

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392406 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.21(22) Дата подачи заявки
2022.02.24

(51) Int. Cl. C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
C07D 221/04 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 63/154,318; 63/168,705; 63/171,895;
63/293,339(32) 2021.02.26; 2021.03.31; 2021.04.07;
2021.12.23

(33) US

(86) PCT/US2022/017686

(87) WO 2022/182861 2022.09.01

(71) Заявитель:

ЭНАНТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

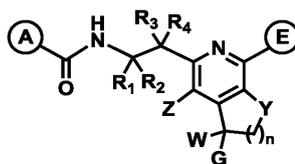
(72) Изобретатель:

Сзыманьяк Адам, Юй Цзяньмин,
МакГрат Кевин, Ли Сибэнь, Манн
Тайлер Дж., Леон Роберт, Ким Ин
Йонг, Ор Ят Сан, Нгуен Лонг (US)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении описываются соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или пролекарства, которые ингибируют респираторно-синцициальный вирус человека (HRSV) или метапневмовирус человека (HMPV). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим вышеупомянутые соединения, для введения субъекту, страдающему от инфекции HRSV или HMPV. Изобретение также относится к способам лечения инфекции HRSV или HMPV у субъекта путем введения фармацевтической композиции, содержащей соединения по настоящему изобретению.



A1

202392406

202392406

A1

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Эта заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США под № 63/154318, поданной 26 февраля 2021 г., предварительной заявке США под № 63/168705, поданной 31 марта 2021 г., предварительной заявке США под № 63/171895, поданной 07 апреля 2021 г., и предварительной заявке США под № 63/293339, поданной 23 декабря 2021 г.; все идеи вышеупомянутых заявок включены в данное описание посредством ссылки.

10

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В целом настоящее изобретение относится к соединениям и фармацевтическим композициям, полезным в качестве ингибиторов респираторно-синцитиального вируса (RSV) и ингибиторов метапневмовируса человека (HMPV).

15

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Респираторно-синцитиальный вирус человека (HRSV) является вирусом, содержащим несегментированный геном из одноцепочечной линейной РНК с отрицательной полярностью. Являясь парамиксовирусом двух серотипов рода *Pneumoviridae*, HRSV содержит 10 генов, которые кодируют 11 белков. Нуклеокапсидный белок (N), РНК-полимераза (белок L), фосфобелок (P) и фактор антитерминации транскрипции (M2-1) вместе с геномной РНК составляют рибонуклеопротеиновый (RNP) комплекс. Показано, что некоторые низкомолекулярные соединения направленно воздействуют на RNP комплекс. Кроме этого, интенсивно исследован слитый белок (F), наиболее важный для прикрепления вируса в организме хозяина. Получены с высоким разрешением структуры белка F, взаимодействующего с ингибиторами, в то время как исследования структуры белка N находятся на ранней стадии разработки. Прямым результатом исследований и изучения белков HRSV стало то, что белок F, белок L и белок N стали основным направлением усилий по разработке лекарственных средств.

20

25

30

Возрастание усилий по разработке лекарственных средств от инфекции HRSV обуславливается тем, что HRSV является главной причиной острых инфекций нижних дыхательных путей (ALRI) у пациентов всех возрастов. Помимо респираторных инфекций группы пациентов с высоким риском заражения HRSV включают пожилых людей, пациентов с ослабленным иммунитетом, детей в

возрасте до двух лет и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) или хронической сердечной недостаточностью (CHF). Было обнаружено, что за четыре года инфекция HRSV стала причиной 177500 госпитализаций и 14000 случаев смерти среди пожилого населения в США. Хорошо известно, что почти все дети будут инфицированы HRSV в первые 3 года после рождения, а у недоношенных детей инфекция HRSV протекает в более тяжелой степени. Фактически, HRSV является самой распространенной причиной бронхолита и пневмонии у младенцев в возрасте до одного года в США. По оценкам по всему миру насчитывается приблизительно 3,2 миллиона госпитализаций и 66000 случаев смерти среди детей в возрасте до 5 лет по причине HRSV. HRSV ассоциирован с большей смертностью младенцев в возрасте до одного года и большим числом госпитализаций младенцев, чем грипп.

Инфекция HRSV также может поражать здоровых индивидов, и повторные инфекции HRSV могут случаться даже в течение двух месяцев. Ее симптомы аналогичны симптомам простуды у здоровых индивидов, однако в более тяжелых случаях наблюдаются повышение температуры, стертное дыхание, учащенное и затрудненное дыхание и цианоз

В настоящее время возможности лечения инфекции HRSV весьма ограничены, и на сегодняшний день никакой вакцины не существует вследствие безуспешных попыток. Паливизумаб представляет собой моноклональное антитело, одобренное для профилактического применения, но его применение ограничивается его высокой стоимостью. Обычно паливизумаб используют только в случае младенцев из группы с высоким риском, таких как недоношенные дети или дети с заболеванием сердца/легких, но его эффективность в снижении числа госпитализаций составляет только 60%. Рибавирин одобрен к применению в качестве возможного ингаляционного лечения, но его эффективность ограничена, и с ним связаны проблемы безопасности. С учетом возможностей лечения и постоянной сезонности эпидемии HRSV желательна разработка новых терапевтических средств для лечения инфекции HRSV.

Существует несколько ингибиторов слияния в случае RSV, которые описаны в приведенных ниже публикациях: WO2010/103306, WO2012/068622, WO2013/096681, WO2014/060411, WO2013/186995, WO2013/186334, WO 2013/186332, WO 2012 080451, WO 2012/080450, WO2012/080449, WO 2012/080447, WO 2012/080446, WO 2015/110446, WO 2017/009316, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 1630-1643, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, 25, 976-981 и *Nat. Commun.*, **2017**, 8, 167. Примеры ингибиторов другого N-белка для лечения инфекции HRSV описаны в

приведенных ниже публикациях: WO 2004/026843, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2311-2319 и *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1685-1692. Примеры ингибиторы L-белка в случае HRSV описаны в приведенных ниже публикациях: WO 2011/005842, WO 2005/042530, *Antiviral Res.* **2005**, *65*, 125-131 и *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6789-6793. Примеры нуклеозидных ингибиторов/ингибиторов полимераз описаны в приведенных ниже публикациях: WO 2011/ 005842, WO 2013/242525, WO 2014/031784, WO 2015/026792, WO 2016/ 0055791, WO 2016/138158 и *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1862-1878.

Аналогичным образом, метапневмовирус человека (HMPV), оболочечный вирус, содержащий одноцепочечную РНК с отрицательной полярностью, который принадлежит семейству *Pneumoviridae* и роду метапневмовирусов, описанному исследователем van Den Hoogen в 2001 г., также является общей причиной острых инфекций нижних дыхательных путей (ALRTI). Хотя инфекция данным вирусом часто протекает в легкой форме, этот вирус может проявлять серьезное и опасное для жизни действие в группах с высоким риском, таких как дети в возрасте до 5 лет, пожилые люди в возрасте старше 65 лет и взрослые с сопутствующим заболеванием (например, хронической обструктивной болезнью легких (COPD), астмой, застойной сердечной недостаточностью или диабетом). У здоровых взрослых в возрасте старше 65 лет ежегодный показатель частоты возникновения инфекции HMPV составляет 1,2/1000, что приводит в 38% случаев к заболеванию (например, COPD), а вероятность наличия симптоматического заболевания и потребности в медицинской помощи у индивидов в два раза выше. У индивидов с ослабленным иммунитетом HMPV отвечает за 6% общих респираторных инфекций при трансплантациях легкого и 3% инфекций нижних дыхательных путей, ассоциированных с трансплантацией стволовых клеток. Также считается, что инфекция HMPV ассоциирована со случаями острого отторжения трансплантата.

Считается, что, как и в случае HRSV, заражение происходит путем прикрепления вируса к клетке-мишени посредством взаимодействия белка с гликопротеином (G) и последующего слияния через белок F. Последовательность L-белка HMPV гомологична таковой у L-белка HRSV.

Инфекция HMPV является второй наиболее распространенной причиной инфекции нижних дыхательных путей у детей (после HRSV) и также представляет проблему для населения старшего возраста. В клинических изолятах обнаружены 4 подтипа HMPV (A1, A2, B1 и B2). После первичного заражения повторная инфекция случается на протяжении всего детского возраста. В настоящее время

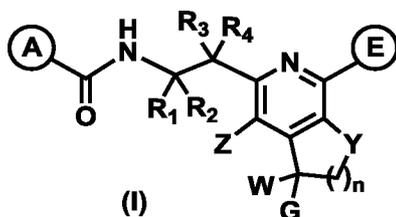
нет никаких терапевтических средств, подходящих для лечения инфекции, вызываемой HMPV.

С учетом сезонности и прогнозируемости эпидемий HRSV и HMPV, эпидемий HRSV в учреждениях для престарелых и тяжести протекания инфекции у
5 младенцев из группы с высоким риском, потребность в мощном и эффективном лечении инфекций HRSV и HMPV очевидна. В настоящем изобретении идентифицированы соединения, представляющие собой гетероциклические молекулы, которые являются мощными средствами против HRSV-A/B и HMPV. Данное изобретение включает способы получения этих молекул, способы
10 основанного на применении клеток анализа подавления RSV, основанного на применении клеток и зеленого флуоресцентного белка (GFP) анализа подавления HMPV, основанного на применении клеток анализа подавления изолята TN/1501/A1 HMPV и малые молекулы, потенциально полезные для лечения инфекции HRSV/HMPV.

15

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению предложены соединения, представленные формулой (I), и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и пролекарства, которые можно использовать для лечения или
20 предупреждения вирусной (в частности, HRSV или HMPV) инфекции:



где:

A выбран из группы, состоящей из:

- 1) возможно замещенного арила; и
- 25 2) возможно замещенного гетероарила;

каждый R₁ и R₂ независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) атома водорода;
 - 2) фтора; и
 - 3) возможно замещенного -C₁-C₆алкила;
- 30 альтернативно, R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное 3-6-членное кольцо;

Z выбран из группы, состоящей из:

- 1) атома водорода;
- 2) галогена; и
- 3) возможно замещенного -C₁-C₆алкила;

W выбран из группы, состоящей из:

- 5
- 1) атома водорода;
 - 2) возможно замещенного -C₁-C₆алкокси;
 - 3) возможно замещенного -C₁-C₆алкила; и
 - 4) возможно замещенного -C₃-C₆циклоалкила;

G выбран из группы, состоящей из:

- 10
- 1) -C(O)OR₁₂;
 - 2) -C(O)NR₁₁R₁₂;
 - 3) возможно замещенной группы -C₁-C₆алкил-CN;
 - 4) возможно замещенной группы -C₁-C₆алкил-C(O)NR₁₁R₁₂;
 - 5) возможно замещенной группы -C₁-C₆алкил-C(O)NR₁₁S(O)₂R₁₂;
- 15
- 6) возможно замещенной группы -C₁-C₆алкил-OC(O)NR₁₁R₁₂;
 - 7) возможно замещенной группы -C₁-C₆алкил-NHR₁₃;
 - 8) возможно замещенной группы -C₁-C₆алкил-NHC(O)R₁₃;

n равно 1, 2 или 3; предпочтительно n равно 1 или 2;

Y представляет собой O, S(O)₂ или NR₁₄;

20 E выбран из группы, состоящей из:

- 1) возможно замещенного арила;
- 2) возможно замещенного гетероарила;
- 3) возможно замещенного 3-8-членного гетероциклила и
- 4) возможно замещенного алкинила;

25 R₃ представляет собой гидроксид или фтор;

R₄ выбран из группы, состоящей из:

- 1) атома водорода;
 - 2) возможно замещенного -C₁-C₆алкила;
 - 3) возможно замещенного -C₃-C₈циклоалкила; и
- 30
- 4) возможно замещенного 3-8-членного гетероциклила;

R₁₁ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) атома водорода;
 - 2) возможно замещенного -C₁-C₈алкила;
 - 3) возможно замещенного -C₃-C₈циклоалкила;
- 35
- 4) возможно замещенного 4-8-членного гетероциклила;
 - 5) возможно замещенного арила;

- 6) возможно замещенного арилалкила;
- 7) возможно замещенного гетероарила; и
- 8) возможно замещенного гетероарилалкила;

R_{12} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из:

- 5 1) атома водорода;
- 2) возможно замещенного $-C_1-C_8$ алкила;
- 3) возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила;
- 4) возможно замещенного 4-8-членного гетероциклила;
- 5) возможно замещенного арила;
- 10 6) возможно замещенного арилалкила;
- 7) возможно замещенного гетероарила; и
- 8) возможно замещенного гетероарилалкила;

альтернативно, R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-12-членное гетероциклическое кольцо, предпочтительно указанное 3-12-членное гетероциклическое кольцо представляет собой, но не ограничивается этим, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил и азетидин;

R_{13} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) возможно замещенного $-C_1-C_8$ алкила;
- 2) возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила;
- 20 3) возможно замещенного 4-8-членного гетероциклила;
- 4) возможно замещенного арила;
- 5) возможно замещенного арилалкила;
- 6) возможно замещенного гетероарила; и
- 7) возможно замещенного гетероарилалкила; и

25 R_{14} выбран из:

- 1) атома водорода;
- 2) возможно замещенного $-C_1-C_8$ алкила; и
- 3) возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила;

30 при этом каждая предпочтительная группа, указанная выше, может быть взята в комбинации с одной, любой или всеми другими предпочтительными группами.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном из воплощений настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), описанное выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

35 В некоторых воплощениях соединений формулы (I) Y представляет собой O .

В некоторых воплощениях соединений формулы (I) Y представляет собой O, и n равно 1 или 2.

В некоторых воплощениях соединений формулы (I) R₁ представляет собой атом водорода или F.

5 В некоторых воплощениях соединений формулы (I) R₂ представляет собой атом водорода или F.

В некоторых воплощениях соединений формулы (I) Z представляет собой атом водорода, Cl или F.

10 В некоторых воплощениях соединений формулы (I) R₁ представляет собой атом водорода, R₂ представляет собой атом водорода, и Z представляет собой атом водорода.

В некоторых воплощениях соединений формулы (I) W представляет собой возможно замещенный метил, возможно замещенный этил или возможно замещенный циклопропил.

15 В некоторых воплощениях соединений формулы (I) W представляет собой циклопропил, этил, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ или -CF₃.

В некоторых воплощениях соединений формулы (I) R₃ представляет собой -OH.

20 В некоторых воплощениях соединений формулы (I) R₄ представляет собой возможно замещенный метил или возможно замещенный циклопропил.

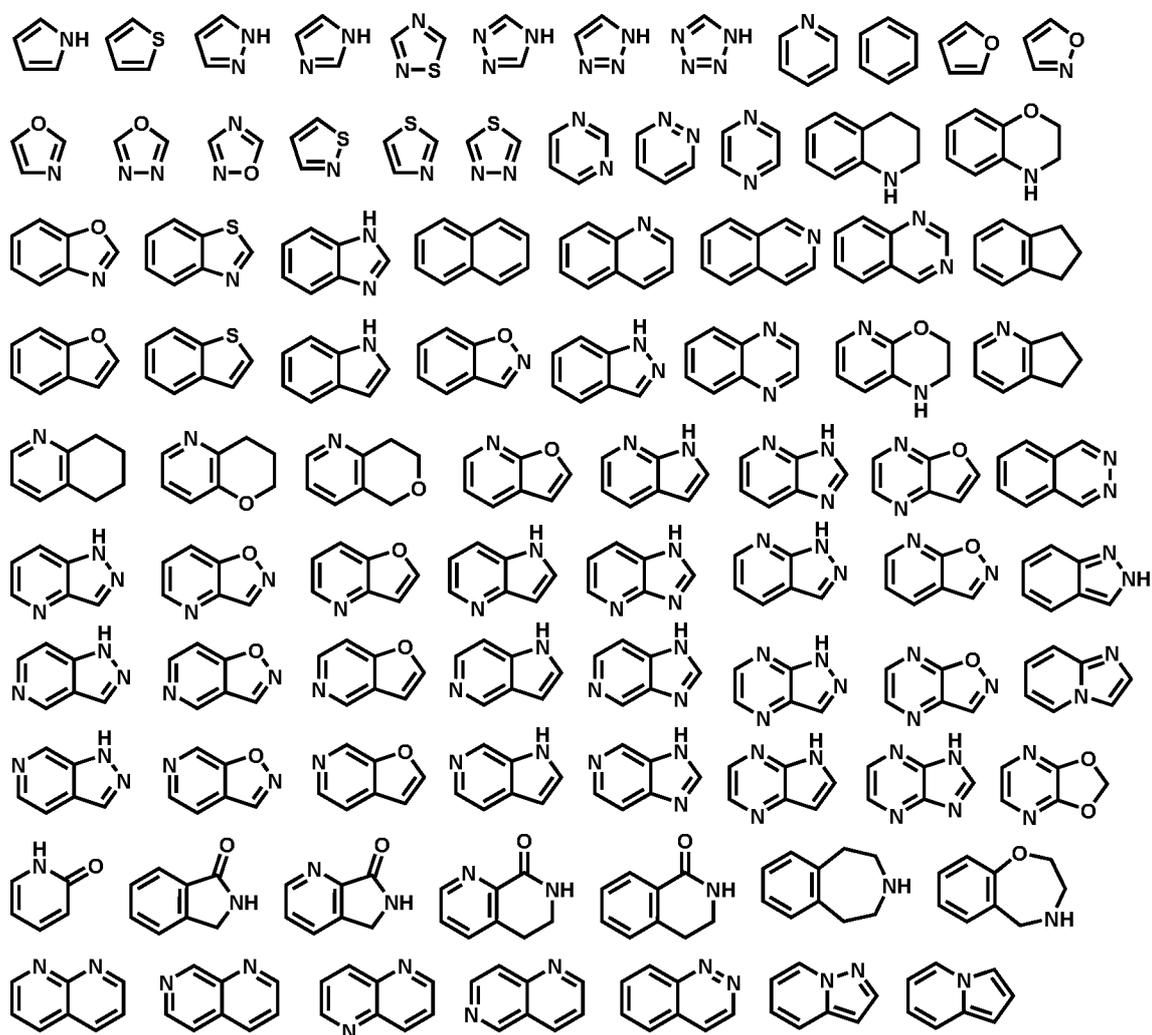
В некоторых воплощениях соединений формулы (I) R₃ представляет собой OH, и R₄ представляет собой CF₃ или циклопропил.

25 В некоторых воплощениях соединений формулы (I) R₁ представляет собой атом водорода, R₂ представляет собой атом водорода, R₃ представляет собой OH, и R₄ представляет собой CF₃.

В некоторых воплощениях соединений формулы (I) G представляет собой -C(O)NR₁₁R₁₂. В некоторых воплощениях G представляет собой -C(O)NH₂.

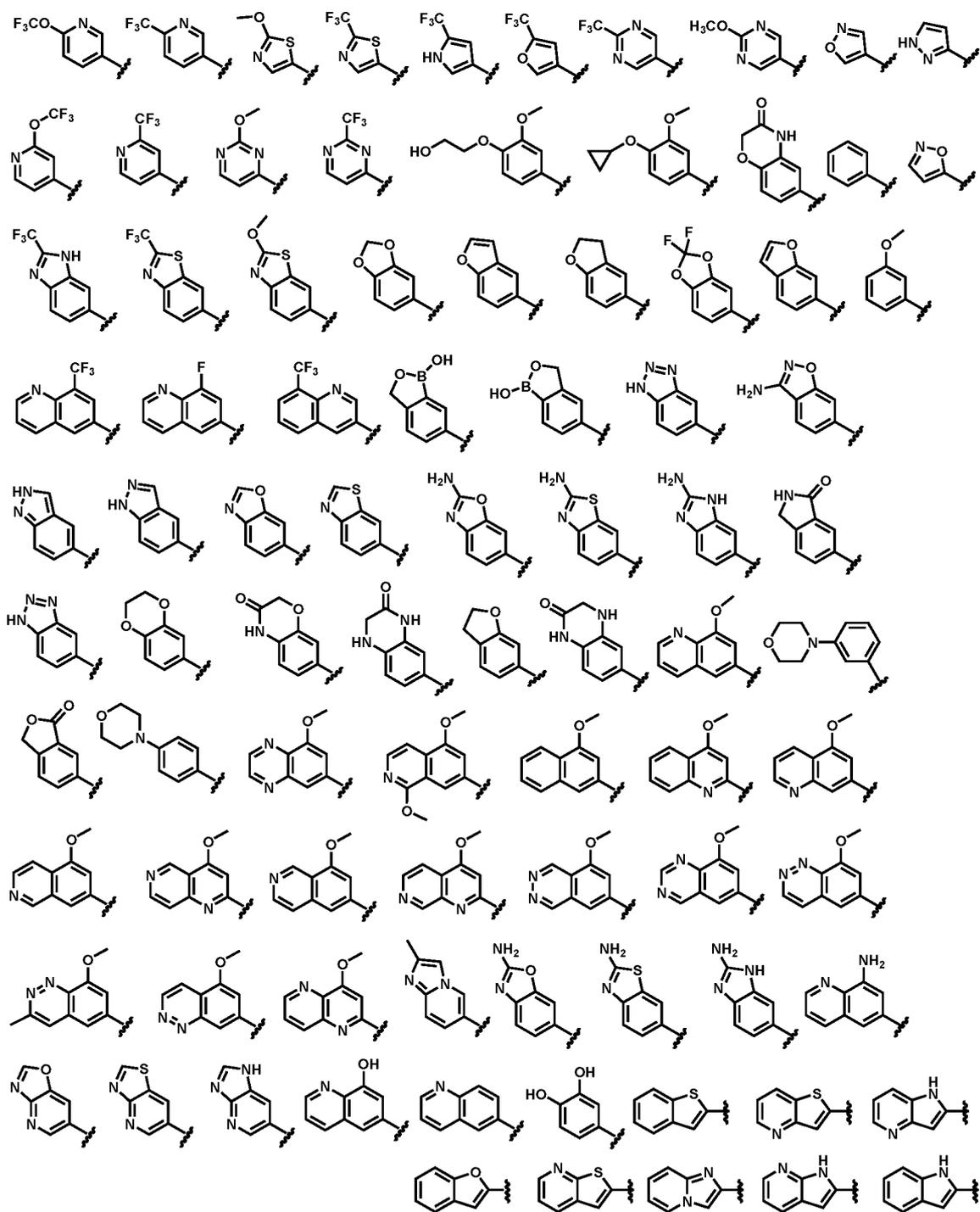
30 В некоторых воплощениях соединений формулы (I) G представляет собой -CH₂NHR₁₃, -CH₂C(O)NR₁₁R₁₂, -CH₂NHC(O)R₁₃, -CH₂OC(O)NR₁₁R₁₂, -CH₂CN или -CH₂C(O)NR₁₁S(O)₂R₁₂. В некоторых воплощениях G представляет собой -CH₂C(O)NH₂.

В некоторых воплощениях соединений формулы (I) А выбран из одной из приведенных ниже групп после удаления из них атома водорода:



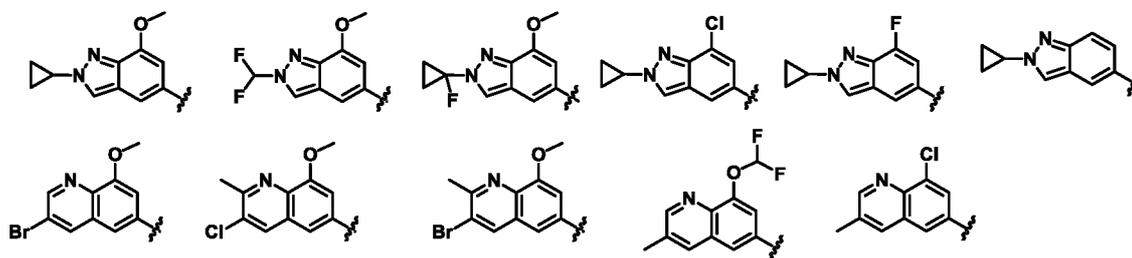
при этом каждая из этих групп является возможно замещенной.

В некоторых воплощениях соединений формулы (I) А выбран из групп, приведенных ниже:

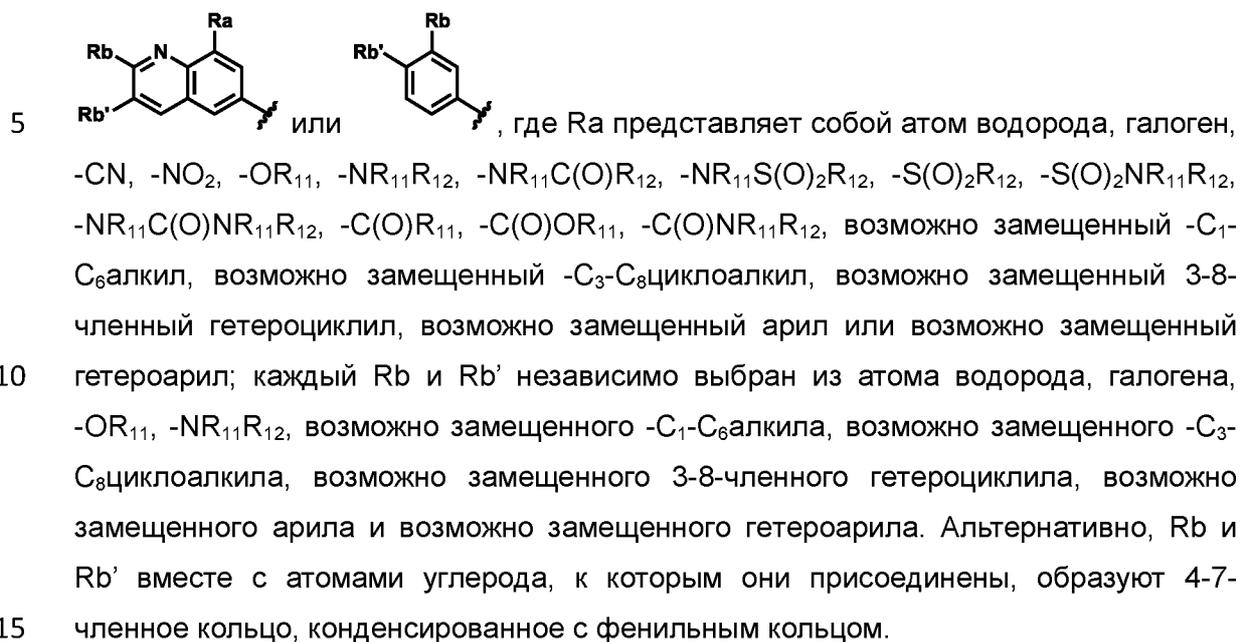


5 при этом каждая из этих групп является возможно замещенной.

В некоторых воплощениях соединений формулы (I) А выбран из групп, приведенных ниже:

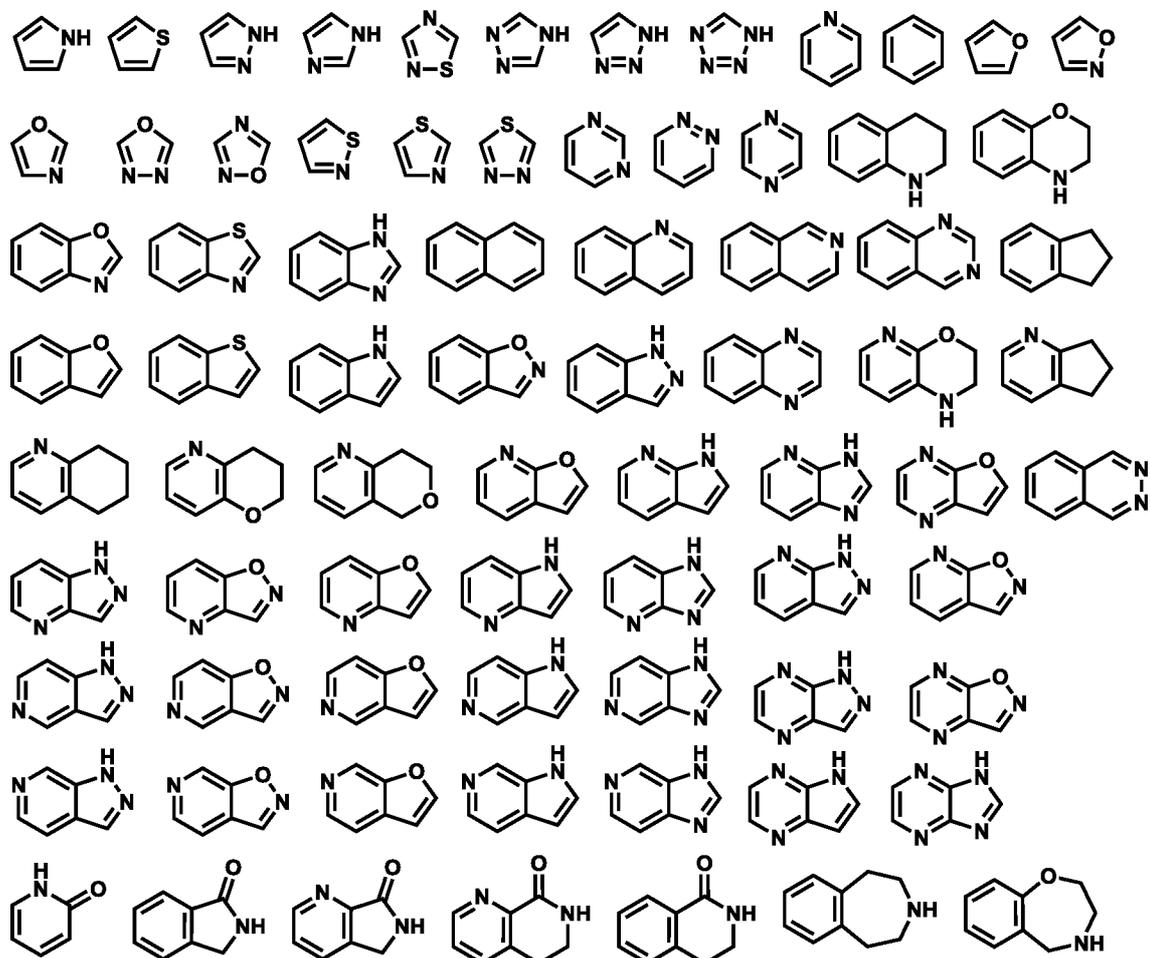


В некоторых воплощениях соединений формулы (I) А представляет собой



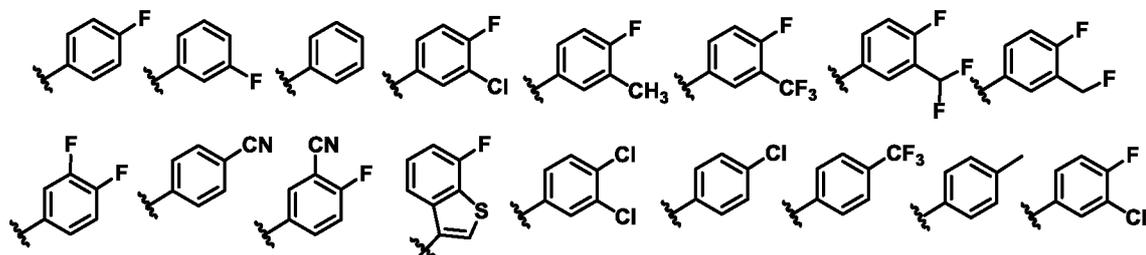
В некоторых воплощениях соединений формулы (I) Е представляет собой возможно замещенный арил, предпочтительно возможно замещенный фенил.

В некоторых воплощениях соединений формулы (I) E выбран из одной из приведенных ниже групп, после удаления из них атома водорода:

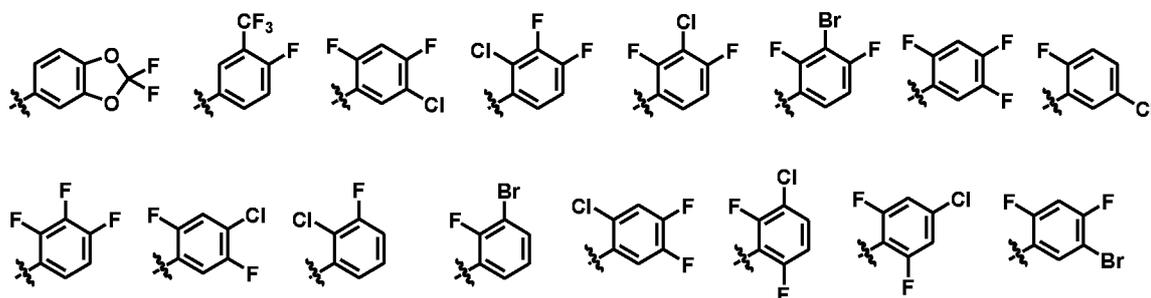


при этом каждая из этих групп является возможно замещенной.

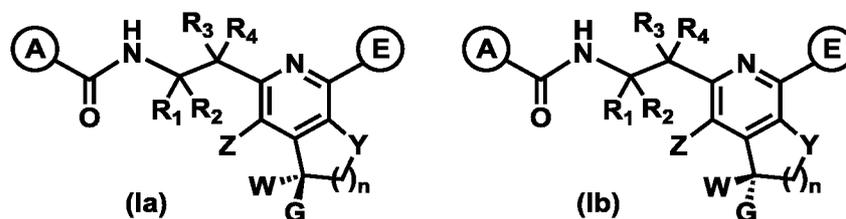
5 В некоторых воплощениях соединений формулы (I) E выбран из групп, приведенных ниже:



В некоторых воплощениях соединений формулы (I) E выбран из групп, приведенных ниже:



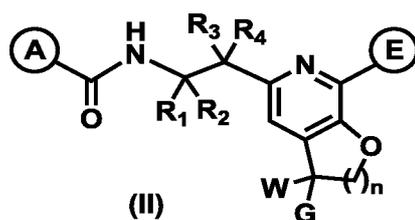
5 В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (Ia) или формулой (Ib) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



где A, R₁, R₂, Z, W, G, n, Y, E, R₃ и R₄ являются такими, как они определены ранее.

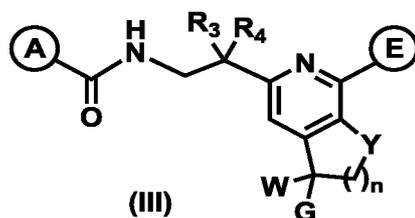
10 В предпочтительном воплощении соединение формулы (I) имеет стереохимическую конфигурацию, показанную в формуле (Ib).

В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (II) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



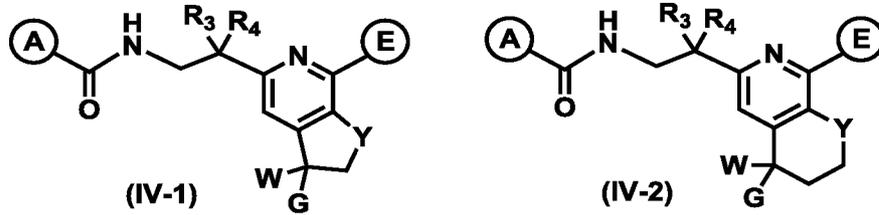
15 где A, R₁, R₂, W, G, n, E, R₃ и R₄ являются такими, как они определены ранее.

В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (III) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



где A, W, G, n, Y, E, R₃ и R₄ являются такими, как они определены ранее.

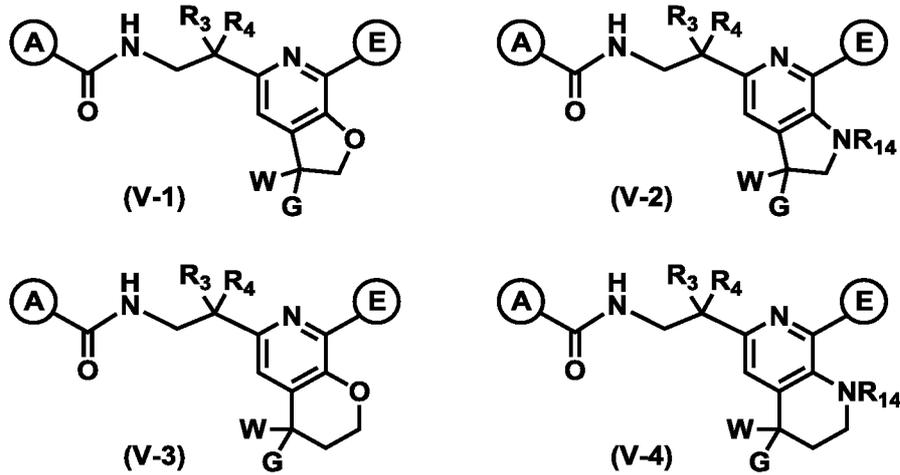
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (IV-1) и (IV-2) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



5

где A, W, G, Y, E, R₃ и R₄ являются такими, как они определены ранее.

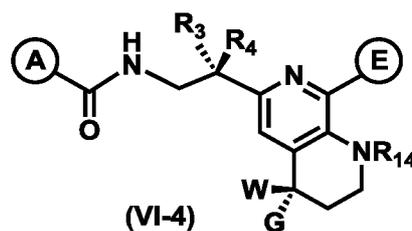
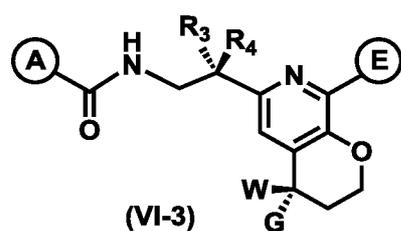
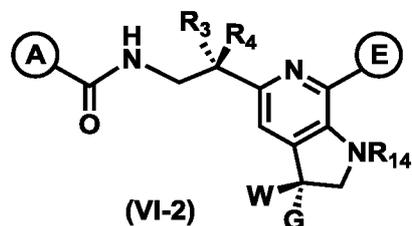
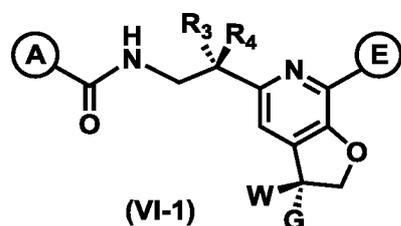
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (V-1)-(V-4) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



10

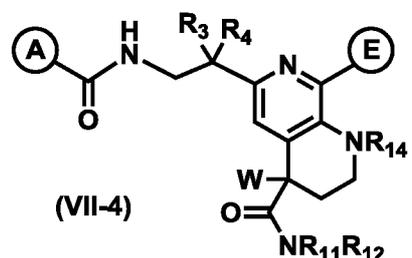
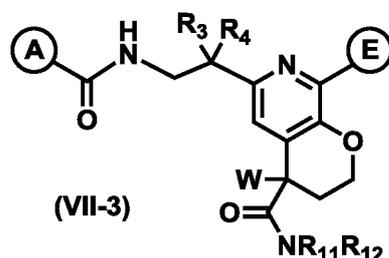
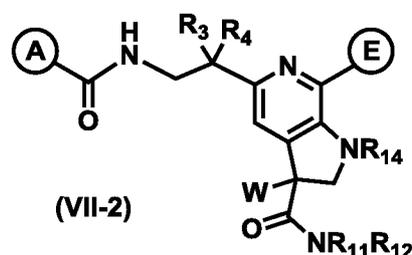
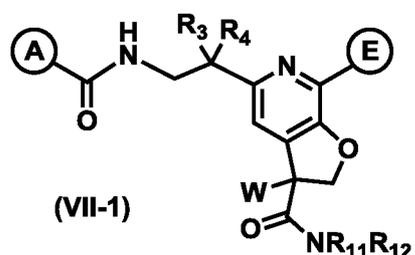
где A, W, G, E, R₁₄, R₃ и R₄ являются такими, как они определены ранее.

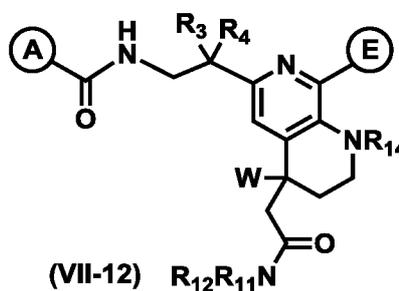
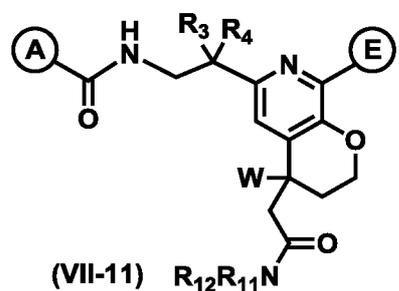
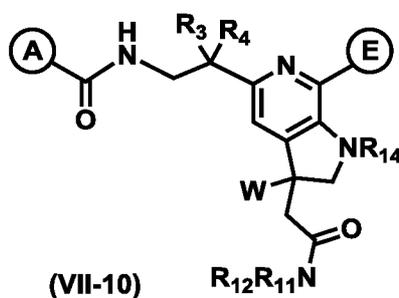
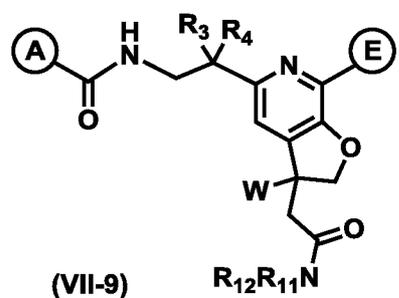
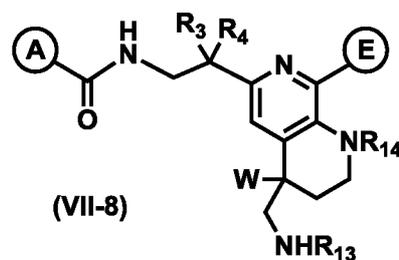
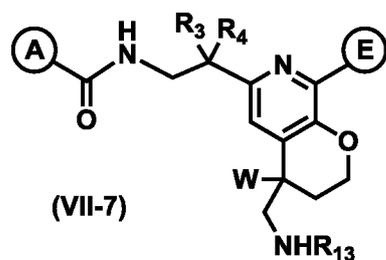
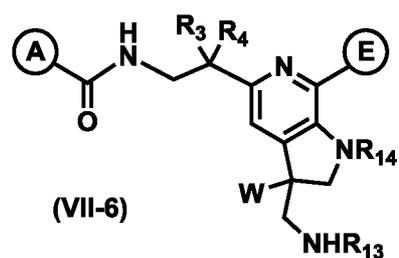
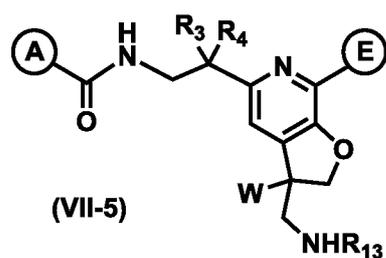
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (VI-1)-(VI-4) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



5 где A, W, G, E, R₁₄, R₃ и R₄ являются такими, как они определены ранее. Предпочтительно, W представляет собой возможно замещенный метил; более предпочтительно, W представляет собой -CH₃ или -CF₃.

10 В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (VII-1)-(VII-12) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



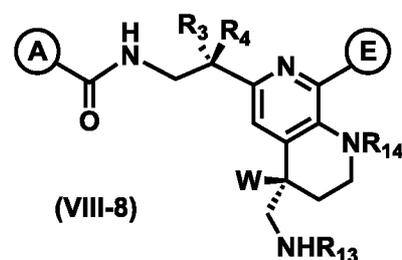
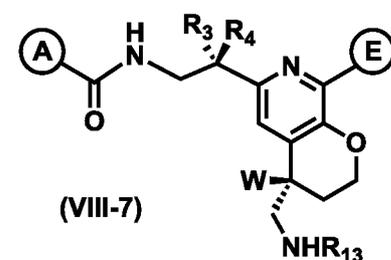
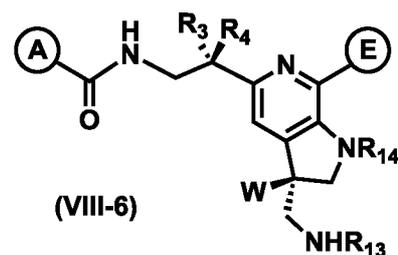
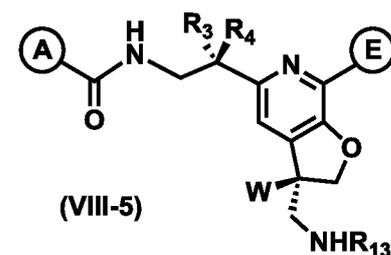
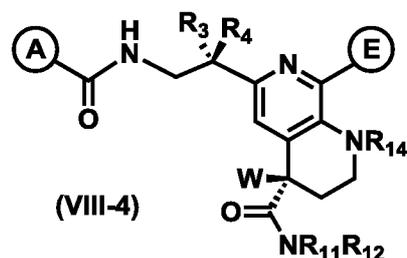
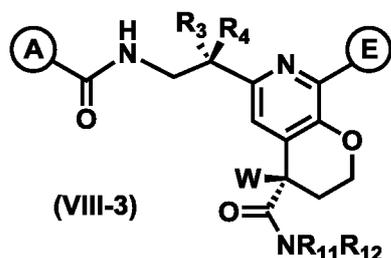
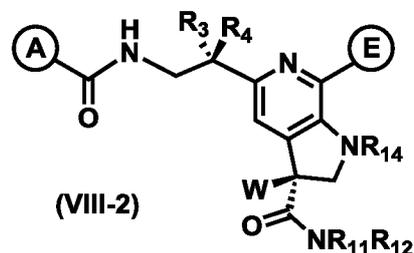
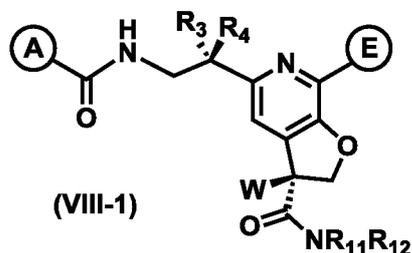


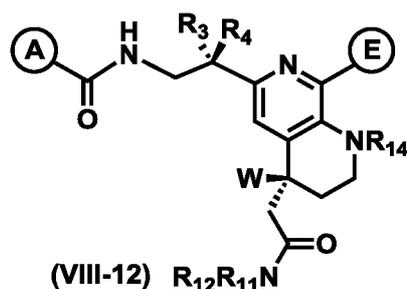
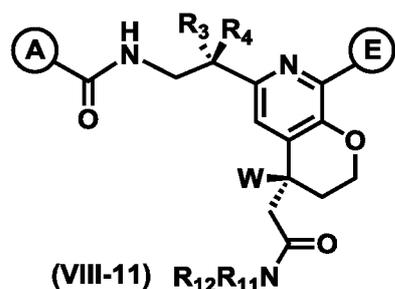
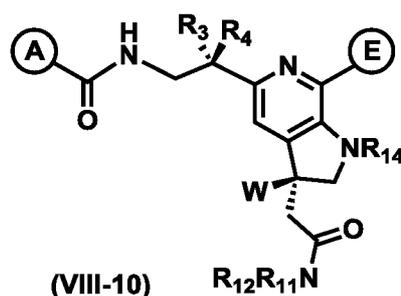
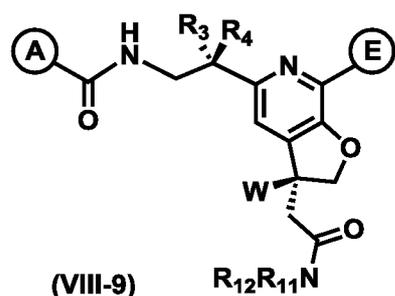
где A, W, E, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₃ и R₄ являются такими, как они определены ранее.

Предпочтительно, W представляет собой циклопропил, этил, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂

5 или -CF₃; более предпочтительно, W представляет собой -CH₃ или -CF₃.

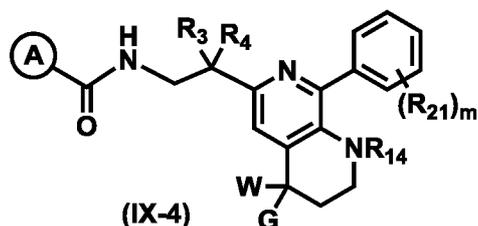
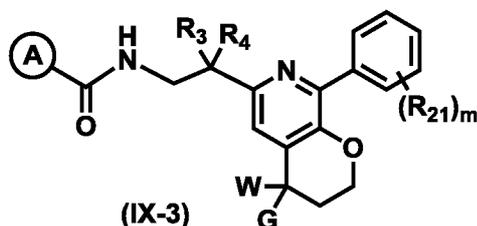
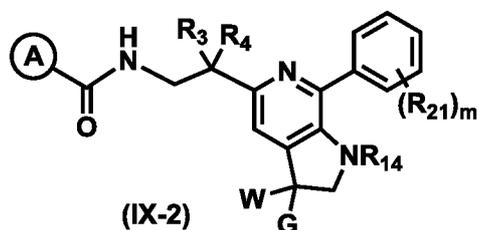
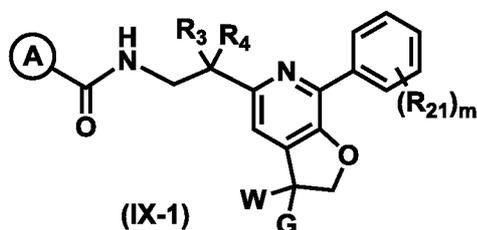
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (VIII-1)-(VIII-12) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:





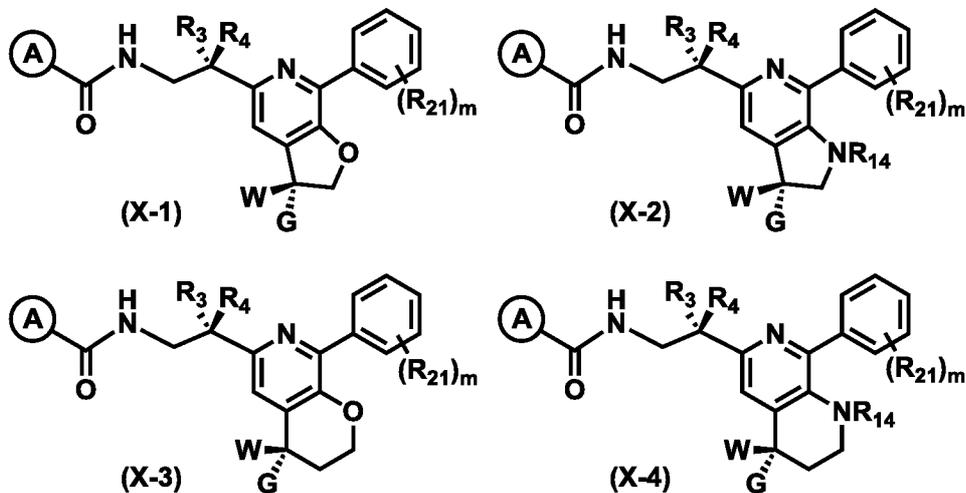
где A, W, E, R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_3 и R_4 являются такими, как они определены ранее. Предпочтительно, W представляет собой циклопропил, этил, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$; более предпочтительно, W представляет собой $-CH_3$ или $-CF_3$.

5 В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (IX-1)-(IX-4) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



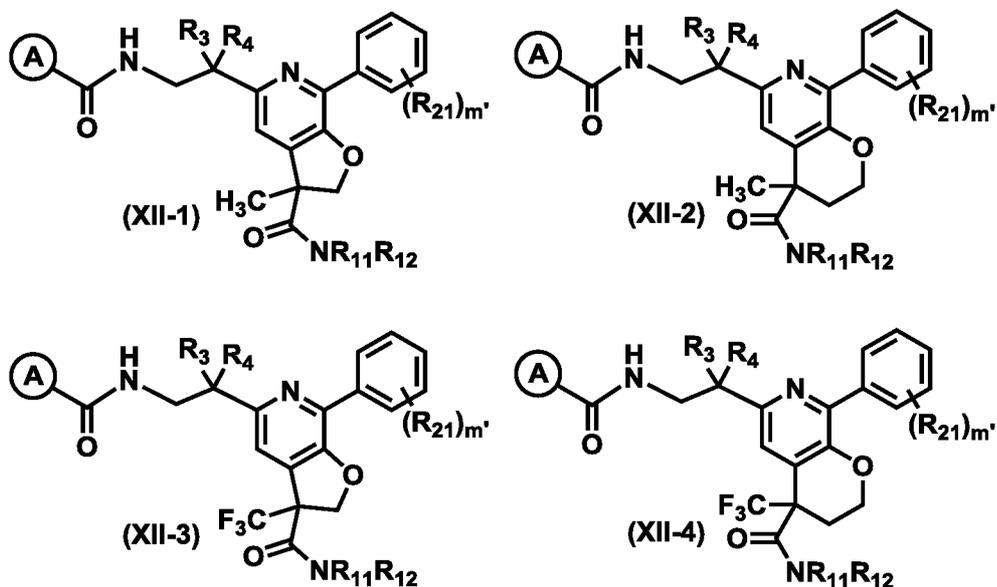
10 где каждый R_{21} независимо представляет собой возможно замещенный метил, галоген, $-CN$, $-OR_{11}$ или $-NR_{11}R_{12}$; m равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; A, W, G, R_{11} , R_{12} , R_{14} , R_3 и R_4 являются такими, как они определены ранее. Предпочтительно, каждый R_{21} независимо представляет собой галоген или возможно замещенный метил, и m равно 1 или 2. Более предпочтительно, каждый R_{21} независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2F$ или $-CHF_2$, и m равно 1 или 2.

