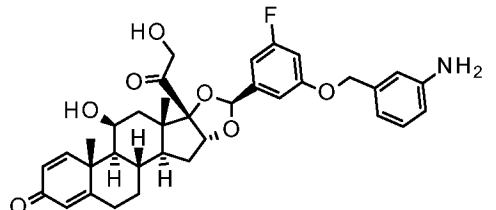
30. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

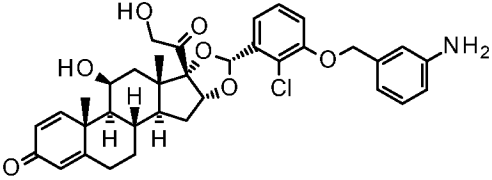
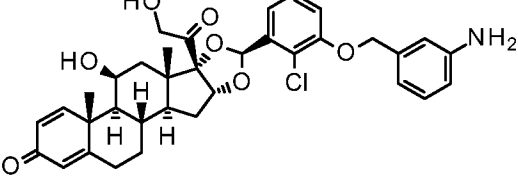
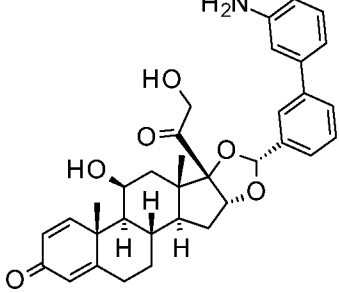
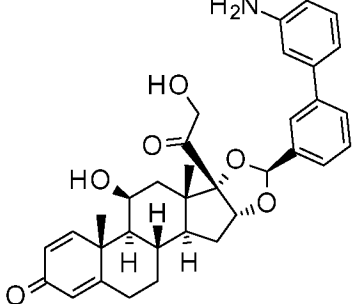
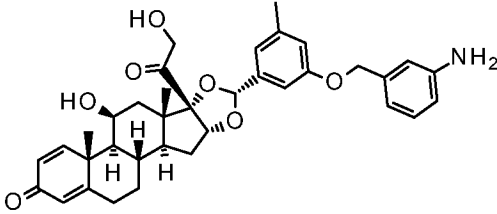
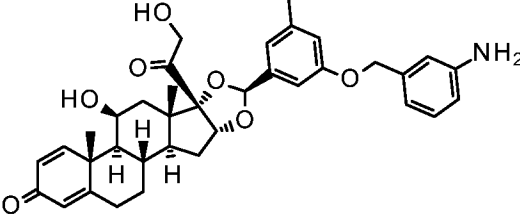
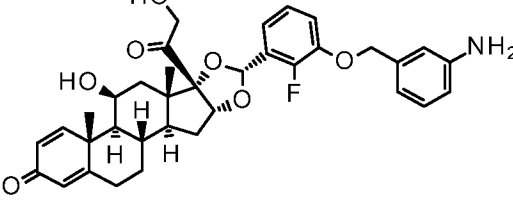


2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

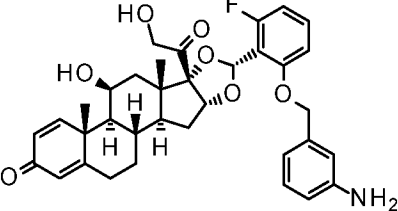
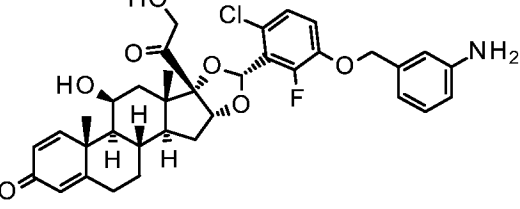
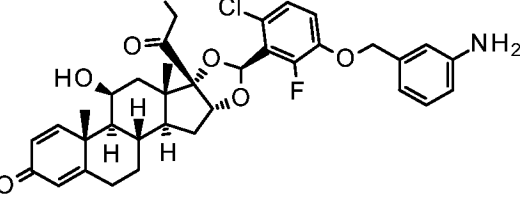
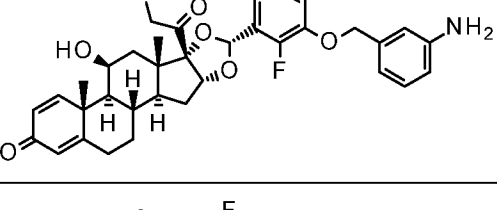
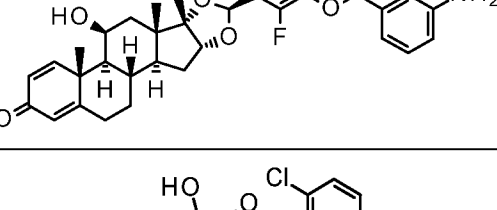
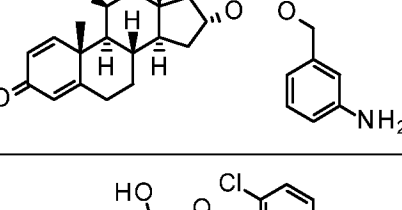
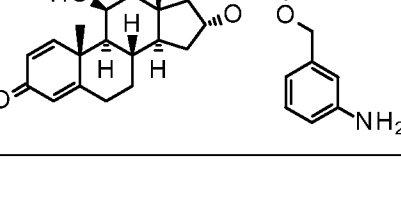
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