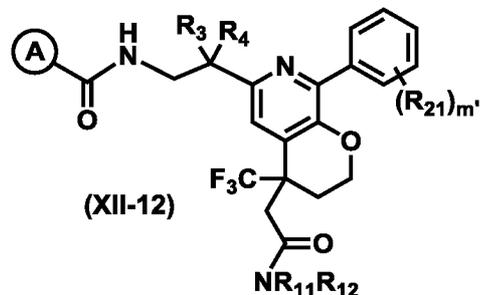
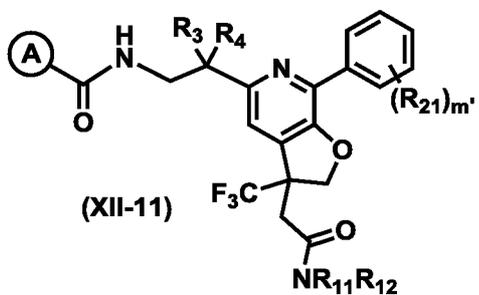
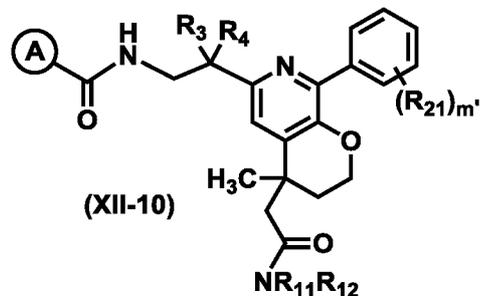
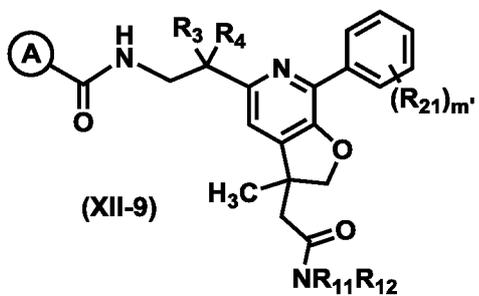
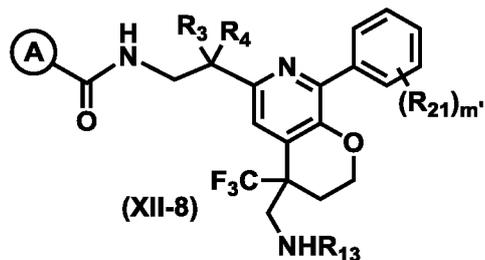
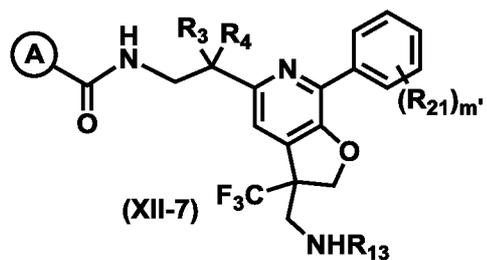
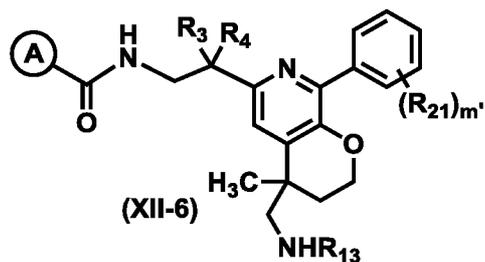
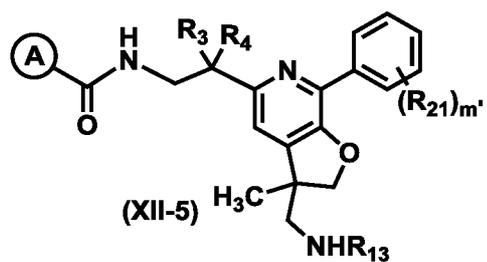
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (X-1)-(X-4) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



5 где R_{21} , m , A , W , G , R_{14} , R_3 и R_4 являются такими, как они определены ранее. Предпочтительно, каждый R_{21} независимо представляет собой галоген или возможно замещенный метил, и m равно 1 или 2.

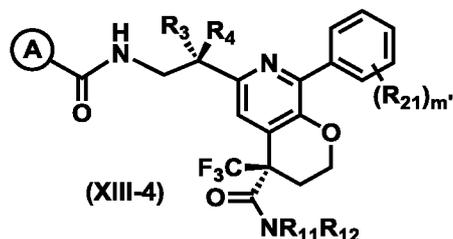
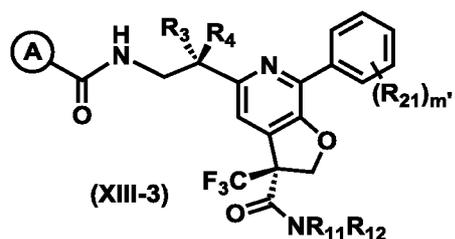
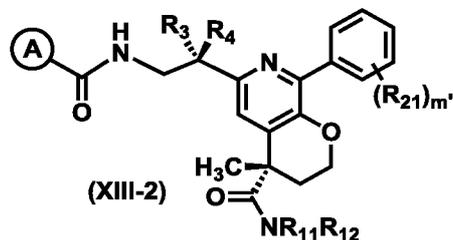
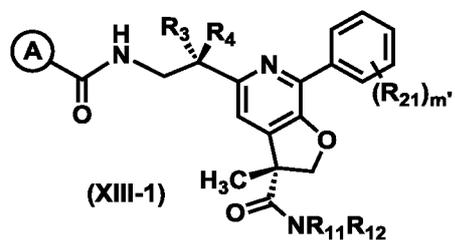
10 В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XII-1)-(XII-12) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:

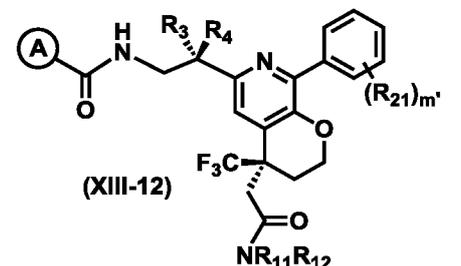
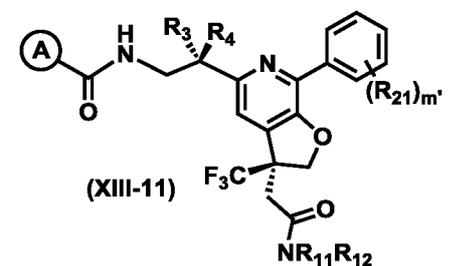
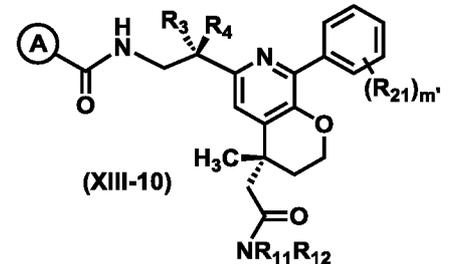
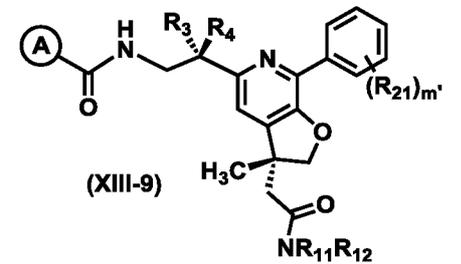
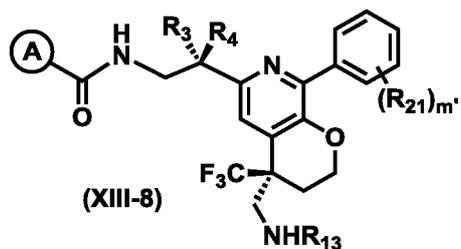
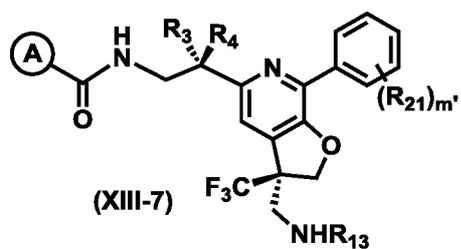
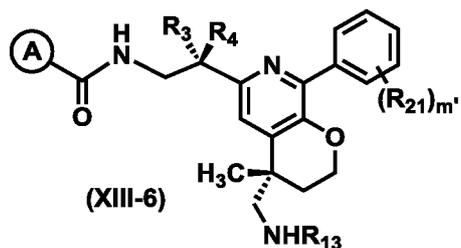
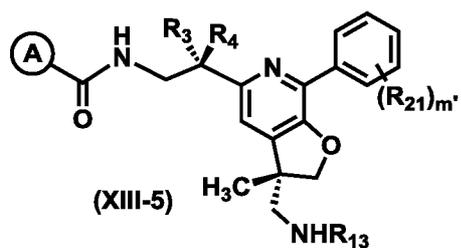




где m' равно 0, 1 или 2; A, R_3 , R_4 , R_{21} , R_{11} , R_{12} и R_{13} являются такими, как они определены ранее. Предпочтительно m' равно 2.

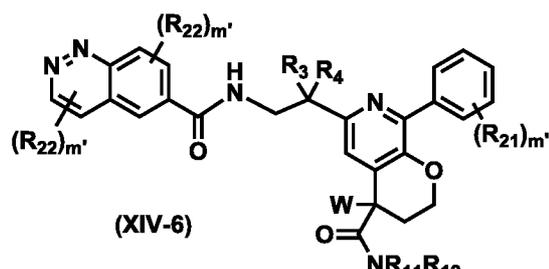
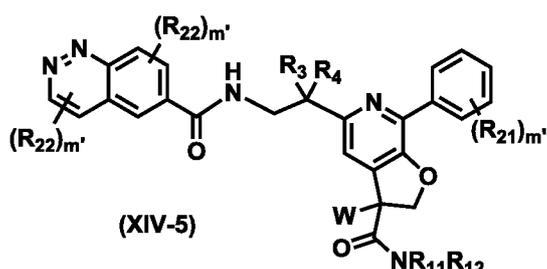
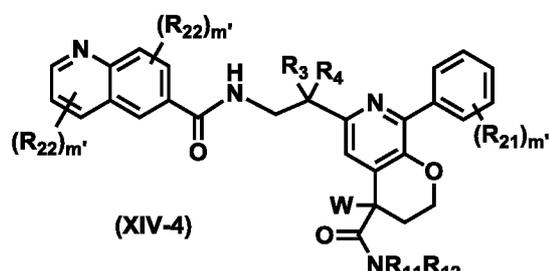
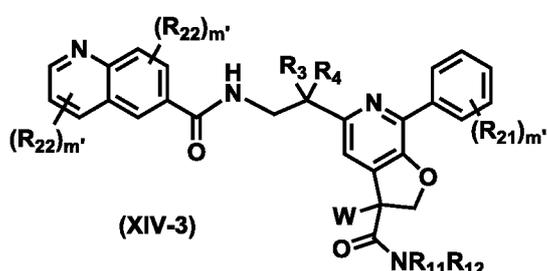
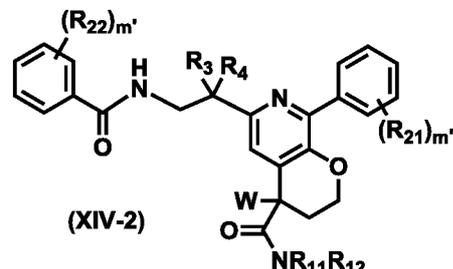
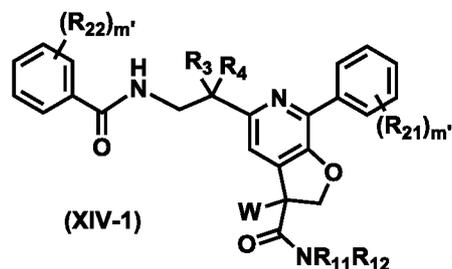
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XIII-1)-(XIII-12) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:





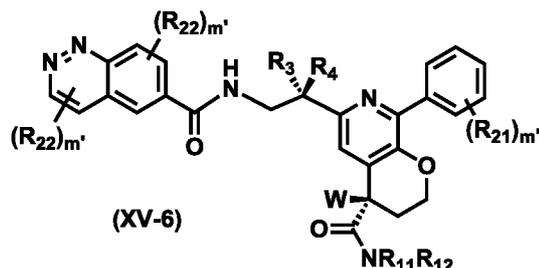
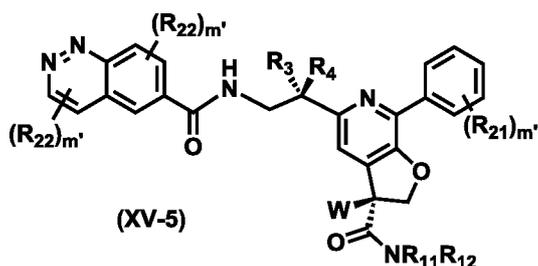
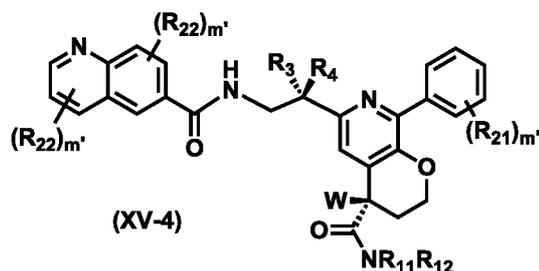
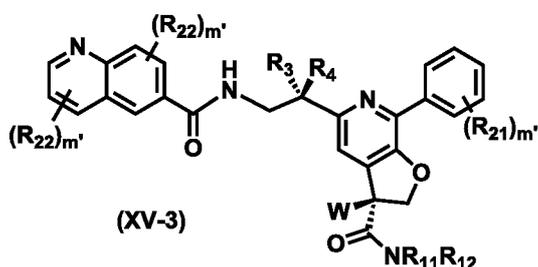
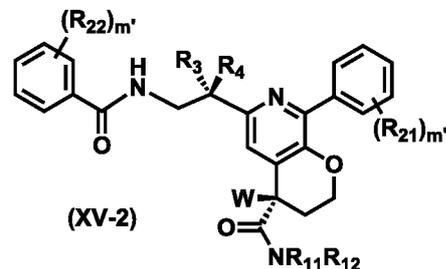
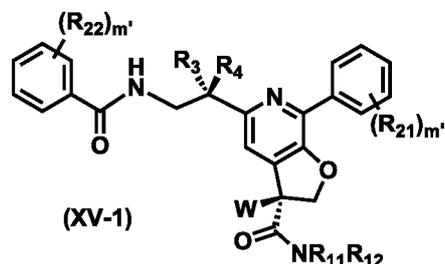
где R_{21} , m' , A , R_3 , R_4 , R_{11} , R_{12} и R_{13} являются такими, как они определены ранее.
Предпочтительно m' равно 2.

В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XIV-1)-(XIV-6) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



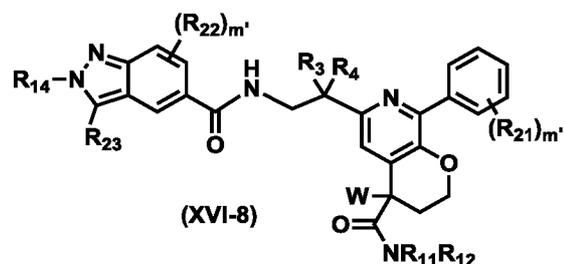
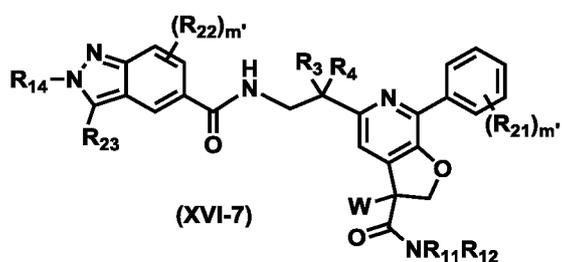
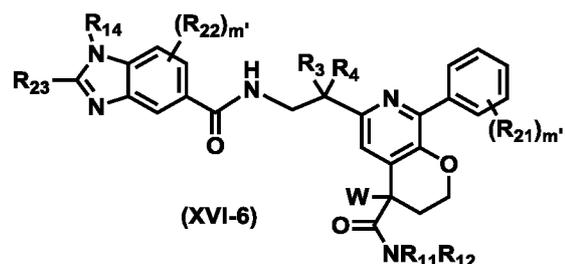
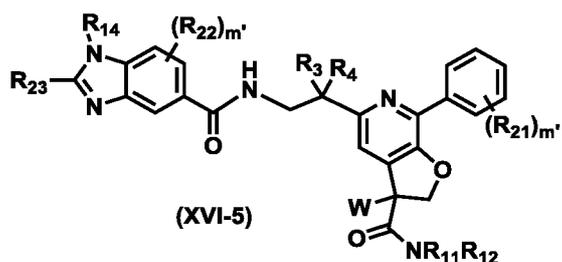
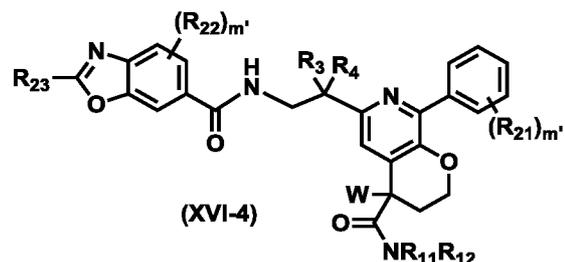
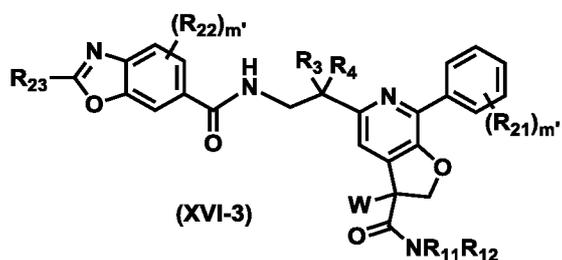
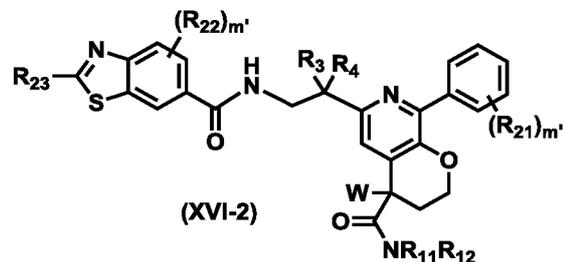
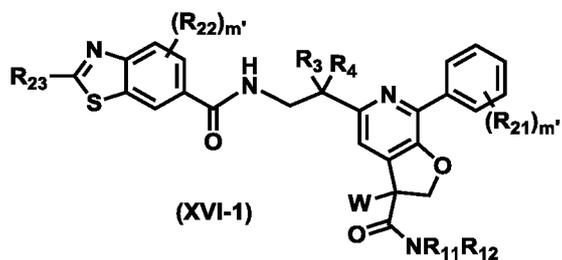
- 5 где каждый R_{22} независимо представляет собой галоген; $-CN$; $-NO_2$; $-OR_{11}$; $-NR_{11}R_{12}$; $-NR_{11}C(O)R_{12}$; $-NR_{11}S(O)_2R_{12}$; $-S(O)_2R_{12}$; $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$; $-NR_{11}C(O)NR_{11}R_{12}$; $-C(O)R_{11}$; $-C(O)OR_{11}$; $-C(O)NR_{11}R_{12}$; возможно замещенный $-C_1-C_6$ алкил; возможно замещенный $-C_3-C_8$ циклоалкил; возможно замещенный 3-8-членный гетероциклил; возможно замещенный арил; или возможно замещенный гетероарил; и W , m' , R_3 ,
10 R_4 , R_{21} , R_{11} и R_{12} являются такими, как они определены ранее. Предпочтительно, R_{21} представляет собой галоген, R_3 представляет собой $-OH$, R_4 представляет собой $-CH_3$, $-CF_3$ или циклопропил, и W представляет собой циклопропил, этил, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$. В некоторых воплощениях две соседние группы R_{22}
15 карбоциклил или гетероциклил и при этом указанный 4-12-членный карбоциклил или гетероциклил конденсирован с фенилом или хинолином.

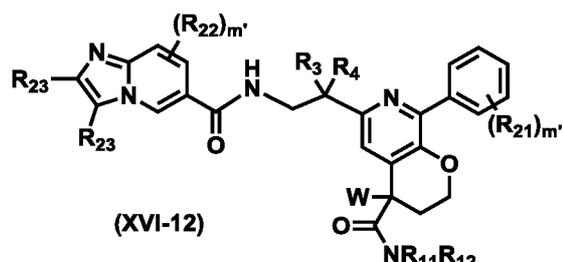
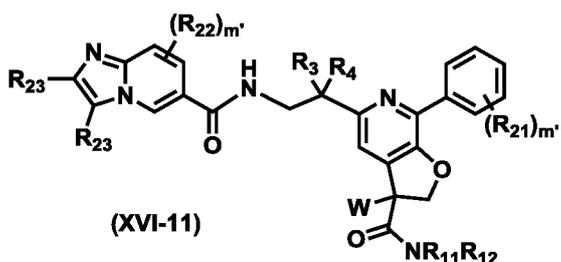
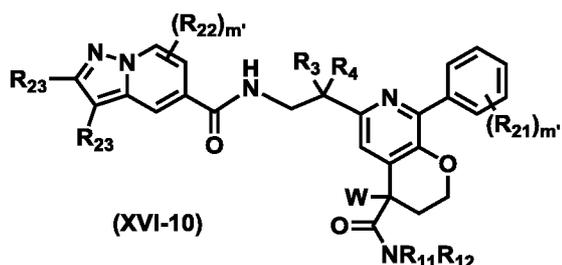
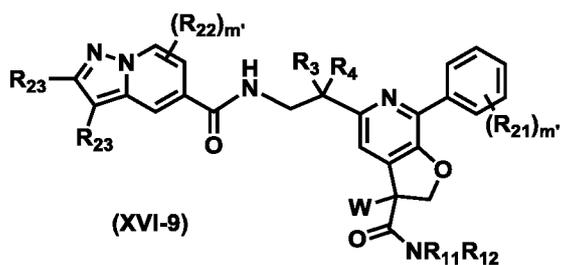
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XV-1)-(XV-6) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



- 5 где W, m', R₃, R₄, R₂₁, R₂₂, R₁₁ и R₁₂ являются такими, как они определены ранее. Предпочтительно, R₂₁ представляет собой галоген, R₃ представляет собой -OH, R₄ представляет собой -CH₃, -CF₃ или циклопропил, и W представляет собой циклопропил, этил, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ или -CF₃. В конкретном воплощении две соседние группы R₂₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены,
- 10 образуют 4-12-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо и при этом указанное 4-12-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо конденсировано с фенилом или хиолинилом.

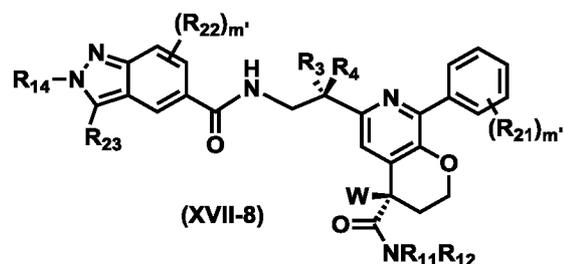
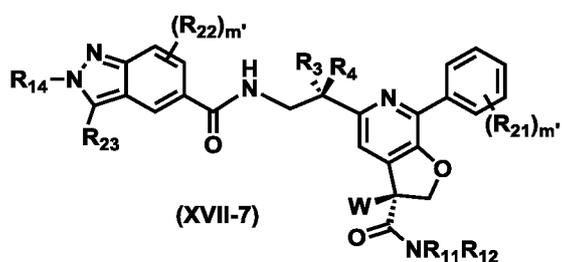
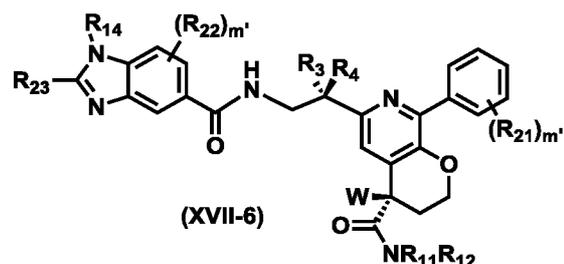
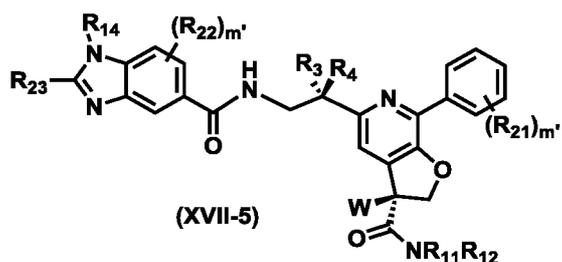
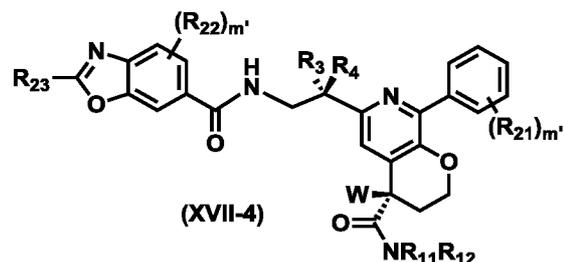
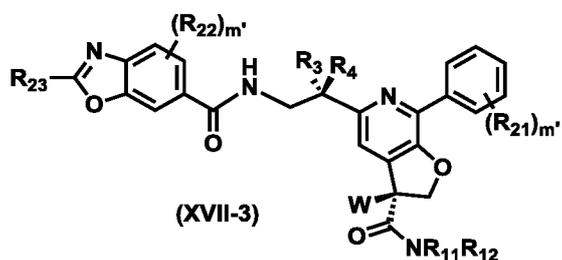
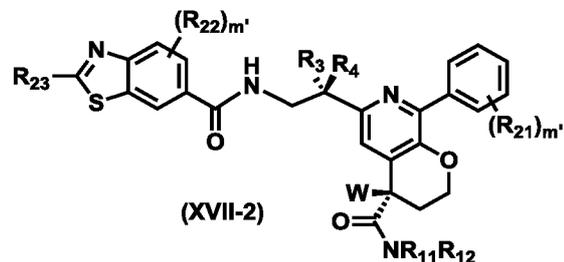
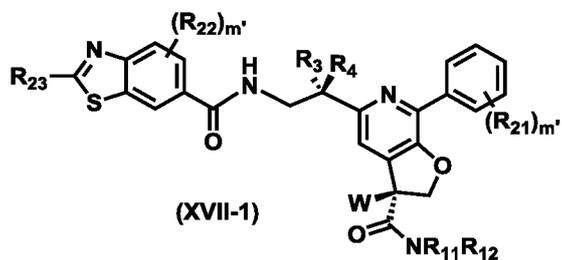
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVI-1)-(XVI-12) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:

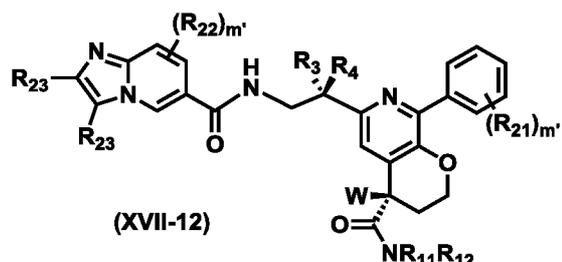
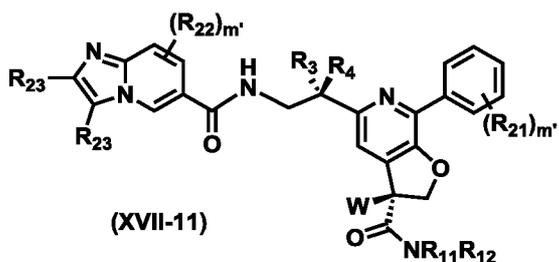
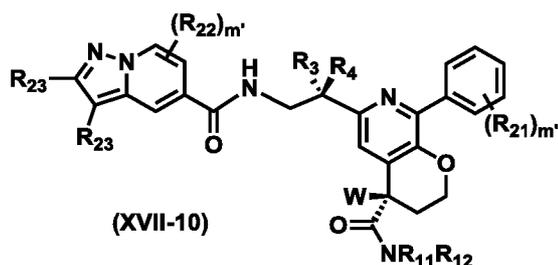
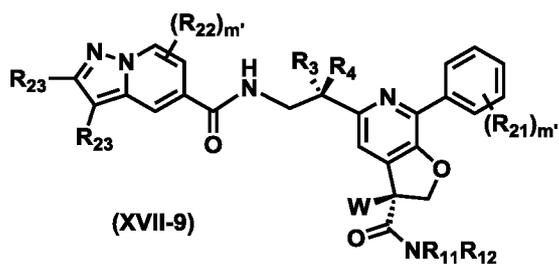




где R₂₃ представляет собой атом водорода; галоген; -CN; -NO₂; -OR₁₁; -NR₁₁R₁₂; -NR₁₁C(O)R₁₂; -NR₁₁S(O)₂R₁₂; -S(O)₂R₁₂; -S(O)₂NR₁₁R₁₂; -NR₁₁C(O)NR₁₁R₁₂; -C(O)R₁₁; -C(O)OR₁₁; -C(O)NR₁₁R₁₂; возможно замещенный -C₁-C₆алкил; возможно замещенный -C₃-C₈циклоалкил; возможно замещенный 3-8-членный гетероцикл; возможно замещенный арил; или возможно замещенный гетероарил; и W, R₂₁, R₂₂, m', R₃, R₄, R₁₁ и R₁₂ являются такими, как они определены ранее. Предпочтительно, R₂₁ представляет собой галоген, R₃ представляет собой -OH, R₄ представляет собой -CH₃, -CF₃ или циклопропил, и W представляет собой циклопропил, этил, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ или -CF₃.

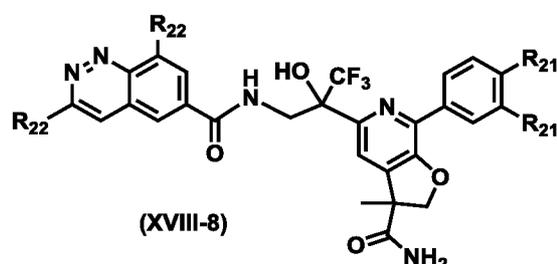
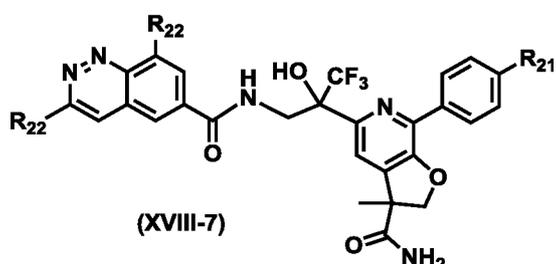
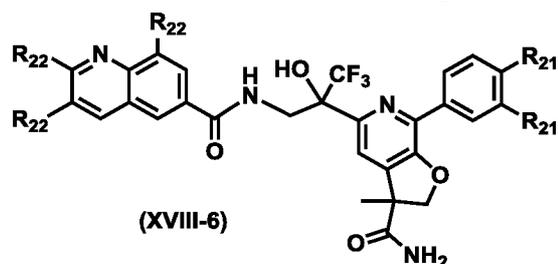
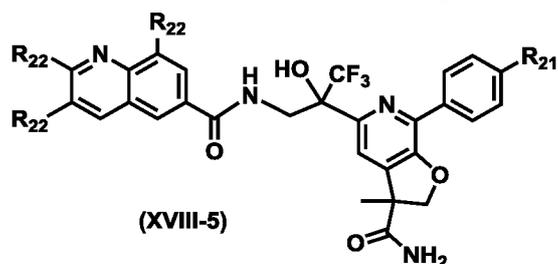
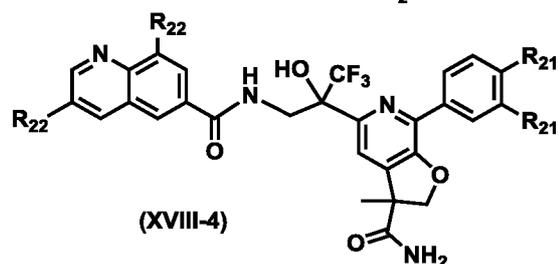
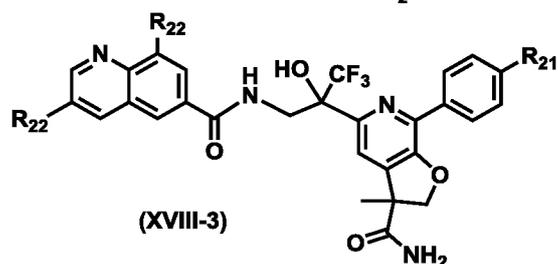
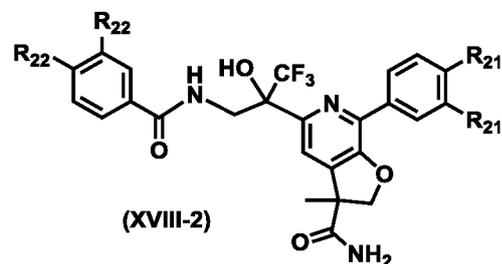
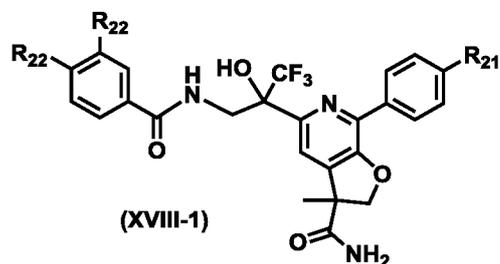
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVII-1)-(XVII-12) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:

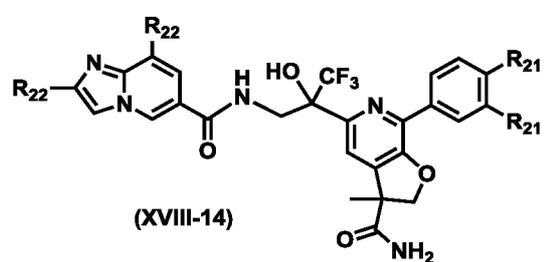
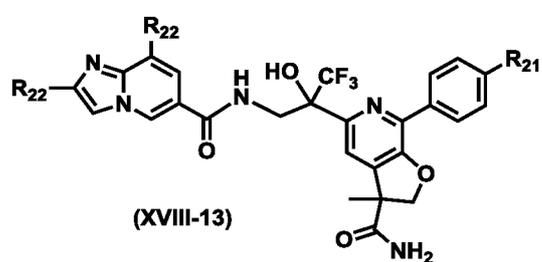
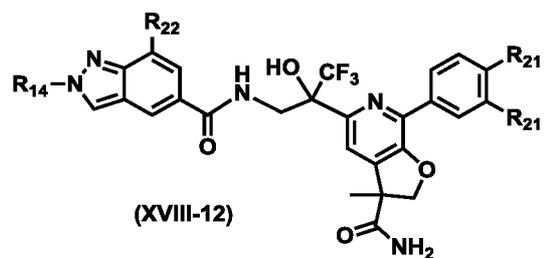
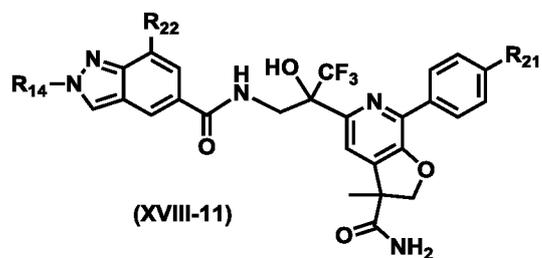
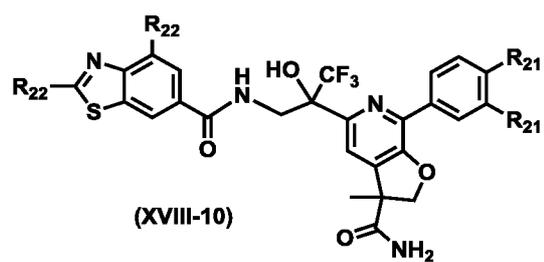
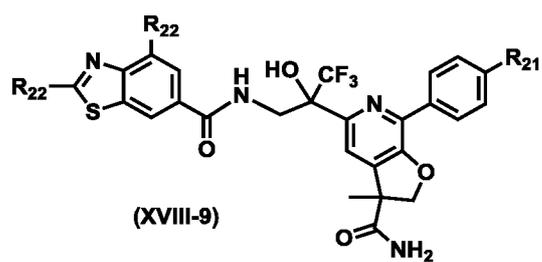




где W, R₂₁, R₂₂, R₂₃, m', R₃, R₄, R₁₁ и R₁₂ являются такими, как они определены ранее. Предпочтительно, R₂₁ представляет собой галоген, R₃ представляет собой -OH, R₄ представляет собой -CH₃, -CF₃ или циклопропил, и W представляет собой циклопропил, этил, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ или -CF₃.

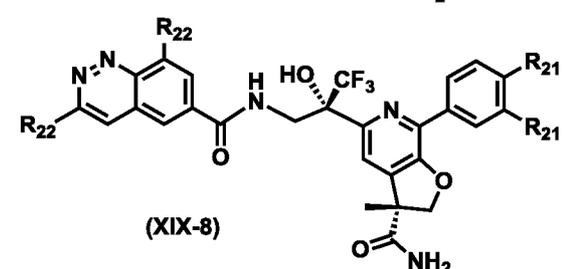
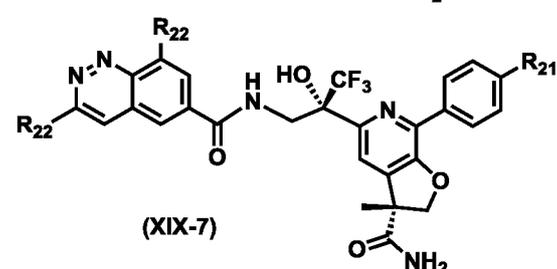
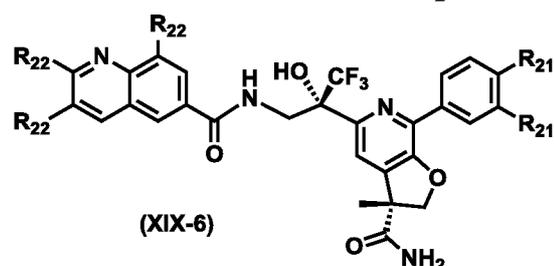
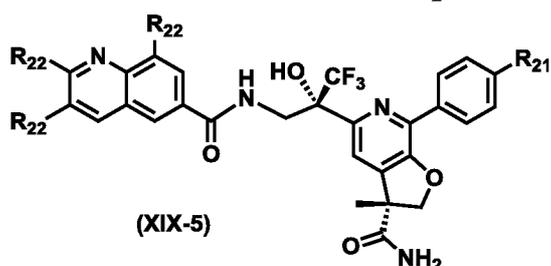
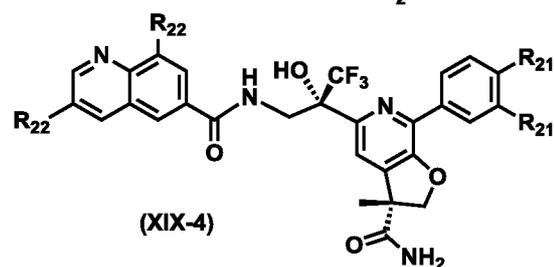
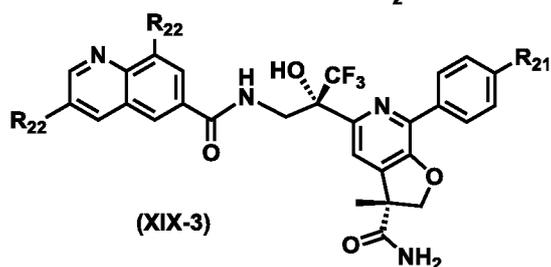
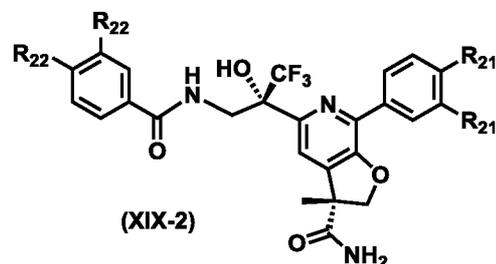
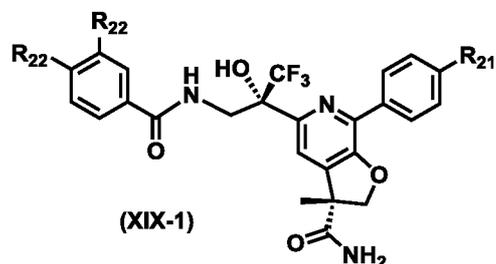
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVIII-1)-(XVIII-14) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:

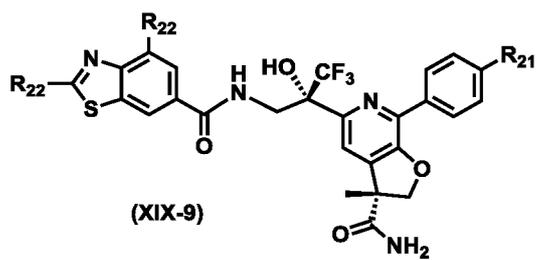




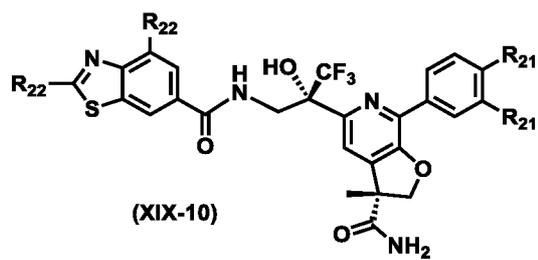
где R₁₄, R₂₁ и R₂₂ являются такими, как они определены ранее.

В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XIX-1)-(XIX-14) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:

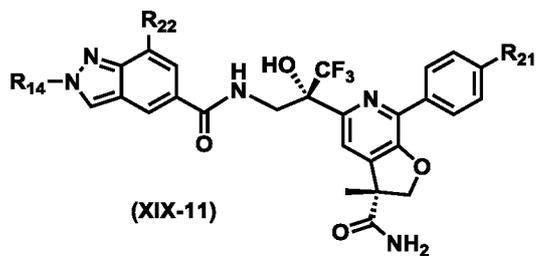




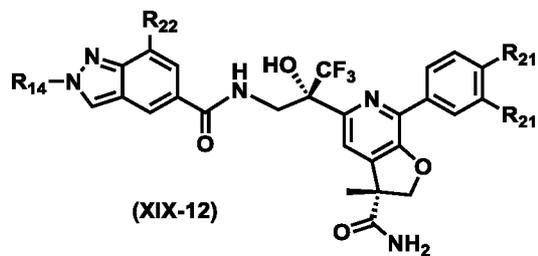
(XIX-9)



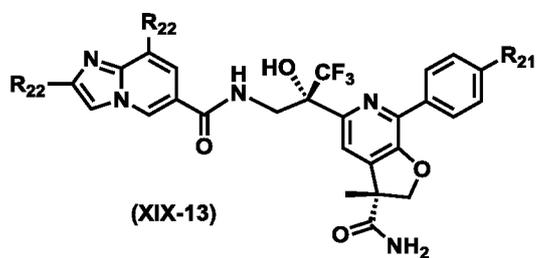
(XIX-10)



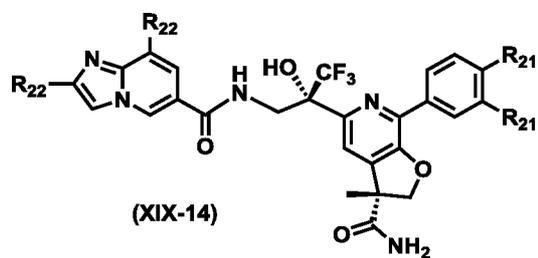
(XIX-11)



(XIX-12)



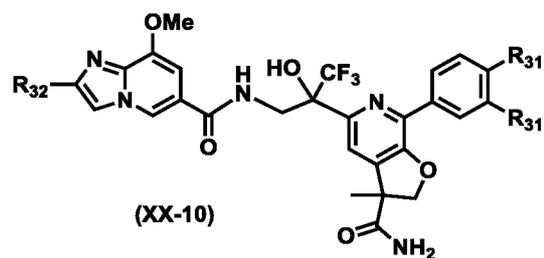
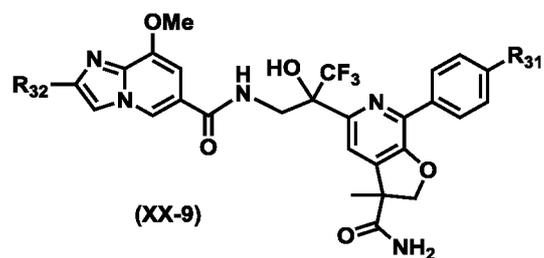
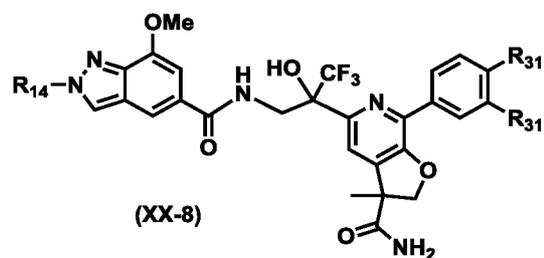
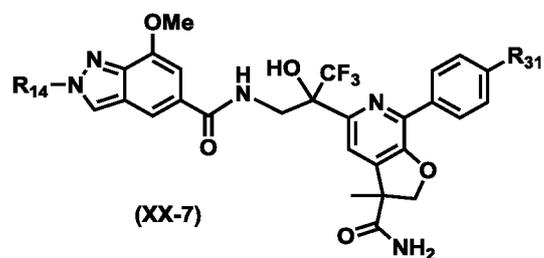
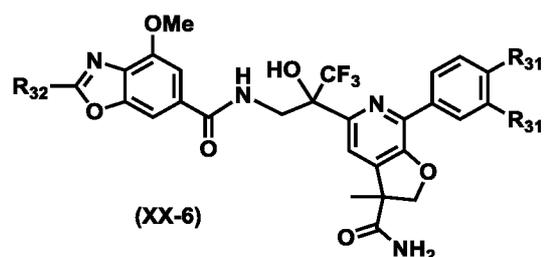
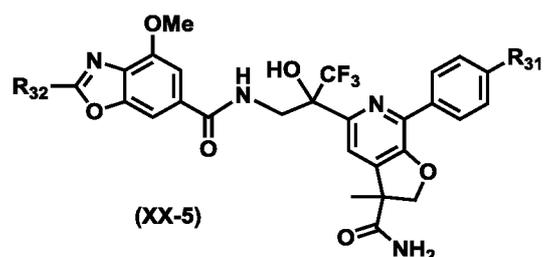
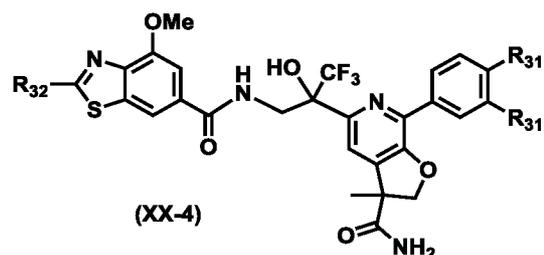
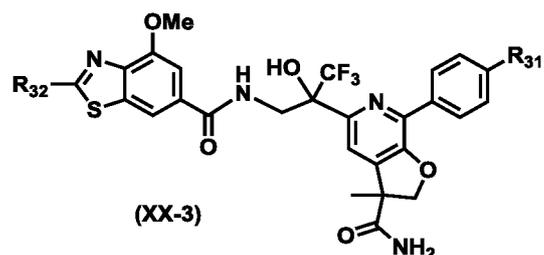
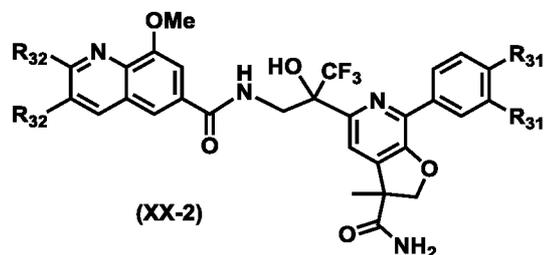
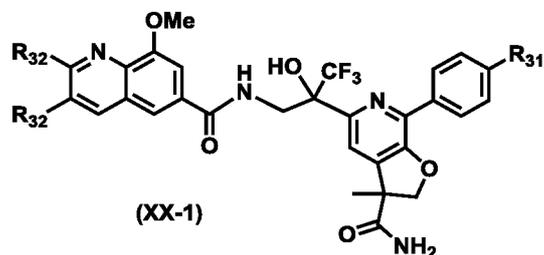
(XIX-13)

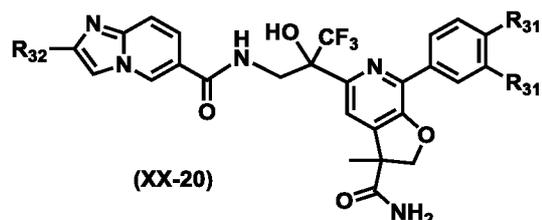
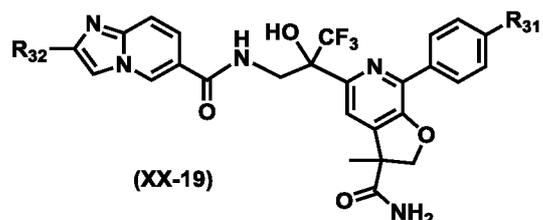
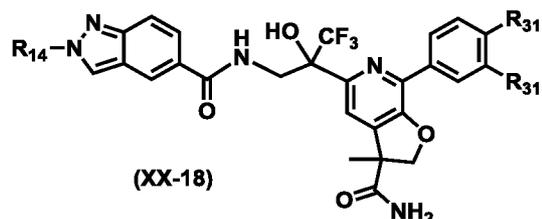
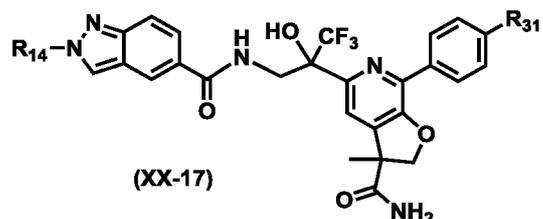
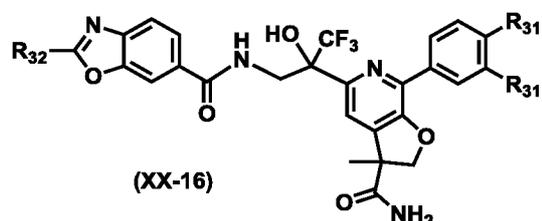
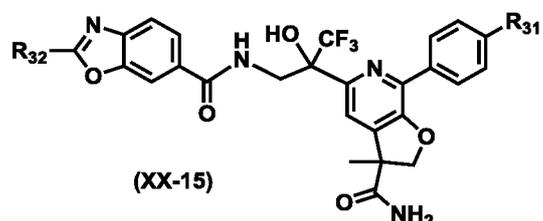
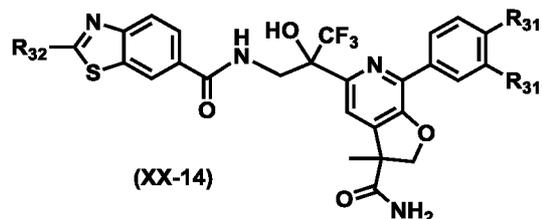
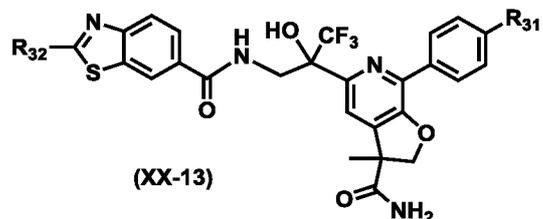
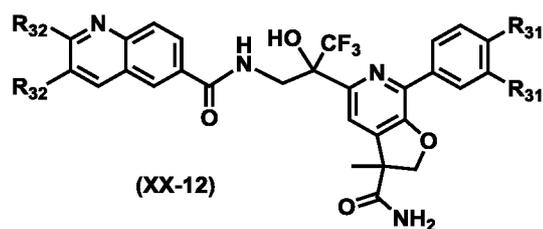
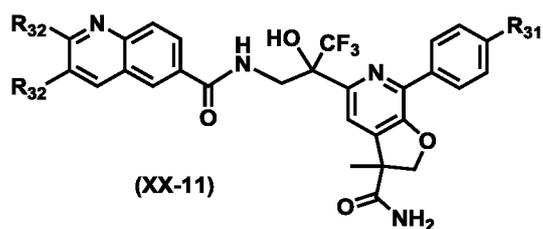


(XIX-14)

где R₁₄, R₂₁ и R₂₂ являются такими, как они определены ранее.

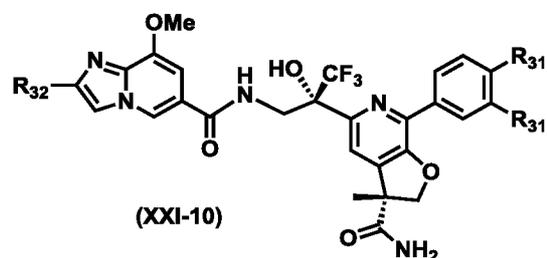
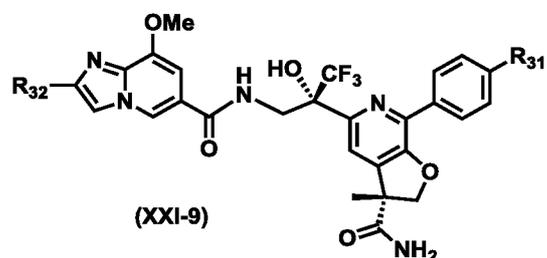
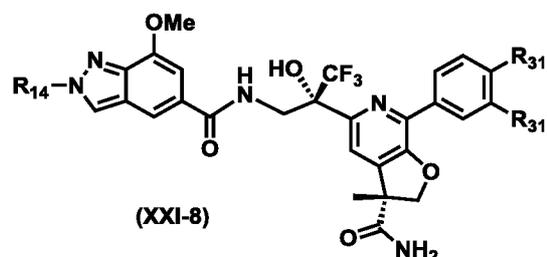
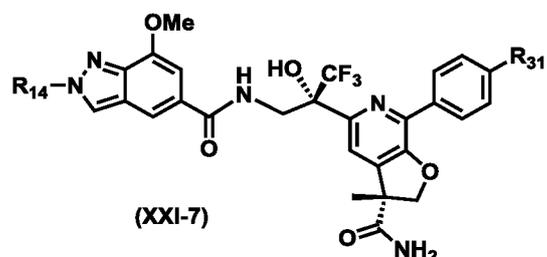
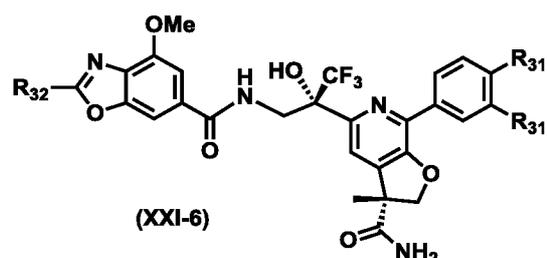
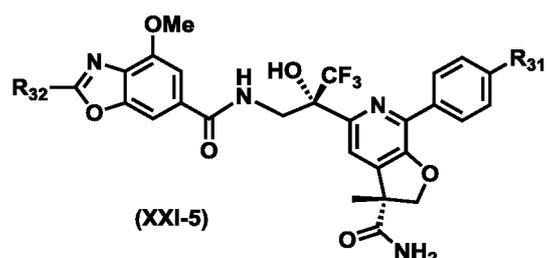
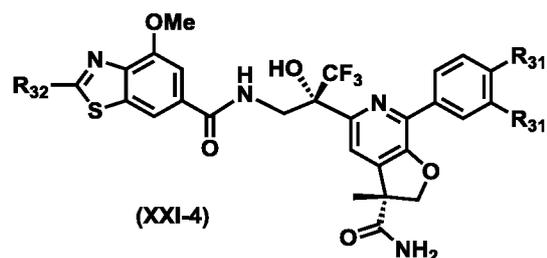
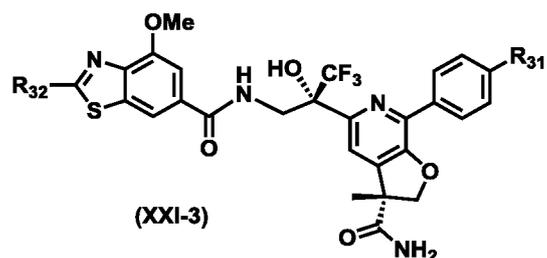
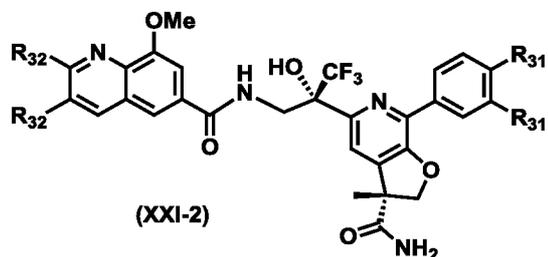
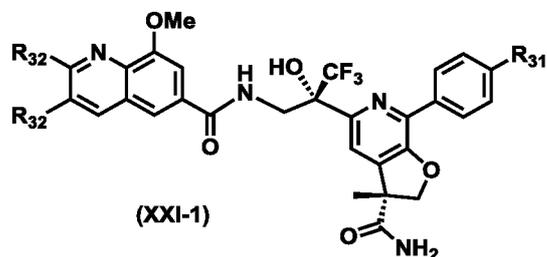
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XX-1)-(XX-20) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:

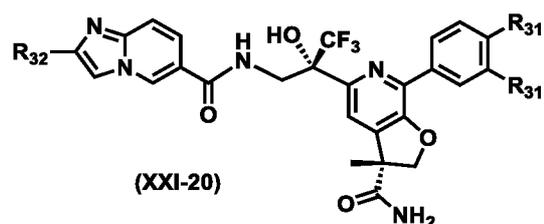
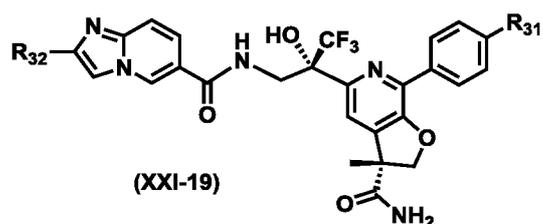
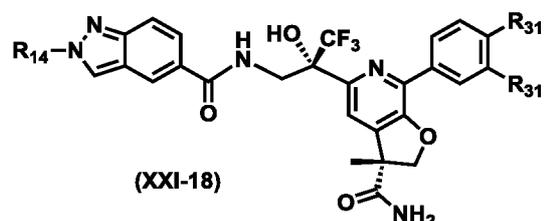
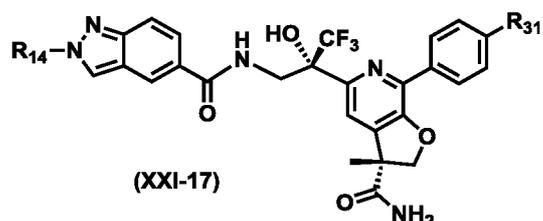
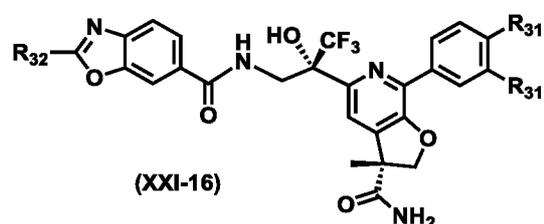
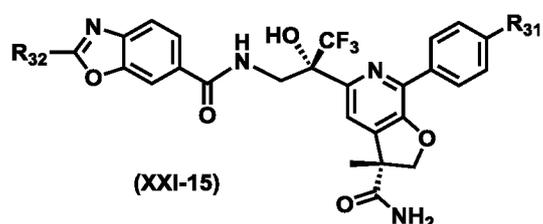
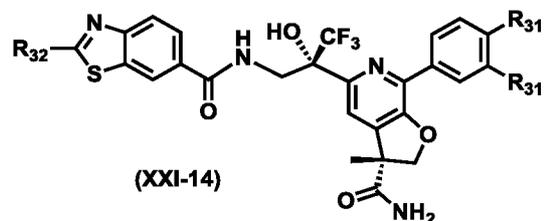
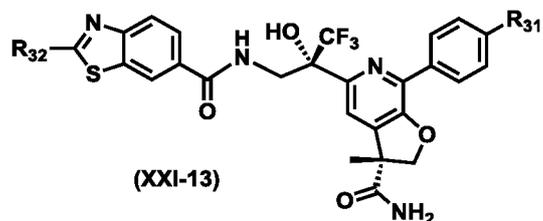
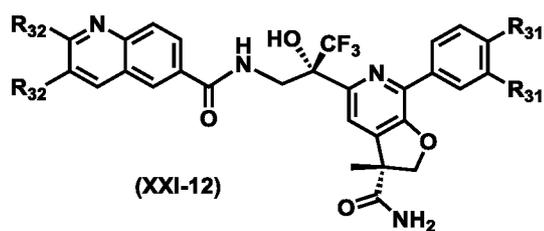
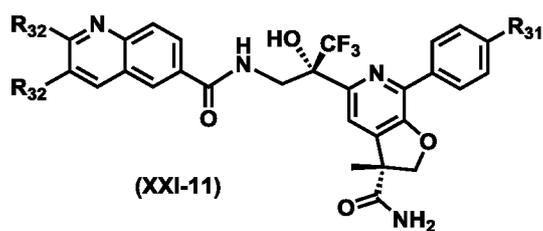




где каждый R_{31} независимо представляет собой возможно замещенный $-C_{1-3}$ алкил или галоген; R_{32} независимо представляет собой галоген, $-OR_{11}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}C(O)R_{12}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-C(O)R_{11}$, возможно замещенный $-C_{1-6}$ алкил или возможно замещенный $-C_{3-8}$ циклоалкил; и R_{11} , R_{12} и R_{14} являются такими, как они определены ранее. Предпочтительно, R_{31} представляет собой галоген, R_{32} представляет собой галоген, $-NH_2$, возможно замещенный метил, возможно замещенный циклопропил, и R_{14} представляет собой возможно замещенный циклопропил.

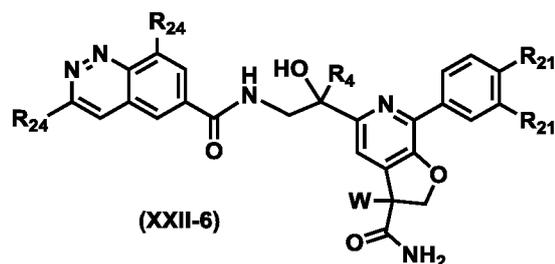
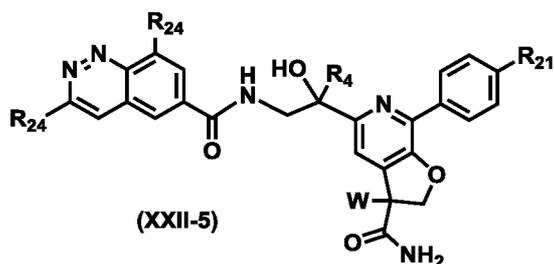
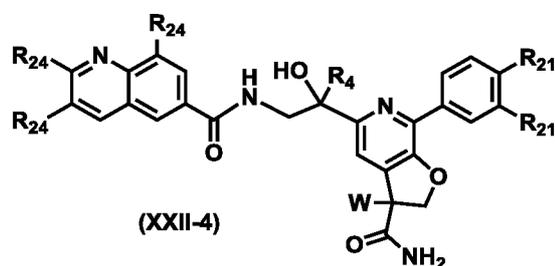
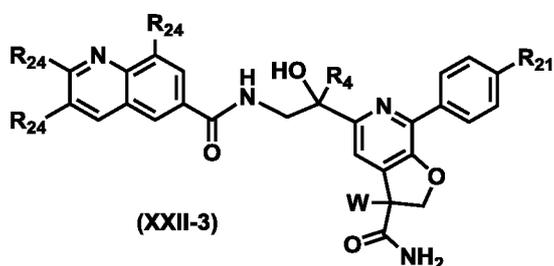
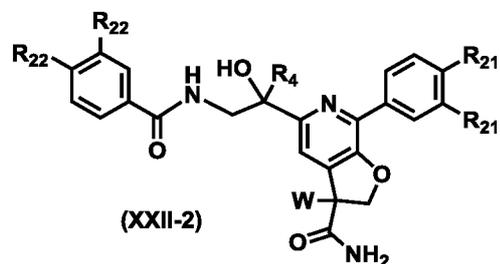
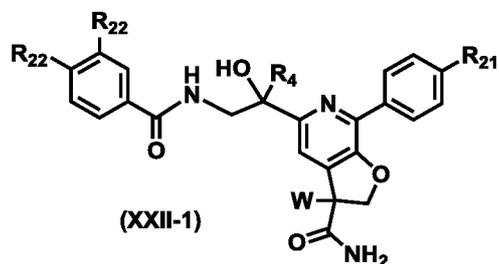
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XXI-1)-(XXI-20) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:

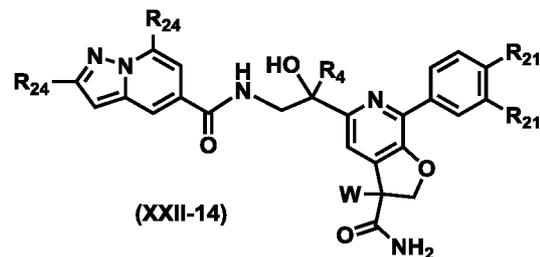
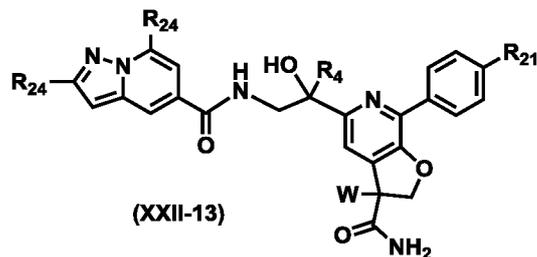
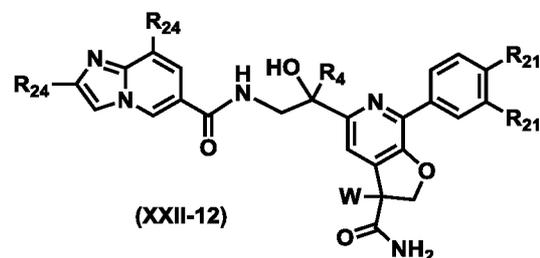
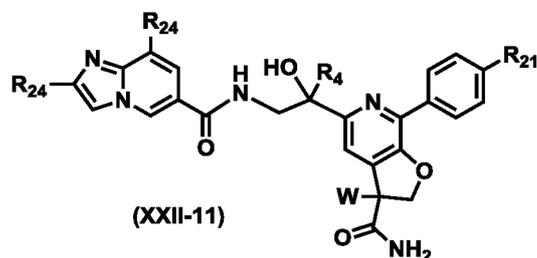
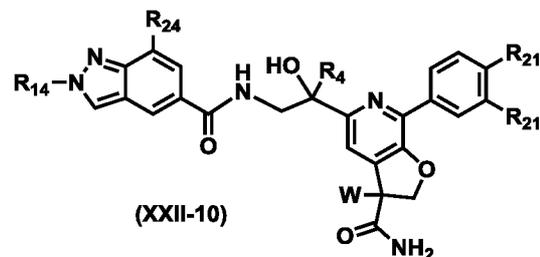
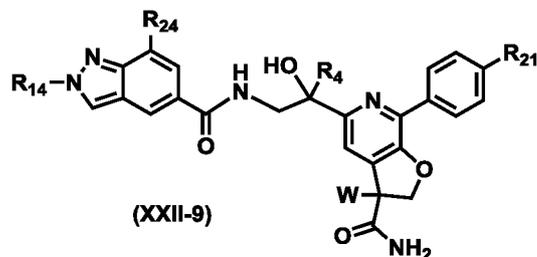
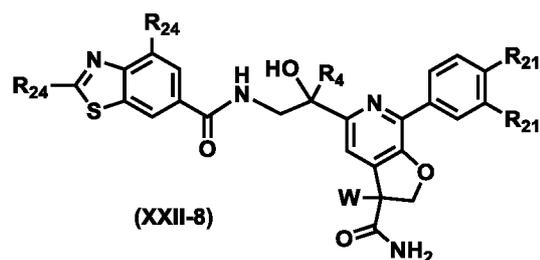
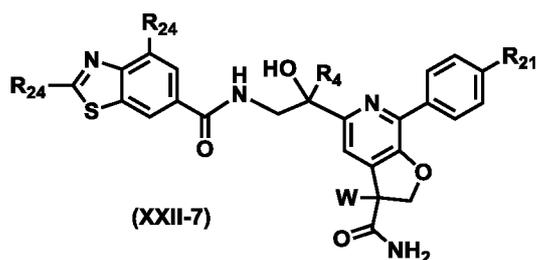




где R_{31} , R_{32} , R_{11} , R_{12} и R_{14} являются такими, как они определены ранее. Предпочтительно, R_{31} представляет собой галоген, R_{32} представляет собой галоген, $-NH_2$, возможно замещенный метил, возможно замещенный циклопропил, и R_{14} представляет собой возможно замещенный циклопропил.

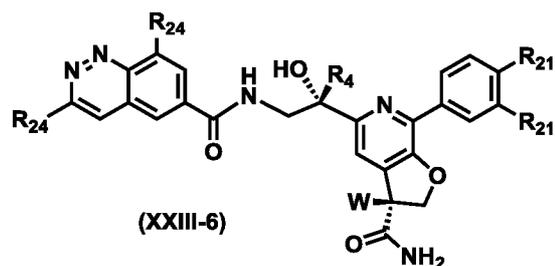
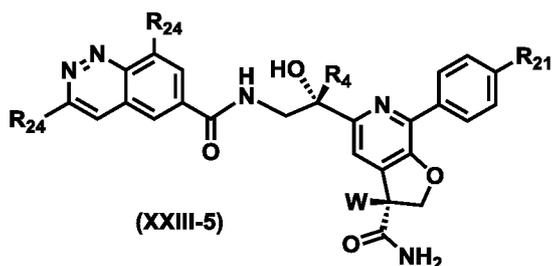
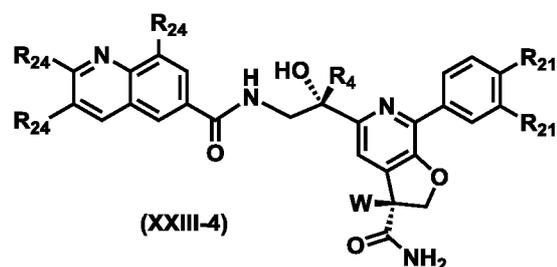
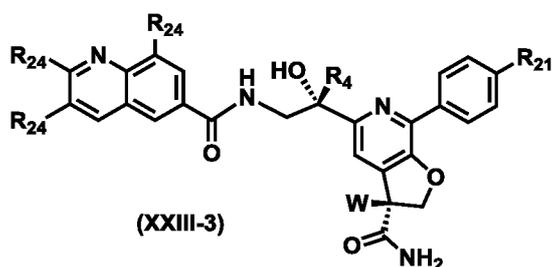
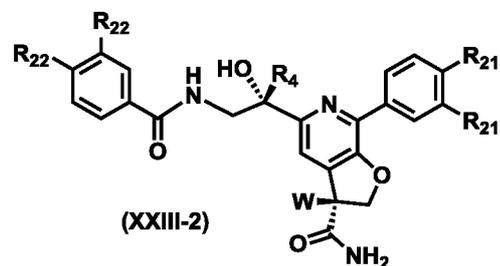
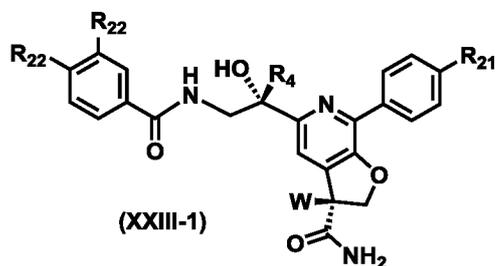
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XXII-1)-(XXII-14) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:

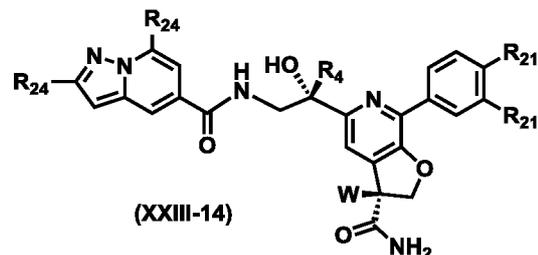
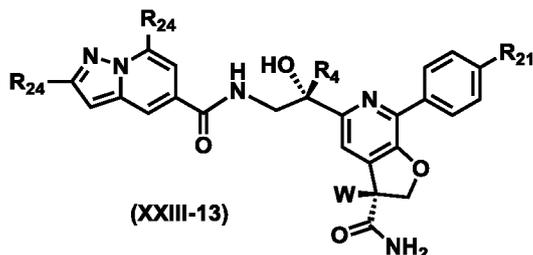
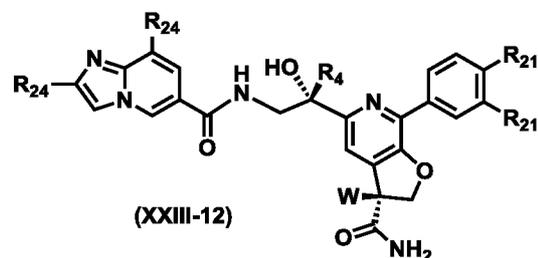
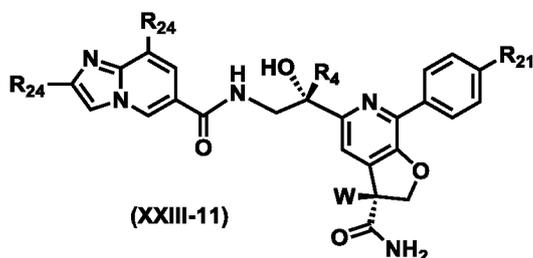
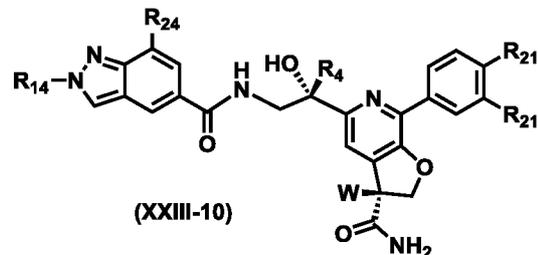
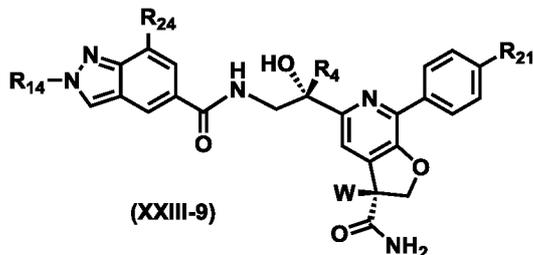
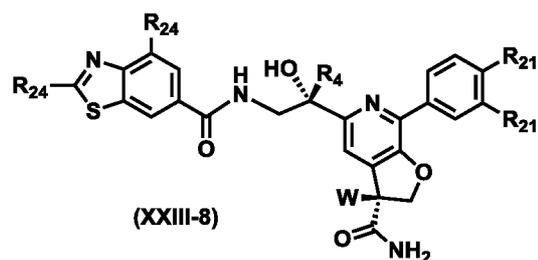
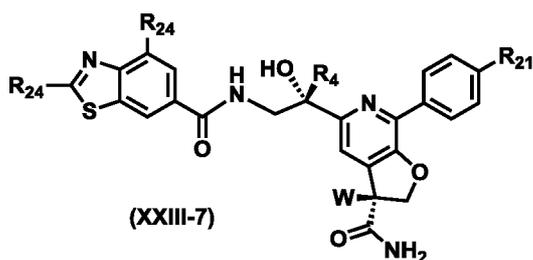




где R₂₄ представляет собой атом водорода или R₂₂; и W, R₄, R₁₄, R₂₁ и R₂₂ являются такими, как они определены ранее. Предпочтительно, R₄ представляет собой возможно замещенный -C₃-C₆циклоалкил. Более предпочтительно, R₄ представляет собой возможно замещенный циклопропил или возможно замещенный циклобутил.

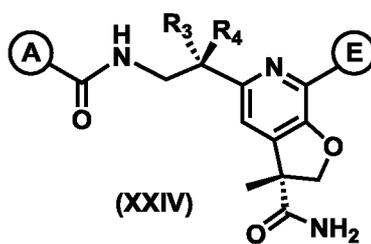
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XXIII-1)-(XXIII-14) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:





где W, R₄, R₁₄, R₂₁, R₂₂ и R₂₄ являются такими, как они определены ранее. Предпочтительно, R₄ представляет собой возможно замещенный -C₃-C₆циклоалкил. Более предпочтительно, R₄ представляет собой возможно замещенный циклопропил или возможно замещенный циклобутил, и W представляет собой возможно замещенный метил.

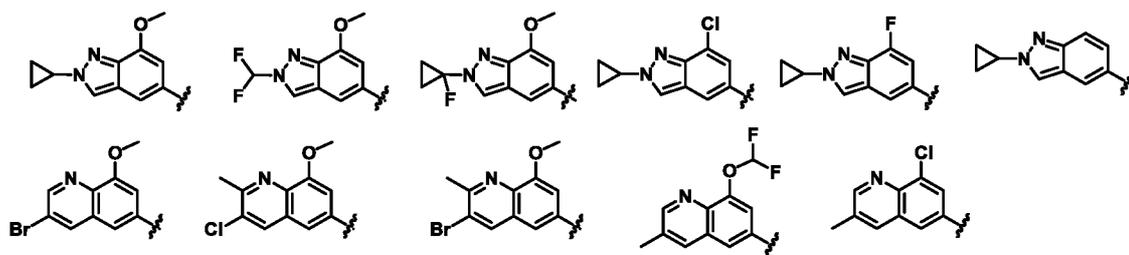
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (XXIV) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



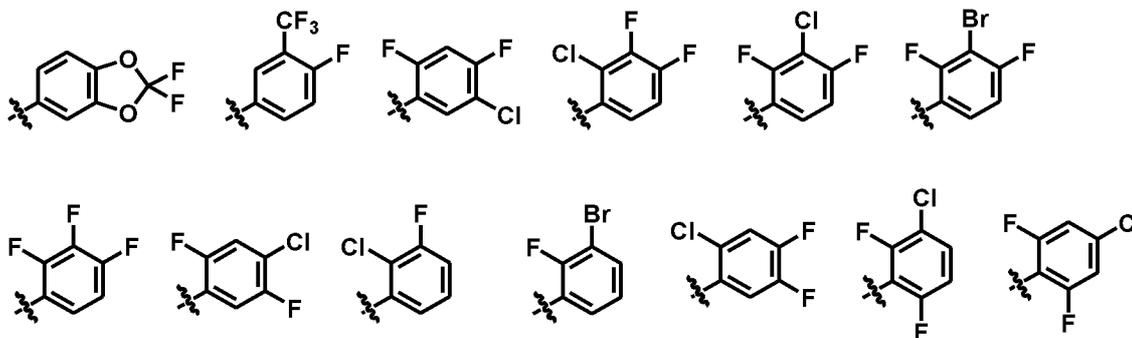
где каждый A, E, R₃ и R₄ является таким, как он определен ранее.

В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (XXIV) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством, где R₃ представляет собой -OH; R₄ представляет собой возможно замещенный метил или возможно замещенный -C₃-C₆циклоалкил;

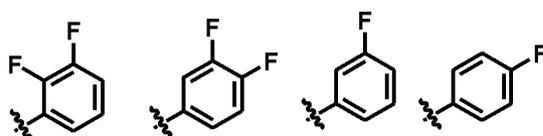
А выбран из:



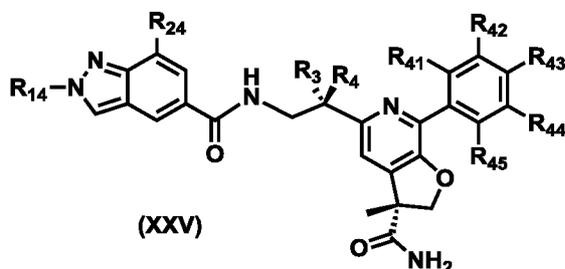
и E выбран из:



10 или E выбран из



В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (XXV) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



15

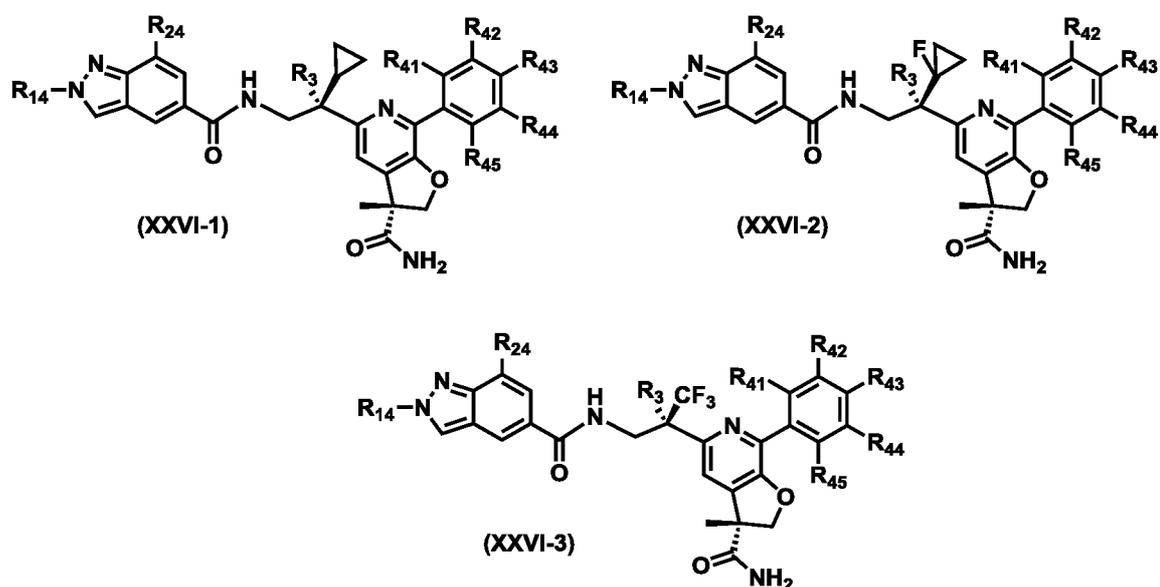
где каждый R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄ и R₄₅ независимо выбран из атома водорода, галогена, возможно замещенного метила, возможно замещенного метоксила или -CN. R₃, R₄, R₁₄ и R₂₄ являются такими, как они определены ранее. Предпочтительно, R₃

представляет собой -ОН; R₄ представляет собой возможно замещенный метил или возможно замещенный -C₃-C₆циклоалкил; R₁₄ представляет собой возможно замещенный -C₃-C₆циклоалкил или возможно замещенный метил; и R₂₄ представляет собой возможно замещенный метоксил или галоген.

5 В одном из воплощений настоящего изобретения предложены соединение формулы (XXV) или фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или их пролекарство, где R₄₂ и R₄₃ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное 4-7-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо.

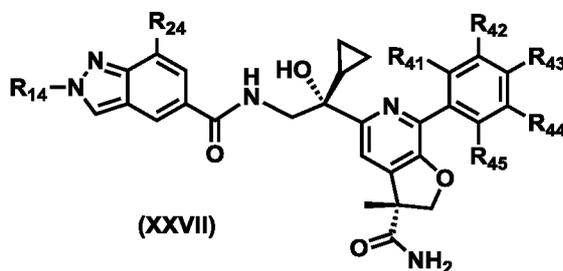
10 В одном из воплощений настоящего изобретения предложены соединение формулы (XXV) или фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или их пролекарство, где R₄₁ и R₄₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное 4-7-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо.

15 В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XXVI-1)-(XXVI-3) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



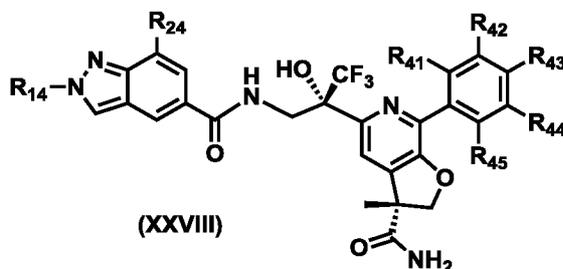
где R₃, R₁₄, R₂₄, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄ и R₄₅ являются такими, как они определены ранее.

В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (XXVII) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



5 где R₁₄, R₂₄, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄ и R₄₅ являются такими, как они определены ранее.

В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (XXVIII) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



10 где R₁₄, R₂₄, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄ и R₄₅ являются такими, как они определены ранее.

В одном из воплощений настоящего изобретения предложены соединение формулы (XXVII) или формулы (XXVIII) либо фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или их пролекарство, где R₄₂ и R₄₃ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное 4-7-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо.

15

В одном из воплощений настоящего изобретения предложены соединение формулы (XXVII) или формулы (XXVIII) либо фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или их пролекарство, где R₄₃ и R₄₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное 4-7-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо.

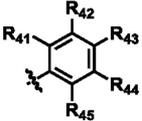
20

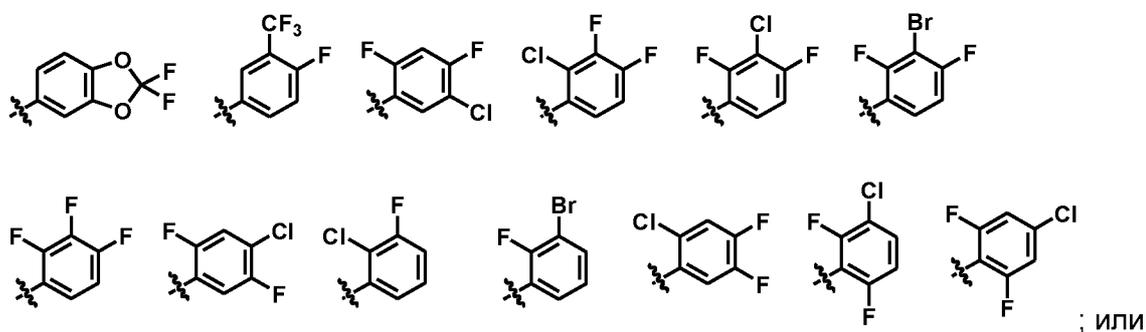
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной формулой, выбранной из формулы (XXIV), формулы (XXV), формул (XXVI-1)-(XXVI-3), формулы (XXVII) или формулы (XXVIII), либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством, где

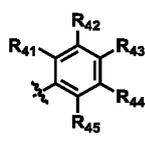
25 R₁₄ представляет собой возможно замещенный -C₃-C₆циклоалкил или возможно замещенный метил; R₂₄ представляет собой возможно замещенный метоксил или

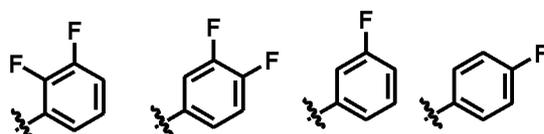
галоген; и каждый R_{41} , R_{42} , R_{43} , R_{44} и R_{45} независимо выбран из атома водорода, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ или -OCF₃.

В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (XXIV), формулой (XXV), формулами (XXVI-1)-(XXVI-3), формулой (XXVII) или формулой (XXVIII) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством, где R_{14} представляет

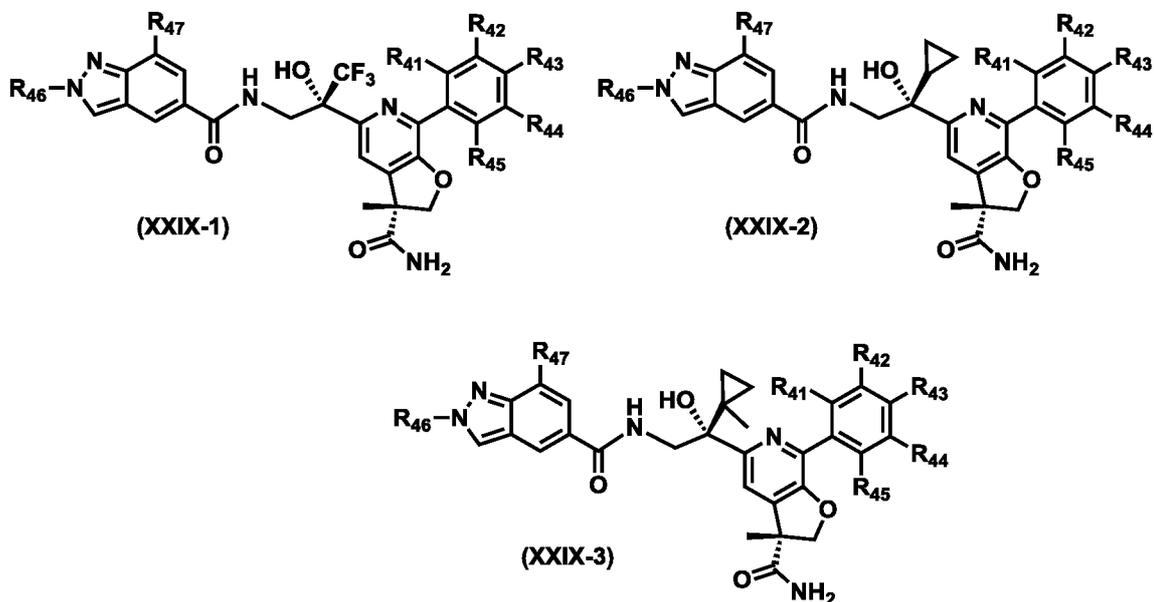
с собой -CHF₂,  или ; R_{24} представляет собой -F, -Cl или -OCH₃; и  выбран из:



 выбран из:



В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (XXIX-1)-(XXIX-3) либо является фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или их пролекарством:



- 5 где R_{46} представляет собой замещенный метил или возможно замещенный циклопропил; R_{47} представляет собой атом водорода, Cl, F или возможно замещенный метоксил; R_{41} , R_{42} , R_{43} , R_{44} и R_{45} являются такими, как они определены ранее. В некоторых воплощениях соединений формул (XXIX-1), (XXIX-2) и (XXIX-3) R_{46} представляет собой циклопропил, 1-фторциклопропил или дифторметил.
- 10 В одном из воплощений настоящего изобретения предложены соединение одной из формул (XXIX-1)-(XXIX-3) либо фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или их пролекарство, где R_{42} и R_{43} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное 4-7-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо.
- 15 В одном из воплощений настоящего изобретения предложены соединение одной из формул (XXIX-1)-(XXIX-3) либо фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или их пролекарство, где R_{43} и R_{44} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное 4-7-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо.
- 20 Очевидно, что настоящее изобретение, изложенное в данном описании, следует истолковывать в соответствии с законами и принципами образования химических связей. В некоторых случаях может оказаться необходимым удалить атом водорода, чтобы разместить заместитель в любом заданном месте.

Подразумевается, что определение любого заместителя или переменной (например, R₁, R₂ и т.д.) в конкретном месте молекулы не зависит от его определений в другом месте этой молекулы.

5 Еще следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут содержать один или несколько асимметрических атомов углерода и могут существовать в рацемической, диастереоизомерной и оптически активной формах. Опять же следует понимать, что, что определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в различных таутомерных формах. В объеме настоящего изобретения должны быть включены все таутомеры.

10 В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложен способ предупреждения или лечения активностей RSV и лечения инфекции RSV у субъекта, нуждающегося в этом. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

15 Согласно настоящему изобретению также предложено применение соединения формулы (I) для приготовления лекарственного средства для предупреждения или лечения инфекции RSV.

Таким образом, в одном из воплощений соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, объединяют со стероидным противовоспалительным соединением, например, будесонидом или флутиказоном.

20 В предпочтительном воплощении стероид вводят в низких дозах, чтобы минимизировать подавляющие иммунитет эффекты. В другом воплощении соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нестероидным противовоспалительным соединением, например, антагонистами лейкотриенов, такими как сингуляр (Merck) или акколат (Astra Zeneca), ингибиторами фосфодиэстеразы 4, такими как рофлумиласт (Altana), ингибиторами фактора некроза опухоли (TNF) альфа, такими как энбрел (Amgen), ремикад (Centocor), хумира (Abbott) или CDP870 (Celltech), либо с нестероидными противовоспалительными средствами (NSAID). В следующем воплощении соединение формулы (I) объединяют с ингибиторами интерлейкина 8 или интерлейкина 9. Таким образом, настоящее

30 изобретение также относится к продукту, содержащему соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и противовоспалительное соединение, для совместного, отдельного или последовательного применения в лечении инфекции RSV.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с противогриппозным соединением и применению такой комбинации для одновременного лечения инфекций RSV и

гриппа. Таким образом, настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и противовирусное соединение, для совместного, отдельного или последовательного применения в лечении одновременно инфекций RSV и гриппа.

5 Соединения по изобретению можно вводить в различных лекарственных формах. Таким образом, их можно вводить перорально, например, в виде таблеток, лепешек, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул. Соединения по изобретению также можно вводить парентерально, будь то
10 подкожно, внутривенно, внутримышечно, интратерально, трансдермально или инфузионными способами. Соединения также можно вводить в составе суппозитория.

В одном из воплощений соединения по изобретению вводят путем интраназального или интробронхиального введения. Согласно настоящему изобретению также предложен ингалятор или небулайзер, содержащий
15 лекарственное средство, которое содержит (а) производное соединения формулы (I), как определено выше, или его фармацевтически приемлемую соль и (b) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая такое бензодиазепиновое производное или его
20 фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Обычно на основе соединений по изобретению готовят композицию для введения вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Например, твердые пероральные формы могут содержать, вместе с активным
25 соединением, разбавители, например, лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; смазывающие вещества, например, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; связующие вещества; например, крахмалы, аравийские камеди, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или
30 поливинилпирролидон; дезагрегирующие средства, например, крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или натрия крахмала гликолят; шипучие смеси; окрашивающие вещества; подсластители; увлажняющие средства, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; и, как правило, нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, используемые в фармацевтических композициях. Такие
35 фармацевтические препараты могут быть изготовлены известным способом,

например, способами смешивания, гранулирования, таблетирования, нанесения сахарного покрытия или пленочного покрытия.

Жидкими дисперсиями для перорального введения могут быть сиропы, эмульсии и суспензии. Сиропы могут содержать в качестве носителей, например, 5 сахарозу или сахарозу с глицерином и/или маннитом и/или сорбитом.

Суспензии и эмульсии могут содержать в качестве носителя, например, природную камедь, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт. Суспензии или растворы для внутримышечных инъекций могут содержать, вместе с активным соединением, 10 фармацевтически приемлемый носитель, например, стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например, пропиленгликоль, и при желании подходящее количество лидокаина гидрохлорида.

Растворы для инъекций или инфузий могут содержать в качестве носителя, например, стерильную воду, или предпочтительно они могут быть в форме 15 стерильных водных изотонических физиологических растворов.

Настоящее изобретение также относится к новым соединениям, определенным выше, или их фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения организма человека или животного. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей новое соединение, 20 определенное выше, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемую соль нового соединения, определенного выше. Фармацевтически приемлемая соль является такой, как определено выше. Обычно, новые соединения по изобретению вводят определенным выше способом и в типичном случае на 25 основе соединений готовят композиции для введения способом, определенным выше.

Предпочтительно, фармацевтические композиции содержат оптически активные изомеры новых соединений по изобретению. Так, например, предпочтительные новые соединения по изобретению, содержащие только один 30 хиральный центр, включают R-энантиомер по существу в чистой форме, S-энантиомер по существу в чистой форме и энантиомерные смеси, которые содержат избыток R-энантиомера или избыток S-энантиомера. Особенно предпочтительно, что фармацевтическая композиция содержит соединение по изобретению, представляющее собой по существу чистый оптический изомер. Во избежание 35 неясности, новые соединения по изобретению при желании могут быть использованы в форме сольватов.

Согласно еще одному дополнительному аспекту настоящего изобретения предложен способ получения любого из соединений, описанных в данной заявке, в котором применяется любой из способов синтеза, описанных в данной заявке.

5 ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Ниже перечислены определения различных терминов, использованных для описания данного изобретения. Эти определения применяются к терминам, которые используются по всему этому описанию и формуле изобретения, если в конкретных случаях нет иного ограничения, либо по отдельности, либо в виде части более крупной группы.

10 Термин “арил”, использованный в данном описании, относится к моно-, би- или полициклической карбоциклической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо, включая, но не ограничиваясь этим, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и инденил. Полициклическим арилом является полициклическая кольцевая система, которая содержит по меньшей мере 15 одно ароматическое кольцо. Полициклические арилы могут содержать конденсированные кольца, соединенные ковалентной связью кольца или их комбинацию.

Термин “гетероарил”, использованный в данном описании, относится к 20 моно-, би- или полициклическому ароматическому радикалу, имеющему один или более чем один атом в кольце, выбранный из S, O и N; а остальными атомами в кольце являются атомы углерода, при этом любой атом N или S, содержащийся внутри кольца, возможно может быть окислен. Гетероарил включает, но не ограничивается этим, пиридинил, пирозинил, пиримидинил, пирролил, пирозолил, 25 имидазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, тиофенил, фуранил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензоксазолил, хиноксалинил. Полициклический гетероарил может содержать конденсированные кольца, соединенные ковалентной связью кольца или их комбинацию.

Согласно данному изобретению ароматические группы могут быть 30 замещенными или незамещенными.

Термин “бициклический арил” или “бициклический гетероарил” относится к кольцевой системе, состоящей из двух колец, в которой по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и эти два кольца могут быть конденсированы друг с другом или соединены друг с другом ковалентной связью.

35 Термин “алкил”, использованный в данном описании, относится к насыщенным углеводородным радикалам с прямой или разветвленной цепью.

Термины “С₁-С₃алкил”, “С₁-С₆алкил”, “С₁-С₁₀алкил”, “С₂-С₄алкил” или “С₃-С₆алкил” относятся к алкильным группам, содержащим от одного до трех, от одного до шести, от одного до десяти атомов углерода, 2-4 и 3-6 атомов углерода, соответственно. Примеры С₁-С₈алкильных радикалов включают, но не ограничиваются этим, радикалы метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, неопентил, *n*-гексил, гептил и октил.

Термин “алкенил”, использованный в данном описании, относится к углеводородным радикалам с прямой или разветвленной цепью, имеющим по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, образованным в результате удаления единственного атома водорода. Термины “С₂-С₁₀алкенил”, “С₂-С₈алкенил,” “С₂-С₄алкенил” или “С₃-С₆алкенил” относятся к алкенильным группам, содержащим от двух до десяти, от двух до восьми, от двух до четырех или от трех до шести атомов углерода, соответственно. Алкенильные группы включают, но не ограничиваются этим, например, этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, гептенил, октенил и тому подобные.

Термин “алкинил”, использованный в данном описании, относится к углеводородным радикалам с прямой или разветвленной цепью, имеющим по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, образованным в результате удаления единственного атома водорода. Термины “С₂-С₁₀алкинил”, “С₂-С₈алкинил”, “С₂-С₄алкинил” или “С₃-С₆алкинил” относятся к алкинильным группам, содержащим от двух до десяти, от двух до восьми, от двух до четырех или от трех до шести атомов углерода, соответственно. Репрезентативные алкинильные группы включают, но не ограничиваются этим, например, этинил, 1-пропинил, 1-бутинил, гептинил, октинил и тому подобные.

Термин “циклоалкил”, использованный в данном описании, относится к моноциклическому или полициклическому насыщенному карбоциклическому кольцу либо содержащей би- или трициклическую группу конденсированной, мостиковой или спиро-системе, и атомы углерода возможно могут быть оксо-замещенными или возможно могут быть замещены с использованием экзоциклической двойной связи как в олефинах, иминах или оксимах. Предпочтительные циклоалкильные группы включают С₃-С₁₂циклоалкил, С₃-С₆циклоалкил, С₃-С₈циклоалкил и С₄-С₇циклоалкил. Примеры С₃-С₁₂циклоалкила включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентил, циклооктил, 4-метилен-циклогексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3,1,0]гексил, спиро[2.5]октил, 3-метиленбицикло[3,2.1]октил, спиро[4,4]нонанил и тому подобное.

Термин “циклоалкенил”, использованный в данном описании, относится к моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу либо содержащей би- или трициклическую группу конденсированной, мостиковой или спиро-системе, имеющей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную
5 связь, и атомы углерода возможно могут быть оксо-замещенными или возможно могут быть замещены с использованием экзоциклической двойной связи как в олефинах, иминах или оксимах. Предпочтительные циклоалкенильные группы включают C₃-C₁₂циклоалкенильные, C₃-C₈циклоалкенильные или C₅-C₇циклоалкенильные группы. Примеры C₃-C₁₂циклоалкенила включают, но не
10 ограничиваясь этим, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил, бицикло[3,1,0]гекс-2-енил, спиро[2.5]окт-4-енил, спиро[4,4]нон-1-енил, бицикло[4,2.1]нон-3-ен-9-ил и тому подобное.

Использованный в данном описании термин “арилалкил” означает функциональную группу, где алкиленовая цепь присоединена к арильной группе,
15 например, -CH₂CH₂-фенил. Термин “замещенный арилалкил” означает арилалкильную функциональную группу, в которой арильная группа является замещенной. Аналогичным образом, термин “гетероарилалкил” означает функциональную группу, где алкиленовая цепь присоединена к гетероарильной
20 группе. Термин “замещенный гетероарилалкил” означает гетероарилалкильную функциональную группу, в которой гетероарильная группа является замещенной.

Использованный в данном описании термин “алкокси”, применяемый по отдельности или в комбинации с другими терминами, означает, если не указано иное, алкильную группу, имеющую указанное число атомов углерода,
25 присоединенную к остальной части молекулы через атом кислорода, такую как, например, метокси, этокси, 1-пропокси, 2-пропокси (изопропокси) и гомологи более высокого порядка, а также изомеры. Предпочтительными группами алкокси являются (C₁-C₃)алкокси.

Очевидно, что любая алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная, гетероциклическая и циклоалкенильная группировка, описанная в
30 данной заявке, также может представлять собой алифатическую группу или алициклическую группу.

Термин “алифатическая” группа относится к неароматической группировке, которая составлена из атомов углерода, атомов водорода, атомов галогена,
35 кислорода, азота или других атомов в любой комбинации и возможно содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, например, одну или несколько

двойных и/или тройных связей. Примерами алифатических групп являются функциональные группы, такие как алкил, алкенил, алкинил, O, OH, NH, NH₂, C(O), S(O)₂, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, OC(O)NH₂, S(O)₂NH, S(O)₂NH₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)C(O)NH, NHS(O)₂NH, NHS(O)₂NH₂, C(O)NHS(O)₂,
5 C(O)NHS(O)₂NH или C(O)NHS(O)₂NH₂ и тому подобные, группы, содержащие одну или несколько функциональных групп, неароматические углеводороды (возможно замещенные) и группы, где один или более чем один атом углерода неароматического углеводорода (возможно замещенного) заменен на функциональную группу. Атомы углерода в алифатической группе возможно могут
10 быть оксо-замещенными. Алифатическая группа может быть прямой, разветвленной, циклической или представлять их комбинацию и предпочтительно содержит от примерно 1 и примерно 24 атомов углерода, в более типичном случае от примерно 1 и примерно 12 атомов углерода. Помимо алифатических углеводородных групп, использованных в данном описании, алифатические группы
15 особо включают, например, алкоксиалкилы, полиалкоксиалкилы, такие как, например, полиалкиленгликоли, полиамины и полиимины. Алифатические группы возможно могут быть замещенными.