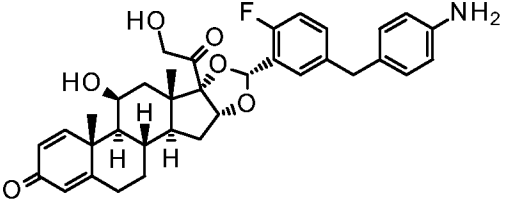
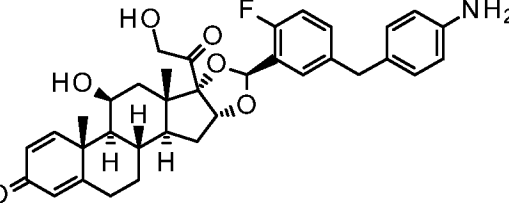
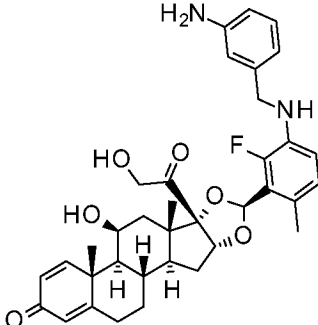
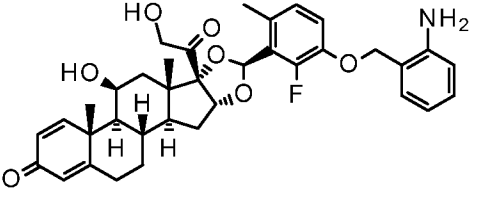
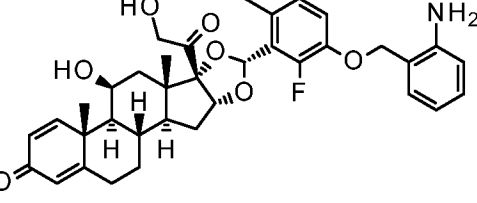
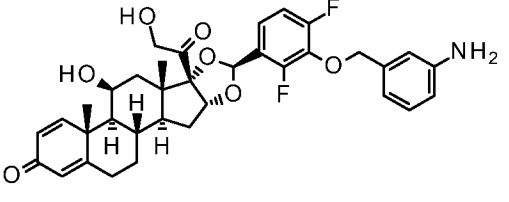
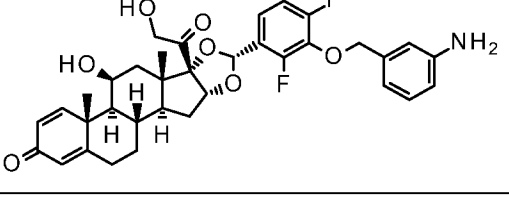
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

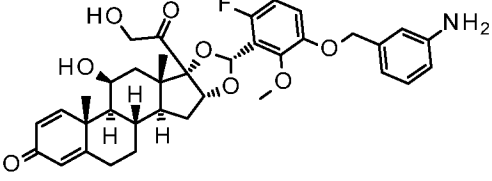
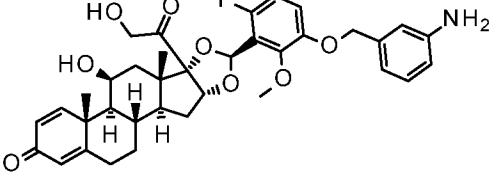
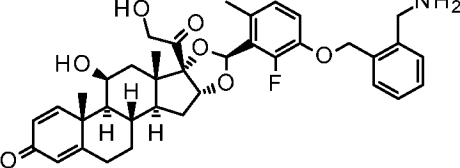
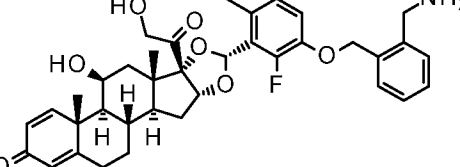
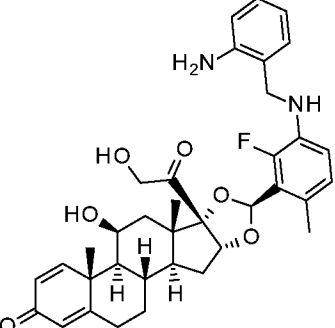
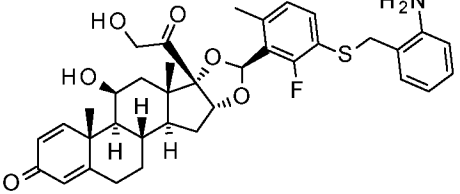
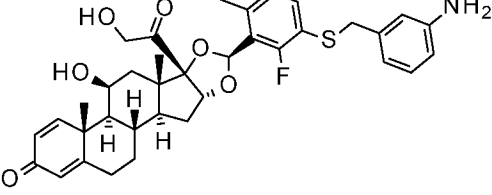
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

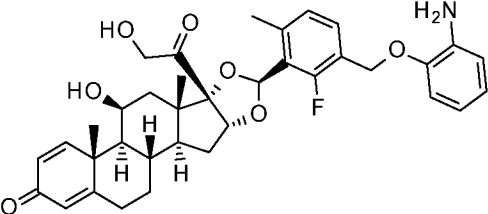
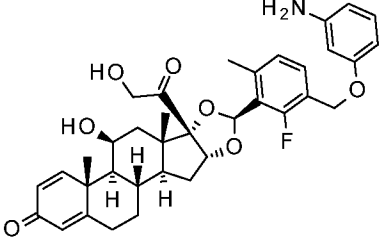
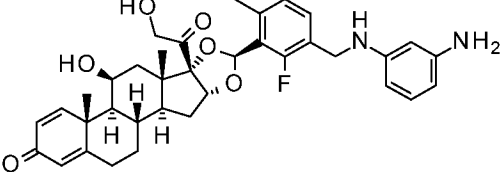
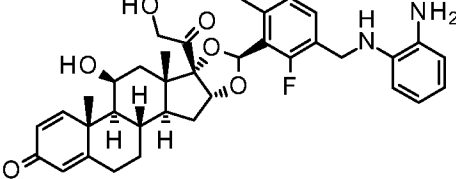
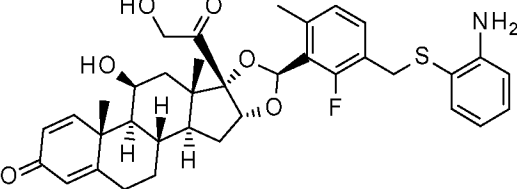
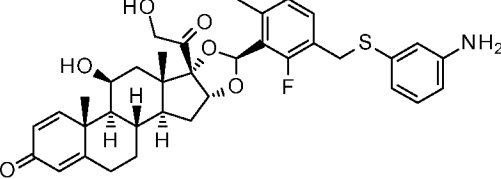
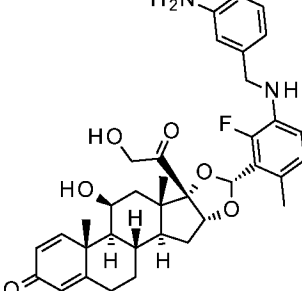
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

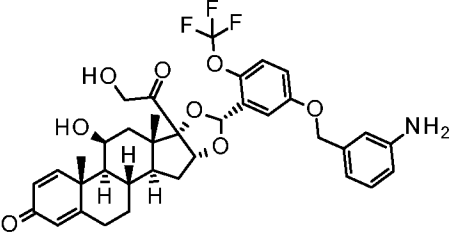
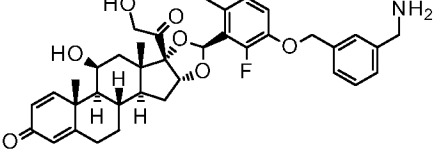
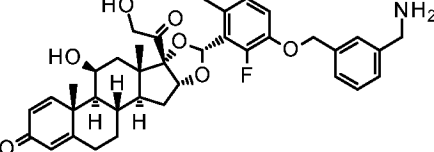
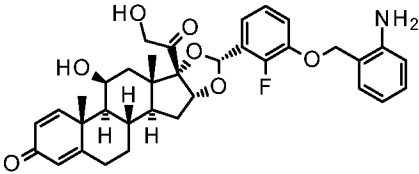
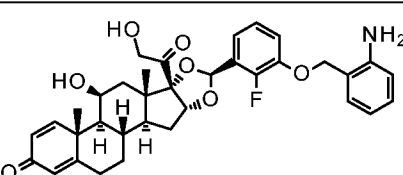
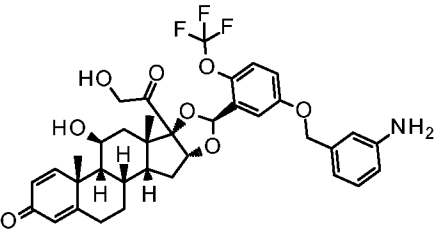
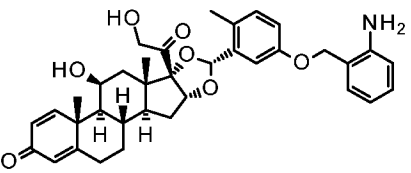
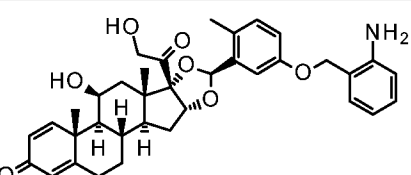
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

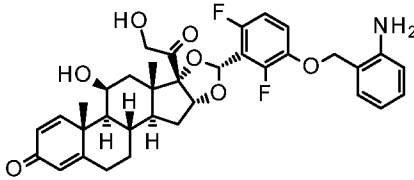
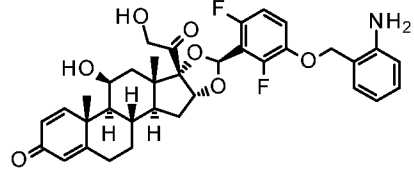
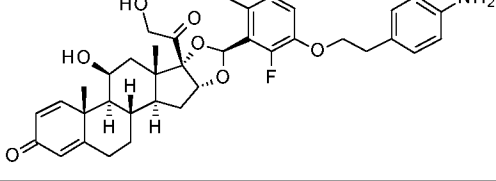
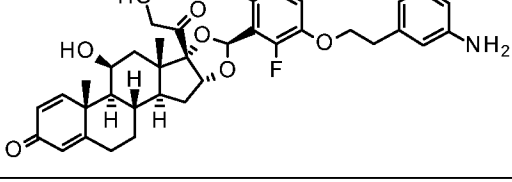
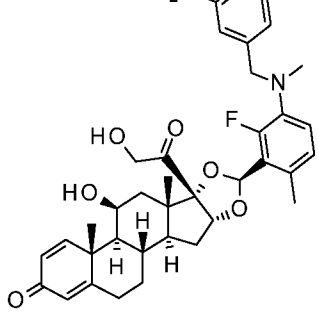
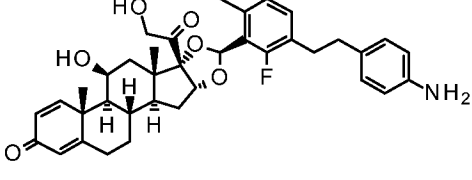
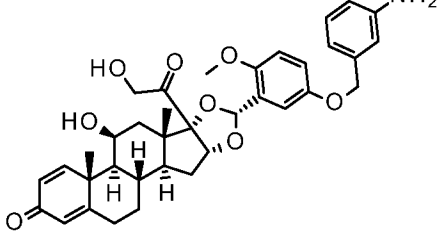
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