Термин “карбоцикл” или “карбоциклил” относится к насыщенной, частично ненасыщенной или ароматической циклической группе, в пределах кольца которой
20 каждый атом представляет собой атом углерода. Примеры карбоциклилов включают циклоалкильные, циклоалкенильные и арильные группы.

Термины “гетероциклил” или “гетероциклоалкил” можно использовать взаимозаменяемо, и они относятся к неароматическому кольцу либо содержащей би- или трициклическую группу конденсированной, мостиковой или спиро-системе,
25 при этом (1) каждая кольцевая система содержит по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из атомов кислорода, серы и азота, (2) каждая кольцевая система может быть насыщенной или ненасыщенной, (3) гетероатомы азота и серы возможно могут быть окислены, (4) гетероатом азота возможно может быть кватернизован, (5) любое из упомянутых выше колец может быть
30 конденсировано с ароматическим кольцом, и (6) остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода, которые возможно могут быть оксо-замещенными или возможно могут быть замещены с использованием экзоциклической двойной связи как в олефинах, иминах или оксимах. Репрезентативные гетероциклоалкильные группы включают, но не ограничиваются
35 этим, 1,3-диоксолан, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил,

морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, хиноксалинил, пиридазинонил, 2-азабицикло[2.2.1]-гептил, 8-азабицикло[3.2.1]октил, 5-азаспиро[2.5]октил, 1-окса-7-азаспиро[4,4]нонанил, 7-оксооксепан-4-ил и тетрагидрофурил. Такие гетероциклические группы могут быть дополнительно замещены. Гетероарильные или гетероциклические группы могут быть С-присоединенными или N-присоединенными (где это возможно).

Понятно, что любая алкильная, алкенильная, алкинильная, алициклическая, циклоалкильная, циклоалкенильная, арильная, гетероарильная, гетероциклическая, алифатическая группировка или тому подобное, описанные в данной заявке, также может представлять собой двухвалентную или многовалентную группу при использовании в качестве связи для соединения двух или нескольких групп либо двух или нескольких заместителей, которые могут находиться у одного и того же или у разных атомов. Специалист в данной области техники может легко определить валентность любой такой группы согласно контексту, в котором она встречается.

Термин “замещенный” относится к замещению путем независимой замены одного, двух или трех либо более атомов водорода на заместители, включая, но не ограничиваясь этим, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -C₁-C₁₂-алкил; -C₂-C₁₂-алкенил, -C₂-C₁₂-алкинил, -C₃-C₁₂-циклоалкил, защищенный гидрокси, -NO₂, -N₃, -CN, -NH₂, защищенный амино, оксо, тиоксо, -NH-C₁-C₁₂-алкил, -NH-C₂-C₈-алкенил, -NH-C₂-C₈-алкинил, -NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NH-арил, -NH-гетероарил, -NH-гетероциклоалкил, -диалкиламино, -диариламино, -дигетероариламино, -O-C₁-C₁₂-алкил, -O-C₂-C₈-алкенил, -O-C₂-C₈-алкинил, -O-C₃-C₁₂-циклоалкил, -O-арил, -O-гетероарил, -O-гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₁₂-алкил, -C(O)-C₂-C₈-алкенил, -C(O)-C₂-C₈-алкинил, -C(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -C(O)-гетероциклоалкил, -CONH₂, -CONH-C₁-C₁₂-алкил, -CONH-C₂-C₈-алкенил, -CONH-C₂-C₈-алкинил, -CONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -CONH-арил, -CONH-гетероарил, -CONH-гетероциклоалкил, -OCO₂-C₁-C₁₂-алкил, -OCO₂-C₂-C₈-алкенил, -OCO₂-C₂-C₈-алкинил, -OCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -OCO₂-арил, -OCO₂-гетероарил, -OCO₂-гетероциклоалкил, -CO₂-C₁-C₁₂-алкил, -CO₂-C₂-C₈-алкенил, -CO₂-C₂-C₈-алкинил, CO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -CO₂-арил, CO₂-гетероарил, CO₂-гетероциклоалкил, -OCONH₂, -OCONH-C₁-C₁₂-алкил, -OCONH-C₂-C₈-алкенил, -OCONH-C₂-C₈-алкинил, -OCONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -OCONH-арил, -OCONH-гетероарил, -OCONH-гетероциклоалкил, -NHC(O)H, -NHC(O)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)-C₂-C₈-алкенил, -NHC(O)-C₂-C₈-алкинил, -NHC(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(O)-арил, -NHC(O)-гетероарил, -NHC(O)-гетероциклоалкил, -NHCO₂-C₁-C₁₂-алкил, -NHCO₂-C₂-C₈-алкенил, -NHCO₂-C₂-C₈-

алкинил, $\text{-NHCO}_2\text{-C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкил, -NHCO_2 -арил, -NHCO_2 -гетероарил, -NHCO_2 -гетероциклоалкил, -NHC(O)NH_2 , $\text{-NHC(O)NH-C}_1\text{-C}_{12}$ -алкил, $\text{-NHC(O)NH-C}_2\text{-C}_8$ -алкенил, $\text{-NHC(O)NH-C}_2\text{-C}_8$ -алкинил, $\text{-NHC(O)NH-C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкил, -NHC(O)NH-арил , $\text{-NHC(O)NH-гетероарил}$, $\text{-NHC(O)NH-гетероциклоалкил}$, NHC(S)NH_2 ,
5 $\text{-NHC(S)NH-C}_1\text{-C}_{12}$ -алкил, $\text{-NHC(S)NH-C}_2\text{-C}_8$ -алкенил, $\text{-NHC(S)NH-C}_2\text{-C}_8$ -алкинил, $\text{-NHC(S)NH-C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкил, -NHC(S)NH-арил , $\text{-NHC(S)NH-гетероарил}$, $\text{-NHC(S)NH-гетероциклоалкил}$, -NHC(NH)NH_2 , $\text{-NHC(NH)NH-C}_1\text{-C}_{12}$ -алкил, $\text{-NHC(NH)NH-C}_2\text{-C}_8$ -алкенил, $\text{-NHC(NH)NH-C}_2\text{-C}_8$ -алкинил, $\text{-NHC(NH)NH-C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкил, -NHC(NH)NH-арил , $\text{-NHC(NH)NH-гетероарил}$, $\text{-NHC(NH)NH-гетероциклоалкил}$, $\text{-NHC(NH)-C}_1\text{-C}_{12}$ -алкил, $\text{-NHC(NH)-C}_2\text{-C}_8$ -алкенил, $\text{-NHC(NH)-C}_2\text{-C}_8$ -алкинил, $\text{-NHC(NH)-C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкил, -NHC(NH)-арил , $\text{-NHC(NH)-гетероарил}$, $\text{-NHC(NH)-гетероциклоалкил}$, $\text{-C(NH)NH-C}_1\text{-C}_{12}$ -алкил, $\text{-C(NH)NH-C}_2\text{-C}_8$ -алкенил, $\text{-C(NH)NH-C}_2\text{-C}_8$ -алкинил, $\text{-C(NH)NH-C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкил, -C(NH)NH-арил , $\text{-C(NH)NH-гетероарил}$, $\text{-C(NH)NH-гетероциклоалкил}$, $\text{-S(O)-C}_1\text{-C}_{12}$ -алкил, $\text{-S(O)-C}_2\text{-C}_8$ -алкенил,
10 $\text{-S(O)-C}_2\text{-C}_8$ -алкинил, $\text{-S(O)-C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкил, -S(O)-арил , -S(O)-гетероарил , $\text{-S(O)-гетероциклоалкил}$, $\text{-SO}_2\text{NH}_2$, $\text{-SO}_2\text{NH-C}_1\text{-C}_{12}$ -алкил, $\text{-SO}_2\text{NH-C}_2\text{-C}_8$ -алкенил, $\text{-SO}_2\text{NH-C}_2\text{-C}_8$ -алкинил, $\text{-SO}_2\text{NH-C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкил, $\text{-SO}_2\text{NH-арил}$, $\text{-SO}_2\text{NH-гетероарил}$, $\text{-SO}_2\text{NH-гетероциклоалкил}$, $\text{-NHSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_{12}$ -алкил, $\text{-NHSO}_2\text{-C}_2\text{-C}_8$ -алкенил, $\text{-NHSO}_2\text{-C}_2\text{-C}_8$ -алкинил, $\text{-NHSO}_2\text{-C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкил, -NHSO_2 -арил, -NHSO_2 -гетероарил,
15 -NHSO_2 -гетероциклоалкил, $\text{-CH}_2\text{NH}_2$, $\text{-CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, -арил, -арилалкил, -гетероарил, -гетероарилалкил, -гетероциклоалкил, $\text{-C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкил, полиалкоксиялкил, полиаллкокси, -метоксиметокси, -метоксиэтокси, -SH, $\text{-S-C}_1\text{-C}_{12}$ -алкил, $\text{-S-C}_2\text{-C}_8$ -алкенил, $\text{-S-C}_2\text{-C}_8$ -алкинил, $\text{-S-C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкил, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкил или метилтио-метил. В некоторых воплощениях заместители
20 независимо выбраны из галогена, предпочтительно Cl и F; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, предпочтительно метила и этила; галоген- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, такого как фторметил, дифторметил и трифторметил; $\text{C}_2\text{-C}_4$ -алкенила; галоген- $\text{C}_2\text{-C}_4$ -алкенила; $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкила, такого как циклопропил; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси, такого как метокси и этокси; галоген- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси, такого как фторметокси, дифторметокси и трифторметокси,
25 -CN; -OH; NH_2 ; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкиламино; ди($\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил)амино; и NO_2 . Очевидно, что арилы, гетероарилы, алкилы и тому подобное могут быть дополнительно замещены. В некоторых случаях каждый заместитель в замещающей группировке возможно дополнительно замещен, если это возможно, одной или несколькими группами, при этом каждая группа независимо выбрана из $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила; -CF_3 ,
30 -OCH_3 , -OCF_3 , -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO_2 , -CN и -NH_2 .

В некоторых воплощениях замещенная алкильная, алкенильная или алкоксигруппа замещена одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора или хлора. Такие замещенные алкильные группы включают фторметил, дифторметил и трифторметил. Такие замещенные алкоксигруппы включают фторметокси, дифторметокси и трифторметокси.

Термин “атом галогена” или “галоген”, использованный в данном описании сам по себе или как часть другого заместителя, относится к атому фтора, хлора, брома или йода.

Термин “возможно замещенный”, использованный в данном описании, означает, что упомянутая группа может быть замещенной или незамещенной. В одном из воплощений в возможно “замещенной” упомянутой группе заместители отсутствуют, т.е. упомянутая группа является незамещенной. В другом воплощении упомянутая группа возможно замещена одной дополнительной группой или несколькими дополнительными группами, по отдельности и независимо выбранной(ыми) из группы, описанной в данной заявке.

Термин “атом водорода” включает в себя атом водорода и дейтерия. Кроме того, указание атома означает включение других изотопов этого атома при условии, что полученное соединение является фармацевтически приемлемым.

В некоторых воплощениях соединения каждой формулы, приведенной в данном описании, определяют как меченные изотопом соединения. “Меченное изотопом соединение” представляет собой соединение, которое обогащено по меньшей мере в одно положении атома конкретным изотопом указанного элемента до уровня, значительно превышающего содержание этого изотопа в природе. Например, соединение в одном или нескольких положениях атома водорода может быть обогащено дейтерием до уровня, значительно превышающего содержание дейтерия в природе, например, имеет место обогащение до уровня, составляющего по меньшей мере 1%, предпочтительно по меньшей мере 20% или по меньшей мере 50%. Такое дейтерированное соединение, например, может метаболизироваться медленнее, чем его недейтерированный аналог, и поэтому может демонстрировать более длительный период полувыведения при введении субъекту. Такие соединения можно синтезировать, используя способы, известные в данной области техники, например, посредством применения дейтерированных исходных веществ. Если не указано иное, меченные изотопом соединения являются фармацевтически приемлемыми.

Термин “гидрокси-активирующая группа”, использованный в данном описании, относится к лабильной химической группировке, которая, как известно в

данной области техники, активирует гидроксильную группу, в результате чего она будет удаляться в ходе проведения методик синтеза, как например, в реакции замещения или элиминирования. Примеры гидроксил-активирующей группы включают, но не ограничиваются этим, мезилат, тозилат, трифлат, *п*-нитробензоат, фосфонат и тому подобное.

Термин “активированный гидроксил”, использованный в данном описании, относится к группе гидроксил, активированной с применением гидроксил-активирующей группы, которая определена выше, включая, например, мезилатную, тозилатную, трифлатную, *п*-нитробензоатную, фосфонатную группы.

Термин “гидроксил-защитная группа”, использованный в данном описании, относится к лабильной химической группировке, которая, как известно в данной области техники, защищает гидроксильную группу от нежелательных реакций в ходе проведения методик синтеза. После проведения указанных(ой) методик(и) синтеза гидроксил-защитную группу, описанную в данной заявке, можно избирательно удалить. Гидроксил-защитные группы, известные в данной области техники, в целом описаны в Т.Н. Greene and P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е издание, John Wiley & Sons, New York (1999). Примеры гидроксил-защитных групп включают бензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, *трет*-бутоксикарбонил, изопропоксикарбонил, дифенилметоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, аллилоксикарбонил, ацетил, формил, хлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, феноксиацетил, бензоил, метил, *трет*-бутил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилил этил, аллил, бензил, трифенил-метил (тритил), метоксиметил, метилтиометил, бензилоксиметил, 2-(триметилсилил)-этоксиметил, метансульфонил, триметилсилил, триизопропилсилил и тому подобные группы.

Термин “защищенная гидроксигруппа”, использованный в данном описании, относится к группе гидроксил, защищенной гидроксил-защитной группой, которая определена выше, включая бензоильную, ацетильную, триметилсилильную, триэтилсилильную, метоксиметильную группы, например.

Термин “гидроксигруппа в пролекарстве”, использованный в данном описании, относится к прогруппировке, которая, как известно в данной области техники, временно изменяет физико-химические и в связи с этим биологические свойства исходного лекарственного средства путем преобразования или маскирования данной гидроксигруппы. После проведения указанных(ой) методик(и) синтеза гидроксигруппа в пролекарстве, как она описана в данной заявке, должна быть способна превращаться обратно в гидроксигруппу *in vivo*. Гидроксигруппы в

пролекарстве, которые известны в данной области техники, в целом описаны в Kenneth B. Sloan, Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 53), Marcel Dekker, Inc., New York (1992) и в “Prodrugs of Alcohols and Phenols” под ред. S. S. Dhareshwar и V. J. Stella, в Prodrugs Challenges and Rewards Part-2 (Biotechnology: Pharmaceutical Aspects), под ред. V. J. Stella и др., Springer and AAPS Press, 2007, pp. 31-99.

Термин “амино-защитная группа”, использованный в данном описании, относится к лабильной химической группировке, которая, как известно в данной области техники, защищает аминогруппу от нежелательных реакций в ходе проведения методик синтеза. После проведения указанных(ой) методик(и) синтеза аминок-защитную группу, описанную в данной заявке, можно избирательно удалить. Амино-защитные группы, известные в данной области техники, в целом описаны в T.H. Greene and P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е издание, John Wiley & Sons, New York (1999). Примеры аминок-защитных групп включают, но не ограничиваются этим, метоксикарбонил, *трет*-бутоксикарбонил, 9-флуоренил-метоксикарбонил, бензилоксикарбонил и тому подобные группы.

Термин “защищенная аминогруппа”, использованный в данном описании, относится к аминогруппе, защищенной аминок-защитной группой, которая определена выше.

Термин “уходящая группа” означает функциональную группу или функциональный атом, которые могут быть заменены на другую функциональную группу или другой функциональный атом в реакции замещения, такой как реакция нуклеофильного замещения. В качестве примера, репрезентативные уходящие группы включают группы хлор-, бром- и иод-; сложноэфирные группы сульфоновых кислот, такие как мезилат, тозилат, брозилат, нозилат и тому подобное; и группы ацилокси, такие как ацетокси, трифторацетокси и тому подобное.

Термин “апротонный растворитель”, использованный в данном описании, относится к растворителю, являющемуся относительно инертным с точки зрения активности протонов, т.е. не действующему в качестве донора протонов. Примеры включают, но не ограничиваются этим, углеводороды, такие как гексан и толуол, например, галогенированные углеводороды, такие как, например, метиленхлорид, этиленхлорид, хлороформ и тому подобное, гетероциклические соединения, такие как, например, тетрагидрофуран и N-метилпирролидинон, и простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, бис-метоксиметилловый эфир. Такие соединения хорошо известны специалистам в данной области техники, и специалистам в данной области техники будет понятно, что для конкретных соединений и реакционных

условий могут быть предпочтительны те или иные растворители или их смеси, в зависимости от таких факторов, как, например, растворимость реагентов, реакционная способность реагентов и предпочтительные температурные диапазоны. Дальнейшее рассмотрение апротонных растворителей можно найти в 5 руководствах по органической химии или с специальных монографиях, например: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4-е изд., под ред. John A. Riddick *и др.*, Vol. II, в монографии Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Термин “протонный растворитель”, использованный в данном описании, 10 относится к растворителю, который имеет тенденцию проявлять связанную с протонами функцию, такому как спирт, например, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, *трет*-бутанол и тому подобное. Такие растворители хорошо известны специалистам в данной области техники, и специалистам в данной области техники будет очевидно, что для конкретных соединений и 15 реакционных условий могут быть предпочтительны те или иные растворители или их смеси, в зависимости от таких факторов, как, например, растворимость реагентов, реакционная способность реагентов и предпочтительные температурные диапазоны. Дальнейшее рассмотрение протонных растворителей можно найти в руководствах по органической химии или с специальных 20 монографиях, например: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4-е изд., под ред. John A. Riddick *и др.*, Vol. II, в монографии Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Используют только такие комбинации заместителей и переменных, предусмотренных данным изобретением, которые приводят к образованию 25 стабильных соединений. Термин “стабильный”, использованный в данном описании, относится к соединениям, обладающим стабильностью, достаточной для обеспечения возможности производства, и которая поддерживает целостность соединения в течение достаточного периода времени, чтобы его можно было использовать для подробно описанных в данной заявке целей (например, для 30 терапевтического или профилактического введения субъекту).

Синтезированные соединения можно отделить от реакционной смеси и далее очистить таким способом, как колоночная хроматография, жидкостная хроматография высокого давления или перекристаллизация. Как может быть понятно специалисту в данной области, другие способы синтеза соединений 35 приведенных в данном описании формул будут очевидны специалистам средней квалификации в данной области техники. Кроме того, для получения желаемых

соединений различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной(ом) последовательности или порядке. Выполняемые в ходе синтеза химические преобразования и методики работы с защитными группами (введение защиты и удаление защиты), полезные при синтезе соединений, описанных в данной заявке, известны в данной области техники и включают, например, таковые, которые описаны в R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2^{ое} изд., Wiley-VCH (1999); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е изд., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) и последующие их редакции.

Термин "субъект", использованный в данном описании, относится к животному. Предпочтительно, животным является млекопитающее. Более предпочтительно, млекопитающим является человек. Термин "субъект" также относится, например, к собакам, кошкам, лошадям, крупному рогатому скоту, свиньям, морским свинкам, рыбам, птицам и тому подобному.

Чтобы улучшить выбранные биологические свойства, соединения по данному изобретению можно модифицировать путем добавления соответствующих функциональных групп. Такие модификации известны в данной области техники и могут включать модификации, которые повышают степень биологического проникновения в заданную биологическую систему (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), повышают пероральную доступность, повышают растворимость, что позволяет выполнять введение путем инъекции, изменяют метаболизм и изменяют скорость экскреции.

Соединения, описанные в данной заявке, содержат один или несколько асимметрических центров, что таким образом, обуславливает наличие энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии как (R)- или (S)- либо, в случае аминокислот, как (D)- или (L)-. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптические изомеры могут быть получены из своих соответствующих оптически активных предшественников с использованием методик, описанных выше, или путем разделения рацемических смесей. Разделение может быть выполнено в присутствии разделяющего средства, посредством хроматографии или посредством повторной кристаллизации или с использованием некоторой комбинации этих способов, которые известны

специалистам в данной области техники. Другие подробности, касающиеся разделения, можно найти в Jacques, *et al.*, Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981). Если соединения, описанные в данной заявке, имеют двойные связи как в олефинах, другую степень ненасыщенности или другие центры геометрической асимметрии и, если не указано иное, то подразумевается, что соединения включают геометрические как *E*-, так и *Z*-изомеры или как *цис*-, так и *транс*-изомеры. Аналогичным образом, также подразумевается, что включены все таутомерные формы. Таутомеры могут быть циклическими или ациклическими. Конфигурация любой углерод-углеродной двойной связи, изображенная в данном описании, выбрана только для удобства и не предназначена для указания на конкретную конфигурацию, если это не указано в тексте; таким образом, двойная связь углерод-углерод или двойная связь углерод-гетероатом, условно обозначенная здесь как *транс*-, может представлять собой *цис*-, *транс*-связь или быть смесью этих двух связей в любой пропорции.

Некоторые соединения по настоящему изобретению также могут существовать в разных стабильных конформационных формах, которые могут поддаваться разделению. Благодаря асимметрии крутильных колебаний, обусловленной ограничением вращения вокруг одинарной связи с асимметрично расположенными группировками, например, ввиду стерических затруднений или напряжения цикла, можно разделить разные конформеры. Настоящее изобретение включает каждый конформационный изомер этих соединений и их смеси.

Использованный в данном описании термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к таким солям, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного, и которые соответствуют разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge и др. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Соли могут быть получены *in situ* в ходе заключительных стадий выделения и очистки соединений по изобретению или, в индивидуальном порядке, путем приведения во взаимодействие свободного основания с подходящей органической кислотой. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, нетоксичные соли присоединения кислоты, которые представляют собой соли аминогруппы, образованные с участием неорганических кислот, таких как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная

кислота, или с участием органических кислот, таких как уксусная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, применяемых в данной области техники, такие как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются этим, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентан-пропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, *p*-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат соли и тому подобные.

15 Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобного. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные соли с катионами аммония, четвертичного аммония и аминов, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, сульфонат и арилсульфонат.

Фармацевтически приемлемые соли также могут быть получены путем депротонирования исходного соединения с использованием подходящего основания с образованием тем самым анионного сопряженного основания исходного соединения. В таких солях противоионом является катион. Подходящие катионы включают катионы аммония и металлов, такие как катионы щелочных металлов, включая Li^+ , Na^+ , K^+ и Cs^+ , и катионы щелочноземельных металлов, такие как Mg^{2+} и Ca^{2+} .

Использованный в данном описании термин "фармацевтически приемлемый сложный эфир" относится к сложным эфирам, которые гидролизуются *in vivo* и включают такие, которые легко расщепляются в организме человека с образованием исходного соединения или его соли. Подходящие сложноэфирные группы включают, например, таковые, происходящие из фармацевтически приемлемых алифатических карбоновых кислот, в частности, алкановых, алкеновых, циклоалкановых и алкандиовых кислот, в которых каждая алкильная или алкенильная группировка предпочтительно имеет не более 6 атомов углерода.

Примеры конкретных сложных эфиров включают, но не ограничиваются этим, сложные эфиры C₁-C₆алкановых кислот, такие как ацетатные, пропионатные, бутиратные и пивалатные сложные эфиры.

В некоторых воплощениях изобретения предложены фармацевтически приемлемые пролекарства соединений, описанных в данной заявке. Термин “фармацевтически приемлемые пролекарства”, использованный в данном описании, относится к таким пролекарствам соединений, образованных способом по настоящему изобретению, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного в соответствии с разумным соотношением польза/риск и которые обладают эффективностью с учетом их предполагаемого применения, а также к цвиттерионным формам, если их образование возможно, соединений по настоящему изобретению. Термин “пролекарство”, использованный в данном описании, означает соединение, которое преобразуется *in vivo* метаболическим путем (например, путем гидролиза) с получением любого соединения, изображенного формулами настоящего изобретения. В данной области техники известны различные формы пролекарств, например, которые рассмотрены в Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, Vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al. (ed.), “Design and Application of Prodrugs”, *Textbook of Drug Design and Development*, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8: 1-38 (1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77: 285 и последующие страницы (1988); Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, *American Chemical Society* (1975); и Bernard Testa & Joachim Mayer, “Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology,” John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

Также включены дополнительные типы пролекарств. Например, можно провести дериватизацию по свободным карбоксильным группам с получением амидов или сложных алкиловых эфиров. Дериватизацию по свободным гидроксильным группам можно провести, используя группы, в том числе, но не ограничиваясь этим, группы гемисукцинатов, этилсукцината, фосфатных сложных эфиров, диметиламиноацетатов и фосфорилоксиметилкарбониллов, как указано в *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Также включены карбаматные пролекарства по гидроксильным и аминогруппам, а также карбонатные пролекарства, сложные сульфонатные эфиры и сложные сульфатные

эферы по гидроксильным группам. Также охватывается дериватизация по гидроксильным группам в виде (ацилокси)метиловых и (ацилокси)этиловых простых эфиров, при этом ацильная группа может представлять собой группу алкилового сложного эфира, возможно замещенного группами, включая, но не ограничиваясь этим, функциональные группы простых эфиров, аминов и карбоновых кислот, или при этом ацильная группа представляет собой сложноэфирную группу аминокислот, как описано выше. Пролекарства этого типа описаны в J. Med. Chem., 1996, 39, 10. Свободные амины также могут быть дериватизированы в амиды, сульфонамиды или фосфонамиды. Все эти пролекарственные группировки могут включать в себя группы, в том числе, но не ограничиваясь этим, функциональные группы простых эфиров, аминов и карбоновых кислот. В некоторых воплощениях соединение по изобретению может включать в себя две или более групп, которые удаляются *in vivo* метаболическим путем с получением активного исходного соединения.

15 Термин “лечение”, использованный в данном описании, означает облегчение, уменьшение, снижение, устранение, модулирование или уменьшение интенсивности симптомов, т.е. вызывание регрессии болезненного состояния или заболевания. Лечение также может включать подавление, т.е. остановку развития, существующего болезненного состояния или заболевания и облегчение или 20 уменьшение интенсивности симптомов, т.е. вызывание регрессии существующего болезненного состояния или заболевания, например, когда болезненное состояние или заболевание уже может присутствовать.

Термин “предотвращение”, использованный в данном описании, означает полное или почти полное препятствование возникновению болезненного состояния или заболевания у пациента или субъекта, особенно, когда пациент или субъект 25 предрасположен к такому болезненному состоянию или заболеванию или имеет риск подхватить его.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, например, соли соединений, могут существовать либо в гидратированный, либо в негидратированной 30 (безводной) форме или в виде сольватов с молекулами другого растворителя. Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты, дигидраты и так далее. Неограничивающие примеры сольватов включают этанольные сольваты, ацетоновые сольваты и так далее.

“Сольваты” означают формы присоединения растворителя, которые содержат 35 растворитель либо в стехиометрических, либо нестехиометрических количествах. Некоторые соединения имеют тенденцию удерживать, находясь в кристаллическом

твердом состоянии, молекулы растворителя в фиксированном молярном соотношении с образованием, таким образом, сольвата. Если растворителем является вода, то образовавшийся сольват представляет собой гидрат, если растворителем является спирт, то образовавшийся сольват представляет собой
5 алкоголят. Гидраты образуются в результате объединения одной или более молекул воды с одним из веществ, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H_2O , при этом в результате такого объединения может образовываться один или более чем один гидрат.

Использованный в данном описании термин “аналог” относится к
10 химическому соединению, которое похоже на другое по структуре, но незначительно отличается по составу (как например, при замене одного атома на атом другого элемента, или, в случае наличия конкретной функциональной группы, при замене одной функциональной группы на другую функциональную группу). Таким образом, аналогом является соединение, которое похоже или сопоставимо по
15 функциям и внешнему виду с соединением сравнения.

Используют только такие комбинации заместителей и переменных, предусмотренных данным изобретением, которые приводят к образованию стабильных соединений. Термин “стабильный”, использованный в данном описании, относится к соединениям, обладающим стабильностью, достаточной для
20 обеспечения возможности производства, и которая поддерживает целостность соединения в течение достаточного периода времени, чтобы его можно было использовать для подробно описанных в данной заявке целей (например, для терапевтического или профилактического введения субъекту).

Синтезированные соединения можно отделить от реакционной смеси и
25 далее очистить таким способом, как колоночная хроматография, жидкостная хроматография высокого давления или перекристаллизация. Кроме того, для получения желаемых соединений различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной(ом) последовательности или порядке. Помимо этого, растворители, температуры, продолжительность реакций и т.д., описанные в
30 данной заявке, приведены только в целях иллюстрации, и изменение условий реакции может привести к получению желаемых мостиковых макроциклических продуктов по настоящему изобретению. Выполняемые в ходе синтеза химические преобразования и методики работы с защитными группами (введение защиты и удаление защиты), полезные при синтезе соединений, описанных в данной заявке,
35 известны в данной области техники и включают, например, таковые, которые описаны в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989);

T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2-ое изд., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995).

5 Чтобы улучшить выбранные биологические свойства, соединения по
данному изобретению можно модифицировать путем добавления
соответствующих функциональных групп с использованием способов синтеза,
описанных в данной заявке. Такие модификации включают модификации, которые
10 повышают степень биологического проникновения в заданную биологическую
систему (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную
систему), повышают пероральную доступность, повышают растворимость, что
позволяет выполнять введение путем инъекции, изменяют метаболизм и изменяют
скорость экскреции.

15 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат
терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению,
приготовленного в составе этих композиций вместе с одним или более чем одним
фармацевтически приемлемым носителем. Используемый в данном описании
20 термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает нетоксичный инертный
твердый, полутвердый или жидкий наполнитель, разбавитель, инкапсулирующий
материал или вспомогательное вещество любого типа. По мнению разработчика
рецептур некоторыми примерами таких веществ, которые могут служить в качестве
фармацевтически приемлемых носителей, являются сахара, такие как лактоза,
25 глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный
крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлозы
натриевая соль, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант;
солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски в
качестве суппозиторной основы; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое
30 масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и
соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как
этилолеат и этиллаурат; агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и
гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический
физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные
35 буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие
вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители,

средства, облегчающие высвобождение, средства для нанесения покрытия, подсластители, корригенты и отдушки, кроме того в композиции также могут присутствовать консерванты и антиоксиданты. Фармацевтические композиции по данному изобретению можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, внутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), трансбуккально или в виде перорального или назального спрея.

Фармацевтические композиции по данному изобретению можно вводить перорально, парентерально, посредством распылительной ингаляции, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или посредством имплантируемого резервуара, предпочтительно путем перорального введения или введения путем инъекции. Фармацевтические композиции по данному изобретению могут содержать любые традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители. В некоторых случаях значение pH композиции может быть скорректировано с использованием фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности соединения, входящего в данную композицию, или доставляющей его формы. Термин "парентеральный", использованный в данном описании, включает в себя подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, интраартериальную, интрасиновиальную, интрастернальную, интратекальную инъекцию, инъекцию в область поражения и в интракраниальное пространство или инфузионные способы.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из проростков семян, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей пероральные композиции также могут включать в себя такие адъюванты, как увлажняющие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, корригенты и отдушки.

Препараты для инъекций, например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, можно приготовить в соответствии с известным уровнем техники, используя подходящие диспергирующие или увлажняющие средства и суспендирующие средства. Стерильным препаратом для инъекций также может
5 быть стерильный инъекционный раствор, суспензия или эмульсия в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых разбавителей и растворителей, пригодных для применения, можно упомянуть воду, раствор Рингера, раствор, удовлетворяющий требованиям фармакопеи США (U.S.P.), и изотонический
10 раствор хлорида натрия. Помимо этого, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно применяют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое маловязкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Помимо этого, для приготовления инъекционных форм используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

15 Инъекционные композиции можно подвергнуть стерилизации, например, путем фильтрования через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих средств и приготовить в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций перед применением.

20 Чтобы пролонгировать действие лекарственного средства, часто желательно замедлить всасывание данного лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества со слабой растворимостью в воде. Тогда скорость всасывания лекарственного
25 средства будет зависеть от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, отсроченное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы осуществляют путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном наполнителе. Инъекционные депо-формы готовят путем формирования
30 микрокапсульных матриц лекарственного средства в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно регулировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и
35 поли(ангидриды). Инъекционные депо-композиции также готовят путем заключения

лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Композициями для ректального или вагинального введения предпочтительно являются суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания соединения по данному изобретению с подходящими не вызывающими раздражение вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и поэтому расплавляются в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или двузамещенный фосфат кальция и/или с: а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) смачивающими средствами, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые виды силикатов и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) увлажняющими средствами, такими как, например, цетиловый спирт и глицерина моностеарат, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные средства.

Твердые композиции подобного типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и тому подобное.

Кроме того, активные соединения могут находиться в микроинкапсулированной форме вместе с одним или более вспомогательными веществами, указанными выше. В случае приготовления твердых лекарственных

форм в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул на них могут быть нанесены покрытия и оболочки, такие как энтеросолюбильные покрытия, регулирующие высвобождение веществ покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических средств. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может находиться в смеси по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, как это принято в обычной практике, дополнительные вещества, отличающиеся от инертных разбавителей, например, способствующие таблетированию смазывающие вещества и другие способствующие таблетированию вспомогательные средства, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные средства. Они (формы) возможно могут содержать придающие непрозрачность средства и также могут иметь состав, благодаря которому активный(ые) ингредиент(ы) будут высвобождаться только или предпочтительно в определенной части кишечника, возможно с отсрочкой. Примеры композиций для заливки, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по данному изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми возможно необходимыми консервантами или буферами. Также охвачены композиция от глазных болезней, ушные капли, глазные мази, порошки и растворы, как находящиеся в объеме данного изобретения.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения по данному изобретению, такие вспомогательные вещества, как твердые жиры животного и растительного происхождения, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо соединений по данному изобретению, такие вспомогательные вещества, как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамид в виде порошка или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать общепринятые пропелленты, такие как хлорфторуглеродороды.

Трансдермальные пластыри обладают дополнительным преимуществом, заключающемся в обеспечении регулируемой доставки соединения в организм.

Такие лекарственные формы могут быть приготовлены путем растворения или диспергирования соединения в надлежащей среде. Кроме того, для усиления потока соединения через кожу можно использовать усилители всасывания. Скорость можно регулировать либо путем обеспечения регулирующей скоростью мембраной, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в данном описании, соответствуют значению, общеизвестному специалисту средней квалификации в данной области техники. Все публикации, патенты, опубликованные патентные заявки и другие ссылки, упомянутые в данном описании, тем самым включены посредством ссылки во всей своей полноте.

СОКРАЩЕНИЯ

Ниже приведены сокращения, использованные при описании схем и примеров.

ACN означает ацетонитрил;

AD-mix- β означает (9S)-(9''S)-9,9''-[1,4-фталазиндиилбис(окси)]бис[10,11-дигидро-6'-метоксицинхонан];

Bn означает бензил;

BOP означает (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат;

BzCl означает бензоилхлорид;

mCPBA означает *мета*-хлорпербензойную кислоту;

Cbz означает бензилоксикарбонил;

CDI означает карбонилдиимидазол;

DAST означает трифторид диэтиламиносеры;

DBU означает 1,8-диазабициклоундец-7-ен;

DCE означает дихлорэтан;

DCM означает дихлорметан;

периодинан Десса-Мартина означает 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3-(1H)-он;

DIAD означает диизопропилазодикарбоксилат;

DIBAL-H означает гидрид диизобутилалюминия;

DMAP означает *N,N*-диметиламинопиридин;

DME означает 1,2-диметоксиэтан;

DMF означает *N,N*-диметилформаид;

- DMSO означает диметилсульфоксид;
- DPPA означает дифенилфосфорилазид или дифенилфосфорилазидат;
- drpf означает 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;
- EDCI или EDC означает 1-(3-диэтиламинопропил)-3-этилкарбодиимида
- 5 гидрохлорид;
- EA или EtOAc означает этилацетат;
- реагент Жосеза означает 1-хлор-*N,N*,2-триметил-1-пропениламин;
- HATU означает *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат;
- 10 HCl означает соляную кислоту;
- основание Хюнига означает диизопропилэтиламин;
- RyBOP означает (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат;
- LDA означает диизопропиламин лития;
- 15 Pd-C означает палладий-на-угле;
- PE означает петролейный эфир;
- Ph означает фенил;
- OT означает обратную транскрипцию;
- OT-ПЦР означает полимеразную цепную реакцию с обратной
- 20 транскрипцией;
- TBME означает *трет*-бутилметиловый эфир;
- TEA означает триэтиламин;
- Tf₂O означает трифторметансульфоновый ангидрид;
- TFA означает трифторуксусную кислоту;
- 25 THF означает тетрагидрофуран;
- (TMS)₂NH означает гексаметилдисилазан;
- TBS означает *трет*-бутилдиметилсилил;
- TBDPS означает *трет*-бутилдифенилсилил;
- TMS означает триметилсилил;
- 30 TPAP означает тетрапропиламмония перрутенат;
- TPP или PPh₃ означает трифенилфосфин;
- Ts или тозил означает *p*-CH₃C₆H₄SO₂⁻;
- tBOC или Boc означает *трет*-бутилоксикарбонил; и
- Xantphos означает 4,5-бис-дифенилфосфанил-9,9-диметил-9H-ксантен.

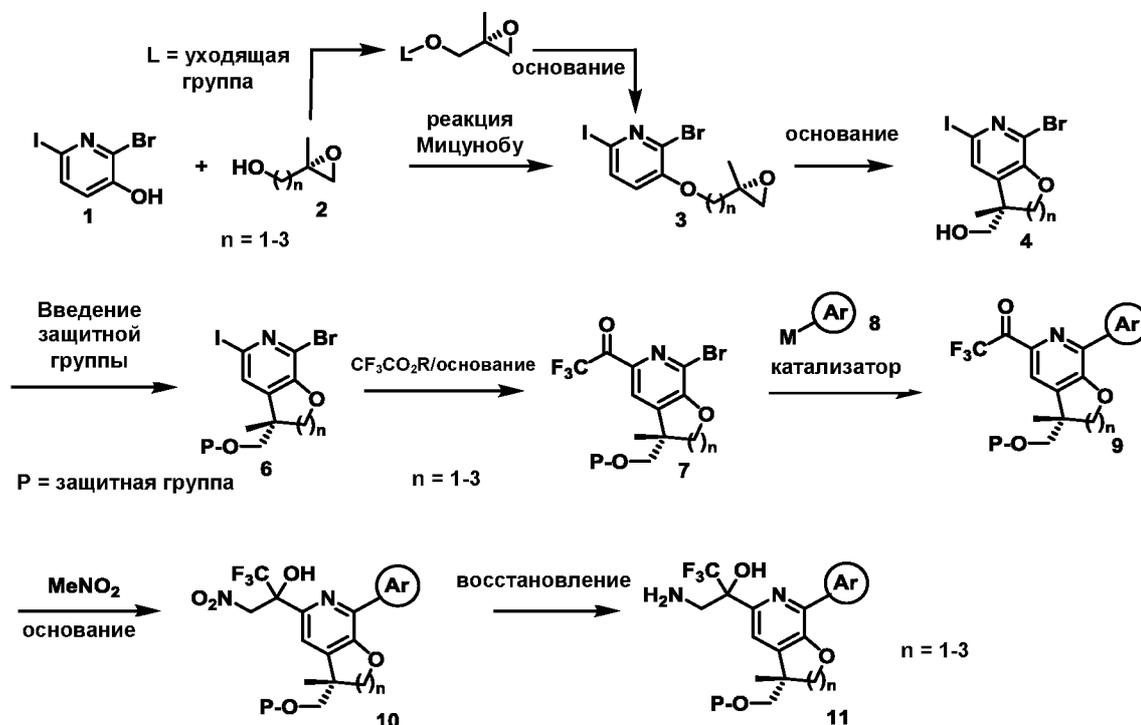
СПОСОБЫ СИНТЕЗА

Соединения и способы по настоящему изобретению будут лучше пониматься в сочетании с приведенными далее схемами синтеза, иллюстрирующими способы, с применением которых могут быть получены соединения по изобретению, предназначенными только для иллюстрации, а не для ограничения объема данного изобретения. Различные изменения и модификации к описанным воплощениям будут очевидны специалистам в данной области техники, и такие изменения и модификации, включая, без ограничения, относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным и/или способам по изобретению, могут быть выполнены без отклонения от сущности изобретения и объема прилагаемой формулы изобретения.

На схеме 1 иллюстрируются способы получения соединения формулы 11 из соединений 1 и 2, где $n = 1, 2$ или 3; R представляет собой гидрокси-защитную группу; Ar представляет собой E; а E является таким, как он определен ранее. В результате алкилирования гидроксипиридина 1 с использованием гидроксиэпоксида в условиях реакции Мицунобу получают эпоксид 4. Альтернативно, гидроксиэпоксид преобразуют в соединение 3, которое имеет уходящую группу, такую как, но не ограничиваясь этим, тозил и метансульфонил, затем осуществляют алкилирование в присутствии основания, такого как, но не ограничиваясь этим, K_2CO_3 и Cs_2CO_3 , и получают соединение 4. В результате внутримолекулярного раскрытия эпоксидного цикла, опосредованного основанием, таким как, но не ограничиваясь этим, LDA, получают соединение 5. Гидроксигруппу в соединении 5 защищают надлежащей защитной группой, такой как, но не ограничиваясь этим, TBDPS и TBS, получая соединение 6. В результате йод-магниевого обмена в соединении 6 с последующим добавлением сложного эфира, такого как, но не ограничиваясь этим, этил-2,2,2-трифторацетат, получают трифторметилкетон 7. Трифторметилкетон 7 подвергают реакции перекрестного сочетания с использованием различных металл-содержащих партнеров сочетания 8, включая, но не ограничиваясь этим, бороновые кислоты, сложные эфиры бороновой кислоты, оловоорганические реагенты, цинкорганические реагенты, магнийорганические реагенты, кремнийорганические реагенты или тому подобное, катализируемой соответствующим Pd, Ni, Cu или тому подобным катализатором, с получением соединения 9. После добавления нитрометана в присутствии основания, такого как, но не ограничиваясь этим, K_2CO_3 и Cs_2CO_3 , к соединению 9 получают соединение 10. После восстановления нитрогруппы с использованием

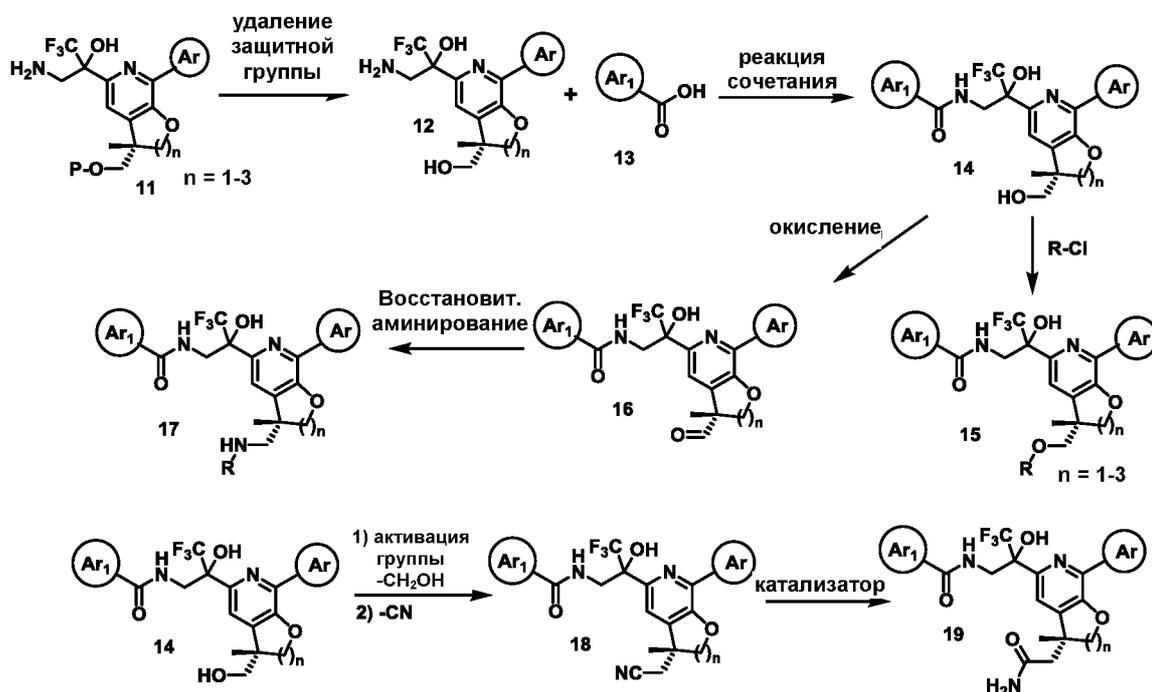
восстанавливающих реагентов, таких как, но не ограничиваясь этим, цинк и уксусная кислота, получают ключевое промежуточное соединение 11.

Схема 1



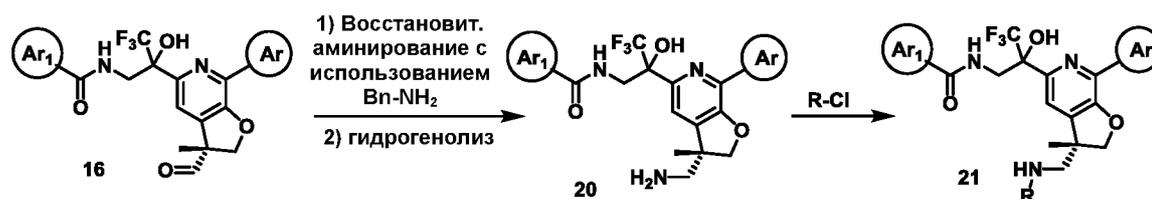
- 5 Как видно на схеме 2, где Ar_1 представляет собой A; Ar представляет собой E; R представляет собой R_{11} ; n равно 1, 2 или 3; и A, E, R_{11} являются такими, как они определены ранее, ключевое промежуточное соединение 11 подвергают реакции сочетания с использованием различных карбоновых кислот, получая амид 14. Затем амид 14 приводят во взаимодействие с рядом электрофилов для
- 10 образования различных простых эфиров, сложных эфиров и карбаматов формулы 15. Кроме того, амид 14 окисляют до альдегида 16 и затем после восстановительного аминирования получают ряд аминов 17. Гидроксил в $-CH_2OH$ в амиде 14 преобразуют до цианометил 18 посредством активации с последующим цианированием. Далее соединение 14-1 преобразуют в ацетамид 19 в присутствии
- 15 катализатора, такого как, но не ограничиваясь этим, катализатор Паркина.

Схема 2



Как видно на схеме 3, где Ar_1 представляет собой A; Ar представляет собой E; R представляет собой R_{11} ; и A, E, R_{11} являются такими, как они определены ранее, альдегид **16** преобразуют в бензил-защищенный амин посредством восстановительного аминирования. После гидрогенолиза получают свободный амин **20**. В конце, после замещения различными электрофилами получают N-замещенные соединения **21**.

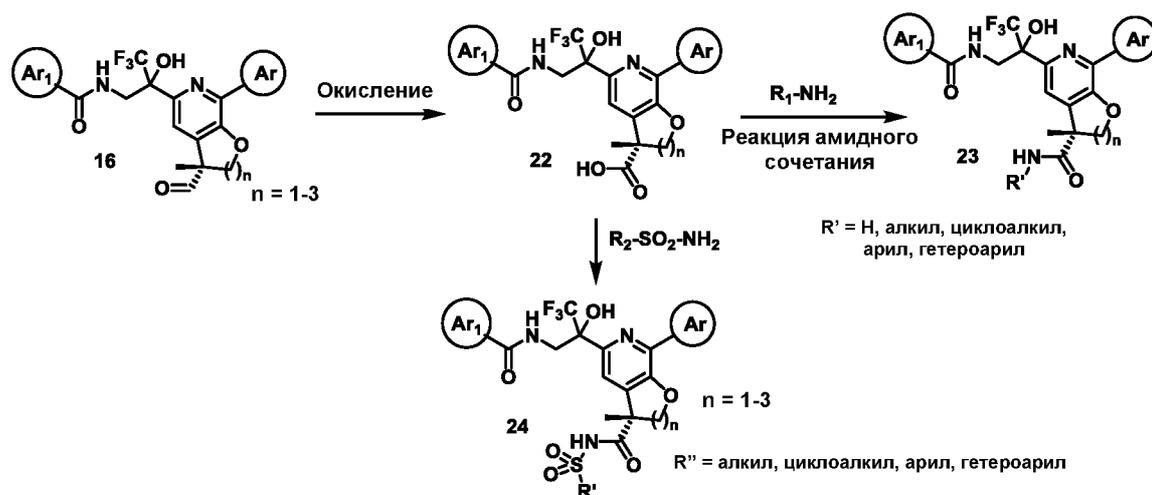
10 Схема 3



Как видно на схеме 4, где Ar_1 представляет собой A; Ar представляет собой E; R' представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, $-C_3-C_6$ циклоалкил, арил или гетероарил; n равно 1, 2 или 3; и A и E являются такими, как они определены ранее, окисление альдегида **16** осуществляют до кислоты **22**, которую далее преобразуют в амиды **23** и сульфонамиды **24**, применяя общепризнанные способы, такие как, но не ограничиваясь этим, использование HATU и DIPEA (*N,N*-диизопропилэтиламина). Таким образом получается многообразие разнообразных сложных эфиров и амидов.

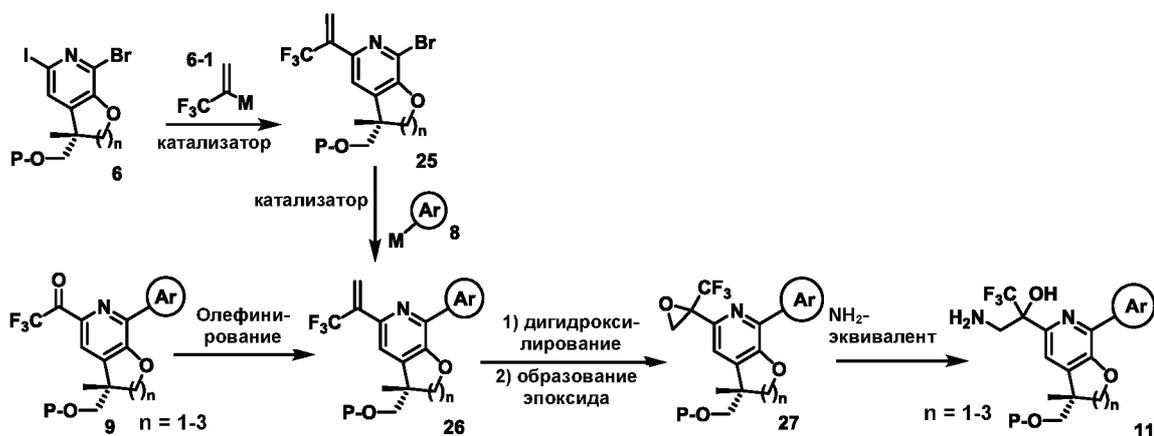
15

Схема 4



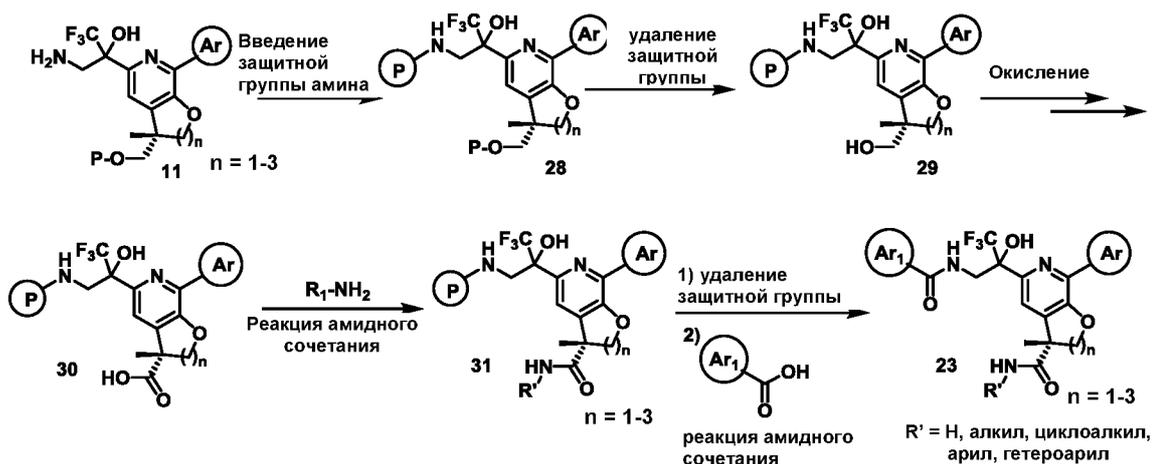
На схеме 5 иллюстрируется другой способ получения соединения формулы 11, где Ar представляет собой E; R представляет собой гидрокси-защитную группу; n равно 1, 2 или 3; и E является таким, как он определен ранее. Преобразование кетона 9 в соединение формулы 26 осуществляют путем олефинирования. Альтернативно, соединение 26 получают из: 1) соединения 6 посредством реакции перекрестного сочетания с использованием металл-содержащих партнеров сочетания 6-1, которые могут представлять собой, но не ограничиваются этим, бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты, оловоорганический реагент, цинкорганический реагент, магнийорганический реагент, кремнийорганический реагент или тому подобное, катализируемой соответствующим Pd, Ni, Cu или тому подобным катализатором, с получением соединения 25; 2) соединение 25 преобразуют в соединение 26 аналогично способу, описанному ранее на схеме 1. Исходя из соединения 26 получают соединения формулы 27 путем дигидроксилирования с последующим образованием эпоксида. После открытия эпоксидного цикла в соединении 27 с использованием аминного эквивалента, такого как, но не ограничиваясь этим, NH_4OH и NH_3 , получают соединения формулы 11.