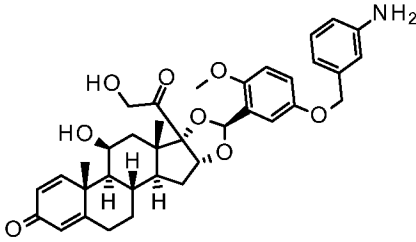
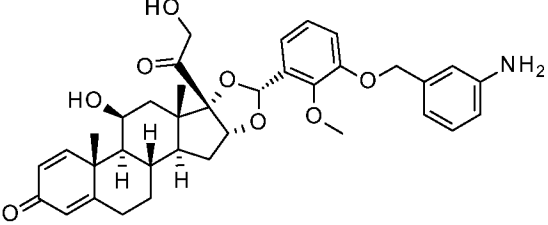
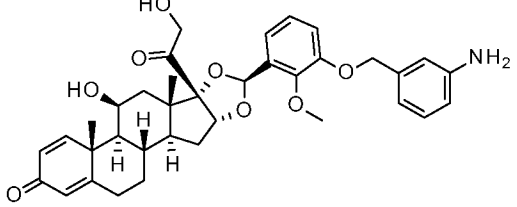
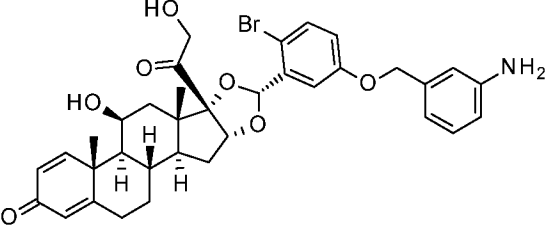
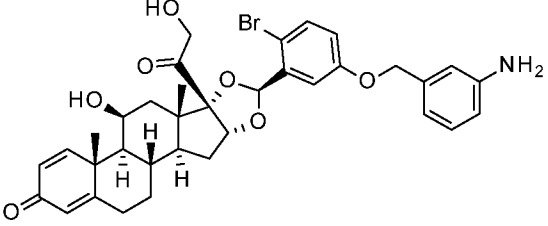
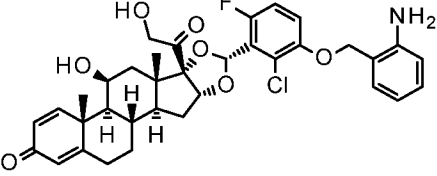
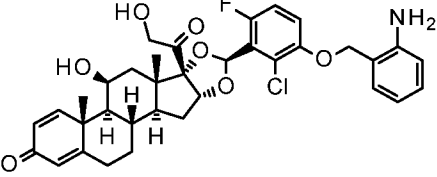
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

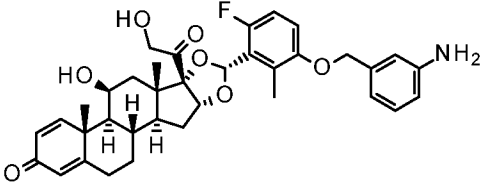
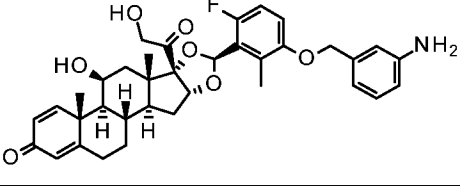
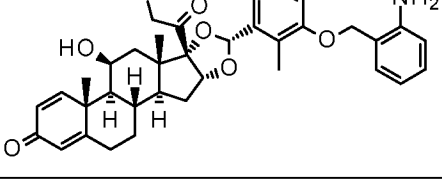
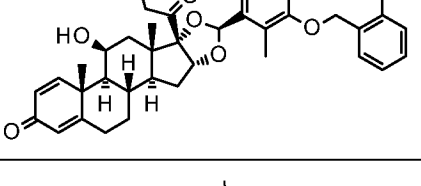
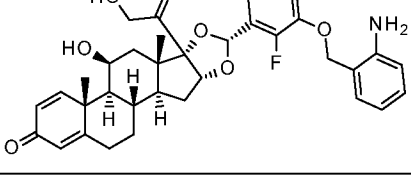
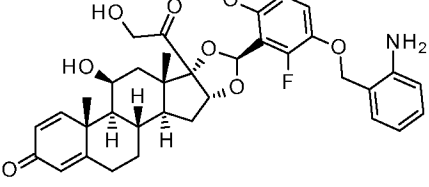
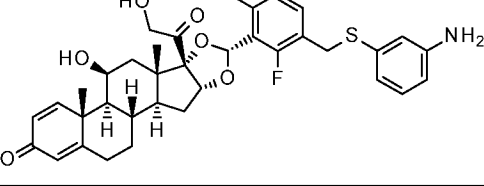
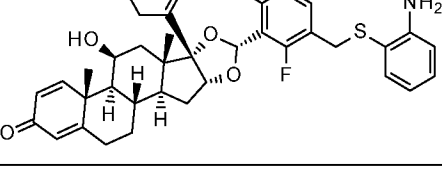
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	

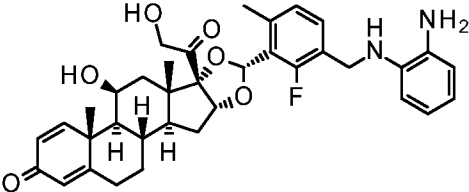
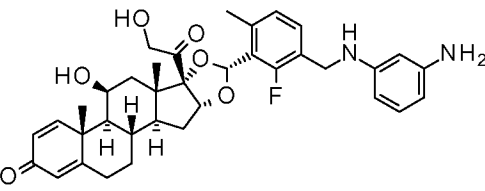
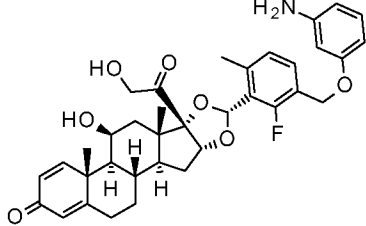
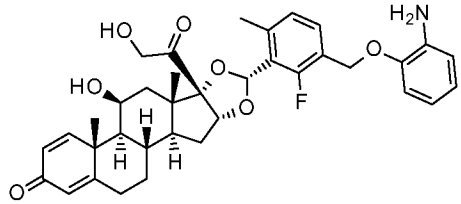
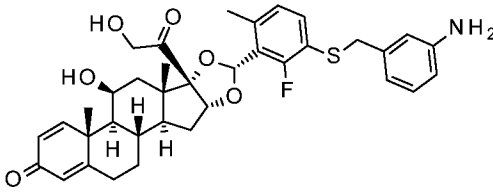
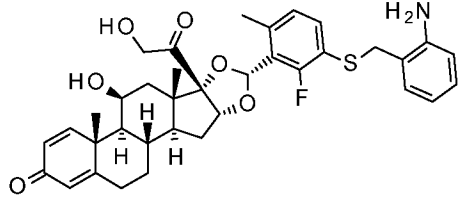
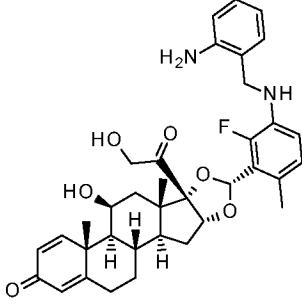
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

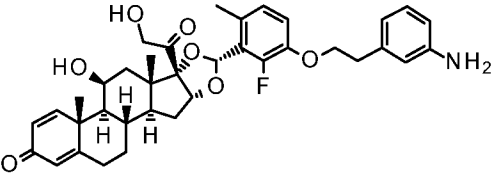
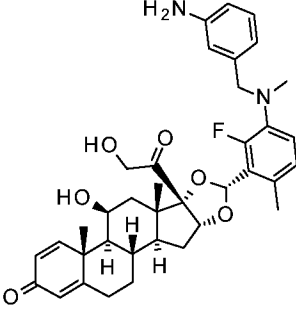
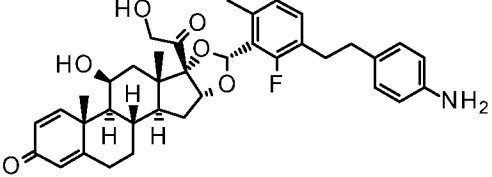
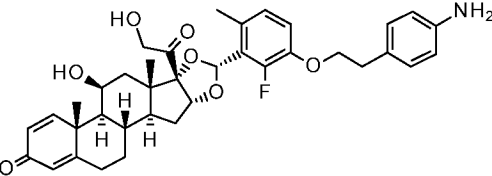
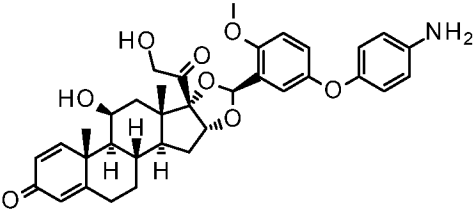
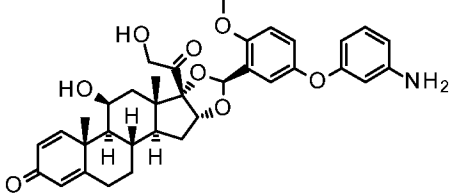
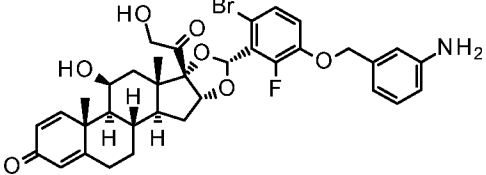
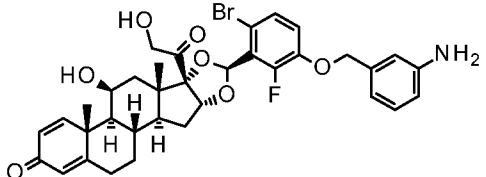
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	