Схема 5



На схеме 6 иллюстрируется другой способ получения соединения формулы 5 **23**, где Ar_1 представляет собой A; Ar представляет собой E; R' представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, $-C_3-C_6$ циклоалкил, арил или гетероарил; n равно 1, 2 или 3; и A и E являются такими, как они определены ранее. Защиту амина **11** осуществляют, используя такую защитную группу, как Boc и Cbz, но этим не ограничиваясь. После удаления гидрокси-защитной группы с последующим окислением получают кислоту **30**. Осуществляют реакцию сочетания соединения **30** с различными аминами, получая амид **31**. В результате удаления амин-защитной группы с последующим образованием амида получают соединения формулы **23**.

Схема 6

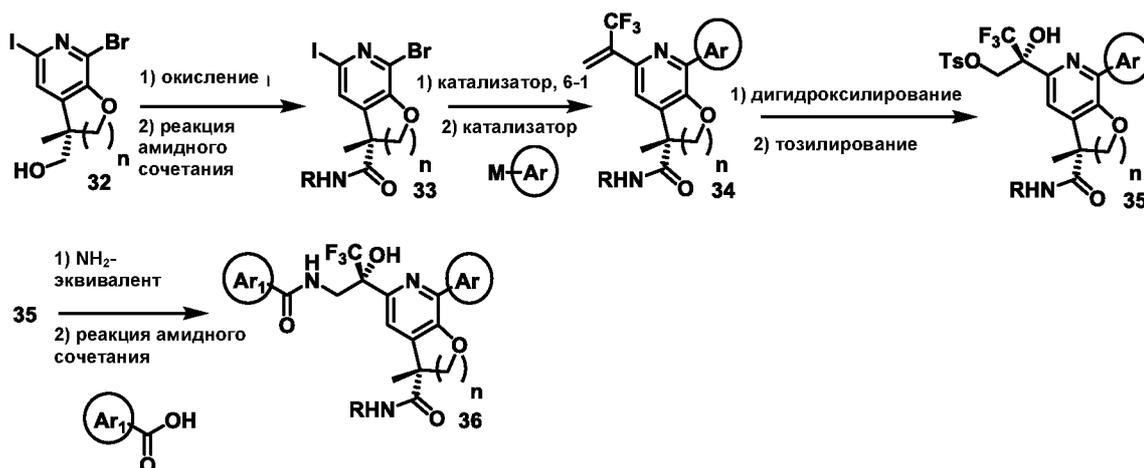


15

На схеме 7 иллюстрируется дополнительный путь синтеза желаемых соединений. Отличие этого пути состоит в том, что он начинается с окисления и реакции амидного сочетания с целью введения амида **33** в начало синтеза. После винилирования и арилирования получают подвергнутый двойному сочетанию

продукт **34**. В результате осуществления асимметричного дигидроксилирования с последующими активацией и замещением получают предшественник аминоспирта. В конце, после проведения реакции амидного сочетания с использованием соответствующей арил-содержащей кислоты получают желаемые соединения, обозначенные как соединение **36**.

Схема 7

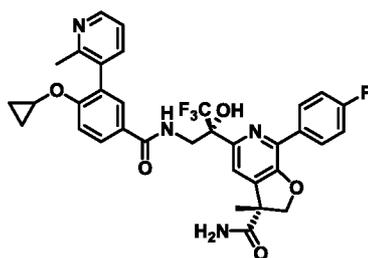


ПРИМЕРЫ

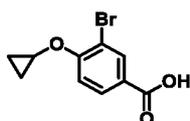
10 Соединения и способы по настоящему изобретению будут лучше пониматься в сочетании с приведенными далее примерами, предназначенными только для иллюстрации, а не для ограничения объема данного изобретения. Различные изменения и модификации к описанным воплощениям будут очевидны специалистам в данной области техники, и такие изменения и модификации, включая, без ограничения, относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным, композициям и/или способам по изобретению, могут быть выполнены без отклонения от сущности изобретения и объема прилагаемой формулы изобретения.

20 Определенные способы синтеза, полезные для получения соединений по изобретению, описаны в патентной заявке США под № 16/930622, содержание которых включено в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Пример 1



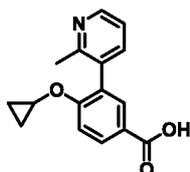
Пример 1, стадия а



5 Раствор 3-бром-4-гидроксibenзоата (16 г; 69,25 ммоль), Cs₂CO₃ (68 г; 207,75 ммоль), KI (46 г; 277,00 ммоль) и бромциклопропана (21 г; 173,12 ммоль) в N-метилпирролидоне (NMP; 30 мл) перемешивали в течение 16 часов при 180°C в реакторе Парра. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили и концентрировали. Полученный

10 раствор очищали обращенно-фазовой C18-колоночной хроматографией (CH₃CN/H₂O), получая желаемый продукт в виде желтого твердого вещества (3 г; 22%). ESI-MS (масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией) m/z: 257,05 [M+H]⁺. (Также выделяли и использовали продукт в виде сложного метилового эфира).

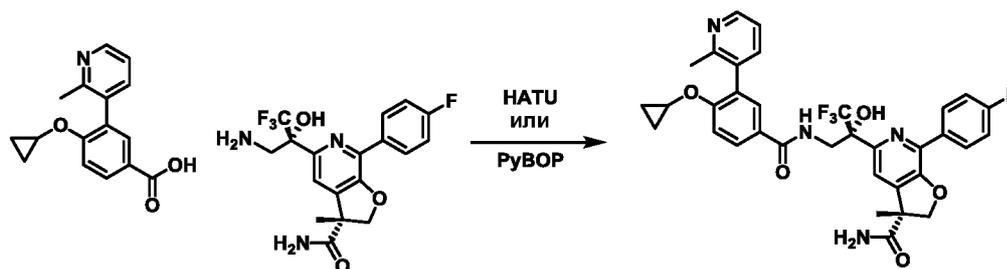
15 Пример 1, стадия b



Раствор соединения со стадии а (250 мг; 0,98 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (Pd(dppf)Cl₂; 142 мг; 0,19 ммоль), 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (425 мг; 1,94 ммоль), H₂O (0,1 мл) и Cs₂CO₃ (950 мг; 2,91 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали в течение 2 часов при 90°C в атмосфере N₂. Полученный раствор очищали обращенно-фазовой C18-колоночной хроматографией (MeOH/0,1% муравьиной кислоты (FA) в H₂O), получая желаемый продукт в виде белого

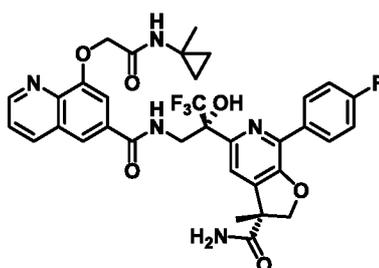
20 твердого вещества (180 мг; 68%). ESI-MS m/z: 270,15 [M+H]⁺.

Пример 1, стадия с

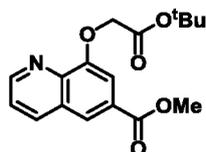


- Во флакон емкостью 2 драхмы, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли амин (30 мг; 0,075 ммоль), кислоту (19,18 мг; 0,075 ммоль) и данные соединения растворяли в DMF (0,2 М раствор). Добавляли основание Хюнига (0,053 мл; 0,30 ммоль) и флакон охлаждали до 0°C. Добавляли HATU (43 мг; 0,113 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, нагревали до комнатной температуры и за ходом реакции следили с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (LCMS) (1 ч). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили водой. Водный слой экстрагировали EtOAc и смесью DCM/MeOH, используя картридж для фазового разделения, и концентрировали. Вещество очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (HPLC) (20-90%, MeCN/вода, 25 мин), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (23,6 мг; 48%).
- ESI-MS m/z : 651,25 $[M+H]^+$.

Пример 2



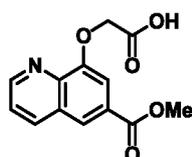
Пример 2, стадия а



- В круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную стержнем для перемешивания, добавляли метил-8-гидроксихинолин-6-карбоксилат (1,500 г; 7,38 ммоль) и карбонат калия (2,040 г; 14,76 ммоль) и твердые вещества растворяли в DMF (0,5 М растворе). Затем добавляли *tert*-бутил-2-бромацетат (1,308 мл; 8,86 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 40°C и за ходом

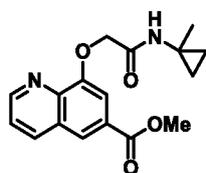
реакции следили с использованием LCMS (2 ч). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры (кт), разбавляли EtOAc и гасили водой. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические экстракты сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель, фактор удерживания (R_f) = 0,27 в 50%-ном этилацетате в гексанах), получая белое твердое вещество (1,93 г; 82%). ESI-MS m/z : 262,0 $[M+H]^+$.

Пример 2, стадия b



В круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую соединение со стадии a (1,93 г; 6,08 ммоль), помещали стержень для перемешивания и твердое вещество растворяли в DCM (0,5 M растворе). Колбу охлаждали до 0°C и добавляли TFA (4,69 мл; 60,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, нагревали до комнатной температуры и за ходом реакции следили с использованием LCMS (через 3 ч добавляли еще 5,0 экв. TFA, в общей сложности в течение 5,5 ч). Смесь гасили водой и разбавляли DCM. Твердые осадки далее разбавляли DCM и энергично перемешивали в течение 10 минут. Твердое вещество собирали фильтрованием, несколько раз промывали DCM и сушили под высоким вакуумом, получая светло-коричневое рыхлое твердое вещество (2,21 г; 97%). ESI-MS m/z : 262,0 $[M+H]^+$.

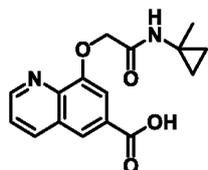
Пример 2, стадия c



Во флакон емкостью 40 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли соединение со стадии b (125 мг; 0,333 ммоль). Твердое вещество растворяли в DMF и охлаждали до 0°C. Добавляли DIPEA (407 мкл; 2,332 ммоль), после чего 1-метилциклопропан-1-амин гидрохлорид (124 мг; 1,148 ммоль). Затем в виде одной порции добавляли PyBOP (260 мг; 0,500 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, нагревали до комнатной температуры и за ходом реакции следили с использованием LCMS (1,5 ч). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили водой. Водный слой экстрагировали EtOAc, используя

картридж для фазового разделения, и объединенные органические экстракты концентрировали. Остаток очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель, 0-20% метанола в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение (98 мг; 82%). ESI-MS m/z : 216,0 $[M+H]^+$.

5 Пример 2, стадия d

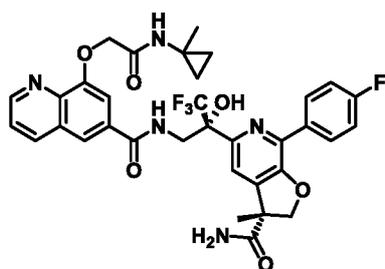


Общие сведения относительно гидролиза: в некоторых случаях реакцию смесь нагревали до 45°C для усиления растворения вещества и ускорения гидролиза. После проведения гидролиза продукт выделяли осаждением.

- 10 Если никакого осадка не образовывалось, то либо осуществляли экстракцию продукта, либо концентрировали водный раствор (вещество сушили и использовали в неочищенном виде). Основное значение MS^+ m/z для всех этих соединений относится к расщеплению связи C-C: ESI-MS m/z : 202,0 $[M+H]^+$.

- 15 Во флакон емкостью 20 мл, содержащий соединение со стадии с примера 2 (9 мг; 0,312 ммоль), помещали стержень для перемешивания. Соединение растворяли в MeOH, THF и воде (0,2 М; 2:1:1). Добавляли гидроксида лития гидрат (62 мг; 1,56 ммоль), реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре и за ходом реакции следили с использованием LCMS. Стержень для перемешивания извлекали и содержание флакона охлаждали до 0°C. Реакционную
- 20 смесь подкисляли 2 М раствором HCl и значение pH подводили примерно до 4-5 (использовали 1 М раствор NaOH, если смесь становилась слишком кислой). Продукт 3 раза экстрагировали смесью 10% MeOH/DCM, используя фазовый сепаратор, и концентрировали. Сушили в высоком вакууме, получая указанное в заголовке соединение (45 мг; 50%). ESI-MS m/z : 202,0 $[M+H]^+$.

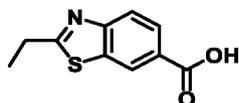
25 Пример 2, стадия e



Следующее соединение этого примера получали, применяя те же методики, что и на **стадии с примера 1**, с использованием соответствующей кислоты со

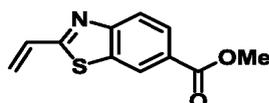
стадии d и HCl-соли амина (25 мг) в качестве партнеров сочетания. Остаток очищали препаративной HPLC (Gilson; 20-90%, MeCN/вода, 25 мин), получая указанное в заголовке соединение (8 мг; 20%) ESI-MS m/z : 682,2.

Промежуточное соединение 1



5

Промежуточное соединение 1, стадия a

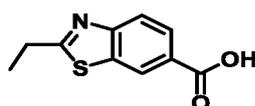


10

Во флаконе растворяли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (566 мг; 3,67 ммоль), метил-2-бромбензо[d]тиазол-6-карбоксилат (500 мг; 1,837 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) в комплексе с DCM ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$) (75 мг; 0,092 ммоль) и Na_2CO_3 (302 мг; 2,85 ммоль) в диоксане (6,9 мл) и воде (2,3 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Водный слой промывали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом 0-50% EtOAc/гексаны, получая указанное в заголовке соединение (180 мг; 0,821 ммоль; 45%).

15

Промежуточное соединение 1, стадии b и c



20

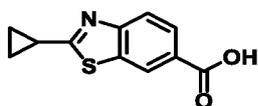
Во флаконе растворяли соединение со стадии a (120 мг; 0,547 ммоль) в MeOH (5,47 мл). Добавляли Pd/C (5,82 мг; 0,055 ммоль) и флакон продували H_2 . Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 1 ч. Реакционную смесь продували N_2 и фильтровали через целит. Неочищенную реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом 0-50% EtOAc/гексаны, получая указанное в заголовке соединение (80 мг; 0,362 ммоль; 66%).

25

Гидролиз сложного эфира проводили аналогично **стадии d примера 2**. Указанное в заголовке соединение выделяли путем осаждения, получая желаемый продукт (50 мг; 0,241 ммоль; 67%).

30

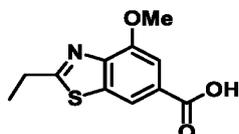
Промежуточное соединение 2



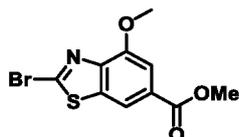
Во флаконе растворяли калиевую соль циклопропилтрифтор-*l*-4-бората (326 мг; 2,205 ммоль), метил-2-бромбензо[*d*]тиазол-6-карбоксилат (200 мг; 0,735 ммоль),
5 тетракис(трифенилфосфин)палладий (42,5 мг; 0,037 ммоль) и фосфат калия (468 мг; 2,205 ммоль) в толуоле (2,76 мл) и воде (0,919 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Водный слой промывали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над MgSO₄ и
10 концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом 0-50% EtOAc/гексаны, получая указанное в заголовке соединение (80 мг; 0,343 ммоль; 47%).

Гидролиз сложного эфира проводили аналогично **стадии d примера 2**. Указанное в заголовке соединение выделяли путем осаждения, получая желаемый
15 продукт (50 мг; 0,228 ммоль; 67%).

Промежуточное соединение 3

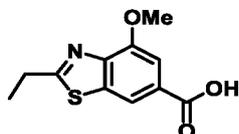


Промежуточное соединение 3, стадия а



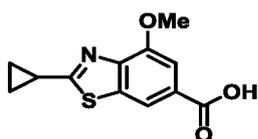
20 Раствор метил-2-амино-4-метоксибензо[*d*]тиазол-6-карбоксилата (2 г), CuBr₂ (3,7 г; 16,78 ммоль) и *tert*-BuNO₂ (1,7 г; 16,77 ммоль) в CH₃CN перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученный раствор разбавляли водой, экстрагировали EtOAc и органический слой сушили и концентрировали. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с
25 силикагелем (EtOAc в гексанах), получая желаемый продукт (1,6 г; 63%) в виде оранжевого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 301,90 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 3, стадия b



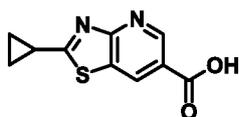
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично получению промежуточного соединения 1, используя соединение со стадии а получения промежуточного соединения 3. Гидролиз сложного эфира проводили аналогично **стадии d примера 2**. Указанное в заголовке соединение выделяли путем осаднения, получая желаемый продукт (30 мг; 79%).

Промежуточное соединение 4

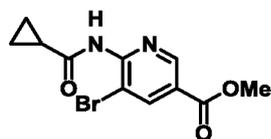


Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично получению промежуточного соединения 2, используя соединение со стадии а получения промежуточного соединения 3. Гидролиз сложного эфира проводили аналогично **стадии d примера 2**. Указанное в заголовке соединение выделяли путем осаднения, получая желаемый продукт (57 мг; 75%).

Промежуточное соединение 5



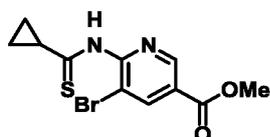
Промежуточное соединение 5, стадия а



Во флаконе суспендировали метил-6-амино-5-бромникотинат (500 мг; 2,164 ммоль) в DCM (3,4 мл) и пиридине (2,0 мл). Суспензию охлаждали до 0°C. По каплям добавляли циклопропанкарбонилхлорид (590 мкл; 6,49 ммоль), и получали гомогенный раствор. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили, добавляя MeOH, затем концентрировали. Добавляли MeCN и реакционную смесь упаривали для удаления пиридина.

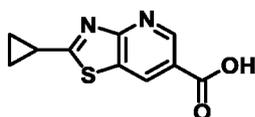
Остаток растворяли в смеси 1:1 THF/MeOH (5 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли NaOMe в MeOH (620 мкл; 2,7 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Добавляли AcOH (250 мкл), что приводило к затвердеванию реакционной смеси. Твердое вещество измельчали и добавляли воду, оставляли перемешиваться в течение еще 10 мин, после чего фильтровали и твердое вещество промывали водой, получая указанное в заголовке соединение (546 мг; 1,825 ммоль; 84%).

Промежуточное соединение 5, стадия b



Во флаконе суспендировали соединение со стадии a (400 мг; 1,337 ммоль) в THF (5,35 мл) и добавляли реагент Лавессона (595 мг; 1,471 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и выдерживали перед концентрированием. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом 0-50% EtOAc/гексаны, получая указанное в заголовке соединение (400 мг; 1,27 ммоль; 95%).

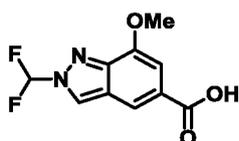
10 Промежуточное соединение 5, стадии c и d



Во флаконе растворяли соединение со стадии b (434 мг; 1,377 ммоль) в DMSO (3,44 мл). Добавляли гидрид натрия (60,6 мг; 1,515 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 5 мин, после чего флакон герметично закрывали и нагревали до 70°C в течение 5 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Водную фазу промывали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом 0-50% EtOAc/гексаны, получая указанное в заголовке соединение (130 мг; 0,555 ммоль; 40%).

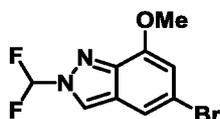
Гидролиз сложного эфира проводили аналогично **стадии d примера 2**. Указанное в заголовке соединение выделяли путем осаждения, получая желаемый продукт (50 мг; 0,232 ммоль, 77%).

Промежуточное соединение 6



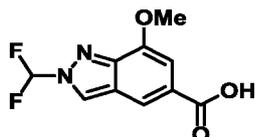
25

Промежуточное соединение 6, стадия a



В раствор 5-бром-1H-индазола (500 мг; 2,54 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (542 мг; 3,05 ммоль) и K₂CO₃ (701 мг; 5,08 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч и затем упаривали. Остаток очищали комбифлеш-хроматографией с элюированием градиентом 0-30% EtOAc/гексаны, получая желаемый продукт (380 мг; 60,6%) в виде белой пены. ESI-MS *m/z*: 248,9 [M+H]⁺.

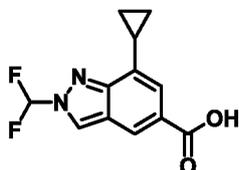
Промежуточное соединение 6, стадии b и c



К раствору смеси DMF/EtOH (6 мл; 2:1) добавляли соединение со стадии a (240 мг; 0,866 ммоль), Pd(OAc)₂ (23,34 мг; 0,104 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (86 мг; 0,208 ммоль) и триэтиламин (362 мкл; 2,60 ммоль). После дегазирования подсоединяли баллон с CO. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч, охлаждали до кт и разбавляли EtOAc (150 мл). Раствор промывали рассолом, сушили и очищали комбифлеш-хроматографией с элюированием градиентом 0-50% EtOAc/гексаны, получая желаемый продукт (130 мг; 55,5%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 271,2 [M+H]⁺.

К раствору соединения со стадии b (120 мг; 0,468 ммоль) в смеси THF/вода (5:1; 6 мл) добавляли LiOH (112 мг; 4,68 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 20 ч и затем выпаривали большую часть THF. Оставшуюся смесь нейтрализовали до pH примерно 3 путем добавления водн. 1 M раствора HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили, получая желаемый продукт (105 мг; 93,0%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 243,21 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 7, стадии a и b

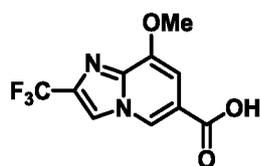


К раствору этил-7-хлор-2-(дифторметил)-2H-индазол-5-карбоксилата (200 мг; 0,728 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (2,1 мл; 20:1) добавляли циклопропилбороновую кислоту (125 мг; 1,456 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), предкатализатор 2-го поколения (XPhos Pd G2; 28,6 мг; 0,036 ммоль) и K₃PO₄ (773 мг; 3,64 ммоль). После дегазирования смесь нагревали

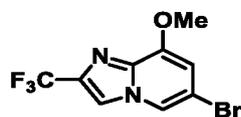
при 80°C в течение 2 ч, и реакция завершалась. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали рассолом, сушили и очищали комбифлеш-хроматографией с элюированием градиентом 0-30% EtOAc/гексаны, получая желаемый продукт (93 мг; 45,6%) в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS m/z : 281,10 [M+H]⁺.

К раствору соединения со стадии а (90 мг; 0,321 ммоль) в смеси THF/вода (5:1; 6 мл) добавляли LiOH (77 мг; 3,21 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 20 ч и затем выпаривали большую часть THF. Оставшуюся смесь нейтрализовали до pH примерно 3 путем добавления водн. 1 М раствора HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили, получая желаемый продукт (60 мг; 74,1%) в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS m/z : 253,20 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 8

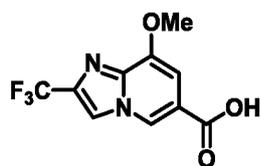


15 Промежуточное соединение 8, стадия а



К раствору 5-бром-3-метоксипиридин-2-амина (400 мг; 1,970 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-он (752 мг; 3,94 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. После выпаривания растворителя остаток очищали комбифлеш-хроматографией с элюированием градиентом 0-40% EtOAc/гексаны, получая указанное в заголовке соединение (300 мг; 51,6%) в виде бесцветного масла. ESI-MS m/z : 296,20 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 8, стадии b и c

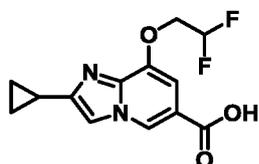


25 Указанное в заголовке соединение получали согласно стадии получения промежуточного соединения 6. Неочищенное вещество очищали комбифлеш-хроматографией с элюированием градиентом 0-50% EtOAc/гексаны, получая

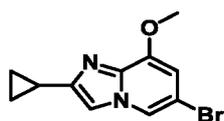
желаемый продукт (200 мг; 68,2%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 289,17 $[M+H]^+$.

К раствору соединения со стадии b (200 мг; 0,694 ммоль) в смеси THF/вода (5:1; 6 мл) добавляли LiOH (166 мг; 6,94 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 4 ч и затем выпаривали большую часть THF. Оставшуюся смесь нейтрализовали до pH примерно 3 путем добавления водн. 1 М раствора HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили, получая желаемый продукт (120 мг; 66,5%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 261,20 $[M+H]^+$.

10 Промежуточное соединение 9



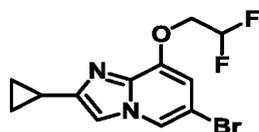
Промежуточное соединение 9, стадия a



К раствору 5-бром-3-метоксипиридин-2-амина (2,0 г; 8,75 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли 2-бром-1-циклопропилэтан-1-он (1,99 г; 11,82 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 3 суток. После выпаривания растворителя остаток очищали комбифлеш-хроматографией с элюированием градиентом 0-100% EtOAc/гексаны и затем градиентом 0-5% MeOH/DCM, получая указанное в заголовке соединение (1,88 г; 85%) в виде коричневой пены. ESI-MS m/z : 268,20 $[M+H]^+$.

20

Промежуточное соединение 9, стадии b и c

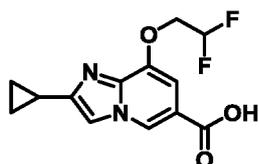


К раствору соединения со стадии a (500 мг; 1,872 моль) в DCM (10 мл) медленно добавляли BBr_3 (3,74 мл; 3,74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 20 ч и затем гасили водой (2 мл). После разбавления с использованием DCM (50 мл) органический слой отделяли, сушили и упаривали. Остаток очищали препаративной HPLC (Gilson; градиент 20-90% MeCN/вода; 25 мин), получая желаемый продукт (40 мг; 8,44%) в виде коричневой пены. ESI-MS m/z : 254,10 $[M+H]^+$.

25

К раствору соединения со стадии b (40 мг; 0,158 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли K_2CO_3 (43,7 мг; 0,316 ммоль) и 2,2-дифторэтил-4-метилбензолсульфонат (187 мг; 0,79 ммоль). Полученную смесь нагревали при 60°C в герметично закрытом сосуде в течение 20 ч. После выпаривания растворителя остаток очищали комбифлеш-хроматографией с элюированием градиентом 0-30% EtOAc/гексаны, получая желаемый продукт (35 мг; 85%) в виде бледно-желтой пены. ESI-MS m/z : 318,99 $[M+H]^+$.

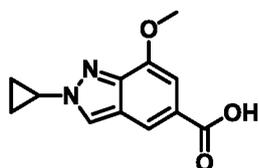
Промежуточное соединение 9, стадии d и e



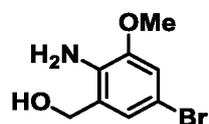
К раствору смеси DMF/EtOH (6 мл; 2:1) добавляли соединение со стадии c (35 мг; 0,11 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (2,97 мг; 0,013 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (10,92 мг; 0,026 ммоль) и триэтиламин (46 мкл; 0,33 ммоль). После дегазирования подсоединяли баллон с CO. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 20 ч, охлаждали до кт и разбавляли EtOAc (50 мл). Раствор промывали рассолом, сушили и очищали комбифлеш-хроматографией с элюированием градиентом 0-50% EtOAc/гексаны, получая желаемый продукт (17 мг; 49,6%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 311,10 $[M+H]^+$.

К раствору соединения со стадии d (17 мг; 0,055 ммоль) в смеси THF/вода (5:1; 1 мл) добавляли 2 н. Раствор NaOH (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 40 ч и затем выпаривали большую часть THF. Оставшуюся смесь нейтрализовали до pH примерно 3 путем добавления водн. 1 М раствора HCl. После экстрагирования смеси 10%-ным MeOH в DCM (50 мл x 3) органические слои объединяли, сушили и упаривали, получая желаемый продукт (7 мг; 45,3%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 283,07 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 10



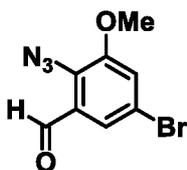
Промежуточное соединение 10, стадия a



К раствору 2-амино-5-бром-3-метоксибензойной кислоты (4,00 г; 16,25 ммоль) в THF (60 мл) по каплям добавляли $\text{BH}_3\text{-THF}$ (325 мл; 325,10 ммоль) в бане с ледяной водой и реакцию смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь оставляли охлаждаться до 0°C , гасили MeOH и концентрировали.

5 Остаток разбавляли водным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали EA . Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт (4,4 г) в виде желтого масла. ESI-MS m/z : 231,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 10, стадии b и c



10

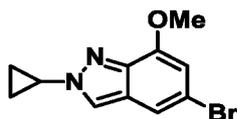
Смесь соединения со стадии a (4,40 г; 18,96 ммоль) и MnO_2 (8,24 г; 94,80 ммоль) в DCM (50 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали DCM . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA (10:1), получая желаемый продукт (2,9 г; 66%) в виде красного твердого вещества. ESI-MS m/z : 229,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

К раствору соединения со стадии b (2,90 г; 12,60 ммоль) в HCl (6 М растворе) (30 мл) при 0°C добавляли NaNO_2 (1,09 г; 15,80 ммоль) в воде (5 мл). Через 30 мин ледяную баню удаляли и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердое вещество удаляли фильтрованием, маточную жидкость охлаждали до 0°C и обрабатывали NaN_3 (0,82 г; 12,60 ммоль) в воде (5 мл). Ледяную баню удаляли и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Полученное твердое вещество (3,8 г) собирали фильтрованием.

25

Промежуточное соединение 10, стадия d



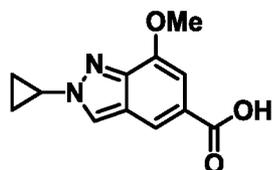
Соединение со стадии c (3,80 г; 14,84 ммоль) и аминциклопропан (1,27 г; 22,26 ммоль) в толуоле (50 мл) обрабатывали молекулярными ситами.

30

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем нагревали при температуре дефлегмации в течение ночи. После охлаждения

до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA (1:1), получая желаемый продукт (2,4 г; 60%) в виде коричневого масла. ESI-MS m/z : 267,05 $[M+H]^+$.

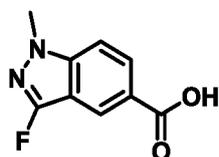
5 Промежуточное соединение 10, стадии e и f



К раствору соединения со стадии d (2,40 г; 8,98 ммоль) в EtOH (10 мл) в сосуде для работы под давлением добавляли DMF (10 мл), TEA (2,5 мл), Pd(OAc)₂ (0,40 г; 1,78 ммоль), бис(дифенилфосфино)пропан (dppp; 1,48 г; 3,59 ммоль). В смеси создавали давление окиси углерода до 15 ат и перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA (2:1), получая желаемый продукт (2,2 г; 94%) в виде желтого масла. ESI-MS m/z : 261,10 $[M+H]^+$.

15 В круглодонную колбу емкостью 100 мл при комнатной температуре добавляли соединение со стадии e (2,10 г; 8,07 ммоль) и MeOH (30 мл). Добавляли раствор LiOH (1,93 г; 80,59 ммоль) в H₂O (10 мл) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь подкисляли до pH 5, используя HCl (2 M водн. раствор). Продукт собирали фильтрованием и промывали водой (1,28 г). ESI-MS m/z : 233,05 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 11, стадия a, b и c

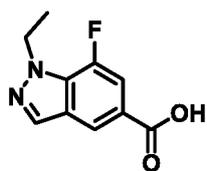


25 Раствор метил-1H-индазол-5-карбоксилата (3 г; 17,03 ммоль) и дитетрафторбората 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октана (F-TEDA-BF₄; 12 г; 34,06 ммоль) в DMF перемешивали в течение 16 часов при 80°C в атмосфере азота. Полученный раствор очищали обращенно-фазовой C18-колоночной хроматографией (CH₃CN/H₂O), получая желаемый продукт (1,5 г; 45%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 194,95 $[M+H]^+$.

Раствор соединения со стадии а (1,5 г; 7,72 ммоль), CH_3I (2,2 г; 15,45 ммоль) и Cs_2CO_3 (7,6 г; 23,17 ммоль) в DMF перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой, экстрагировали EA, органический слой сушили, концентрировали. Полученный раствор очищали
5 обращенно-фазовой C18-колоночной хроматографией ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), получая желаемый продукт (600 мг; 37%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 209,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

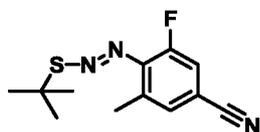
Раствор соединения со стадии b (600 мг; 2,88 ммоль) и LiOH (690 мг; 28,82 ммоль) в $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (10:1; 11 мл) перемешивали в течение 16 часов при
10 комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор очищали обращенно-фазовой C18-колоночной хроматографией ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), получая желаемый продукт (211,9 мг; 38%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 195,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 12



15

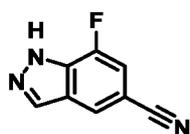
Промежуточное соединение 12, стадия а



20

К смеси 4-амино-3-фтор-5-метилбензонитрила (1,60 г; 10,65 ммоль) в HCl (8 M растворе; 15 мл) по каплям при -5°C добавляли NaNO_2 (0,77 г; 11,19 ммоль) в
20 H_2O (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, добавляли 2-метил-2-пропантиол (0,96 г; 10,64 ммоль) в EtOH (5 мл) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили смесью вода/лед, экстрагировали EA. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью
25 PE/EA (20:1), получая желаемый продукт (2,7 г; 99%) в виде оранжевого масла. ESI-MS m/z : 252,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

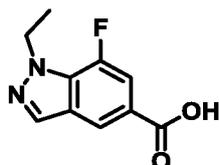
Промежуточное соединение 12, стадия b



Смесь соединения со стадии а (2,70 г; 10,74 ммоль) и *tert*-BuOK (9,64 г; 85,91 ммоль) в DMSO (25 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой, экстрагировали EA. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении.

- 5 Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (940 мг; 54%) в виде желтого твердого вещества.

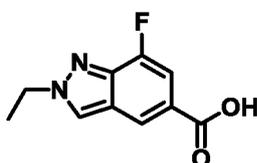
Промежуточное соединение 12, стадии с и d



- 10 Смесь соединения со стадии b (900 мг; 5,58 ммоль), иодэтана (1,05 г; 6,7 ммоль) и K_2CO_3 (1,54 г; 11,17 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали EA. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (510 мг; 48%) в виде беловатого
- 15 твердого вещества.

- В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение со стадии с (510 мг; 2,69 ммоль), KOH (2,27 г; 40,46 ммоль), EtOH (21 мл) и H_2O (7 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток
- 20 подкисляли до pH 5, используя HCl (2 M водн. раствор). Продукт собирали фильтрованием и промывали водой, получая указанное в заголовке соединение (545 мг). ESI-MS m/z : 209,15 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 13, стадии а и b

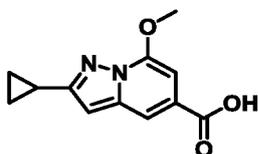


- 25 Смесь соединения со стадии b получения промежуточного соединения 12 (900 мг; 5,58 ммоль), K_2CO_3 (1,54 г; 11,14 ммоль) и иодэтана (1,05 г; 6,70 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали EA. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

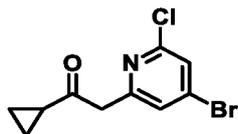
обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (280 мг; 26%) в виде беловатого твердого вещества.

В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение со стадии а (280 мг; 1,48 ммоль), KOH (1,25 г; 22,28 ммоль), EtOH (21 мл) и H₂O (7 мл) при 5 комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подкисляли до pH 5, используя HCl (2 M водн. раствор). Продукт собирали фильтрованием и промывали водой, получая указанное в заголовке соединение (263 мг). ESI-MS *m/z*: 209,15 [M+H]⁺.

10 Промежуточное соединение 14

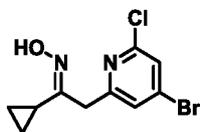


Промежуточное соединение 14, стадия а



В 3-горлую круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли 4-бром-2-хлор-15 6-метилпиридин (4,5 г; 22 ммоль) и THF (100 мл). Колбу охлаждали до -60°C, по каплям добавляли LDA (4,43 мл; 33 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксамид (4,2 г; 33 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при -60°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием тонкослойной хроматографии (TLC). 20 Реакцию гасили насыщенным (водн.) раствором NH₄Cl и водный слой экстрагировали EtOAc. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией в следующих условиях: колонка: силикагель C18; подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 10% до 50% за 25 мин; детектор: ультрафиолетовый (УФ), 254 нм, 25 получая желаемое соединение (2,8 г; 47%) в виде беловатого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 273,95 [M+H]⁺.

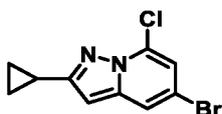
Промежуточное соединение 14, стадия b



В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение со стадии а (2,8 г; 10 ммоль), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (3,5 г; 51 ммоль), NaOH (2 г; 51 ммоль) и MeOH (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS.

5 Водный слой экстрагировали EtOAc . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EtOAc (1:1), получая желаемое соединение (2,2 г; 75%) в виде беловатого твердого вещества. ESI-MS m/z : 288,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 14, стадии с и d



10

В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение со стадии b (2,2 г; 8 ммоль), трифторуксусный ангидрид (TFAA; 1,8 г; 8 ммоль), TEA (3,8 г; 38 ммоль) и DME (15 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Желаемый продукт можно детектировать с использованием LCMS. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией в следующих условиях: колонка: силикагель C18; подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 10% до 50% за 25 мин; детектор: УФ, 254 нм,

15

20 получая желаемое соединение (1,8 г; 87%) в виде беловатого твердого вещества. ESI-MS m/z : 270,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

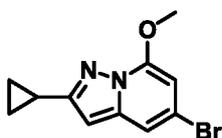
Во флакон емкостью 40 мл добавляли соединение со стадии с (1,8 г; 7 ммоль), хлорид двухвалентного железа (84 мг; 0,7 ммоль) и DME (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C

25

в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием TLC. Водный слой экстрагировали EtOAc . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EtOAc (1:1), получая желаемое соединение (1,2 г; 67%) в виде беловатого твердого вещества. ESI-MS m/z : 270,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

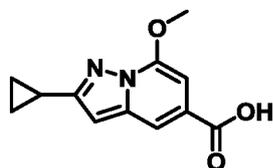
30

Промежуточное соединение 14, стадия e



Во флакон емкостью 40 мл добавляли соединение со стадии d (1,2 г; 4,4 ммоль), MeONa (716 мг; 13 ммоль) и THF (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Желаемый продукт можно детектировать с использованием LCMS. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией в следующих условиях: колонка: силикагель C18; подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 10% до 50% за 25 мин; детектор: УФ, 254 нм, получая желаемое соединение (800 мг; 68%) в виде беловатого твердого вещества. ESI-MS m/z : 267,00 [M+H]⁺.

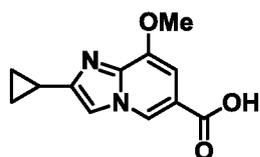
Промежуточное соединение 14, стадии f и g



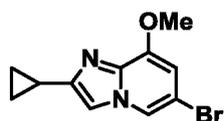
В реактор емкостью 30 мл для работы под давлением добавляли соединение со стадии e (400 мг; 1,5 ммоль), Pd(AcO)₂ (101 мг; 0,45 ммоль), DPPP (371 мг; 0,9 ммоль), EtOH (4 мл), Et₃N (1 мл) и DMF (4 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере CO при 10 ат. За ходом реакции следили с использованием TLC. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией в следующих условиях: колонка: силикагель C18; подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 10% до 70% за 25 мин; детектор: УФ, 254 нм, получая желаемое соединение (360 мг; 92%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 261,10 [M+H]⁺.

В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли соединение со стадии f (360 мг; 1,4 ммоль), LiOH (166 мг; 7 ммоль), MeOH (5 мл) и H₂O (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Смесь подкисляли до pH 6, используя HCl (водн. раствор). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (3x3 мл), получая желаемое соединение (280 мг; 87%) в виде беловатого твердого вещества. ESI-MS m/z : 233,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 15

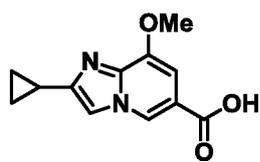


Промежуточное соединение 15, стадия а



5 Раствор 5-бром-3-метоксипиридин-2-амин (5 г; 24,63 ммоль) и 2-бром-1-циклопропилэтанона (8,03 г; 49,26 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (4,4 г; 67%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 267,00 $[M+H]^+$.

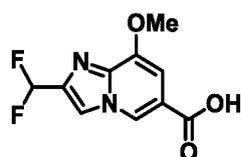
10 Промежуточное соединение 15, стадии b и c



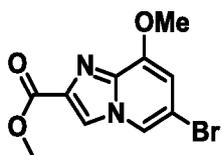
15 Раствор соединения со стадии а (4,4 г; 16,47 ммоль), Pd(OAc)₂ (740 мг; 3,29 ммоль) и dppp (2,7 г; 6,59 ммоль) в DMF (12 мл), EtOH (12 мл) и TEA (3 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере CO. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA, получая желаемый продукт (3 г; 70%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 261,00 $[M+H]^+$.

20 Раствор соединения со стадии b (3 г; 11,53 ммоль) и LiOH (2,76 г; 115,25 ммоль) в EtOH (10 мл) и H₂O (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Образовавшийся продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая 1,3 г желаемого продукта в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 233,00 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 16

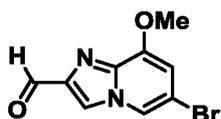


Промежуточное соединение 16, стадия а



5 Раствор 5-бром-3-метоксипиридин-2-амина (4 г; 19,7 ммоль) и метил-3-бром-2-оксипропаноата (7 г; 39,4 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Образовавшийся продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (4,6 г; 82%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 285,00 [M+H]⁺.

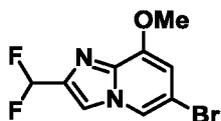
Промежуточное соединение 16, стадии b и c



10 Раствор соединения со стадии а (3 г; 10,5 ммоль) и DIBAL-H (30 мл) в THF (30 мл) перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью DCM/MeOH (10/1), получая желаемый продукт (1,6 г; 59%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 257,00 [M+H]⁺.

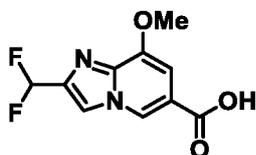
15 Раствор соединения со стадии b (1 г; 3,9 ммоль) и MnO₂ (3,4 г; 38,9 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество в количестве 600 мг использовали непосредственно на следующей стадии. ESI-MS m/z : 255,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 16, стадия d



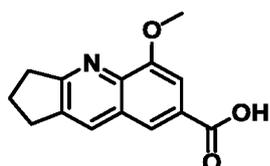
20 Раствор соединения со стадии c (600 мг; 2,4 ммоль) и DAST (1 мл) в DCM (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Водный слой экстрагировали EA. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA, получая желаемый продукт (400 мг; 61%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 277,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 16, стадия e

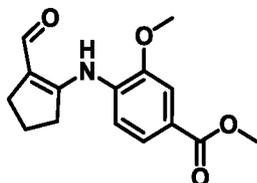


Раствор соединения со стадии d (400 мг; 1,4 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (211 мг; 0,29 ммоль) в DMF (10 мл), H₂O (10 мл) и TEA (2 мл) перемешивали в течение 8 ч при 100°C в атмосфере CO (15 ат). Образовавшийся продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (188 мг; 54%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 243,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 17



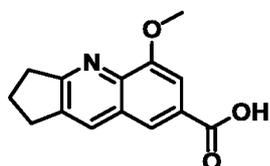
Промежуточное соединение 17, стадия a



10 К перемешиваемому раствору метил-4-амино-3-метоксифенилкарбоксилата (500 мг; 2,76 ммоль) и 2-бромциклопент-1-ен-1-карбальдегида (1,45 г) в толуоле добавляли 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP; 687 мг; 1,10 ммоль) и Pd(OAc)₂ (124 мг; 0,55 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3x 0 мл).

15 Объединенные органические слои промывали EtOAc (3x10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EtOAc (1:1), получая желаемый продукт (600 мг; 79%) в виде желтого масла. ESI-MS *m/z*: 276,00 [M+H]⁺.

20 Промежуточное соединение 17, стадии b и c

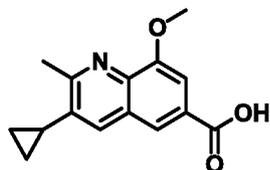


Раствор соединения со стадии a (500 мг) и In(TfO)₂ (3 г) в ксилоле (5 мл) перемешивали в течение 12 ч при 130°C в атмосфере N₂. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и использовали непосредственно на следующей стадии. ESI-MS *m/z*: 258,00 [M+H]⁺.

25 Раствор соединения со стадии c (1 г; 3,89 ммоль) и LiOH (93 мг; 3,89 ммоль) в H₂O (10 мл) и MeOH (10 мл) перемешивали в течение 12 ч при комнатной

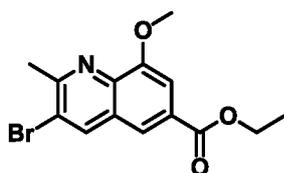
температуре. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (184,7 мг) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 244,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 18



5

Промежуточное соединение 18, стадии а и b



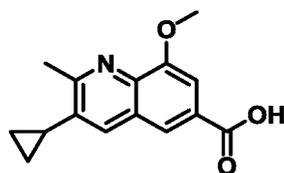
10

Раствор (*E*)-2-бромкотонового альдегида (10 г, неочищенного) и метил-4-амино-3-метоксибензоата (34 г; 134,24 ммоль) в смеси AcOH:HCl (2:3; 50 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученный раствор концентрировали, получая желаемый продукт (неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 295,90 [M+H]⁺.

15

Раствор соединения со стадии а, этилиодида (21 г; 135,08 ммоль) и Cs₂CO₃ (66 г; 202,62 ммоль) в DMF перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой, экстрагировали EA (x3), органический слой сушили, концентрировали. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EA), получая желаемый продукт (1 г) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 323,90 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 18, стадии с и d



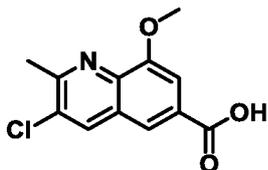
20

25

Раствор соединения со стадии b (1 г; 3,08 ммоль), трициклогексилфосфина (0,9 г; 3,08 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,8 г; 9,25 ммоль), Pd(OAc)₂ (140 мг; 0,62 ммоль) и K₃PO₄ (2 г; 9,25 ммоль) в толуоле и H₂O перемешивали в течение ночи при 110°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EA), получая желаемый продукт в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 286,05 [M+H]⁺.

Раствор соединения со стадии с и LiOH (441 мг; 18,43 ммоль) в MeOH (10 мл) и H₂O (10 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор очищали обращенно-фазовой C18-колоночной хроматографией (CH₃CN/H₂O), получая
5 желаемый продукт (428 мг) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 258,10 [M+H]⁺.

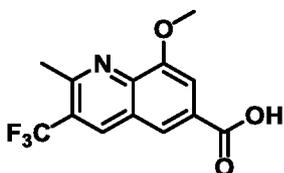
Промежуточное соединение 19, стадии а и b



Раствор соединения со стадии b получения промежуточного соединения 18
10 (200 мг; 0,62 ммоль), L-пролина (142 мг; 1,23 ммоль), хлортриметиламинила (117 мг; 1,23 ммоль) и Cu₂O (176 мг; 1,23 ммоль) в EtOH перемешивали в течение 16 часов при 80°C. Полученный раствор разбавляли водой, экстрагировали EA (x3), органический слой сушили, концентрировали. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EA), получая желаемый продукт
15 (70 мг; 41%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 279,95 [M+H]⁺.

Раствор соединения со стадии а (70 мг; 0,25 ммоль) и LiOH (60 мг; 2,50 ммоль) в THF (10 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор очищали обращенно-фазовой C18-колоночной хроматографией
20 (MeCN/H₂O), получая желаемый продукт (50 мг; 79%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 251,95 [M+H]⁺.

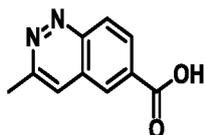
Промежуточное соединение 20, стадии а и b



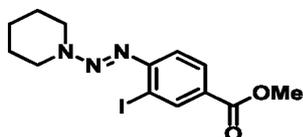
Раствор соединения со стадии b получения промежуточного соединения 18
25 (200 мг; 0,62 ммоль), метил-2,2-дифтор-2-сульфоацетата (237 мг; 1,23 ммоль), KF (72 мг; 1,23 ммоль) и CuI (235 мг; 1,23 ммоль) в NMP перемешивали в течение 4 часов при 120°C. Полученный раствор разбавляли водой, экстрагировали EA (x3), органический слой сушили, концентрировали. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EA), получая желаемый продукт
30 (140 мг; 72%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 313,95 [M+H]⁺.

Раствор соединения со стадии а (140 мг; 0,45 ммоль) и LiOH (107 мг; 4,47 ммоль) в MeOH (10 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор очищали обращенно-фазовой C18-колоночной хроматографией (CH₃CN/H₂O), получая желаемый продукт (70 мг; 55%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 285,90 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 21



Промежуточное соединение 21, стадия а

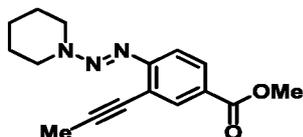


10

К перемешиваемому раствору метил-4-амино-3-иодбензоата (2,7 г; 10 ммоль) в HCl (6 мл) по каплям при 5°C в течение 1 ч добавляли NaNO₂ (0,7 г в 5 мл воды). К указанной выше смеси по каплям при 5°C добавляли пиперидин (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EA и объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc в гексанах), получая желаемый продукт (2,7 г) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 374,00 [M+H]⁺.