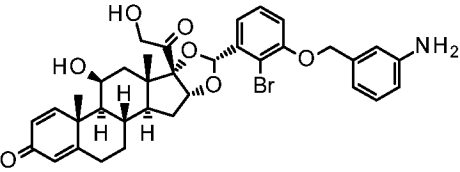
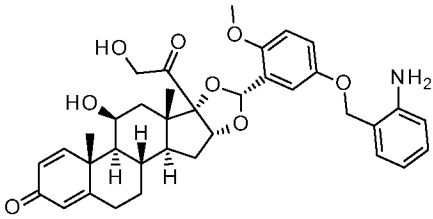
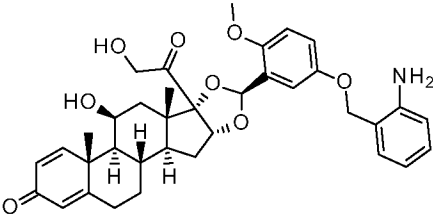
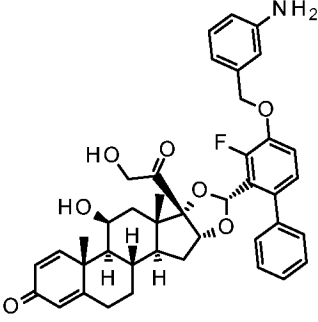
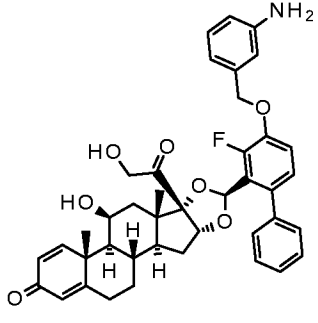
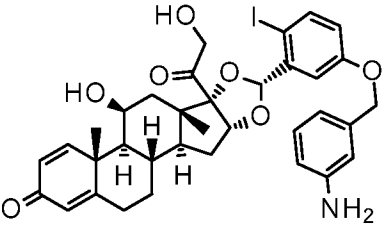
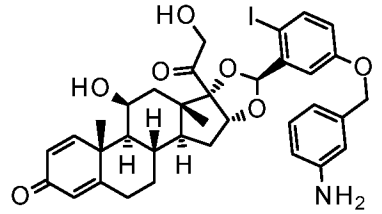
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

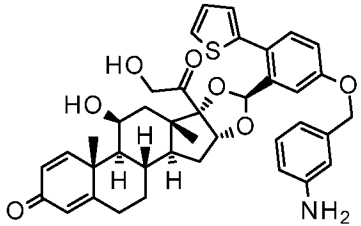
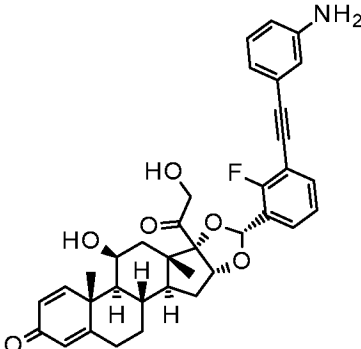
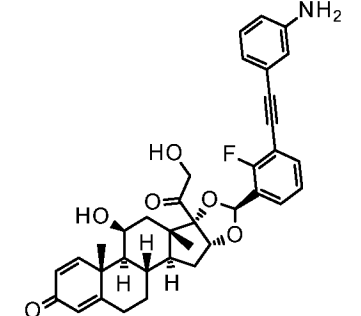
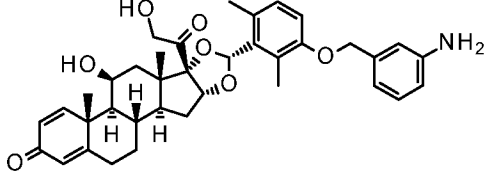
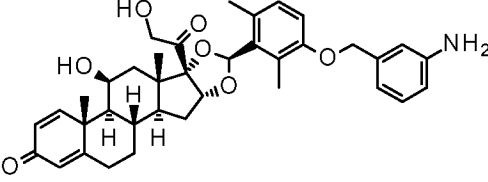
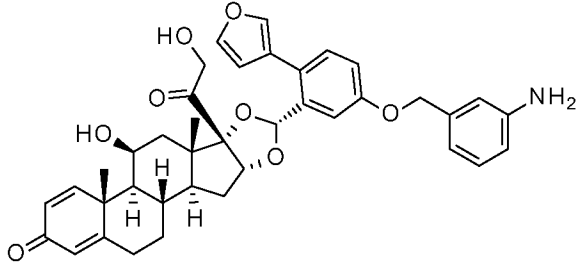
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

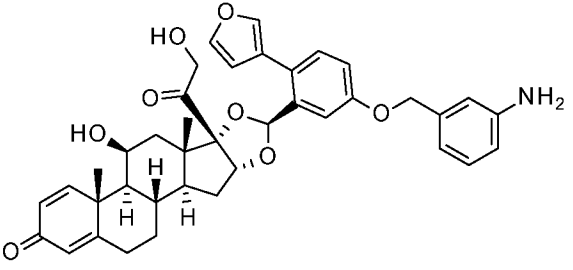
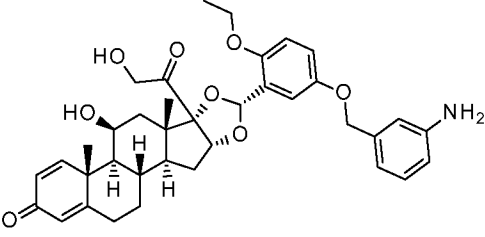
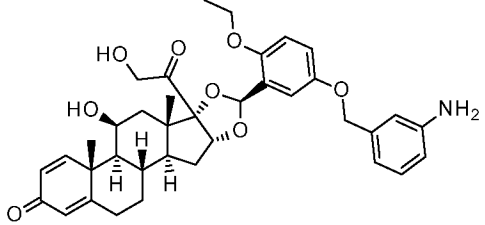
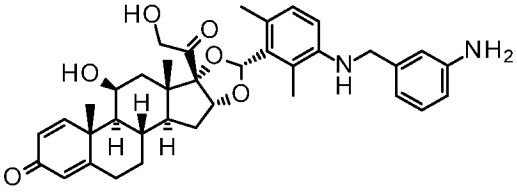
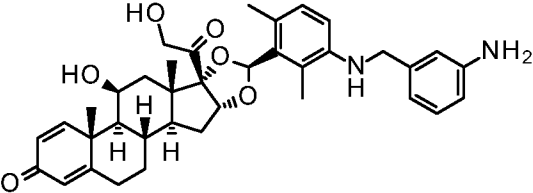
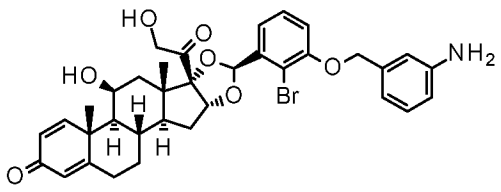
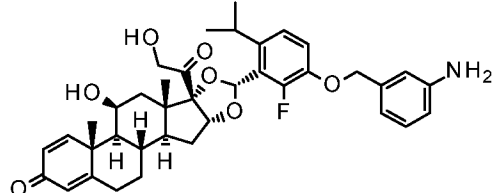
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

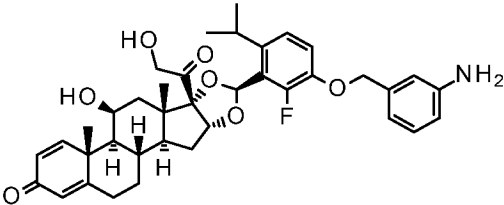
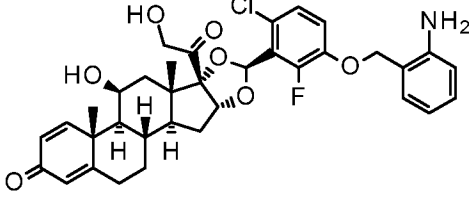
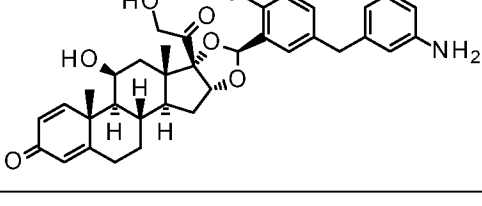
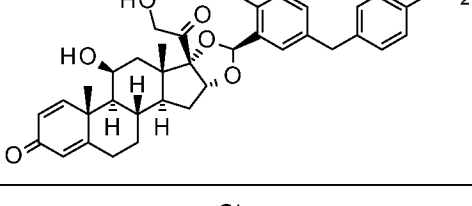
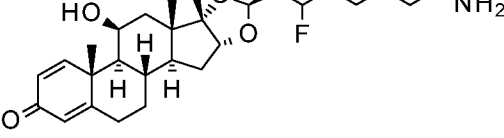
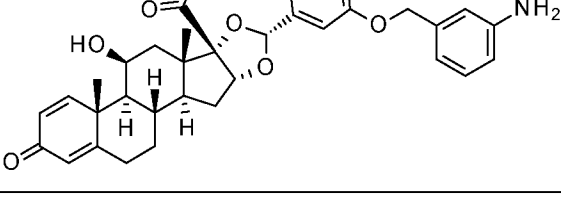
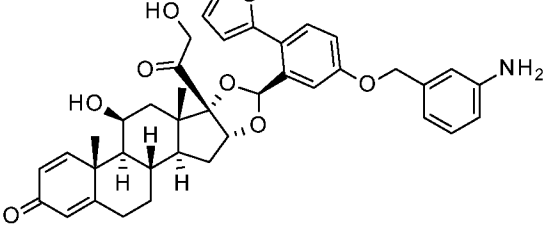
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