15

Промежуточное соединение 21, стадия b



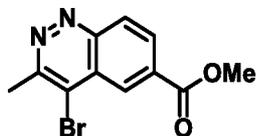
20

В высушенный и продутый N₂ сосуд Шленка емкостью 50 мл, снабженный магнитной мешалкой и мембраной, добавляли бром(проп-1-ин-1-ил)магний (4,3 г; 29,94 ммоль). Раствор охлаждали до -30°C и в реакцию смесь по каплям добавляли ZnBr₂ (5,08 г; 22,56 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. Добавляли соединение со стадии а (2 г; 5,36 ммоль), затем (PPh₃)₄ (309 мг; 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Водный слой экстрагировали EtOAc, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с

25

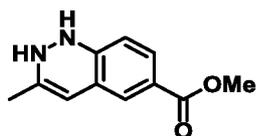
силикагелем (EtOAc в гексанах), получая желаемый продукт (2 г; 97%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 286,00 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 21, стадия с



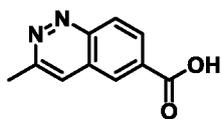
5 Раствор соединения со стадии b (1,5 г; 5,26 ммоль) и HBr в воде (850 мг; 10,51 ммоль) в ацетоне (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали водой и сушили над безводным Na₂SO₄. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc в гексанах), получая
10 желаемый продукт (900 мг; 61%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 281,00 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 21, стадия d



15 Раствор соединения со стадии с (900 мг; 3,2 ммоль) и Pd/C (681 мг; 6,40 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере H₂. Полученную смесь фильтровали и раствор концентрировали для применения непосредственно на следующей стадии. ESI-MS m/z : 205,00 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 21, стадии e и f

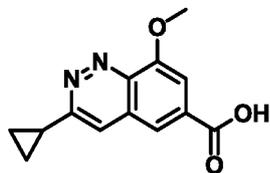


20 Раствор соединения со стадии d и MnO₂ (1,5 г; 17,67 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (253 мг; 51%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 203,00 $[M+H]^+$.

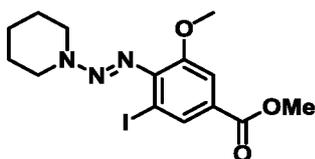
25 Во флаконе растворяли соединение со стадии e (100 мг; 0,495 ммоль) и гидроксид лития (118 мг; 4,95 ммоль) в THF (2,2 мл), MeOH (2,2 мл) и воде (0,55 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и pH подводили до 3-4, используя 1 М водн. раствор HCl. Водный слой промывали DCM
30 и смесью 9:1 DCM/MeOH. Объединенный органический слой сушили над MgSO₄ и

концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (45 мг; 48%). ESI-MS m/z : 188,68 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 21а



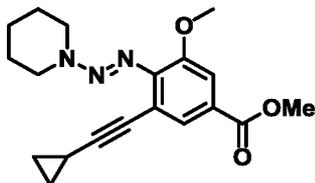
5 Промежуточное соединение 21а, стадия а



Следующее соединение получали, применяя методику, аналогичную описанной для стадии а получения промежуточного соединения 21, с использованием метил-4-амино-3-иод-5-метоксибензоата (4 г; 13,03 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (3,5 г). ESI-MS m/z : 404,00 $[M+H]^+$.

10

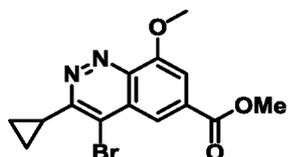
Промежуточное соединение 21а, стадия b



Следующее соединение получали, применяя методику, аналогичную описанной для стадии b получения промежуточного соединения 21, с использованием циклопропилацетилена. Указанное в заголовке соединение очищали хроматографией на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла (3,6 г). ESI-MS m/z : 342,00 $[M+H]^+$.

15

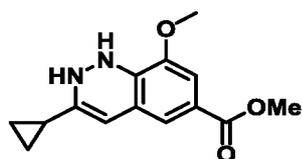
Промежуточное соединение 21а, стадия с



20

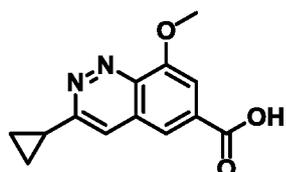
Следующее соединение получали, применяя методику, аналогичную описанной для стадии с получения промежуточного соединения 21, получая указанное в заголовке соединение (600 мг). ESI-MS m/z : 336,00 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 21a, стадия d



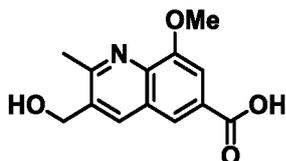
Следующее соединение получали, применяя методику, аналогичную описанной для стадии d получения промежуточного соединения 21, получая 5 указанное в заголовке соединение (500 мг). ESI-MS m/z : 261,00 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 21a, стадии e и f

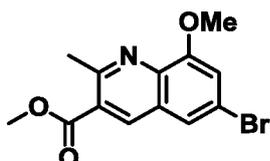


Следующее соединение получали, применяя методику, аналогичную описанной для стадий e и f получения промежуточного соединения 21, получая 10 указанное в заголовке соединение (200 мг; 60%). ESI-MS m/z : 245,00 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 22

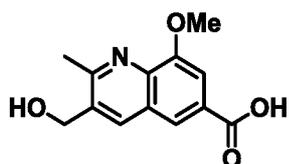


Промежуточное соединение 22, стадия a



15 Раствор 2-амино-5-бром-3-метоксибензальдегида (2,2 г; 9,56 ммоль), пиперазина (2,5 г; 28,69 ммоль) и метилацетоацетата (2,2 г; 19,13 ммоль) в MeOH перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой, экстрагировали EA (x3), органический слой сушили и концентрировали. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EA), получая желаемый продукт (2,5 г; 84%) в виде желтого 20 твердого вещества. ESI-MS m/z : 309,85 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 22, стадии b, c и d

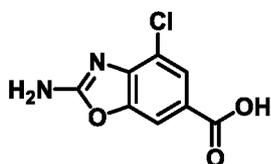


Раствор соединения со стадии a (1 г; 28,69 ммоль) в THF обрабатывали DIBAL-H (20 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор разбавляли водой, экстрагировали EA (x3), органический слой сушили, концентрировали. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EA), получая желаемый продукт (1 г неочищенного) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 281,90 [M+H]⁺.

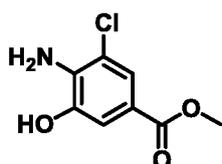
Раствор соединения со стадии b (1 г неочищенного), Pd(OAc)₂ (159 мг; 0,71 ммоль), DPPP (585 мг; 1,42 ммоль) и TEA (2,00 мл) в EtOH и DMF перемешивали в течение 16 часов при 100°C в атмосфере CO (15 ат). Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EA), получая желаемый продукт (600 мг неочищенного) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 276,10 [M+H]⁺.

Раствор соединения со стадии c (600 мг неочищенного) и LiOH (522 мг; 21,79 ммоль) в смеси MeOH/H₂O (10:1, 11 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор очищали обращенно-фазовой C18-колоночной хроматографией (MeCN/H₂O), получая желаемый продукт (504,7 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 247,95 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 23



Промежуточное соединение 23, стадия a

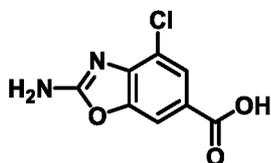


25

Раствор метил-4-амино-3-гидроксibenзоата (5 г; 29,91 ммоль) и N-хлорсукцинимид (NCS; 4,8 г; 35,89 ммоль) в ACN (20 мл) перемешивали в течение

5 ч при 80°C. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA (10%), получая желаемый продукт (1,2 г) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 202,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 23, стадия b и c



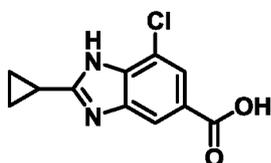
5

Раствор соединения со стадии a (1,2 г; 5,95 ммоль) и BrCN (3,2 г; 29,74 ммоль) в MeOH (42 мл) и H₂O (18 мл) перемешивали в течение 48 ч при 50°C. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EA и водой, получая желаемый продукт (700 мг; 52%). ESI-MS m/z : 227,00 [M+H]⁺.

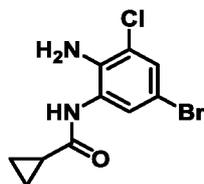
10 Раствор соединения со стадии b (500 мг; 2,21 ммоль) и LiOH (264 мг; 11,03 ммоль) в THF (10 мл) и H₂O (10 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь подкисляли до pH 7, используя HCl (1 М раствор). Неочищенный продукт перекристаллизовывали из раствора, получая желаемый продукт (231 мг; 49%) в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS m/z : 213,00 [M+H]⁺.

15

Промежуточное соединение 24



Промежуточное соединение 24, стадия a

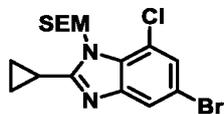


20 Смесь 5-бром-3-хлорбензол-1,2-диамина (2,5 г; 11,29 ммоль), циклопропанкарбоновой кислоты (1,26 г; 14,64 ммоль), NATU (4,29 г; 11,29 ммоль), DIEA (2,9 г; 22,58 ммоль) и DMF (50 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая

25

желаемый продукт (6,7 г неочищенного) в виде коричневого масла. ESI-MS m/z : 289,00 $[M+H]^+$.

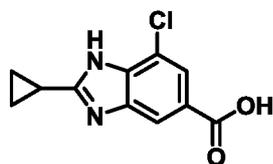
Промежуточное соединение 24, стадии b и c



5 Раствор соединения со стадии a (6,7 г; 23,14 ммоль) и уксусной кислоты (60 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией в следующих условиях: колонка: силикагель C18; подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор: УФ, 254 нм,
10 получая желаемый продукт (2 г; 32%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 271,00 $[M+H]^+$.

К перемешиваемому раствору соединения со стадии b (2 г; 7,37 ммоль) в DMF (20 мл) порциями при 0°C в атмосфере азота добавляли NaN (0,35 г; 14,73 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при этой же
15 температуре в атмосфере азота. По каплям добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (SEM-Cl) (2,46 г; 14,76 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили смесью воды со льдом при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над
20 безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая желаемый продукт (2,6 г; 88%) в виде желтого масла. ESI-MS m/z : 401,00 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 24, стадии d и e

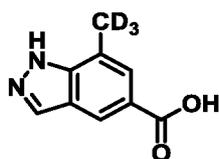


25 В сосуде для работы под давлением к раствору соединения со стадии c (2,6 г; 6,47 ммоль) в DMF (10 мл), H₂O (10 мл) и TEA (2,5 мл) добавляли DPPP (1 г; 2,59 ммоль) и Pd(OAc)₂ (0,29 г; 1,29 ммоль). В смеси создавали давление окиси углерода до 15 ат и перемешивали при 100°C в течение 2 суток. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали для удаления
30 нерастворившихся твердых веществ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-

хроматографией в следующих условиях: колонка: силикагель С18; подвижная фаза: MeCN в воде (с 0,05% FA), градиент от 10% до 80% за 25 мин; детектор: УФ, 254 нм, получая неочищенный желаемый продукт (1,6 г; 67%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 367,10 [M+H]⁺.

5 Раствор соединения со стадии d (1,6 г; 4,4 ммоль) и HCl (6 M; 5 мл) в EtOH (6 мл) и H₂O (6 мл) перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (300 мг; 29%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 237,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 25, стадии a и b



10

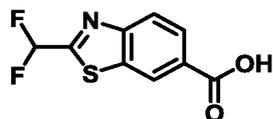
Раствор хлорида лития (в виде 0,5 M раствора в THF) (10,00 мл; 5,00 ммоль) и иодида метил-d₃-магния (в виде 1,0 M раствора в диэтиловом эфире) (5,00 мл; 5,00 ммоль) обрабатывали хлоридом цинка (в виде 1,9 M раствора в 2-MeTHF) (1,316 мл; 2,500 ммоль) при комнатной температуре. По каплям добавляли раствор [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) дихлорида (IPr-PEPPSI; 0,017 г; 0,025 ммоль) и метил-7-бром-1H-индазол-5-карбоксилата (0,128 г; 0,500 ммоль) в 1,5 мл NMP и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакционную смесь выливали в 5%-ный водн. раствор лимонной кислоты и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки флэш-хроматографией на колонке с силикагелем получали указанное в заголовке соединение (84 мг; 0,435 ммоль; выход 87%) в виде беловатого твердого вещества. ESI-MS m/z : 193,7 [M+H]⁺.

20

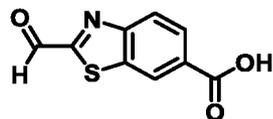
25 Раствор соединения со стадии a (0,083 г; 0,430 ммоль) в THF (5 мл) обрабатывали триметилсиланолатом калия (0,276 г; 2,148 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. По завершении реакционную смесь гасили MeOH и силикагелем, концентрировали и полученную жидкотекущую смесь непосредственно очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,075 г; выход 97%). ESI-MS m/z : 179,6 [M+H]⁺.

30

Промежуточное соединение 26

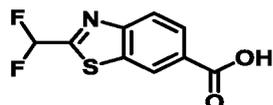


Промежуточное соединение 26, стадия а



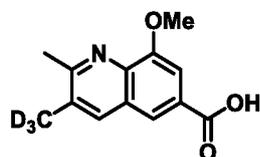
- 5 Диоксид селена (183 мг; 1,654 ммоль) и 2-метилбензо[d]тиазол-6-карбовую кислоту (213 мг; 1,102 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,205 мл) при кт. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и пропускали через короткую набивку силикагеля. Набивку промывали этилацетатом, полученный раствор концентрировали и использовали в
- 10 неочищенном виде. ESI-MS m/z : 207,61 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 26, стадия b



- Соединение со стадии а (37 мг; 0,179 ммоль) растворяли в DCM (1 мл) и добавляли DAST (83 мкл; 0,625 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли
- 15 перемешиваться при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и выливали в 1 н. Раствор HCl. Водный слой 3 раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили и очищали флэш-хроматографией, получая указанное в заголовке соединение (15 мг; выход 36,6%). ESI-MS m/z : 230,00 [M+H]⁺.

- 20 Промежуточное соединение 27, стадии а и b

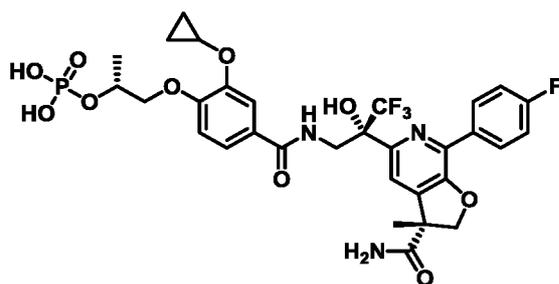


- Раствор хлорида лития (в виде 0,5 М раствора в THF) (6,17 мл; 3,08 ммоль) и иодида метил-d3-магния (в виде 1,0 М раствора в диэтиловом эфире) (3,08 мл; 3,08 ммоль) обрабатывали хлоридом цинка (в виде 1,9 М раствора в 2-МеTHF)
- 25 (0,812 мл; 1,542 ммоль) при комнатной температуре. По каплям добавляли раствор IPr-PEPPSI (10,51 мг; 0,015 ммоль) и этил-3-бром-8-метокси-2-метилхинолин-6-карбоксилата (0,1 г; 0,308 ммоль) в 1,5 мл NMP и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении

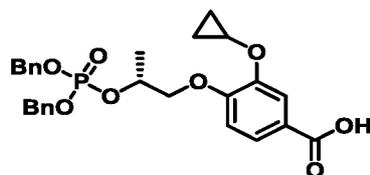
реакционную смесь выливали в 5%-ный водн. раствор лимонной кислоты и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки флэш-хроматографией на колонке с силикагелем получали желаемый продукт (50 мг; выход 61,8%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 263,02 $[M+H]^+$.

Гидролиз сложного эфира осуществляли согласно **стадии d примера 2**, получая желаемое соединение.

Пример 3

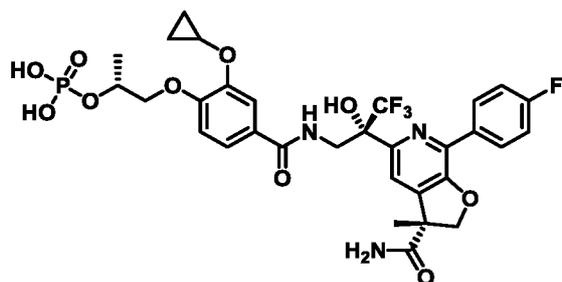


10 Пример 3, стадия а



К раствору (*R*)-3-циклопропокси-4-(2-гидроксипропокси)бензойной кислоты (100 мг; 0,396 ммоль) в THF (1,982 мл) добавляли 4-метилморфолин (47,9 мкл; 0,436 ммоль) и *трет*-бутилхлордиметилсилан (65,7 мг; 0,436 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин реакционной смеси добавляли 1*H*-тетразол (4405 мкл; 1,982 ммоль) и дибензил-диизопропилфосфорамидит (400 мкл; 1,189 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и затем добавляли перекись водорода (121 мкл; 1,189 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Затем добавляли насыщенный раствор сульфита натрия. После энергичного перемешивания в течение 30 мин смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором сульфита натрия. Значение pH объединенных водных слоев подводили до 3, используя 1 н. Раствор HCl, и полученную суспензию экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄. Растворитель удаляли и остаток очищали флэш-хроматографией, получая указанное в заголовке соединение (183 мг; выход 90%).

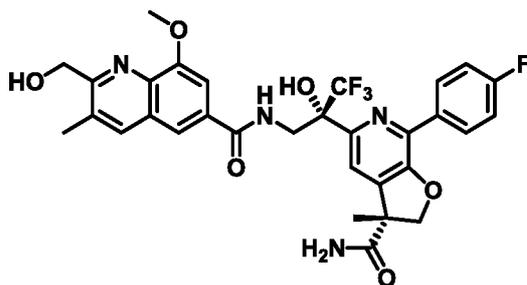
Пример 3, стадии b и c



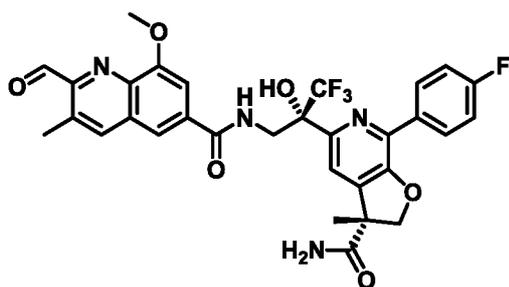
Реакцию амидного сочетания осуществляли согласно **стадии с примера 1**, получая желаемое соединение.

Соединение со **стадии b** (193 мг; 0,216 ммоль) растворяли в этилацетате (2,159 мл) во флаконе емкостью 40 мл. Флакон три раза продували газообразным азотом. Добавляли палладий на угле (22,98 мг; 0,022 ммоль) в виде одной порции. Флакон продували струей водорода из баллона и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение 2 ч. Газообразный водород удаляли и продували струей азота. Раствор фильтровали через целит и остаток концентрировали и очищали посредством HPLC. ESI-MS m/z : 714,13 $[M+H]^+$.

Пример 4

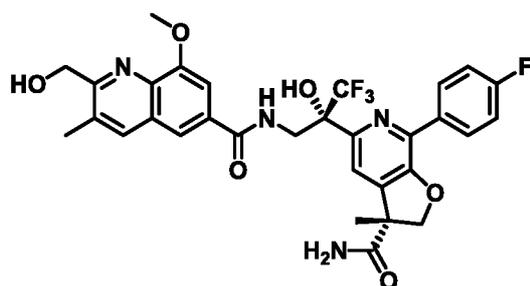


Пример 4, стадия а



Следующее соединение этого примера получали согласно **стадии с примера 1** с использованием 2-формил-8-метокси-3-метилхинолин-6-карбоновой кислоты в качестве партнера сочетания (55 мг).

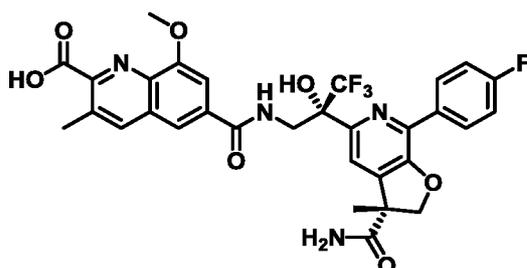
Пример 4, стадия b



Продукт со стадии a (36 мг; 0,057 ммоль) растворяли в EtOH и при 0°C добавляли боргидрид натрия (4,35 мг; 0,115 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили путем осторожного добавления насыщенного раствора NH₄Cl. Водный слой экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили и очищали посредством HPLC, получая указанное в заголовке соединение (14,5 мг; выход 40,1%). ESI-MS *m/z*: 629,27 [M+H]⁺.

10

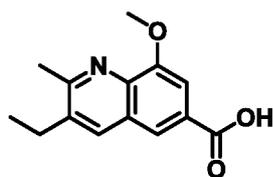
Пример 5



Далее соединение со стадии a примера 4 (38 мг; 0,061 ммоль) растворяли в *трет*-BuOH и воде. Добавляли 2-метил-2-бутен (129 мкл; 1,213 ммоль) и дигидрофосфат натрия (72,8 мг; 0,606 ммоль) при кт. Затем добавляли хлорит натрия (68,6 мг; 0,606 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 30 мин. Реакцию гасили путем добавления 15%-ного раствора Na₂S₂O₃ и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили и очищали посредством HPLC, получая указанное в заголовке соединение (14 мг; 0,022 ммоль; выход 35,9%). ESI-MS *m/z*: 643,15 [M+H]⁺.

20

Промежуточное соединение 28, стадии a и b

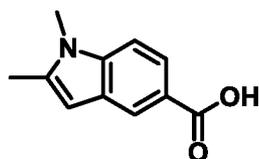


В круглодонную колбу (rbf) емкостью 100 мл, снабженную стержнем для перемешивания, загружали метил-4-амино-3-метоксибензоат (2,86 г; 15,79 ммоль)

и (*E*)-2-этилбут-2-еналь (5,468 г; 18,94 ммоль), затем AcOH (23,68 мл) и HCl (15,79 мл). Далее смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и частично концентрировали при 60°C под вакуумом, получая густое черное масло. Это масло обрабатывали 40 мл EtOH и 250 мкл серной кислоты, затем нагревали до 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего нейтрализовали путем добавления 2 мл NEt₃ и концентрировали. Полученный остаток очищали автоматизированной хроматографией на колонке с силикагелем (градиент от 0 до 45% этилацетата в гексанах) и сушили под высоким вакуумом, получая указанное в заголовке соединения в виде бесцветного масла (49,8 мг; 1%). ESI-MS *m/z*: 274,2 [M+H]⁺.

Гидролиз сложного эфира проводили аналогично **стадии d примера 2**. Неочищенный продукт далее использовали без дополнительной очистки в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 246,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 29

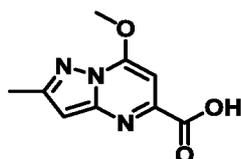


15

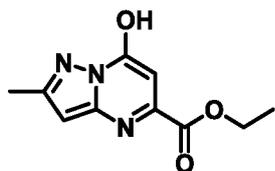
Во флакон емкостью 4 мл загружали 2-метил-1H-индол-5-карбоновую кислоту (125 мг; 0,714 ммоль), затем DMF (1,427 мл), смесь охлаждали до 0°C, после чего медленно добавляли NaN (86 мг; 2,141 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли метилиодид (134 мкл; 2,141 ммоль). Через 2 ч смесь нейтрализовали путем добавления 1 М раствора HCl (водн.), затем разбавляли 2 мл дихлорметана. Проводили разделение слоев и водный слой промывали дихлорметаном (5x1 мл). Объединенные органические слои промывали водой, затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, после чего очищали автоматизированной хроматографией на колонке с силикагелем и сушили под высоким вакуумом, получая указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (65 мг; 38%). ESI-MS *m/z*: 189,7 [M+H]⁺.

25

Промежуточное соединение 30

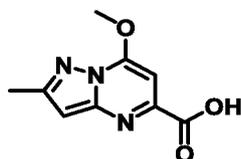


Промежуточное соединение 30, стадия а



Во флакон емкостью 20 мл загружали 3-метил-1H-пиразол-5-амин (1,00 г; 10,3 ммоль), AcOH (20,6 мл) и диэтил-бут-2-индиоат (1,65 мл; 10,3 ммоль). Смесь перемешивали при 23°C в течение 48 ч, затем выливали в смесь гексаны:EtOAc (1:1; 100 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (1,78 г; 78%) ESI-MS m/z : 221,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 30, стадии b и c



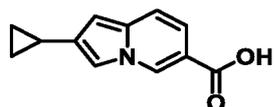
10

Во флакон емкостью 20 мл загружали соединение со стадии а (250 мг; 1,13 ммоль), карбонат цезия (736 мг; 2,26 ммоль), DMF (2,3 мл), затем добавляли MeI (212 мкл; 3,39 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч. После этого смесь разбавляли, используя 5 мл воды и 5 мл дихлорметана. Проводили разделение слоев и водный слой промывали дихлорметаном (5 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 1 мл), затем рассолом (1 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали автоматизированной хроматографией на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (205 мг; 77%) ESI-MS m/z : 235,9 [M+H]⁺.

15

20 Гидролиз сложного эфира проводили аналогично **стадии d примера 2**. После подкисления продукт собирали фильтрованием и далее использовали без дополнительной очистки в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 207,7 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 31

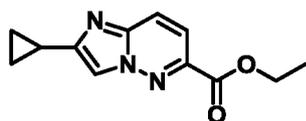


25

Во флакон емкостью 20 мл загружали 6-метилникотиновую кислоту (333 мг; 2,43 ммоль) и 2-бром-1-циклопропилэтан-1-он (396 мг; 2,43 ммоль), затем ацетонитрил (12,0 мл) и нагревали до 70°C в течение 16 ч, далее добавляли триэтиламин (1,35 мл; 9,71 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 3 ч.

После этого смесь разбавляли, используя 5 мл воды и 5 мл EtOAc. Проводили разделение слоев и водный слой промывали EtOAc (4 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали 2 мл рассола, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали автоматизированной хроматографией на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (78 мг; 16%). ESI-MS *m/z*: 201,8 [M+H]⁺.

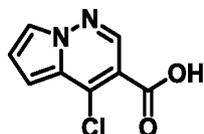
Промежуточное соединение 32, стадии а и b



Во флакон емкостью 8 мл загружали 6-бром-2-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин (128 мг; 0,538 ммоль), ацетат палладия(II) (12 мг; 0,054 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (44,3 мг; 0,108 ммоль) и незаполненное пространство во флаконе продували N₂ в течение 30 мин. Смесь DMF (1,434 мл), этанола (0,717 мл) и триэтиламина (225 мкл; 1,613 ммоль) продували путем барботирования N₂ в течение 30 мин, затем добавляли к смеси твердых веществ. Флакон подсоединяли к баллону с CO и смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество ацетата палладия(II) (12 мг; 0,054 ммоль) и смесь нагревали до 100°C в течение 4 ч. Реакционный сосуд продували путем барботирования N₂, затем смесь концентрировали и очищали автоматизированной хроматографией на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (35 мг; 28%). ESI-MS *m/z*: 232,0 [M+H]⁺.

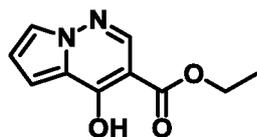
Гидролиз сложного эфира проводили аналогично **стадии d примера 2**. Выполнить экстрагирование продукта из водного слоя оказалось невозможным. Водный слой концентрировали, получая указанное в заголовке соединение в виде смеси с хлоридом лития. ESI-MS *m/z*: 204,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 33



25

Промежуточное соединение 33, стадия а



Во флакон емкостью 20 мл загружали 1Н-пиррол-1-амин (1 мл; 13,15 ммоль) и диэтил-2-(этоксиметил)малонат (3,11 мл; 15,39 ммоль), их нагревали до 125°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли смесью бифенила (1 г) и дифенилового простого

30

эфира (3 мл), затем нагревали до 200°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего очищали автоматизированной хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 10% этилацетата в циклогексане), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (1,43 г; 53%).

5 ESI-MS m/z : 207,1 [M+H]⁺.

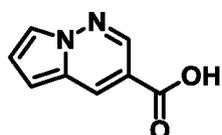
Промежуточное соединение 33, стадия b



Во флакон емкостью 8 мл загружали соединение со стадии a (300 мг; 1,46 ммоль), CCl₄ (1,5 мл), целит (150 мг) и трифенилфосфин (1,13 г; 4,36 ммоль).

10 Смесь нагревали до 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали автоматизированной хроматографией на силикагеле, получая ожидаемый сложный эфир (243 мг; 74%), а также продукт гидролиза в виде флуоресцентного желтого твердого вещества (19 мг; 7%), которое далее использовали непосредственно. ESI-
15 MS m/z : 197,0/199,0 [M+H]⁺.

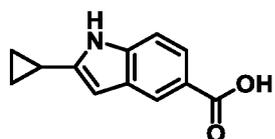
Промежуточное соединение 34



Во флакон емкостью 8 мл загружали сложный эфир со стадии b получения промежуточного соединения 33 (131 мг; 0,583 ммоль) и формиат аммония (184 мг; 2,92 ммоль). Смесь диоксана (2,92 мл) и этанола (2,92 мл) продували путем барботирования N₂ в течение 30 мин, затем добавляли к указанной выше смеси. Добавляли палладий на угле (62,1 мг; 0,583 ммоль; 10 масс.%-ный) и смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч, затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали автоматизированной хроматографией на
25 силикагеле, получая продукт в виде флуоресцентного желтого твердого вещества (77 мг; 70%). ESI-MS m/z : 191,1 [M+H]⁺.

Гидролиз сложного эфира проводили аналогично **стадии d примера 2**. После подкисления указанное в заголовке соединение собирали фильтрованием в виде флуоресцентного желтого твердого вещества (19 мг; 32%). ESI-MS m/z : 163,0
30 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 35, стадии а и в



Во флакон емкостью 8 мл загружали метил-4-амино-3-бромбензоат (345 мг; 1,500 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (211 мг; 0,300 ммоль), иодид меди(I) (28,6 мг; 0,150 ммоль), реакционный сосуд вакуумировали и три раза наполняли N_2 . Тoluол (2 мл) и воду (1 мл) продували путем барботирования N_2 в течение 15 мин, затем добавляли во флакон с указанными твердыми веществами. Добавляли этинилциклопропан (508 мкл; 6,00 ммоль) и триэтиламин (627 мкл; 4,50 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч при 70°C . Затем смесь разбавляли водой и EtOAc , проводили разделение фаз, органический слой концентрировали и очищали автоматизированной хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 10% этилацетата в циклогексане), получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (298 мг; 92%). ESI-MS m/z : 216,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

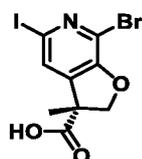
Во флакон емкостью 8 мл, содержащий соединение со стадии а (99 мг; 0,46 ммоль), загружали диметилсульфоксид (1 мл) и *KO-трет-Бу* (155 мг; 1,38 ммоль), затем нагревали до 100°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и EtOAc , затем подкисляли до pH 3, используя 1 М (водн.) раствор HCl . Проводили разделение слоев и водный слой промывали EtOAc (4 x 3 мл). После этого объединенные органические слои дважды промывали водой, затем рассолом, сушили над Na_2SO_4 и очищали автоматизированной хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 50% EtOAc (с 1% AcOH) в циклогексане), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (45 мг; 49%). ESI-MS m/z : 202,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 36



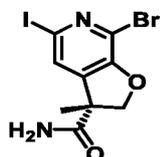
25

Промежуточное соединение 36, стадия а



В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение со стадии b
примера 1 (3,80 г; 10,27 ммоль) и ацетон (100 мл), раствор охлаждали до 0°C и
затем по каплям добавляли реагент Джонса (1,9-2,2 М раствор; 10 мл) (с
мониторингом внутренней температуры). Реакционную смесь нагревали до
5 комнатной температуры и за ходом реакции следили с использованием LCMS (в
течение 3 ч). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили, используя ⁱPrOH, и
перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой.
Водный слой экстрагировали, объединенные органические экстракты сушили и
концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт в виде
10 желтого твердого вещества (3,95 г; 99%). ESI-MS *m/z*: 383,80 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 36, стадия b



В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение со стадии a
(3,95 г; 10,28 ммоль), NH₄Cl (1,10 г; 20,57 ммоль) и твердые вещества растворяли в
15 DMF (20 мл). Добавляли основание Хюнига (5,27 мл; 30,84 ммоль), реакционную
смесь охлаждали до 0°C и добавляли NATU (7,82 г; 20,56 ммоль). Реакционную
смесь нагревали до комнатной температуры и за ходом реакции следили с
использованием LCMS (в течение 1 ч). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и
водой. Водный слой экстрагировали, объединенные органические экстракты
20 сушили и концентрировали. Вещество очищали автоматизированной колоночной
хроматографией (силикагель, градиент 0-100% EtOAc в гексанах), получая
указанное в заголовке соединение (3 г; 76%). ESI-MS *m/z*: 382,95 [M+H]⁺.

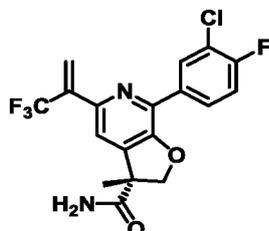
Промежуточное соединение 36, стадия c



25 В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение со стадии b
(3,00 г; 7,83 ммоль), 3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-илбороновую кислоту (2,19 г;
15,65 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,15 г; 1,56 ммоль) и это вещество растворяли в
диоксане (40 мл) и H₂O (5 мл). Затем добавляли K₂CO₃ (3,25 г; 23,50 ммоль) и
полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°C в атмосфере азота.
30 Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду, экстрагировали

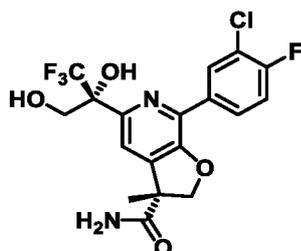
EtOAc и объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, градиент 0-100% EtOAc в гексанах), получая желаемый продукт в виде коричневого масла (2,3 г; 83%). ESI-MS m/z : 350,90 $[M+H]^+$.

5 Промежуточное соединение 36, стадия d



К перемешиваемому раствору соединения со стадии c (5,00 г; 14,24 ммоль) и 3-хлор-4-фторфенилбороновой кислоты (3,72 г; 21,33 ммоль) в THF (80 мл) добавляли Na_2CO_3 (3,32 г; 31,33 ммоль), H_2O (20 мл) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,00 г; 1,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 70°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием TLC и LCMS. Полученную смесь экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель, градиент 0-75% EtOAc в гексанах), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (5,8 г; 99%). ESI-MS m/z : 401,05 $[M+H]^+$.

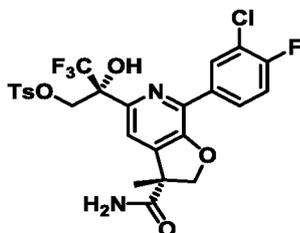
Промежуточное соединение 36, стадия e



В круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную стержнем для перемешивания, добавляли AD-mix- β (33,82 г; 43,41 ммоль) и метансульфонамид (1,38 г; 14,47 ммоль). Твердые вещества растворяли в *трет*-BuOH (60 мл) и H_2O (100 мл), колбу охлаждали до 0°C и в нее медленно добавляли соединение со стадии d (5,80 г; 14,47 ммоль) в виде раствора в *трет*-BuOH (40 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться естественным образом до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили, добавляя сульфит натрия (0,25 г на один г AD-mix), разбавляли водой и EtOAc. Проводили разделение слоев и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные

органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель, градиент 0-100% EtOAc в гексанах), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (5,48 г; 87%). ESI-MS m/z : 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

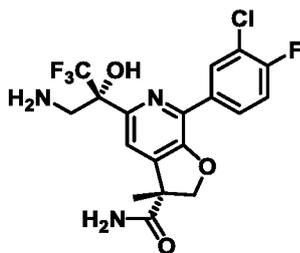
5 Промежуточное соединение 36, стадия f



В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли соединение со стадии e (4,70 г; 10,81 ммоль) и DCM (80 мл) при комнатной температуре. Раствор охлаждали до 0°C и затем последовательно добавляли DMAP (264 мг; 2,16 ммоль), TEA (3,28 г; 32,43 ммоль) и TsCl (2,47 г; 12,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C . Смесь подкисляли до pH 4, используя 2 М раствор HCl, и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт в виде светло-желтого твердого вещества (6,2 г; 97%). ESI-MS m/z : 589,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Промежуточное соединение 36, стадия g



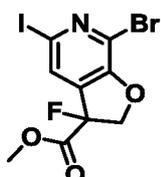
В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли NH_3 в MeOH (35 мл) при комнатной температуре и медленно добавляли соединение со стадии g (6,20 г; 10,52 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре и за ходом реакции следили с использованием LCMS (в течение 5 ч). Смесь растворяли в EtOAc, промывали насыщ. Раствором бикарбоната натрия (3x), рассолом, сушили и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (2,93 г; 64%). ESI-MS m/z : 434,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Промежуточное соединение 37



Промежуточное соединение 37, стадия а



- 5 Во флакон емкостью 20 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид (963 мг; 3,05 ммоль) и метил-7-бром-5-иод-2,3-дигидрофууро[2,3-с]пиридин-3-карбоксилат (586 мг; 1,526 ммоль) и твердые вещества растворяли в THF (0,25 М растворе). Флакон охлаждали до -78°C и медленно добавляли LDA (916 мкл, 1,831 ммоль).
- 10 Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Через 1 ч перемешивания при -78°C реакционная смесь становилась желеобразной. Реакционную смесь нагревали до кт, перемешивали и за ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили водой и насыщ. Раствором хлорида аммония. Проводили экстракцию, используя EtOAc и
- 15 DCM/MeOH, в каждом случае по 1 разу, и применяя картридж для фазового разделения. Концентрировали. Вещество очищали автоматизированной колоночной хроматографией (градиент 0-100% EtOAc/cHex (циклогексан)), получая указанное в заголовке соединение (483 мг; 71%). ESI-MS m/z : 401,86/403,86 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Промежуточное соединение 37, стадия b



- 20 Во флакон емкостью 20 мл, содержащий стержень для перемешивания, добавляли соединение со стадии а (483 мг; 1,081 ммоль) и это вещество растворяли в смеси THF/MeOH и воды (1:1:1; 0,25 М). Добавляли гидроксида лития гидрат (113 мг; 2,70 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной
- 25 температуре и за ходом реакции следили с использованием LCMS.

Реакционную смесь разбавляли EtOAc и подкисляли до pH 2, используя 2 M раствор HCl. Проводили экстракцию, используя EtOAc и DCM/MeOH и применяя картридж для фазового разделения. Вещество растирали в смеси DCM/гексаны, получая оранжевое твердое вещество (455 мг; 92%). ESI-MS m/z : 387,82/387,82 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 37, стадия с



Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 36 на стадии b. Неочищенное вещество очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель; градиент 0-100% EtOAc/cHex), получая указанное в заголовке соединение в виде оранжевого масла (243 мг; 43%) ESI-MS m/z : 386,33 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 38



Вышеупомянутое соединение получали аналогично последовательности для промежуточного соединения 36 в виде смеси диастереомеров, получая желаемый аминспирт (42 мг). ESI-MS m/z : 404,09 [M+H]⁺.

Показанные в **Таблице 1** соединения получали способом, аналогичным описанному для **стадии с примера 1** (PyBOP или HATU). Большинство соединений очищали препаративной HPLC (Gilson), а некоторые из них очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель). Многие из партнеров сочетания с арил-содержащими кислотами получали согласно получению промежуточных соединений 1-38 или согласно аналогичным методикам. В некоторых случаях партнеры сочетания с арил-содержащими кислотами имелись в продаже или их получали описанными ранее способами.

Таблица 1

Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
6		586,21	7		596,19
8		603,96	9		600,21
10		634,19	11		589,16
12		628,01	13		645,82
14		601,06	15		593,05
16		619,18	17		631,12
18		634,99	19		665,05

20		652,99	21		601,94
22		576,17	23		556,40
24		614,19	25		602,17
26		640,20	27		614,18
28		648,14	29		636,13
30		674,16	31		576,14
32		648,14	33		584,17
34		599,19	35		671,25

36		587,19	37		659,25
38		652,22	39		686,18
40		624,10	41		594,16
42		628,09	43		612,13
44		662,06	45		646,09
46		658,11	47		634,16
48		668,12	49		642,14
50		558,18	51		584,19

52		530,22	53		556,24
54		612,30	55		592,12
56		559,17	57		602,17
58		636,13	59		648,14
60		618,14	61		617,15
62		606,16	63		594,13
64		624,14	65		658,10
66		620,17	67		618,15

68		664,17	69		623,05
70		603,05	71		625,00
72		629,15	73		657,15
74		599,40	75		629,15
76		643,05	77		609,16
78		639,10	79		605,15
80		631,05	81		626,00
82		633,00	83		667,07

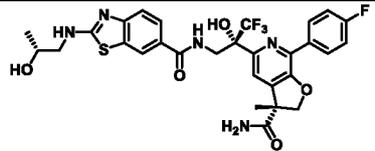
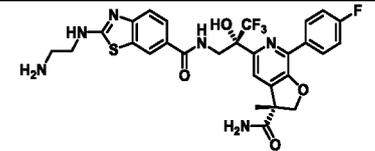
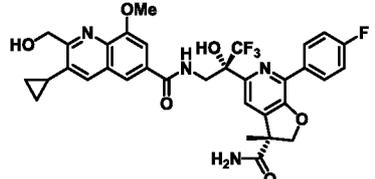
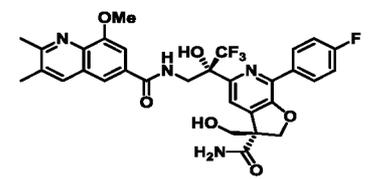
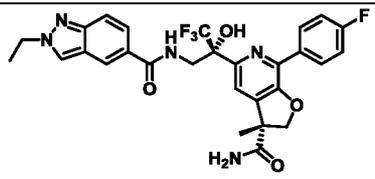
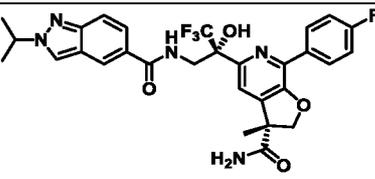
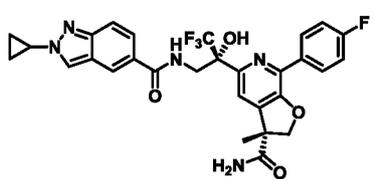
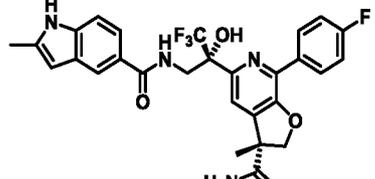
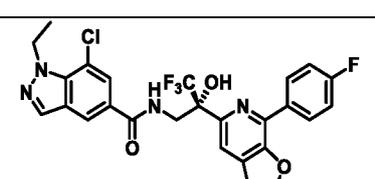
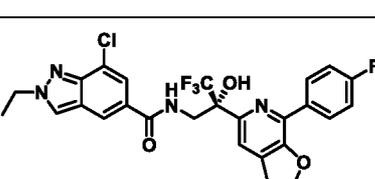
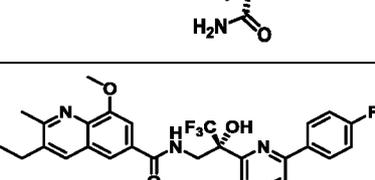
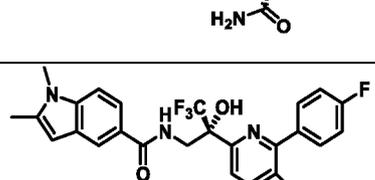
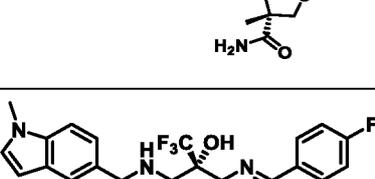
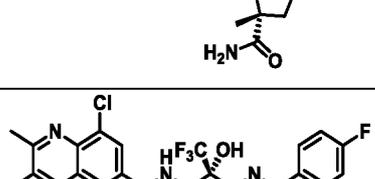
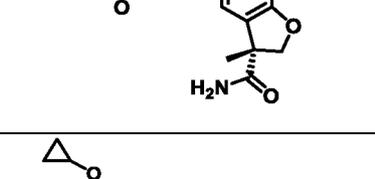
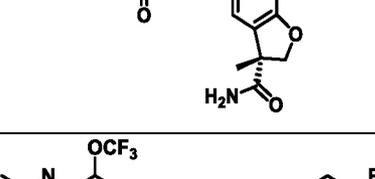
84		618,20	85		652,15
86		660,20	87		559,20
88		584,20	89		590,15
90		578,15	91		594,10
92		614,15	93		602,15
94		618,15	95		614,15
96		657,20	97		659,05
98		658,10	99		656,15

100		558,2	101		558,1
102		572,2	103		578,0
104		562,1	105		612,1
106		578,0	107		545,1
108		574,0	109		545,1
110		546,1	111		560,00
112		628,30	113		676,20
114		702,50	115		704,50

116		730,30	117		690,50
118		718,50	119		680,50
120		678,10	121		692,20
122		558,00	123		586,20
124		548,20	125		586,20
126		584,10	127		558,20
128		561,10	129		576,50

130		604,12	131		661,50
132		661,50	133		607,60
134		619,6	135		687,60
136		643,50	137		625,5
138		606,60	139		603,60
140		653,60	141		610,50
142		592,50	143		615,60
144		613,60	145		618,00

146		601,50	147		630,60
148		648,60	149		687,50
150		606,60	151		620,60
152		632,60	153		646,60
154		646,60	155		674,70
156		674,70	157		647,60
158		647,60	159		617,60
160		672,70	161		590,60
162		619,60	163		633,60

164		633,60	165		618,60
166		654,60	167		628,60
168		572,20	169		586,20
170		582,30	171		557,10
172		606,10	173		606,10
174		627,50	175		571,20
176		557,10	177		617,20
178		639,30	179		667,30

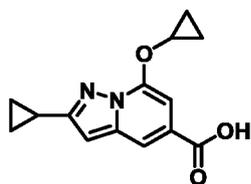
180		589,10	181		573,10
182		651,10	183		673,30
184		701,20	185		583,10
186		585,20	187		663,20
188		663,10	189		557,20
190		576,10	191		560,20
192		615,10	193		584,20
194		557,20	195		621,10

196		542,30	197		561,10
198		578,10	199		577,10
200		572,30	201		544,10
202		638,00	203		638,00
204		662,20	205		583,20
206		599,20	207		600,20
208		600,20	209		600,20

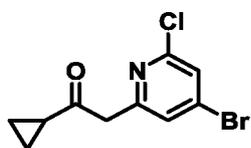
210		642,23	211		609,17
212		570,19	213		600,22
214		600,22	215		725,31
216		668,25	217		614,24
218		687,14	219		701,17
220		721,11	221		667,21

222		687,15	223		627,19
224		647,12	225		589,15
226		681,22	227		709,21
228		667,10	229		585,16
232		628,15			

Промежуточное соединение 39

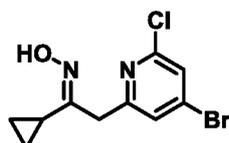


Промежуточное соединение 39, стадия а



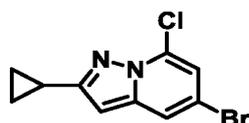
В 3-горлую круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли 4-бром-2-хлор-6-метилпиридин (3 г; 15 ммоль), циклопропанкарбоновой кислоты метиловый сложный эфир (22 мл; 22 ммоль) и THF (50 мл) при 0°C. К указанной выше смеси по каплям добавляли гексаметилдисилазид лития (LiHMDS; 3,7 г; 22 ммоль).
5 Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 0°C. За ходом реакции следили с использованием TLC. Реакцию гасили путем добавления насыщ. раствора NH₄Cl (водн.). Водный слой экстрагировали EtOAc. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA (7:1), получая желаемое
10 соединение (3,3 г; 83%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 273,95 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение, 39 стадия b



Во флакон емкостью 40 мл добавляли соединение со стадии a (3,3 г; 12 ммоль), NaOAc (5 г; 60 ммоль), гидросиламина гидрохлорид (4,2 г; 60 ммоль) и MeOH (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Водный слой экстрагировали EtOAc. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA (5:1), получая желаемое
20 соединение (2,3 г; 66%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 288,95 [M+H]⁺.

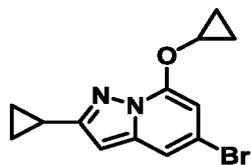
Промежуточное соединение 39, стадии с и d



Во флакон емкостью 20 мл добавляли соединение со стадии b (1,1 г; 3,8 ммоль) и DME (10 мл) при 0°C. К указанной выше смеси по каплям добавляли TFAA (0,9 г; 4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение еще 3 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием TLC. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с использованием
30 MeCN в воде, получая желаемое соединение (600 мг; 58%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 270,95 [M+H]⁺.

Во флакон емкостью 20 мл добавляли соединение со стадии с (600 мг; 2,2 ммоль), хлорид двухвалентного железа (56 мг; 0,44 ммоль) и DME (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием TLC. Водный слой экстрагировали EtOAc. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA (5:1), получая желаемое соединение (400 мг; 67%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 270,95 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 39, стадия e

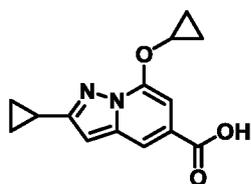


10

В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли соединение со стадии d (400 мг; 1,5 ммоль), циклопропанол (257 мг; 4,4 ммоль), NaH (71 мг; 3 ммоль) и DMF (10 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили путем добавления насыщ. раствора NH₄Cl (водн.). Водный слой экстрагировали EtOAc и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA (5:1), получая желаемое соединение (360 мг; 83%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 293,00 $[M+H]^+$.

20

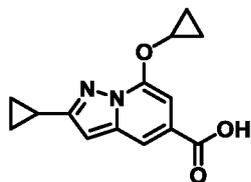
Промежуточное соединение 39, стадия f



25

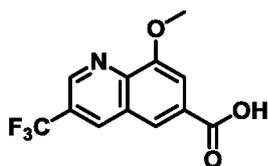
К раствору соединения со стадии e (360 мг; 1,2 ммоль) в EtOH (4 мл) и DMF (4 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (83 мг; 0,4 ммоль), DPPP (304 мг; 0,74 ммоль) и TEA (1 мл) в сосуде для работы под давлением. В смеси создавали давление окиси углерода до 10 ат при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали для удаления нерастворенных твердых веществ. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемое соединение (300 мг; 85%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 287,10 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 39, стадия g

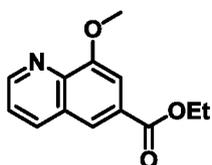


В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли соединение со стадии f (298 мг; 1 ммоль), LiOH (125 мг; 5,2 ммоль), MeOH (5 мл) и H₂O (1 мл) при 5 комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Смесь подкисляли до pH 6, используя HCl (водн. раствор). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали 10 обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемое соединение (245 мг; 91%) в виде беловатого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 259,10 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 40



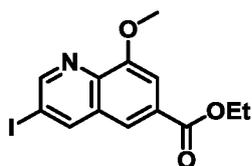
Промежуточное соединение 40, стадии a и b



15 Смесь метил-4-амино-3-метоксибензоата (50,00 г; 275,95 ммоль) и акролеина (30,94 г; 551,87 ммоль) в HCl (100 мл) и AcOH (100 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и использовали непосредственно на следующей стадии. ESI-MS *m/z*: 204,10 [M+H]⁺.

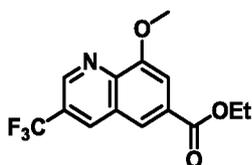
20 Смесь соединения со стадии a, этилиодида (76,76 г; 492,16 ммоль) и Cs₂CO₃ (240,52 г; 738,20 ммоль) в DMF перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом (3x300 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью 25 гексан/EA (1:1), получая неочищенный продукт (25 г) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 232,05 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 40, стадия с



Смесь этил-8-метоксихинолин-6-карбоксилата (14,00 г; 60,54 ммоль) и N-иодсукцинимиды (NIS; 54,48 г; 242,16 ммоль) в AcOH (300 мл) перемешивали в течение 16 ч при 100°C в атмосфере азота. Водный слой экстрагировали EA. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем и обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (5,5 г; 14%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 358,00 [M+H]⁺.

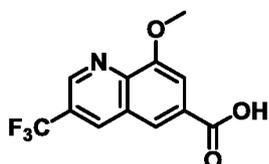
10 Промежуточное соединение 40, стадия d



Смесь соединения со стадии с (4,30 г; 12,04 ммоль) и (1,10-фенантролин)(трифторметил)меди(I) (5,65 г; 18,06 ммоль) в DMF (70 мл) перемешивали в течение 4 часов при 110°C в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали EA. Объединенные органические слои промывали рассолом и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA (4:1), получая желаемый продукт (2,6 г; 72%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 300,15 [M+H]⁺.

20

Промежуточное соединение 40, стадия e

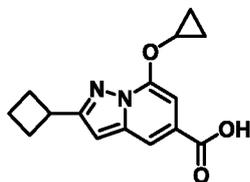


Смесь соединения со стадии d (2,60 г; 8,69 ммоль) и LiOH (2,08 г; 86,85 ммоль) в MeOH (30 мл) и H₂O (10 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь подкисляли до pH 4, используя HCl (2 M водн. раствор). Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрованием и

25

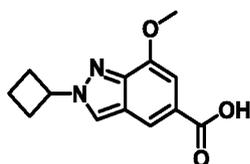
промывали водой, получая желаемый продукт (2,29 г; 97%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 271,95 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 41



5 Следующее соединение получали аналогично промежуточному соединению 39. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (40 мг; 89%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 247,10 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 42

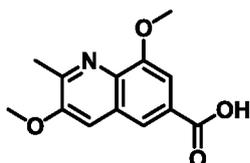


10

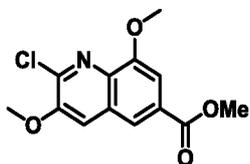
Следующее соединение получали аналогично промежуточному соединению 10. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (130 мг; 72%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 247,10 $[M+H]^+$.

15

Промежуточное соединение 43



Промежуточное соединение 43, стадии а и b

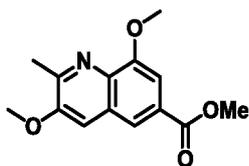


20 Во флакон емкостью 40 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли метил-3-метоксихинолин-6-карбоксилат (400 мг; 1,841 ммоль) и вещество растворяли в DCM. Добавляли mCPBA (883 мг; 3,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и гасили тиосульфатом натрия. Для проведения экстракции использовали смесь DCM/MeOH, применяя картридж для фазового

разделения, и органические экстракты концентрировали. Остаток очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель, градиент 0-20% метанола в DCM), получая желаемое соединение (361 мг; 84%). ESI-MS m/z : 234,08 $[M+H]^+$.

5 В rbf емкостью 50 мл, содержащую стержень для перемешивания, добавляли соединение со стадии а (143 мг; 0,613 ммоль) и твердое вещество растворяли в DCM. Добавляли $POCl_3$ (114 мкл, 1,226 ммоль), колбу снабжали холодильником и реакционную смесь нагревали до $45^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, гасили водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Для проведения экстракции использовали DCM и смесь DCM/MeOH, применяя картридж для фазового разделения, и органические экстракты концентрировали. Остаток очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель, градиент 0-90% EtOAc в гексанах), получая желаемое соединение (102 мг; 66%). ESI-MS m/z : 252,04 $[M+H]^+$.

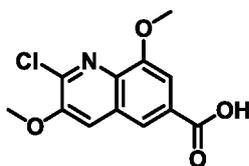
15 Промежуточное соединение 43, стадия с



Во флакон емкостью 20 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) ($Pd(PPh_3)_4$; 4,59 мг; 3,97 мкмоль), соединение со стадии b (40 мг; 0,159 ммоль), карбонат калия (65,9 мг; 0,477 ммоль) и метилбороновую кислоту (47,6 мг; 0,795 ммоль). Флакон продували N_2 в течение 10 минут. Добавляли 1,4-диоксан (1,060 мл) и реакционную смесь нагревали до $100^\circ C$ в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили водой. Проводили экстракцию EtOAc и смесью DCM/MeOH, применяя картридж для фазового разделения, и органические экстракты концентрировали.

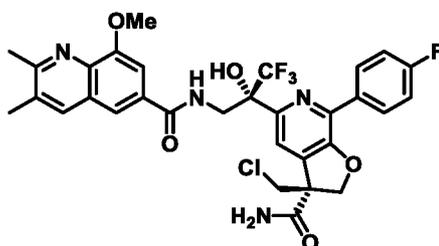
25 Остаток очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель, градиент 0-80% EtOAc в гексанах), получая желаемое соединение (36 мг; 98%). ESI-MS m/z : 232,10 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 43, стадия d



Во флакон емкостью 20 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли соединение со стадии с (36 мг; 0,156 ммоль) и это вещество растворяли в смеси THF:MeOH:вода (1:1:1; 0,2 M). Добавляли гидроксида лития гидрат (32,7 мг; 0,778 ммоль), реакцию смесь нагревали до 45°C и за ходом реакции
5 следили с использованием LCMS. Содержимое флакона охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 4, используя 2 M раствор HCl. Никакого осадка не образовывалось, органические фазы концентрировали в вакууме. Твердое вещество выпадало в осадок. Охлаждали до 0°C, что приводило к дальнейшему выпадению осадка. Твердое вещество собирали с применением вакуумной
10 фильтрации и сушили в высоком вакууме, получая желаемый продукт (pdt) в виде белого твердого вещества (18 мг; 53%). ESI-MS m/z : 217,82 [M+H]⁺.

Пример 233



(S)-7-(4-Фторфенил)-3-(гидроксиметил)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-(8-
15 метокси-2,3-диметилхинолин-6-карбоксамидо)пропан-2-ил)-2,3-дигидрофууро[2,3-
с]пиридин-3-карбоксамид, соль гидрохлорида (20 мг; 0,032 ммоль) растворяли в DCM (1 мл) и добавляли DAST (1 экв.; 4,2 мкл; 0,032 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH, и раствор концентрировали и очищали
20 посредством HPLC, получая (S)-3-(хлорметил)-7-(4-фторфенил)-5-((S)-1,1,1-
трифтор-2-гидрокси-3-(8-метокси-2,3-диметилхинолин-6-карбоксамидо)пропан-2-
ил)-2,3-дигидрофууро[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид (3,68 мг; 5,69 мкмоль; выход 17,88%). ESI-MS m/z : 647,074 [M+H]⁺.

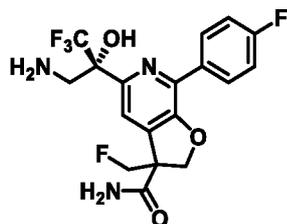
Промежуточное соединение 44



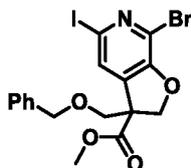
25

Вышеупомянутое соединение получали аналогично последовательности для промежуточного соединения 36, в виде смеси диастереомеров, получая желаемый аминспирт (320 мг). ESI-MS m/z : 426,04 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 45



Промежуточное соединение 45, стадия а



- 5 В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли метил-7-бром-5-иод-2,3-дигидрофуоро[2,3-с]пиридин-3-карбоксилат (586 мг; 1,526 ммоль), тетрагидрофуран (85 мл) и ((хлорметокси)метил)бензол (6,94 мл; 50,6 ммоль). Смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли диизопропиламид лития (2 М раствор в смеси тетрагидрофуран/гептан/этилбензол; 9,27 мл; 18,54 ммоль) в течение 15 мин.
- 10 Смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 1 ч и затем нагревали до 23°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (50 мл). Проводили разделение слоев и водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл), объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали автоматизированной
- 15 колоночной хроматографией (силикагель, градиент 0-10% EtOAc в гексанах), получая указанное в заголовке соединение (4,69 г; 55%). ESI-MS m/z : 503,55/505,47 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

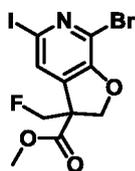
Промежуточное соединение 45, стадия b



- 20 В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение со стадии а (4,69 г; 9,30 ммоль) и хлороформ (47 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли метансульфоновую кислоту. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры с перемешиванием в течение 2 ч и за ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Водный
- 25 слой экстрагировали, объединенные органические экстракты промывали раствором NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали.

Вещество очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель, градиент 0-20% EtOAc в гексанах), получая указанное в заголовке соединение (2,25 г; 58%). ESI-MS m/z : 413,46/415,42 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 45, стадия с



5

В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли соединение со стадии b (2,12 г; 5,12 ммоль), затем дихлорметан (21 мл), далее 2,6-лутидин (890 мкл; 7,68 ммоль). Смесь охлаждали до -78°C , затем по каплям в течение 10 мин добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (1 М раствор в дихлорметане; 5,63 мл; 5,63 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 30 мин и за ходом реакции следили с использованием LCMS. Смесь нагревали до 0°C и затем разбавляли водой и дихлорметаном. Проводили разделение слоев и водный слой промывали дихлорметаном (3 x 25 мл), объединенные органические слои промывали раствором NaHCO_3 (насыщ. водн.) (2 x 10 мл), затем концентрировали. Полученное масло растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и охлаждали до 0°C . К этой смеси добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М раствор в тетрагидрофуране; 5,37 мл; 5,37 ммоль) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 19 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл), объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Вещество очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель, градиент 0-10% EtOAc в гексанах), получая указанное в заголовке соединение (2,00 г; 94%). ESI-MS m/z : 415,47/417,40 $[M+H]^+$.

10

15

20

Промежуточное соединение 45, стадия d



25

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую соединение со стадии с (2,00 г; 4,81 ммоль), добавляли аммиак (7 М раствор в MeOH; 20,6 мл; 144 ммоль). Смесь нагревали до 45°C в течение 1,5 ч и за ходом реакции следили с использованием LCMS. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и желтые твердые вещества далее использовали на следующей

30

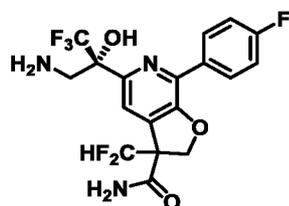
стадии без дополнительной очистки (1,93 г; выход более 99%). ESI-MS m/z : 400,46/402,41 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 45

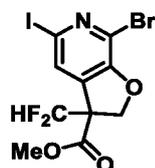


- 5 Упомянутое выше соединение получали аналогично последовательности для промежуточного соединения 36 в виде смеси диастереомеров, получая желаемый аминспирт (1,056 г; 85%). ESI-MS m/z : 417,97 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 46

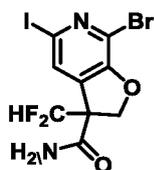


- 10 Промежуточное соединение 46, стадия а



- В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную стержнем для перемешивания, добавляли метил-7-бром-5-иод-2,3-дигидрофуру[2,3-с]пиридин-3-карбоксилат (2,044 г; 5,32 ммоль) и это вещество растворяли в THF (21,29 мл).
- 15 Содержимое колбы охлаждали до -78°C и добавляли (бромдифторметил)триметилсилан (1,656 мл; 10,65 ммоль), затем по каплям добавляли диизопропиламид лития (2,93 мл; 5,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1,5 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили насыщ. Раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали EtOAc и органические экстракты сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель, градиент 0-30% EtOAc в гексанах, колонка большого объема), получая желаемый продукт (295,6 мг; 13%). ESI-MS m/z : 433,87/435,86 $[M+H]^+$.
- 20

Промежуточное соединение 46, стадия b



5 Во флакон емкостью 40 мл, содержащий соединение со стадии a (393,9 мг; 0,908 ммоль), помещали стержень для перемешивания и добавляли аммиак (3890 мкл; 27,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C и за ходом реакции следили с использованием LCMS (завершение через 1,5 ч). Стержень для перемешивания извлекали и реакционную смесь концентрировали. Вещество растирали с DCM, получая желаемый продукт в виде светло-коричневого твердого вещества (360 мг; 96%). ESI-MS *m/z*: 418,87/420,87 [M+H]⁺.

10 Промежуточное соединение 46



Следующее соединение получали аналогично промежуточному соединению 36, получая желаемый аминспирт в виде смеси диастереомеров (105 мг; 92%). ESI-MS *m/z*: 436,11 [M+H]⁺.

15 Приведенная далее **Таблица 2** содержит соединения из примеров, которые получали способом, аналогичным описанному для **стадии с примера 1** (PyBOP или HATU). Партнеры сочетания с аминами получали в виде смеси диастереомеров в соответствии с получением промежуточных соединений 44-46 или с применением аналогичных методик. Большинство соединений очищали
20 препаративной HPLC (Gilson). В случае, когда приводится изображение в виде отдельного диастереомера, диастереомеры были разделены препаративной HPLC (Gilson). Партнеры сочетания с арил-содержащими кислотами получали в соответствии с получением промежуточных соединений 1-46 или с применением аналогичных методик с небольшими модификациями, а также получали в
25 соответствии с методиками, найденными в патентной заявке США под № 16/930622.

Таблица 2

Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
234		638,21	235		625,21
236		628,22	237		599,30
238		647,36	239		667,37
240		608,13	241		604,31
242		648,21	243		638,21
244		625,19	245		628,22

246		599,29	247		647,36
248		667,37	249		608,12
250		604,30	251		648,21
252		657,19	253		650,18
254		621,16	255		660,15
256		669,13	257		689,14
258		630,10	259		650,13

260		669,92	261		625,85
262		619,97	263		619,97
264		679,07	265		679,07
266		650,01	267		650,01
268		611,06	269		611,06
270		637,06	271		637,06
272		640,15	273		640,15

274		659,11	275		659,11
276		616,02	277		616,02
278		660,08	279		660,08
280		640,08	281		640,08
282		602,82	283		603,11
284		650,96	285		651,35
286		670,94	287		670,94

288		641,82	289		611,89
290		612,04	291		632,15
292		632,10	293		651,98
294		651,93	295		631,91
296		629,03	297		629,13
298		607,86	299		607,91

Приведенная далее **Таблица 3** содержит соединения из примеров, которые получали способом, аналогичным описанному для **стадии с примера 1** (РуВОР или НАТУ). Большинство соединений очищали с использованием препаративной HPLC (Gilson), а некоторые очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель). Партнеры сочетания с арил-содержащими кислотами получали согласно получению промежуточных соединений 1-43 или согласно аналогичным методикам с небольшими модификациями, а также

получали в соответствии с методиками, найденными в патентной заявке США под № 16/930622.

Таблица 3

Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
300		658,34	301		648,35
302		586,24	303		596,20
304		601,94	305		627,83
306		643,81	307		609,83
308		611,84	309		600,89
310		684,95	311		667,91
312		586,14	313		566,03

314		669,14	315		671,15
316		561,2	317		605,30
318		560,10	319		605,03
320		586,20	321		640,20
322		628,40	323		628,40
324		662,40	325		619,15
326		599,22	327		635,17

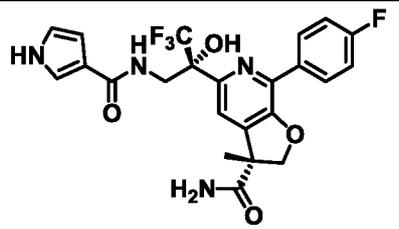
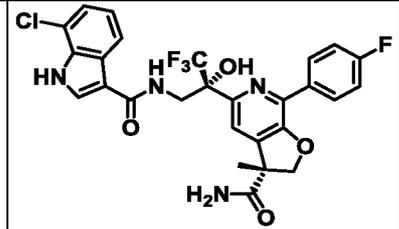
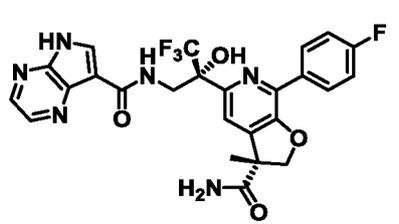
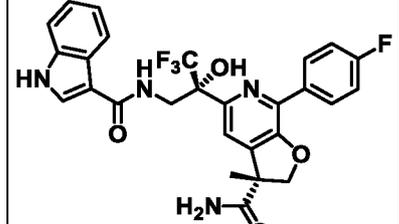
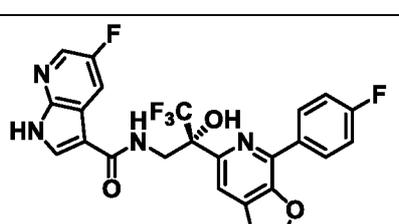
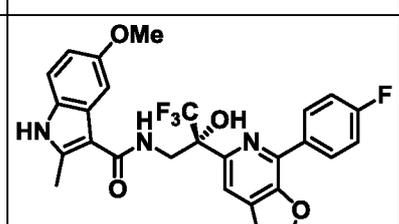
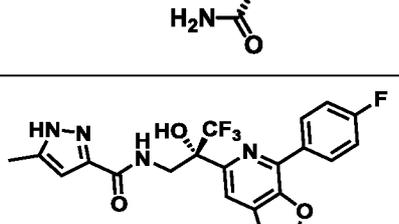
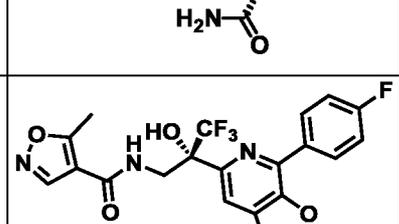
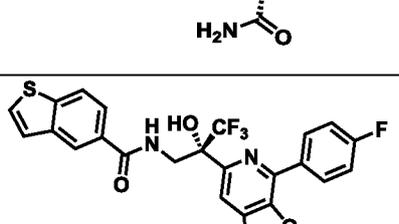
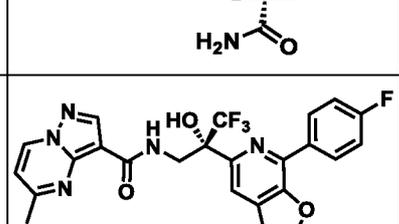
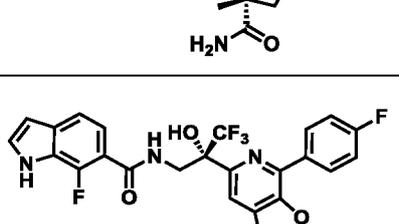
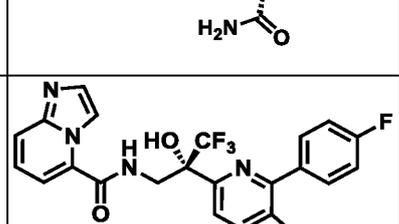
328		681,02	329		644,35
330		644,34	331		612,26
332		556,23			

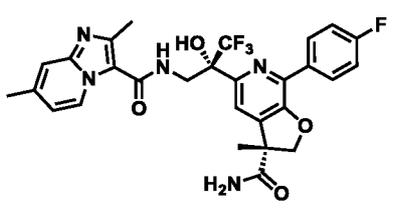
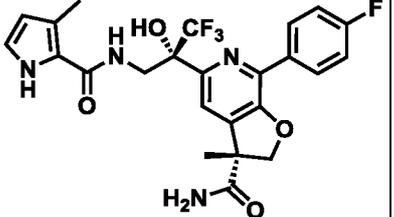
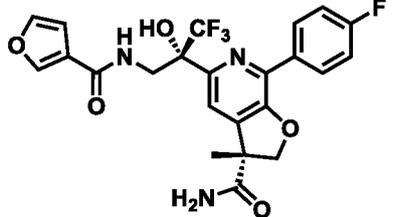
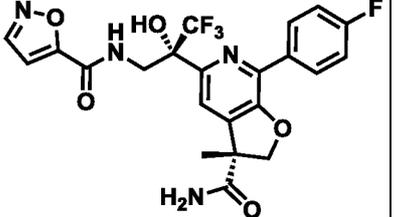
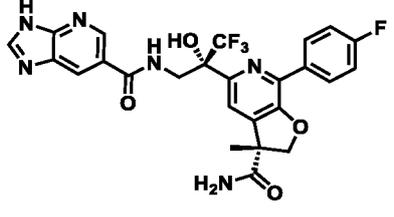
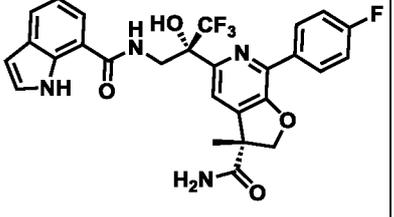
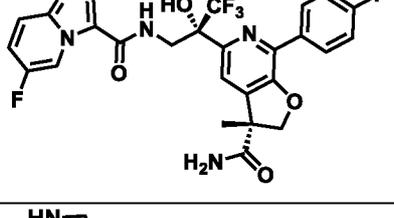
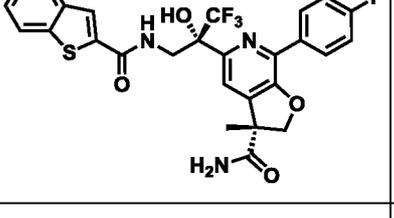
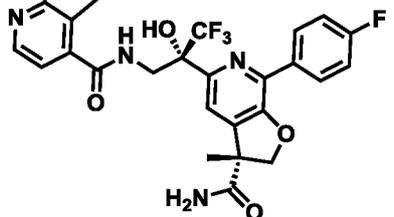
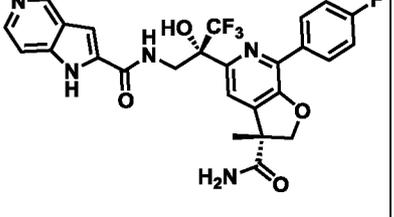
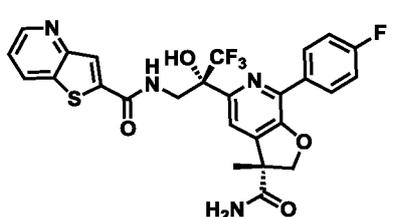
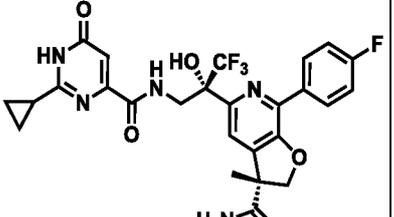
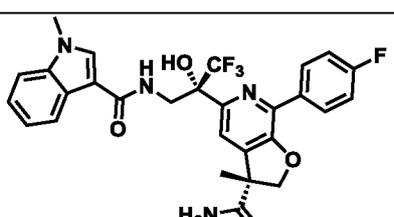
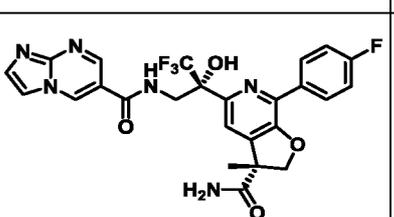
Приведенная далее **Таблица 4** содержит соединения из примеров, которые получали способом, аналогичным описанному для **стадии с примера 1** (РуВОР или НАТУ). Большинство соединений очищали с использованием препаративной HPLC (Gilson), а некоторые очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель). Партнеры сочетания с арил-содержащими кислотами имелись в продаже.

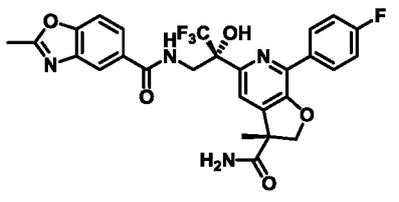
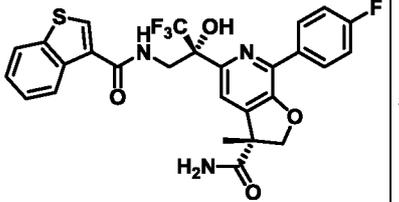
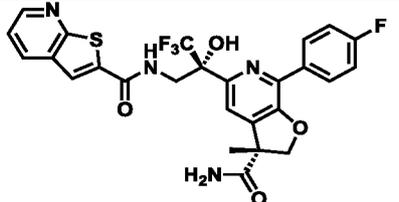
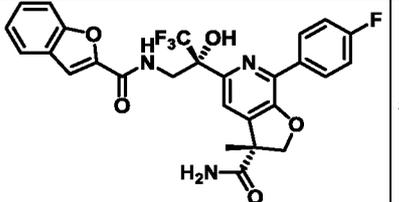
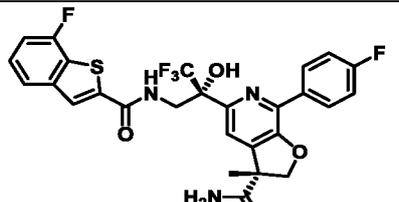
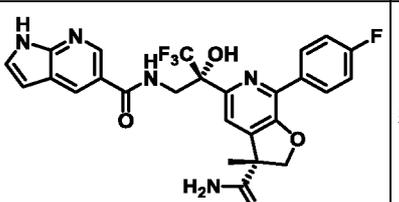
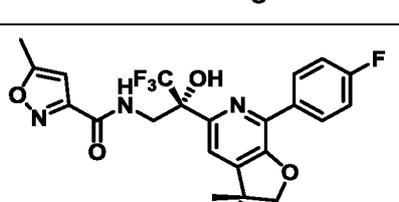
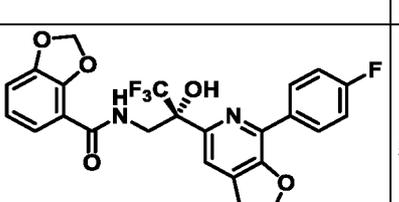
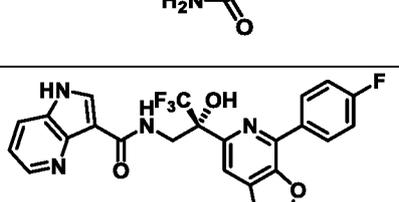
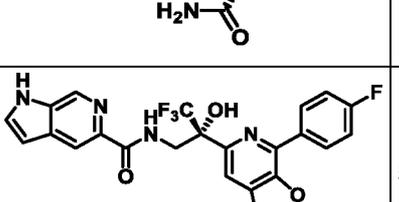
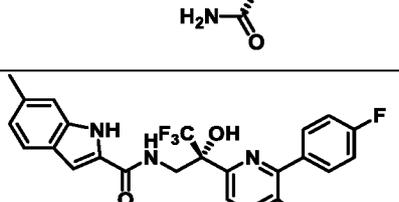
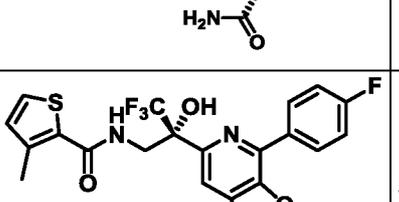
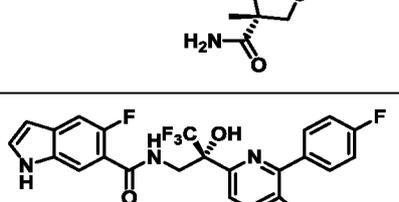
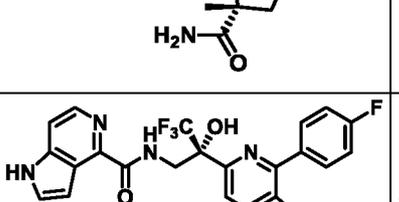
Таблица 4

Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
333		578,00	334		519,0
335		562,00	336		335

337		509,05	338		337
339		600,57	340		594,05
341		592,90	342		535,05
343		543,85	344		519,00
345		576,85	346		559,80
347		611,85	348		560,85

349		492,85	350		576,80
351		544,90	352		540,90
353		561,90	354		586,90
355		507,15	356		508,14
357		559,1	358		558,16
359		561,05	360		544,10

361		572,15	362		507,05
363		494,00	364		495,00
365		545,10	366		543,10
367		562,10	368		560,05
369		544,05	370		544,05
371		561,05	372		562,10
373		557,10	374		545,05

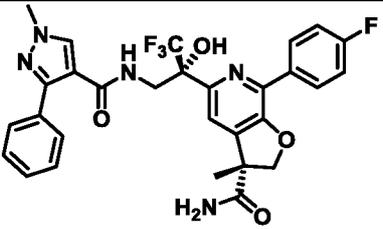
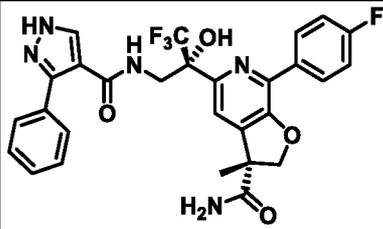
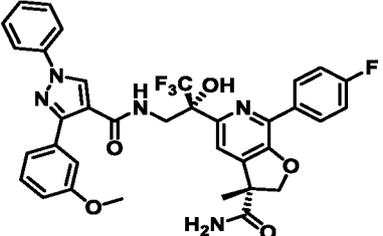
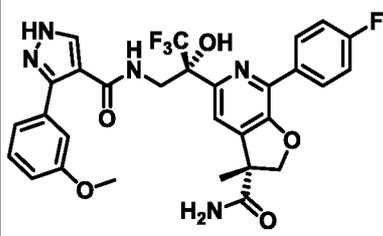
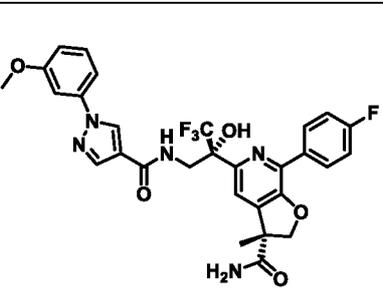
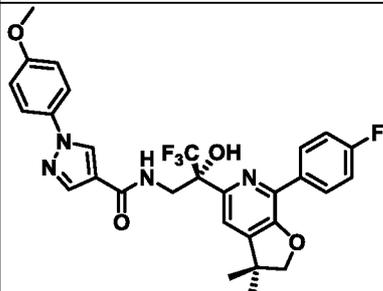
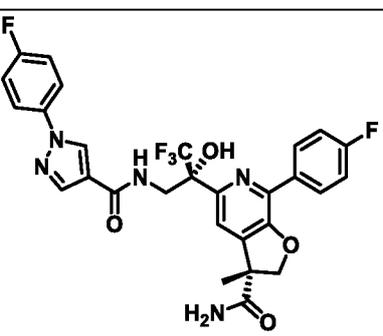
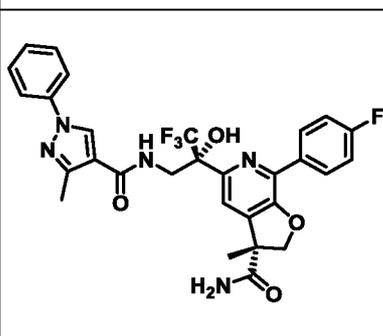
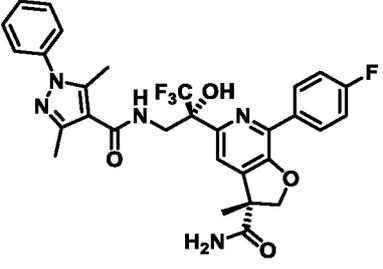
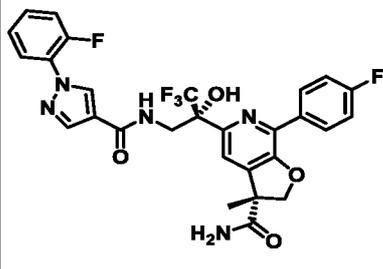
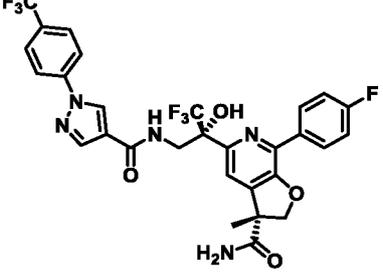
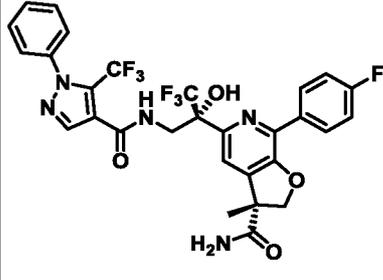
375		559,16	376		560,10
377		561,05	378		544,05
379		577,05	380		544,05
381		509,05	382		548,05
383		544,01	384		544,05
385		557,10	386		524,05
387		561,15	388		544,05

389		510,95	390		520,05
391		493,00	392		544,10
393		545,10	394		591,05
395		574,10	396		510,10
397		561,10	398		557,20
399		554,20	400		560,10
401		556,20	402		543,20

403		544,10	404		493,10
405		561,10	406		505,10
407		506,20	408		554,10
409		544,10	410		519,20
411		507,20	412		552,10
413		543,20	414		577,10
415		542,20	416		520,05

417		545,05	418		544,05
419		594,00	420		544,05
421		505,05	422		561,05
423		548,05	424		558,15
425		507,05	426		494,05
427		552,05	428		535,05
429		544,10	430		574,10

431		525,05	432		569,10
433		545,10	434		578,00
435		574,00	436		545,00
437		553,10	438		561,05
439		545,05	440		614,20
441		578,18	442		552,17
443		646,38	444		570,29

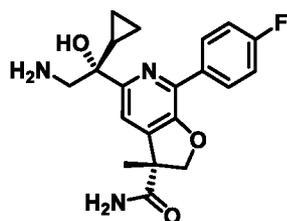
445		584,01	446		569,96
447		675,98	448		600,32
449		600,31	450		600,18
451		588,16	452		584,19
453		598,20	454		587,89
455		637,85	456		637,92

457		637,85	458		584,19
459		535,05	460		558,10
461		534,20	462		565,17
463		628,33	464		628,34
465		592,02	466		544,20
467		558,08	468		558,10
469		558,10	470		577,92

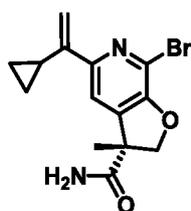
471		574,03	472		561,90
473		522,20	474		508,17
475		601,17	476		539,15
477		551,16	478		587,15
479		601,92	480		617,90
481		548,08	482		587,14

483		601,15	484		605,12
485		619,14	486		556,49
487		592,02	488		544,20
489		545,37	490		576,34

Промежуточное соединение 47



Промежуточное соединение 47, стадия а



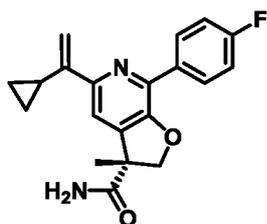
5

Смесь (R)-7-бром-5-иод-3-метил-2,3-дигидрофуру[2,3-с]пиридин-3-карбоксиамида (3,5 г; 9,14 ммоль), циклопропилвинилбороновой кислоты пинаколового сложного эфира (2,13 г; 10,96 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,34 г;

1,83 ммоль), K_2CO_3 (3,16 г; 22,84 ммоль) в диоксане (18 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали в течение 2 часов при $90^\circ C$ в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EA. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

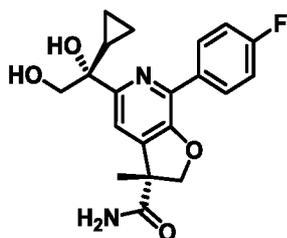
- 5 Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюировали 50%-ным этилацетатом в гексанах), получая желаемый продукт (2,2 г; 74%) в виде коричневого масла. ESI-MS m/z : 322,90 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 47, стадия b



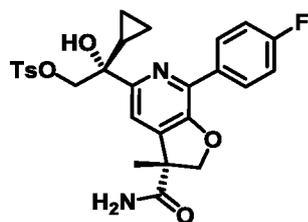
- 10 Смесь соединения со стадии a (1,5 г; 4,64 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (0,97 г; 6,96 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,33 г; 0,46 ммоль) и Na_2CO_3 (1,23 г; 11,60 ммоль) в THF (10 мл) и H_2O (2,5 мл) перемешивали в течение 1 ч при $70^\circ C$ в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием TLC. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EA. Фильтрат концентрировали
- 15 при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюировали 33%-ным этилацетатом в гексанах), получая желаемый продукт (1,2 г; 76%) в виде желтого масла. ESI-MS m/z : 339,05 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 47, стадия c



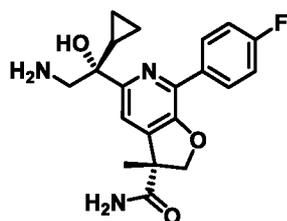
- 20 Раствор соединения со стадии b (1,2 г; 3,54 ммоль) в *tert*-BuOH (40 мл) и H_2O (40 мл) охлаждали до $0^\circ C$. Добавляли метансульфонамид (0,34 г; 3,54 ммоль) и AD-mix- β (8,29 г; 10,64 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и за ходом реакции следили с использованием LCMS. Полученную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом.
- 25 Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (MeCN в воде, с 0,1% FA), получая желаемый продукт (1,1 г; 83%) в виде беловатого твердого вещества. ESI-MS m/z : 373,25 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 47, стадия d



Раствор соединения со стадии с (1,7 г; 4,56 ммоль) в DCM (70 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли TsCl (1,31 г; 6,84 ммоль), TEA (1,39 г; 13,69 ммоль) и DMAP (0,22 г; 1,82 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Смесь подкисляли до pH 4, используя HCl (2 М водн. раствор). Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюировали 66%-ным этилацетатом в гексанах), получая желаемый продукт (1,6 г; 66%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 527,30 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 47, стадия e

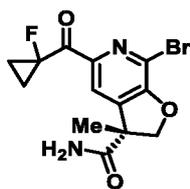


В круглодонную колбу емкостью 250 мл, содержащую соединение со стадии d (1,6 г; 3,04 ммоль), добавляли NH₃ (68 мл; 156 экв.; 7 н. Раствор в MeOH) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре и за ходом реакции следили с использованием LCMS. Растворитель удаляли и неочищенную смесь растворяли в EtOAc. Органические экстракты 3 раза промывали насыщ. Раствором бикарбоната натрия и органические экстракты концентрировали. Неочищенное вещество растирали с DCM, получая желаемый продукт (590,9 мг; 52%) в виде беловатого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 372,15 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 48

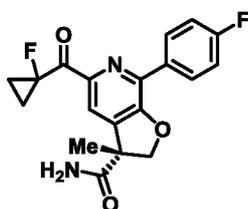


Промежуточное соединение 48, стадия а



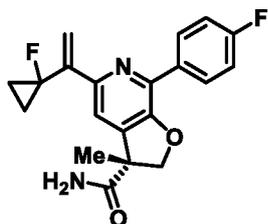
Соединение со стадии b получения промежуточного соединения 36 (6,5 г; 17 ммоль) и 1-фтор-N-метокси-N-метилциклопропан-1-карбоксамид (3 г; 20,39 ммоль) растворяли во флаконе в THF (121 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли хлорид изопропилмагния (16,99 мл; 34,0 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C. После перемешивания в течение 3 часов добавляли воду при 0°C и реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ. Водный слой промывали EtOAc, объединенный органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем с элюированием градиентом 0-50% EtOAc/гексаны, получая указанное в заголовке соединение (2,8 г; 48%) в виде пенообразного белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 343,17 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 48, стадия b



Соединение со стадии а (1,4 г; 4,08 ммоль), (4-фторфенил)бороновую кислоту (0,685 г; 4,90 ммоль), PdCl₂(dppf).DCM (0,200 г; 0,245 ммоль) и K₂CO₃ (1,692 г; 12,24 ммоль) растворяли во флаконе в 1,4-диоксане (16,32 мл) и воде (4,08 мл). Реакционную смесь барботировали N₂ и флакон герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 4 часа реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли воду. Водный слой промывали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой и рассолом, после чего сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем с элюированием градиентом 0-70% EtOAc/гексаны, получая указанное в заголовке соединение (1,12 г; 77%). ESI-MS *m/z*: 359,06 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 48, стадия с



Во флакон загружали бромид метилтрифенилфосфония (3,00 г; 8,41 ммоль) и THF (18,7 мл), затем охлаждали до 0°C в ледяной бане. Медленно добавляли *tert*-бутилат калия (0,906 г; 8,07 ммоль) в виде раствора в THF (2 мл) и полученную желтую суспензию перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Добавляли соединение со стадии b (1,205 г; 3,36 ммоль) в виде раствора в THF (15 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 2 часов, после чего оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 2 часов. Реакцию гасили, добавляя MeOH (5 мл), затем воду (20 мл). Раствор разбавляли EtOAc и слои разделяли. Водный слой промывали EtOAc и объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем с элюированием градиентом 0-80% EtOAc/гексаны, получая указанное в заголовке соединение (741 мг; 61,8%). ESI-MS *m/z*: 357,39 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 48, стадия d



Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 36 на стадии e. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем с элюированием градиентом 0-80% EtOAc/Hex, получая указанное в заголовке соединение (480 мг; 59%). ESI-MS *m/z*: 391,33 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 48, стадия e



Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 36 на стадии f. После обработки водой указанное в заголовке

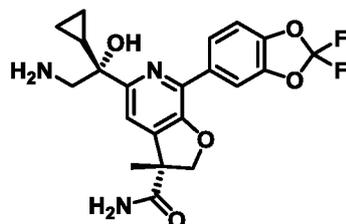
соединение (585 мг; 87%) дальше использовали без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 545,38 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 48, стадия f



- 5 Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 36 на стадии g. После обработки водой указанное в заголовке соединение (381 мг; 91%) дальше использовали без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 390,35 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 49



10

Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47, получая желаемый аминспирт (473 мг; 64%). ESI-MS m/z : 434,40 $[M+H]^+$.

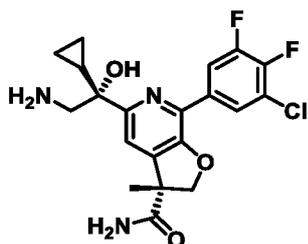
Промежуточное соединение 50



15

Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 36, получая желаемый аминспирт (493 мг; 92%). ESI-MS m/z : 452,25 $[M+H]^+$.

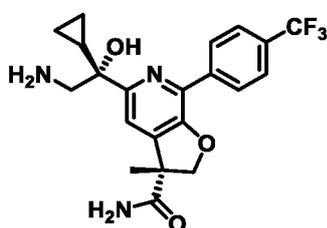
Промежуточное соединение 51



Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47, получая желаемый аминоспирт (246 мг; 83%). ESI-MS m/z : 424,31 [M+H]⁺.

5

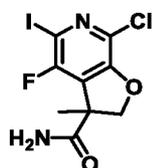
Промежуточное соединение 52



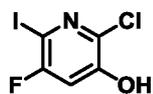
Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47, получая желаемый аминоспирт (147 мг; 95%). ESI-MS m/z : 422,36 [M+H]⁺.

10

Промежуточное соединение 53



Промежуточное соединение 53, стадия а

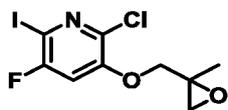


15

В круглодонную колбу емкостью 500 мл добавляли 2-хлор-5-фторпиридин-3-ол (10 г; 68 ммоль), K₂CO₃ (19 г; 136 ммоль), I₂ (19 г; 75 ммоль) и H₂O (200 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота и за ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакцию гасили, добавляя насыщ. (водн.) раствор гипосульфита натрия при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюировали 9%-ным этилацетатом в гексанах), получая желаемое соединение (16,7 г; 90%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 273,90 [M+H]⁺.

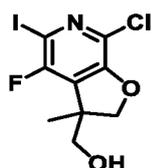
20

Промежуточное соединение 53, стадия b



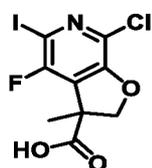
Во флакон емкостью 250 мл добавляли соединение со стадии a (12,4 г; 45 ммоль), (2-метилоксиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат, K_2CO_3 (13 г; 91 ммоль), KI (9 г; 54 ммоль) и DMF (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакцию гасили водой и водный слой экстрагировали EtOAc. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией, получая желаемое соединение (9,6 г; 63%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 343,80 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 53, стадия c



В 3-горлую круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли соединение со стадии b (1,5 г; 4 ммоль), THF (15 мл) и LDA (2,4 мл; 5 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием TLC. Реакцию гасили, добавляя насыщ. (водн.) раствор NH_4Cl при 0°C. Водный слой экстрагировали EtOAc. Остаток очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией, получая желаемое соединение (430 мг; 29%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 343,80 $[M+H]^+$.

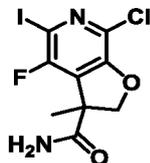
Промежуточное соединение 53, стадия d



В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение со стадии c (400 мг; 1 ммоль), ацетон (10 мл) и реагент Джонса (1 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Водный слой экстрагировали EtOAc и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт

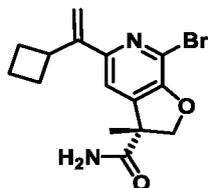
использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 357,85 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 53, стадия e



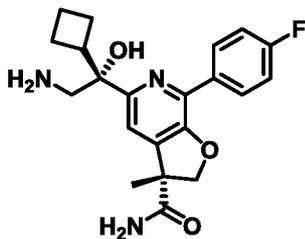
- 5 В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли неочищенное соединение со стадии d, CDI (726 мг; 4 ммоль) и THF (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем полученную смесь добавляли по каплям к $NH_3 \cdot H_2O$ (50 мл) и перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции следили с использованием TLC.
- 10 Водный слой экстрагировали EtOAc и остаток очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией, получая желаемое соединение (218,8 мг; 69%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 356,90 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 54



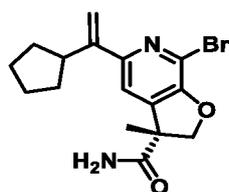
- 15 Следующее соединение получали аналогично последовательности для промежуточного соединения 48 на стадиях a и b. ESI-MS m/z : 336,95 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 55



- 20 Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 36. После обработки водой указанное в заголовке соединение (45 мг; 63%) выделяли в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 386,40 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 56



Следующее соединение получали аналогично последовательности для промежуточного соединения 48 на стадиях а и b. ESI-MS m/z : 351,05 $[M+H]^+$.

5 Промежуточное соединение 57



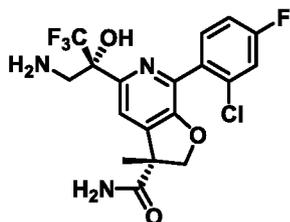
Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 36 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты. Неочищенное вещество очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель, 10%-ный MeOH в DCM), получая желаемый продукт (1,80 г; 57%) в виде беловатого твердого вещества. ESI-MS m/z : 462,05 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 58



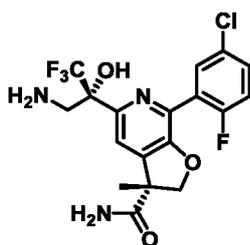
Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 36 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты. Неочищенное вещество очищали препаративной TLC (силикагель, 10%-ный MeOH в DCM с NH_3), получая желаемый продукт (508 мг; 74%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 468,05 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 59



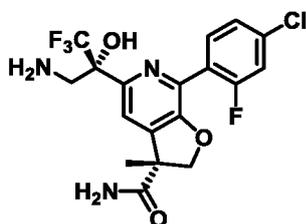
Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 36 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты. Неочищенное вещество очищали препаративной TLC (силикагель, 6%-ный MeOH в DCM с NH₃), получая желаемый продукт (450 мг; 72%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 434,10 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 60



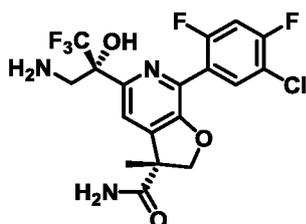
Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 36 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты. Неочищенное вещество очищали препаративной TLC (силикагель, 6%-ный MeOH в DCM с NH₃), получая желаемый продукт (468,9 мг; 92%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 433,95 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 61



Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 36 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты. Неочищенное вещество очищали препаративной TLC (силикагель, 6%-ный MeOH в DCM с NH₃), получая желаемый продукт в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 434,10 [M+H]⁺.

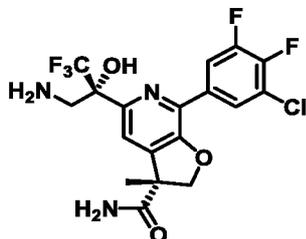
Промежуточное соединение 62



Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 36 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты. Неочищенное вещество очищали препаративной TLC (силикагель, 6%-ный MeOH в

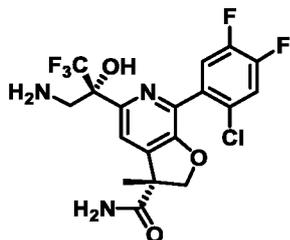
DCM с NH₃), получая желаемый продукт в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 452,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 63



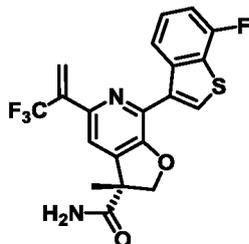
5 Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 36 с использованием соответствующего пинаколового сложного эфира арилбороновой кислоты. Пинаколовый сложный эфир арилбороновой кислоты получали из соответствующего бромида с применением Pd-катализируемой реакции борилирования. Неочищенное вещество очищали препаративной TLC
10 (силикагель, 6%-ный MeOH в DCM с NH₃), получая желаемый продукт (355 мг; 67%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 452,10 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 64



15 Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 36 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты. Неочищенное вещество очищали препаративной TLC (силикагель, 6%-ный MeOH в DCM с NH₃), получая желаемый продукт (570,3 мг; 87%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 452,10 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 65

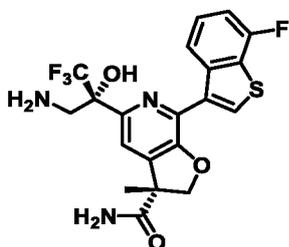


20

В герметично закрываемую пробирку емкостью 40 мл добавляли 3-бром-7-фтор-1-бензотиофен (1,29 г; 5,60 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,42 г; 5,59 ммоль), KOAc (1,65 г; 16,81 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (365 мг; 0,45 ммоль) и

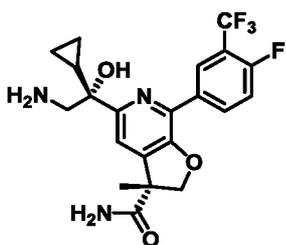
диоксан (18 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 110°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли (R)-7-бром-3-метил-5-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-2,3-дигидрофуоро[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид (787 мг; 2,24 ммоль), K₂CO₃ (0,93 г; 6,72 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (365 мг; 0,45 ммоль) и H₂O (2 мл) и перемешивали в течение еще 2 ч при 80°C. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EA. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (460 мг; 48%) в виде коричневого масла. ESI-MS *m/z*: 422,95 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 66



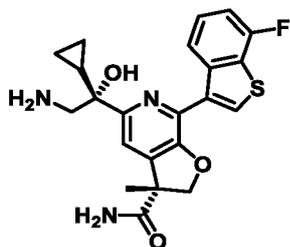
Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 36 с использованием промежуточного соединения 65. Неочищенное вещество очищали препаративной TLC (силикагель, 8%-ный MeOH в DCM с NH₃), получая желаемый продукт (251,3 мг; 73%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 466,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 67



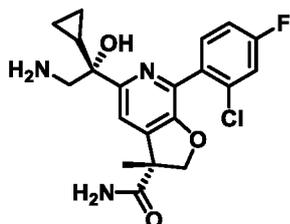
Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты. Неочищенное вещество очищали препаративной TLC (силикагель, 10%-ный MeOH в DCM с NH₃), получая желаемый продукт (291,1 мг; 61%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 440,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 68



Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47 и промежуточному соединению 65 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты. Неочищенное вещество очищали препаративной TLC (силикагель, 6%-ный MeOH в DCM с NH₃), получая желаемый продукт (114,2 мг; 49%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 428,05 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 69

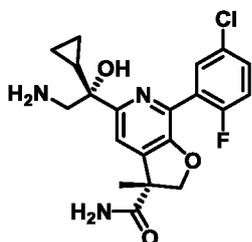


10

Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты. Неочищенное вещество очищали препаративной TLC (силикагель, MeOH в DCM с NH₃), получая желаемый продукт (220 мг; 64%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 406,10 [M+H]⁺.

15

Промежуточное соединение 70



20

Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты. Неочищенное вещество очищали препаративной TLC (силикагель, MeOH в DCM с NH₃), получая желаемый продукт (267,8 мг; 64%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 406,10 [M+H]⁺.

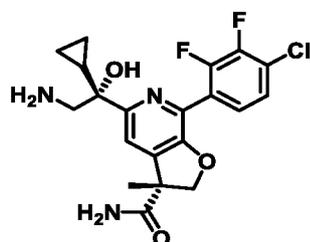
Промежуточное соединение 71



Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты.

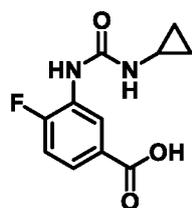
- 5 Неочищенное вещество очищали препаративной TLC (силикагель, MeOH в DCM с NH₃), получая желаемый продукт (262,1 мг; 53%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 406,15 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 72



- 10 Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты. Неочищенное вещество очищали препаративной TLC (силикагель, 6%-ный MeOH в DCM с NH₃), получая желаемый продукт (250 мг; 68%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 424,00 [M+H]⁺.

- 15 Промежуточное соединение 73, стадии а и b

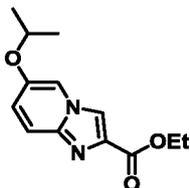


- 20 Во флакон добавляли метил-3-амино-4-фторбензоат (50 мг; 0,296 ммоль), изоцианатоциклопропан (24,56 мг; 0,296 ммоль) и EtOH (2 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 20 ч. После удаления растворителя остаток очищали автоматизированной колоночной хроматографией (колонка с 4 г силикагеля; элюирование градиентом 0-50% EtOAc/гексаны), получая желаемый продукт (30 мг; 40,2%) в виде бледно-желтой пены. ESI-MS *m/z*: 253,10 [M+H]⁺.

Во флакон с растворителями THF/H₂O (2 мл; 9:1) добавляли соединение со стадии а (90 мг; 0,357 ммоль) и 2 н. Раствор NaOH (1 мл). После перемешивания

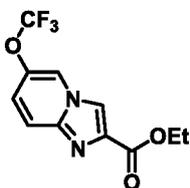
при кт в течение ночи смесь нейтрализовали до pH примерно 3 путем добавления 1 н. раствора HCl. Твердое вещество выпадало в осадок. После фильтрования и сушки в сушильном шкафу получали желаемый продукт (85 мг; 100%). ESI-MS m/z : 239,20 [M+H]⁺.

5 Промежуточное соединение 74



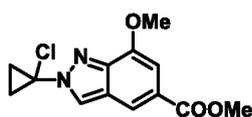
Во флакон для микроволнового реактора (MW) емкостью 2 мл загружали этил-6-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилат (60 мг; 0,291 ммоль), 2-бромпропан (165 мкл, 1,164 ммоль) и DMF (0,582 мл). После этого добавляли карбонат цезия (284 мг; 0,873 ммоль). Реакционный флакон закрывали крышкой и нагревали при 140°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой промывали рассолом, сушили, концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 249,12 [M+H]⁺.

15 Промежуточное соединение 75



Этил-3-бром-2-оксопропаноат (68,5 мкл; 0,546 ммоль) и 5-(трифторметокси)пиридин-2-амин (81 мг; 0,455 ммоль) растворяли в DME (1,137 мл) и MeOH (1,137 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (78 мг; 62,6%). ESI-MS m/z : 275,057 [M+H]⁺.

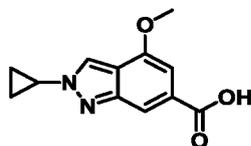
Промежуточное соединение 76



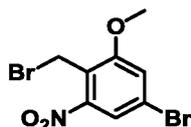
Метил-2-(1-гидроксициклопропил)-7-метокси-2H-индазол-5-карбоксилат (55 мг; 0,210 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,049 мл) при 0°C. Добавляли тионилхлорид (61,2 мкл; 0,839 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь незамедлительно очищали флэш-

хроматографией, получая желаемый продукт (34 мг; 57,8%). ESI-MS m/z : 281,061 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 77

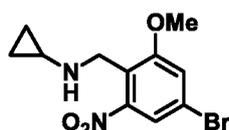


5 Промежуточное соединение 77, стадия а



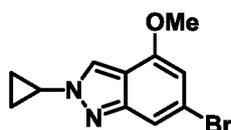
В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли 5-бром-1-метокси-2-метил-3-нитробензол (1 г; 4 ммоль), N-бромсукцинимид (NBS; 0,8 г; 4,5 ммоль), азобисизобутиронитрил (AIBN; 0,13 г; 0,8 ммоль) и CCl_4 (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота и за ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакцию гасили, добавляя воду, и полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 325,90 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 77, стадия b



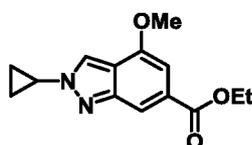
В круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали соединение со стадии а (1,33 г; 4 ммоль), аминоклопропан (2,34 г; 41 ммоль), K_2CO_3 (1,13 г; 8 ммоль) и DMF (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Водный слой экстрагировали EtOAc. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюировали 16%-ным этилацетатом в гексанах), получая желаемое соединение (1,07 г; 87%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 301,00 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 77, стадия с



В 3-горлую круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение со стадии b (500 мг; 1,7 ммоль) и THF (6 мл) при 0°C. В течение 2 мин добавляли NaOH (664 мг; 17 ммоль) в H₂O (6 мл) и затем в продолжение 3 ч добавляли цинк (326 мг; 5 ммоль) в виде 6 порций и перемешивали в течение еще 1 ч. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Смесь подкисляли до pH 3, используя раствор HCl (водн.). Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении, промывали гексаном и получали желаемое соединение (310 мг; 70%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 267,00 [M+H]⁺.

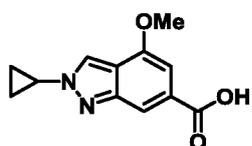
10 Промежуточное соединение 77, стадия d



В реактор емкостью 30 мл для работы под давлением добавляли соединение со стадии c (240 мг; 0,9 ммоль), dppp (222 мг; 0,5 ммоль), Pd(AcO)₂ (60 мг; 0,3 ммоль), DMF (4 мл), EtOH (4 мл) и TEA (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере CO при 15 ат. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EA. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией на колонке с силикагелем (MeCN/H₂O), получая желаемое соединение (210 мг; 90%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 261,10 [M+H]⁺.

20

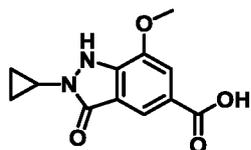
Промежуточное соединение 77, стадия e



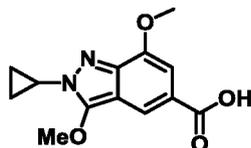
В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли соединение со стадии d (470 мг; 1,8 ммоль), гидроксид лития (216 мг; 9 ммоль), метанол (10 мл) и H₂O (3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Смесь подкисляли до pH 6, используя HCl (водн. раствор). Полученную смесь промывали водой и упаривали, получая желаемое соединение (317,8 мг; 76%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 233,10 [M+H]⁺.

30

Промежуточное соединение 78

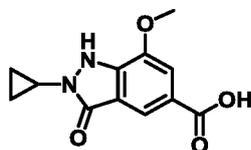


Промежуточное соединение 78, стадия а



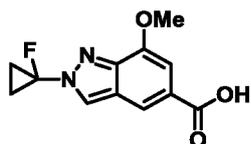
- 5 В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли метил-3-[(циклопропиламино)метил]-5-метокси-4-нитробензоат (3 г; 11 ммоль), KOH (6 г; 107 ммоль), MeOH (20 мл) и H₂O (2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 72 ч при 80°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием TLC. Смесь подкисляли до pH 6, используя HCl
- 10 (водн. раствор). Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией на колонке с силикагелем (MeCN/H₂O), получая желаемое соединение (580 мг; 21%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 263,10 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 78, стадия b



- 15 Во флакон емкостью 40 мл добавляли соединение со стадии а (1,28 г; 5 ммоль) и AcOH (6 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 суток при 120°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией на
- 20 колонке с силикагелем (MeCN/H₂O), получая желаемое соединение (0,96 г; 79%) в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 249,05 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 79

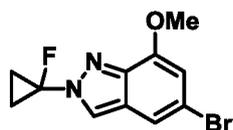


Промежуточное соединение 79, стадия а



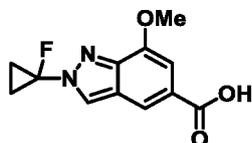
5 Раствор 5-бром-7-метокси-1H-индазола (3,00 г; 13,21 ммоль) в MeCN (50 мл) обрабатывали 1-(бензолсульфонил)циклопропан-1-олом (3,14 г; 15,85 ммоль) и TEA (1,60 г; 15,85 ммоль) в течение ночи при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Полученную смесь экстрагировали EtOAc и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюировали 50%-ным этилацетатом в гексанах), получая желаемое соединение (2,40 г; 64%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 283,00
10 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 79, стадия b



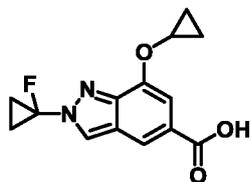
15 Раствор соединения со стадии а (2,43 г; 8,58 ммоль) в DCM (20 мл) обрабатывали трифторидом бис(2-метоксиэтил)аминосеры (BAST; 5,69 г; 25,74 ммоль) в течение 1,5 часа при температуре от 0°C до кт. За ходом реакции следили с использованием LCMS и реакцию гасили водой. Водный слой экстрагировали EtOAc и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюировали 50%-ным этилацетатом в гексанах), получая желаемое соединение (1,2 г; 49%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z:
20 285,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 79, стадии с и d



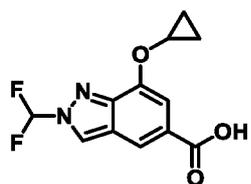
25 Следующее соединение получали в соответствии с теми же методиками, что и для промежуточного соединения 77 на стадиях d и e, получая желаемый продукт (312,6 мг; 58%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 250,95 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 80

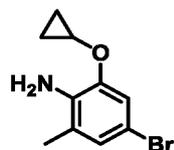


Следующее соединение получали в соответствии с теми же методиками, что и для промежуточного соединения 79, получая желаемый продукт (170,3 мг; 76%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 276,95 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 81



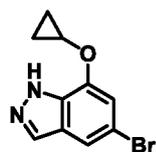
Промежуточное соединение 81, стадии а и b



Смесь 5-бром-1-фтор-3-метил-2-нитробензола (5 г; 21,37 ммоль), циклопропанола (2,5 г; 42,73 ммоль) и Cs_2CO_3 (21 г; 64 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при 50°C в атмосфере N_2 . Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали водой, концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт без дополнительной очистки.

Раствор/смесь соединения со стадии а (5 г; 18,38 ммоль), Fe (10,3 г; 183,76 ммоль) и NH_4Cl (9,8 г; 183,76 ммоль) в EtOH (40 мл) и H_2O (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюировали этилацетатом в гексанах), получая желаемый продукт (3,6 г; 81%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 242,00 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 81, стадии с и d

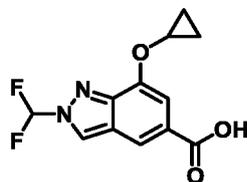


Соединение со стадии b (1,5 г; 6,2 ммоль) добавляли в 50%-ный водный раствор фтороборной кислоты (9,8 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 мин. Смесь охлаждали в ледяной бане в течение

10 мин и к смеси добавляли водный раствор NaNO_2 (900 мг; 13,04 ммоль) в 1,7 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 30 мин, в продолжение которых продукт выпадал в осадок. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через воронку Бюхнера, твердый продукт промывали небольшими количествами H_2O , MeOH и Et_2O и сушили под высоким вакуумом, получая неочищенный продукт в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS m/z : 253,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

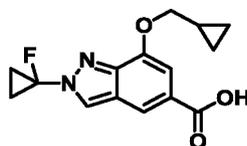
В высушенной колбе сушили в течение 1 ч под высоким вакуумом 18-краун-6 (0,05 г; 0,2 ммоль) и ацетат калия (2,9 г; 29,4 ммоль). Добавляли CHCl_3 (70 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем в данную смесь малыми порциями в атмосфере N_2 добавляли соединение со стадии с. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, фильтровали и остаток промывали CHCl_3 . Фильтрат промывали водой (3×40 мл) и органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (гексан/ EtOAc), получая желаемый продукт (1,8 г; 82%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 253,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 81, стадии e, f, g

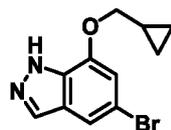


20 Следующее промежуточное соединение получали аналогично промежуточному соединению 6 на стадиях a-c, получая желаемый продукт (330 мг; 87%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 269,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 82



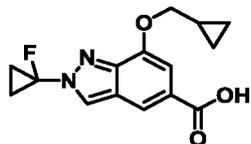
25 Промежуточное соединение 82, стадии a-d



Следующее промежуточное соединение получали аналогично промежуточному соединению 81 на стадиях a-d с использованием

циклопропанметанола, получая желаемый продукт (1,85 г; 66%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 266,90 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 82, стадии e-h



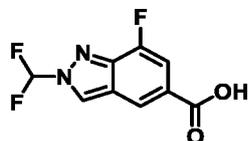
- 5 Следующее промежуточное соединение получали аналогично промежуточному соединению 79 на стадиях a-d, получая желаемый продукт (298 мг; 60%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 291,10 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 83



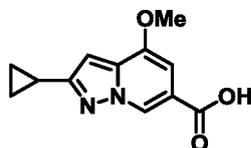
- 10 Следующее промежуточное соединение получали аналогично промежуточному соединению 6, получая желаемый продукт (260 мг; 69%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 247,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 84

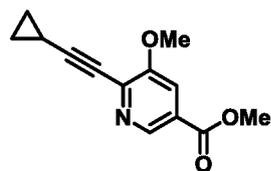


- 15 Следующее промежуточное соединение получали аналогично промежуточному соединению 6, получая желаемый продукт. ESI-MS m/z: 231,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 85



- 20 Промежуточное соединение 85, стадия a

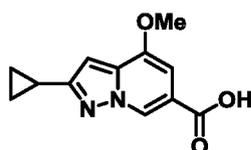


Раствор/смесь метил-6-хлор-5-метоксипиридин-3-карбоксилата (1 г; 4,96 ммоль), этинилциклопропана (0,66 г; 9,92 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,15 г;

0,99 ммоль), CuI (0,47 г; 2,48 ммоль) и Et₃N (1,51 г; 14,88 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере N₂. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюировали 50%-ным этилацетатом в гексанах), получая желаемый продукт (1 г; 87%) в виде желтого твердого вещества.

5 ESI-MS *m/z*: 232,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 85, стадии b-d

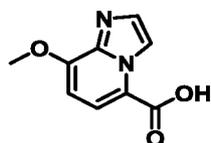


10 К раствору соединения со стадии a (1 г; 4,32 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) добавляли раствор амино-2,4,6-триметилбензолсульфоната (1,21 г; 5,62 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) с охлаждением на льду и реакционную смесь перемешивали в течение еще одного часа. В реакционную смесь добавляли Et₂O (12 мл), что вызывало выпадение в осадок кристаллов. Осадок отфильтровывали и затем сушили при пониженном давлении, получая неочищенный продукт в виде бледно-желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 247,00 [M+H]⁺.

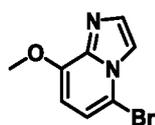
15 Раствор/смесь соединения со стадии b (500 мг; 2,02 ммоль) и K₂CO₃ (559 мг; 4,04 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюировали этилацетатом в гексанах), получая желаемый продукт (220 мг; 44%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 247,00 [M+H]⁺.

20 Раствор соединения со стадии c (220 мг; 0,89 ммоль) и LiOH (214 мг; 8,93 ммоль) в MeOH (10 мл) и H₂O (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь подкисляли до pH 5-6, используя HCl. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре собирали, получая желаемый продукт (160 мг; 77%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 233,00 [M+H]⁺.

25 Промежуточное соединение 86

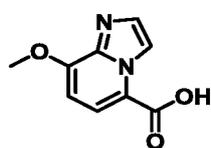


Промежуточное соединение 86, стадия a



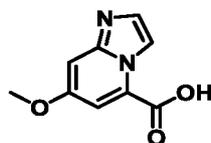
Смесь 3-метокси-6-бромпиридин-2-иламина (1,0 г; 3,6 ммоль) и хлорацетальдегида (1,2 мл; 50 масс.%-ного в воде) в EtOH (12 мл) перемешивали при температуре дефлегмации в течение 1 часа, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и EtOAc. Органический слой отделяли и промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (препаративной плоскостной хроматографией в слое силикагеля (Si—PPC); MeOH/Et₂O, градиент от 0:100 до 1:99), получая желаемый продукт в виде бежевого твердого вещества (960 мг; 88%). ESI-MS *m/z*: 227,00 [M+H]⁺.

10 Промежуточное соединение 86, стадии b и c

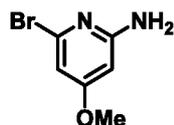


Следующее соединение получали аналогично промежуточному соединению 77, получая желаемый продукт (340 мг; 49%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 192,95 [M+H]⁺.

15 Промежуточное соединение 87



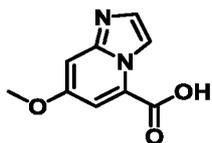
Промежуточное соединение 87, стадии a и b



К раствору 2,6-дибром-4-метоксианилина (5 г; 18,73 ммоль), *трет*-бутилкарбамата (2,19 г; 18,73 ммоль) и Cs₂CO₃ (12,21 г; 37,46 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (0,42 г; 1,87 ммоль) и Xantphos (1,08 г; 1,87 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли воду и экстрагировали EA (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA, получая желаемый продукт (2 г; 35%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 303,00 [M+H]⁺.

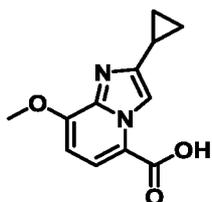
Раствор соединения со стадии а (1,5 г) и TFA (8 мл) в DCM (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Образовавшийся продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией в следующих условиях (вода (с 0,05% FA)/MeOH), получая желаемый продукт (520 мг) в виде
5 белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 203,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 87, стадии с-е

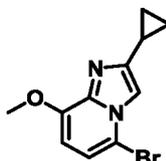


Следующее соединение получали аналогично промежуточному соединению 86, получая желаемый продукт (300 мг; 86%) в виде желтого твердого вещества.
10 ESI-MS m/z : 192,95 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 88

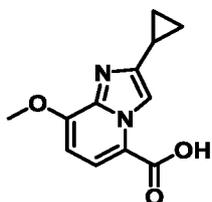


Промежуточное соединение 88, стадия а



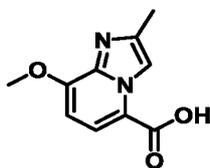
15 Раствор 6-бром-3-метоксипиридин-2-амина (1 г; 4,93 ммоль) и 2-бром-1-циклопропилэтанона (963 мг; 5,91 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакцию гасили водой и полученную смесь экстрагировали EA (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали раствором NaHCO₃ (3 x 200 мл), сушили над безводным NaSO₄. После фильтрования фильтрат
20 концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA, получая желаемый продукт (360 мг; 27%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 267,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 88, стадии b и c



Следующее соединение получали аналогично промежуточному соединению 86, получая желаемый продукт (110 мг; 62%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 233,00 $[M+H]^+$.

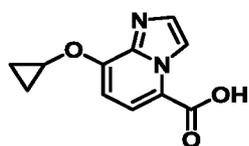
Промежуточное соединение 89



5

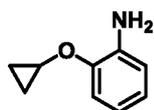
Следующее соединение получали аналогично промежуточному соединению 86, получая желаемый продукт. ESI-MS m/z : 206,95 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 90



10

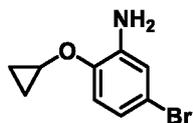
Промежуточное соединение 90, стадия а



15

Раствор/смесь 3-циклопропокси-2-нитропиридина (1,8 г; 1 ммоль), Fe (5,58 г; 100 ммоль) и NH_4Cl (5,34 г; 100 ммоль) в EtOH (60 мл) и H_2O (30 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Образовавшийся продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA, получая желаемый продукт (1,4 г; 93%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 151,00 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 90, стадия b

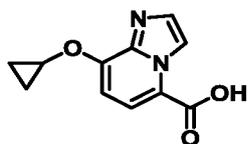


20

Раствор/смесь соединения со стадии а (1,4 г; 9,32 ммоль) и Br_2 (2,98 г; 18,64 ммоль) в AcOH (30 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь гасили насыщ. Раствором тиосульфата натрия и экстрагировали EA. Объединенные органические слои промывали раствором $NaHCO_3$ (3 x 200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая желаемый продукт (1,4 г; 66%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 229,00 $[M+H]^+$.

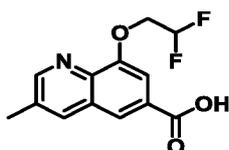
25

Промежуточное соединение 90, стадии с-е

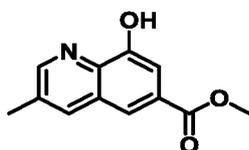


Следующее соединение получали аналогично промежуточному соединению 86, получая желаемый продукт. ESI-MS m/z : 219,00 $[M+H]^+$.

5 Промежуточное соединение 91



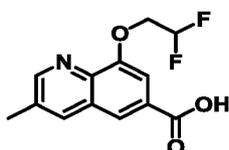
Промежуточное соединение 91, стадии а и b



10 Раствор 3-гидрокси-4-аминобензойной кислоты (10 г; 65,30 ммоль) и метакролеина (9,15 г; 130,60 ммоль) в HCl (40 мл) и AcOH (60 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100°C в атмосфере N₂. Объединенные слои концентрировали при пониженном давлении, получая желаемый продукт (5,6 г; 42%) в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS m/z : 204,00 $[M+H]^+$.

15 Раствор/смесь соединения со стадии а (5,6 г; 27,56 ммоль) и H₂SO₄ (5 мл) в MeOH (50 мл) перемешивали в течение 1 ч при 80°C с обратным холодильником. Смесь нейтрализовали до pH 7, используя раствор NaOH. Полученную смесь экстрагировали EA (3 x 300 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, получая желаемый продукт (2,5 г; 42%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 218,00 $[M+H]^+$.

20 Промежуточное соединение 91, стадии с и d

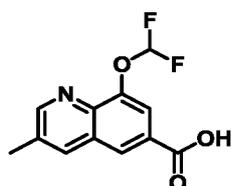


25 Раствор соединения со стадии b (500 мг; 2,30 ммоль), 2-бром-1,1-дифторэтана (667 мг; 4,6 ммоль) и K₂CO₃ (954 мг; 6,91 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Образовавшийся продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA, получая

желаемый продукт (500 мг; 62%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 282,00 $[M+H]^+$.

5 Раствор соединения со стадии с (500 мг; 1,78 ммоль) и LiOH (426 мг; 17,78 ммоль) в MeOH (20 мл) и H₂O (20 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь подкисляли до pH 7, используя HCl. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из воды, получая желаемый продукт (270 мг; 57%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 267,95 $[M+H]^+$.

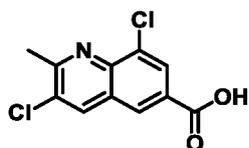
Промежуточное соединение 92, стадии а и b



10 Раствор метил-8-гидрокси-3-метилхинолин-6-карбоксилата (3 г; 13,81 ммоль), 2-хлор-2,2-дифторацетата натрия (3,16 г; 20,72 ммоль) и Cs₂CO₃ (9 г; 27,61 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали в течение 4 ч при 80°C в атмосфере N₂. Полученную смесь экстрагировали EA (3 x 200 мл). Объединенные органические
15 слои промывали водой (3x200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA, получая желаемый продукт (2 г; 54%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 268,00 $[M+H]^+$.

20 Раствор соединения со стадии а (3 г; 11,23 ммоль), LiOH (2,7 г; 112,26 ммоль) в MeOH (30 мл) и H₂O (30 мл) перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Смесь/остаток подкисляли до pH 7, используя HCl, полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали водой. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией в следующих условиях
25 (силикагель; MeCN в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин), получая желаемый продукт (800 мг; 28%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 254,20 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 93, стадии а и b



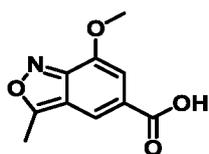
30 Смесь метил-4-амино-3-хлорбензоата (1,5 г; 8,08 ммоль) и (2Z)-2-хлорбут-2-еналя (1,27 г; 12,12 ммоль) в HCl (10 мл), AcOH (15 мл) перемешивали в течение

20 мин при 100°C. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в MeOH (20 мл) и H₂SO₄ (2 мл), перемешивали в течение еще 1 ч при 80°C. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали EA.

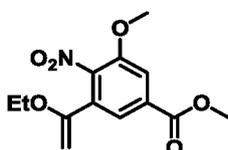
5 Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (110 мг; 5%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 269,90 [M+H]⁺.

В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение со стадии а (110 мг; 0,40 ммоль), THF (4 мл), MeOH (1 мл), LiOH (97 мг; 4,07 ммоль) и H₂O (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 10 3 часов при комнатной температуре. Смесь подкисляли до pH 5, используя HCl (1 М водн. раствор). Продукт выпадал в осадок. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой, получая желаемый продукт (65 мг). ESI-MS *m/z*: 256,00 [M+H]⁺.

15 Промежуточное соединение 94

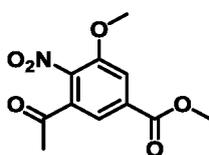


Промежуточное соединение 94, стадия а



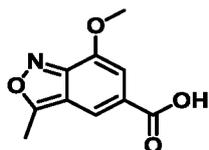
Раствор метил-3-бром-5-метокси-4-нитробензоата (3,60 г; 12,43 ммоль) в 20 толуоле (20 мл) обрабатывали трибутил(1-этоксиэтил)станнаном (5,39 г; 14,91 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,82 г; 2,49 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов при 110°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EA. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на 25 колонке с силикагелем (элюировали 25%-ным этилацетатом в гексанах), получая 25 соединение (2,69 г; 77%) в виде желтого масла. ESI-MS *m/z*: 282,20 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 94, стадия b



Раствор соединения со стадии а (2,69 г; 9,56 ммоль) в DCM (30 мл) обрабатывали HCl (3 мл) в течение ночи при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюировали 50%-ным этилацетатом в гексанах), получая соединение (1,82 г; 75%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 253,85 [M+H]⁺.

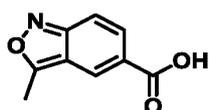
Промежуточное соединение 94, стадии с и d



В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли соединение со стадии b (1,82 г; 7,18 ммоль) и раствор NaOAc (21,83 г; 266,09 ммоль) в MeOH (90 мл) и THF (90 мл), обрабатывали SnCl₂ (18,19 г; 94,92 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA (7:3), получая соединение (851 мг; 54%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 222,10 [M+H]⁺.

В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли соединение со стадии с (840 мг; 3,80 ммоль) и THF (40 мл) при комнатной температуре. Добавляли раствор LiOH (909 мг; 37,97 ммоль) в MeOH (10 мл) и H₂O (10 мл) и перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Смесью подкисляли до pH 4, используя HCl, затем продукт выпадал в осадок. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрованием и промывали H₂O, получая соединение (646 мг; 81%) в виде оранжевого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 207,95 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 95



Следующие соединения получали аналогично методике получения промежуточного соединения 94, получая желаемый продукт (741 мг; 88%) в виде оранжевого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 178,10 [M+H]⁺.

Приведенная далее **Таблица 5** содержит соединения из примеров, которые получали способом, аналогичным описанному для **стадии с примера 1** (PyBOP

или HATU). Большинство соединений очищали препаративной HPLC (ACN/H₂O, градиент 20-90%, 25 мин), а некоторые очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель). В случае, когда приводится изображение в виде отдельного диастереомера, диастереомеры были разделены препаративной HPLC. Партнеры сочетания с арил-содержащими кислотами получали в соответствии с получением промежуточных соединений 1-95 или с применением аналогичных методик с небольшими модификациями, а также получали в соответствии с методиками, найденными в патентной заявке США под № 16/930622.

10

Таблица 5

Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
491		646,27	492		590,19
493		635,34	494		669,12
495		607,22	496		641,17
497		683,19	498		621,25

499		655,15	500		642,95
501		653,29	502		625,39
503		659,13	504		702,24
505		667,32	506		669,43
507		650,42	508		676,58
509		667,22	510		648,29
511		667,22	512		689,42

513		639,28	514		695,48
515		689,39	516		687,22
517		637,18	518		693,20
519		687,42	520		699,18
521		697,12	522		668,22
523		671,41	524		669,33
525		621,51	526		641,49

527		641,41	528		632,23
529		658,20	530		667,49
531		611,43	532		671,30
533		638,47	534		604,51
535		620,47	536		620,48
537		640,48	538		669,46
539		637,45	540		693,51

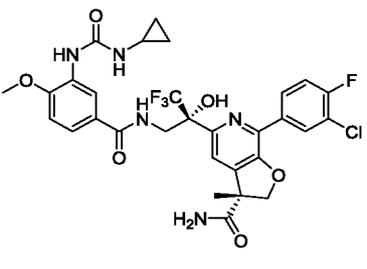
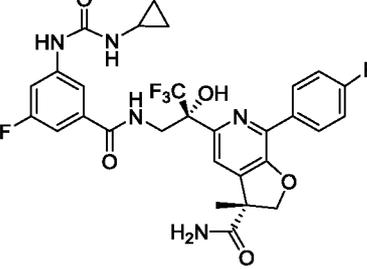
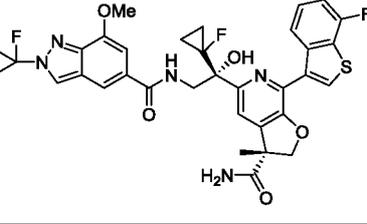
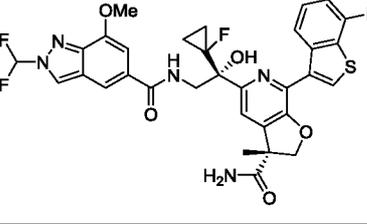
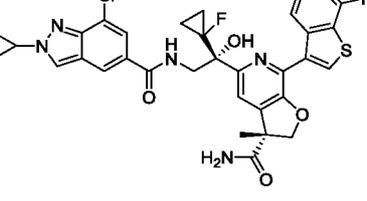
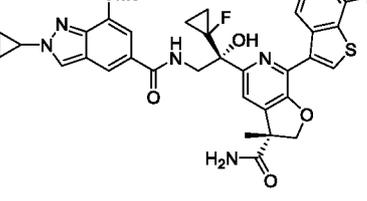
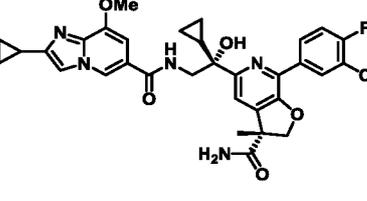
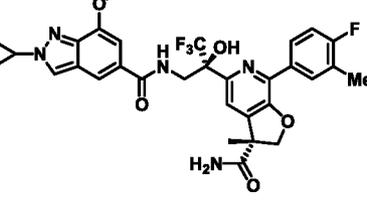
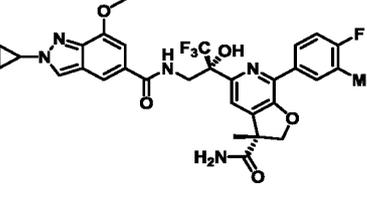
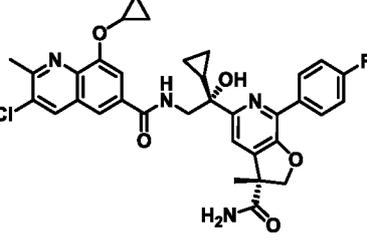
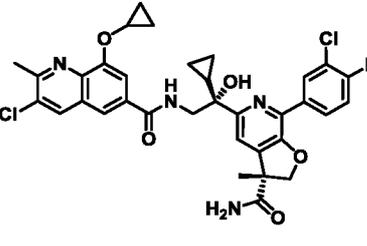
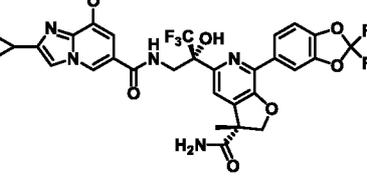
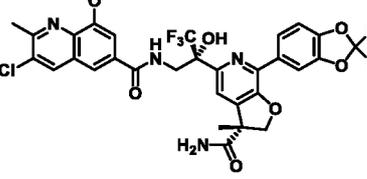
557		657,43	558		659,42
559		642,39	560		664,49
561		687,27	562		656,21
563		648,17	564		642,16
565		657,19	566		659,20
567		702,31	568		674,46
569		712,42	570		652,20

571		636,26	572		677,32
573		627,60	574		630,02
575		620,08	576		664,97
577		665,03	578		674,46
579		698,02	580		707,96
581		717,45	582		665,96
583		656,02	584		675,45
585		630,02	586		639,96

587		665,45	588		684,88
589		675,39	590		599,54
591		685,51	592		645,54
593		641,72	594		651,66
595		661,15	596		689,08
597		695,69	598		669,65
599		687,64	600		679,59

601		659,05	602		719,51
603		715,12	604		659,71
605		713,68	606		705,63
607		685,75	608		629,68
609		674,07	610		727,71
611		737,65	612		719,66
613		683,99	614		675,94

615		710,03	616		724,06
617		734,00	618		716,01
619		670,42	620		685,43
621		715,86	622		646,13
623		620,16	624		637,54
625		631,58	626		653,99

627		666,03	628		619,55
629		677,70	630		669,65
631		664,12	632		659,71
633		638,90	634		620,83
635		627,96	636		628,10
637		631,25	638		665,01
639		676,38	640		695,05

641		695,05	642		574,48
643		593,48	644		615,53
645		563,56	646		560,52
647		582,55	648		584,51
649		632,46	650		666,52
651		672,51	652		638,45
653		600,46	654		666,42

655		664,44	656		630,40
657		630,40	658		648,43
659		656,47	660		687,28
661		638,47	662		648,45
663		656,46	664		689,24
665		659,42	666		657,38
667		630,40	668		642,38
669		682,35	670		692,32

671		700,33	672		731,15
673		686,24	674		701,30
675		671,16	676		654,35
677		664,19	678		672,31
679		703,06	680		658,24
681		673,25	682		643,26
683		638,33	684		648,27
685		656,33	686		642,29

687		657,27	688		627,26
689		687,13	690		608,32
691		574,17	692		558,13
693		573,01	694		588,16
695		614,17	696		572,99
697		676,45	698		656,31
699		574,15	700		636,28

701		606,28	702		600,47
703		620,08	704		599,95
705		604,46	706		604,47
707		623,47	708		600,53
709		584,40	710		625,41
711		614,51	712		666,53
713		687,48	714		638,50

715		659,48	716		666,57
717		685,46	718		638,53
719		657,39	720		676,50
721		648,50	722		611,46
723		629,48	724		595,44
725		684,45	726		618,52
727		657,40	728		577,43
729		640,49	730		661,43
731		659,47	732		638,48

733		659,59	734		657,41
735		638,46	736		659,45
737		657,36	738		593,50
739		649,42	740		575,49
741		603,47	742		621,47
743		658,45	744		650,40
745		656,44	746		677,40
747		675,37	748		666,40

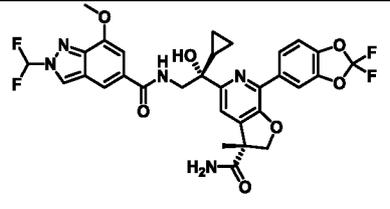
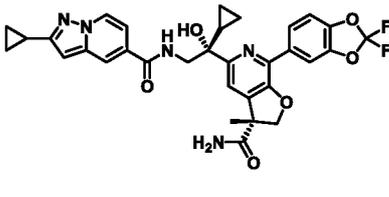
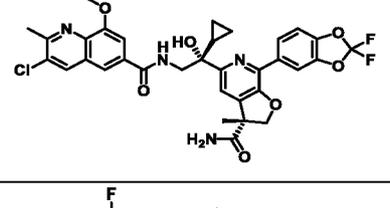
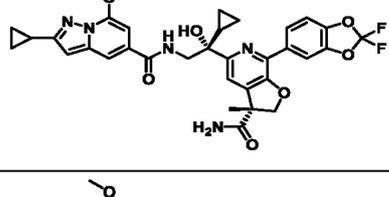
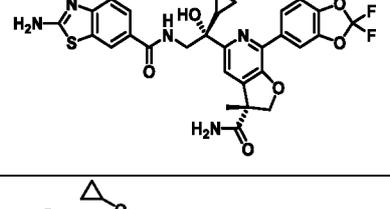
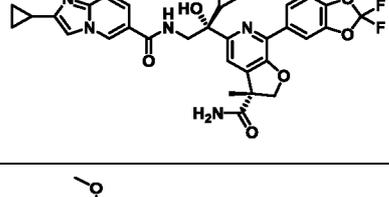
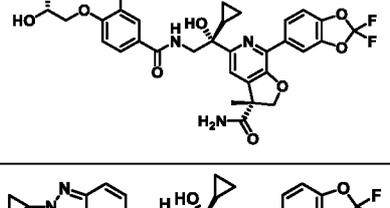
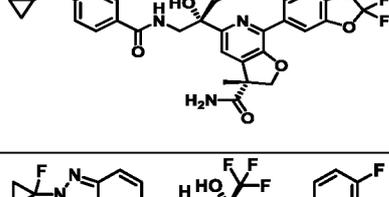
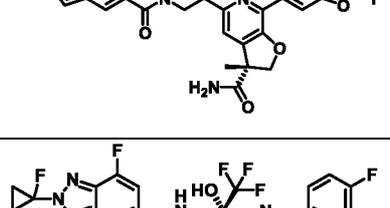
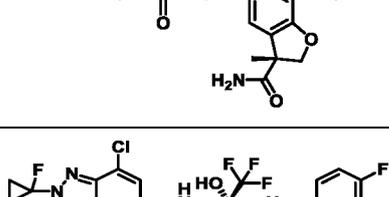
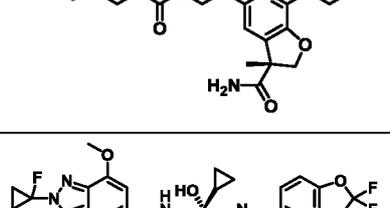
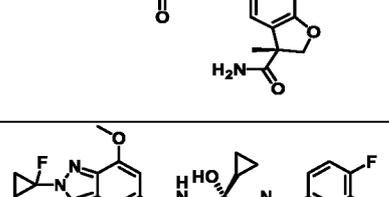
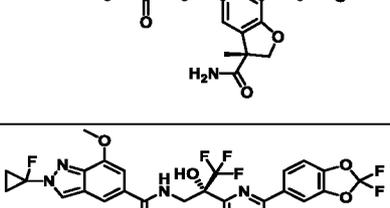
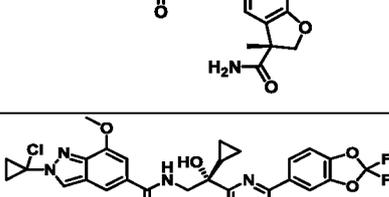
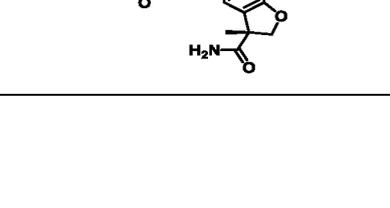
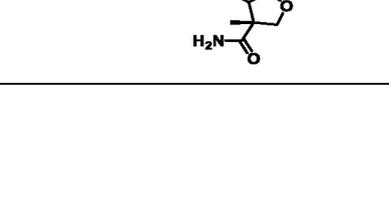
749		672,43	750		693,39
751		682,39	752		656,39
753		677,38	754		666,37
755		608,38	756		622,40
757		644,36	758		656,36
759		660,29	760		675,25
761		648,34	762		572,38
763		598,38	764		662,31

765		688,32	766		666,28
767		707,08	768		707,08
769		677,12	770		739,09
771		649,18	772		667,21
773		696,53	774		685,27
775		684,46	776		676,49
777		711,39	778		717,05

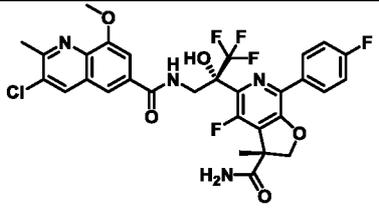
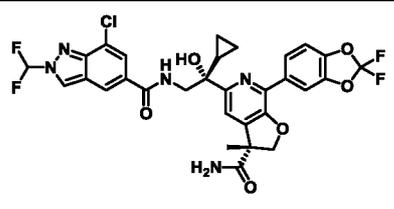
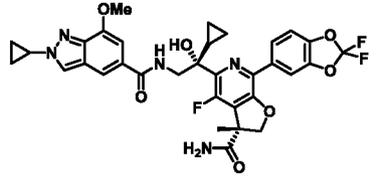
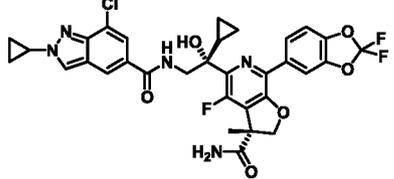
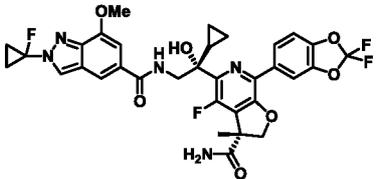
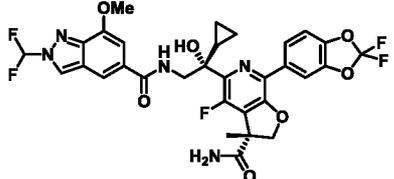
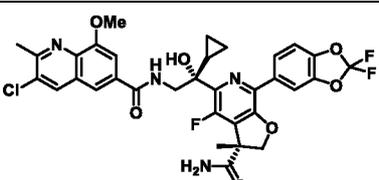
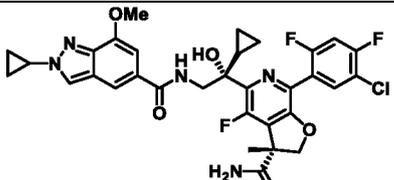
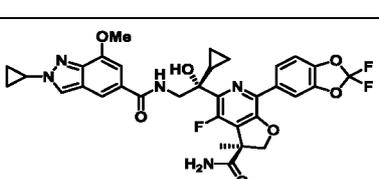
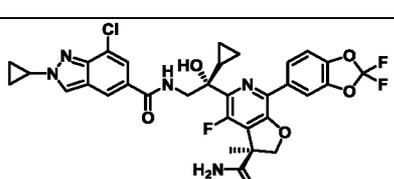
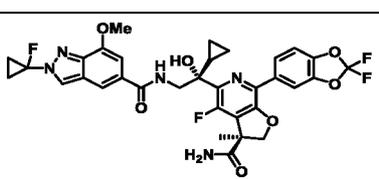
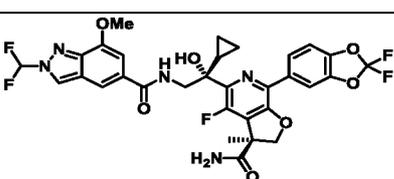
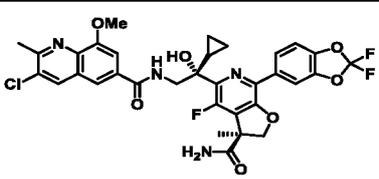
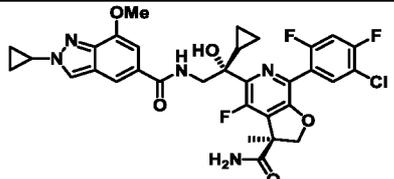
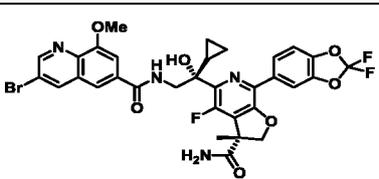
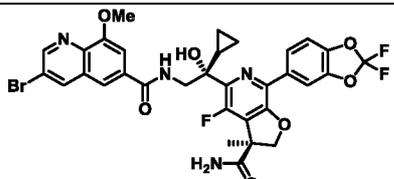
779		655,27	780		670,30
781		687,41	782		666,33
783		676,35	784		685,24
785		717,22	786		657,24
787		638,38	788		648,34
789		689,14	790		642,37
791		656,39	792		627,36

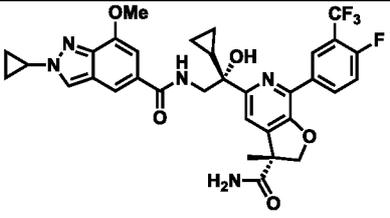
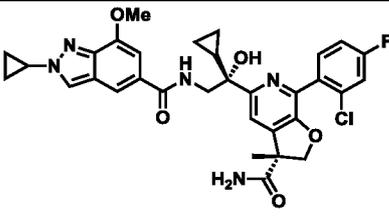
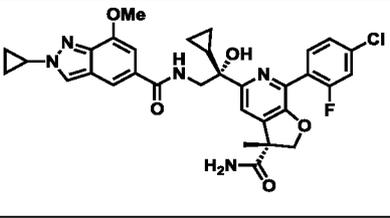
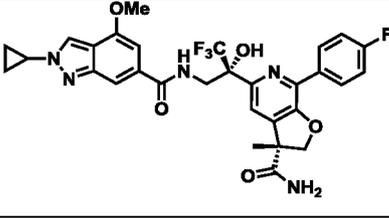
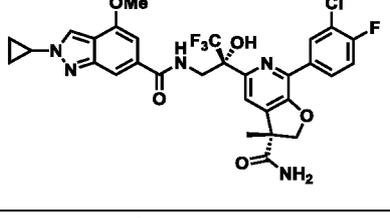
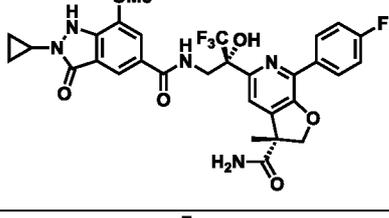
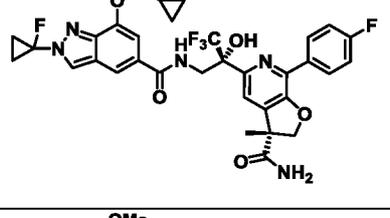
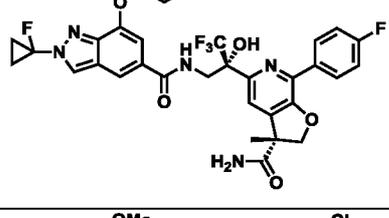
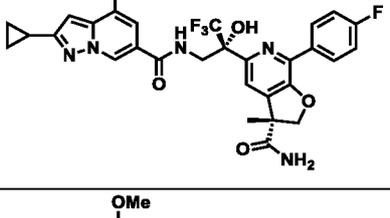
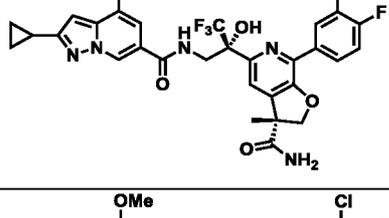
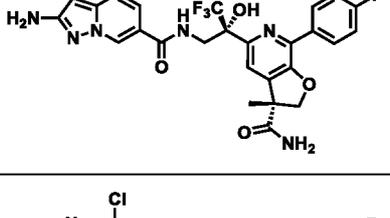
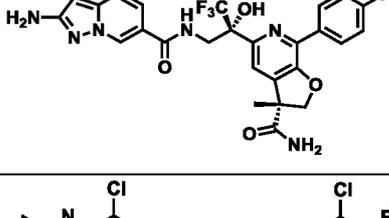
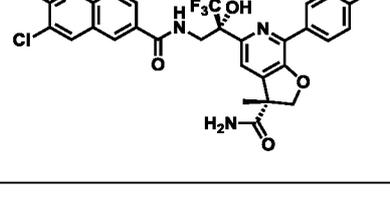
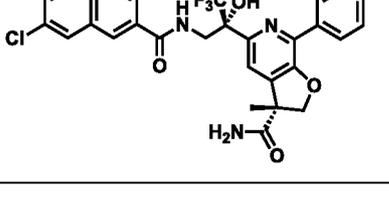
793		636,50	794		654,37
795		640,46	796		646,56
797		655,41	798		625,41
799		684,24	800		688,11
801		694,11	802		702,27
803		733,11	804		703,18
805		558,16	806		558,16

807		558,16	808		578,11
809		562,14	810		612,14
811		596,18	812		602,19
813		600,17	814		628,13
815		590,18	816		648,21
817		652,16	818		696,19
819		646,1	820		632,18
821		630,19	822		674,23

823		658,18	824		618,20
825		667,16	826		648,21
827		628,14	828		648,21
829		668,23	830		624,20
831		618,20	832		602,17
833		620,16	834		636,13
835		666,21	836		638,19
837		694,16	838		682,18

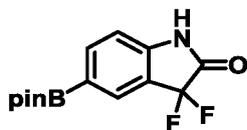
839		638,19	840		638,19
841		654,16	842		654,16
843		654,16	844		654,16
845		688,18	846		692,22
847		684,20	848		654,19
849		670,16	850		632,18
851		632,18	852		642,15
853		642,15	854		651,13

855		651,13	856		662,13
857		666,21	858		670,16
859		684,20	860		676,17
861		685,16	862		656,18
863		666,21	864		670,16
865		684,20	866		676,17
867		685,16	868		656,18
869		715,09	870		715,09

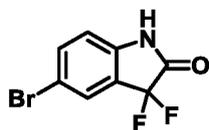
871		654,20	872		620,40
873		620,15	874		614,20
875		614,20	876		630,20
877		672,20	878		664,10
879		614,25	880		648,15
881		589,15	882		589,15
883		637,15	884		671,00

885		659,10	886		693,05
887		559,10	888		589,10
889		682,10			

Промежуточное соединение 96



Промежуточное соединение 96, стадия а

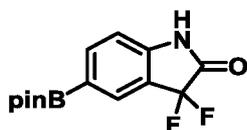


5

В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли 5-бромизатин (1 г; 4 моль) и DCM (5 мл) при комнатной температуре. По каплям добавляли DAST (1,43 г; 9 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакцию гасили водой и водный слой экстрагировали EA. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюировали 25%-ным этилацетатом в гексанах), получая желаемое соединение (900 мг; 82%) в виде светло-желтого твердого вещества.

10

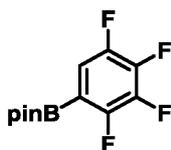
Промежуточное соединение 96, стадия b



15

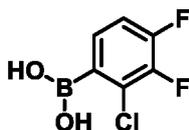
Раствор соединения со стадии а (300 мг; 1,2 ммоль), бис(пинаcolato)дибора (461 мг; 1,8 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (197 мг; 0,24 ммоль), KOAc (356 мг; 4 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 90°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием TLC. Водный слой экстрагировали EtOAc. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией, получая желаемое соединение (297 мг; 83%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 97



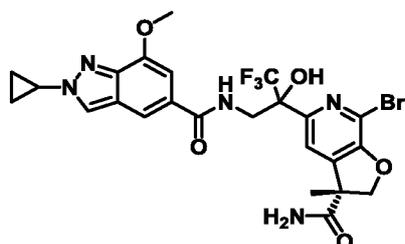
10 Следующее соединение получали аналогично промежуточному соединению 96 на стадии b, выше, получая желаемый продукт, который использовали непосредственно на следующей стадии в неочищенном виде.

Промежуточное соединение 98



15 К раствору 1-бром-2-хлор-3,4-дифторбензола (850 мг; 3,7 ммоль) в THF (30 мл) в круглодонной колбе емкостью 50 мл по каплям добавляли *n*-BuLi (2,8 мл; 5,6 ммоль) при -78°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин. Затем по каплям добавляли B(OMe)₃ (583 мг; 5,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 30 мин при комнатной температуре. Смесь подкисляли до pH 5, используя HCl (3 M водн. раствор). Реакцию гасили насыщ. Раствором NH₄Cl и затем смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, получая желаемое неочищенное соединение (790 мг; 109%) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 890

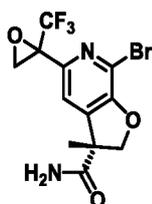


Пример 890, стадия а



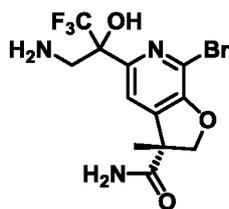
В круглодонную колбу емкостью 250 мл, содержащую соединение со стадии с получения промежуточного соединения 36 (5,09 г; 14,50 ммоль), добавляли THF
5 (24,16 мл), ацетон (24,16 мл) и воду (24,16 мл). Колбу охлаждали до 0°C и добавляли 4-метилморфолина N-оксид (NMO; 4,25 г; 36,2 ммоль), затем дигидрат осмата калия (0,230 г; 0,623 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение ночи в течение 20 ч. Добавляли сульфит натрия, смесь разбавляли водой
10 и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. Смесь разбавляли EtOAc и водный слой экстрагировали. Объединенные органические экстракты сушили с использованием сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель, градиент 0-100% этилацетата в гексанах), получая желаемый продукт в виде
15 белого твердого вещества (4,12 г; 74%) и в форме смеси диастереомеров. ESI-MS m/z : 385,21 [M+H]⁺.

Пример 890, стадия b