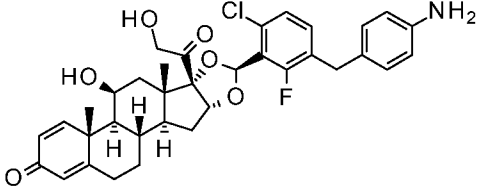
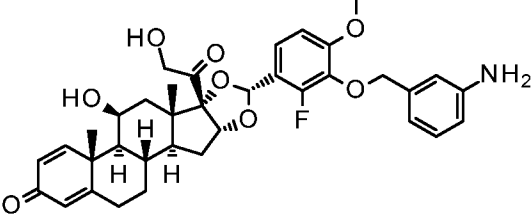
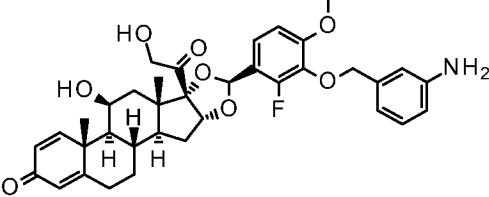
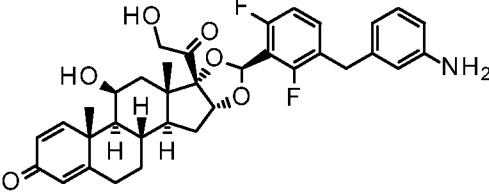
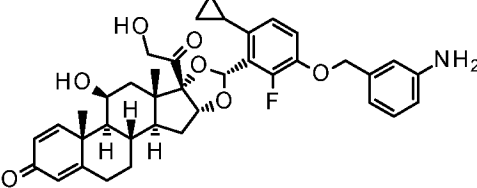
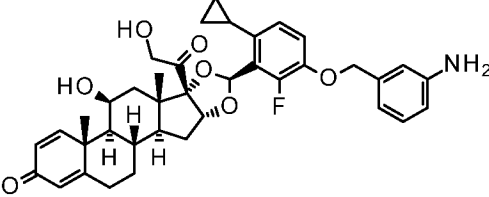
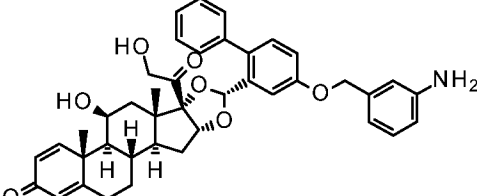
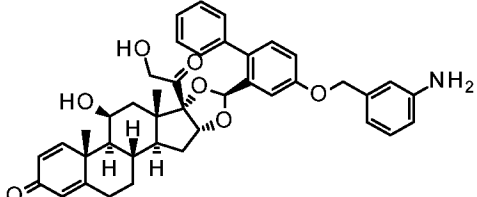
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	

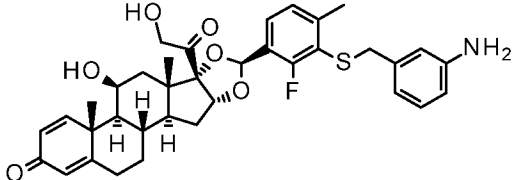
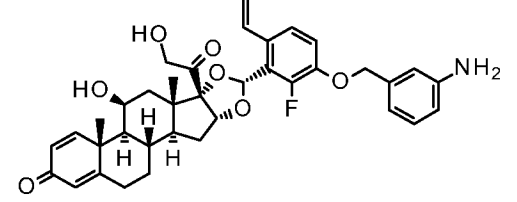
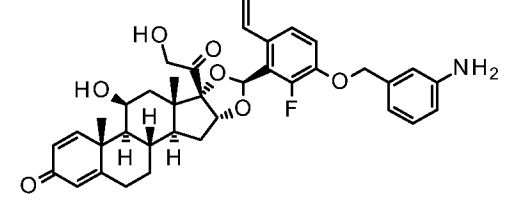
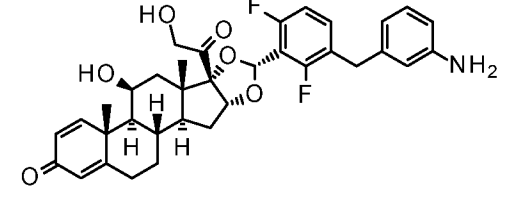
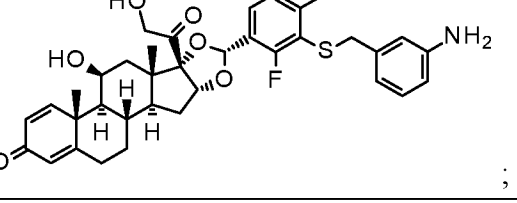
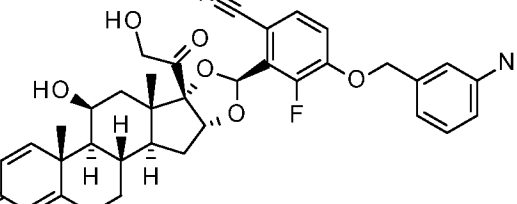
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	

126	
127	
128	
129	
130	
131	

132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	

139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	

146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	

154	
155	
156	
157	
158	
159	

и их фармацевтически приемлемых солей.

- 5 31. Способ лечения атопического дерматита у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–30 или его фармацевтически приемлемой соли.
32. Способ лечения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–30 или его фармацевтически приемлемой соли.

33. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–30 для применения в терапии.
34. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–30 для применения в лечении атопического дерматита.
- 5 35. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–30 для применения в лечении ревматоидного артрита.
36. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–30 для производства лекарственного средства для лечения атопического дерматита.
- 10 37. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–30 для производства лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита.
38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1–30 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами.
- 15 39. Способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–30 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами.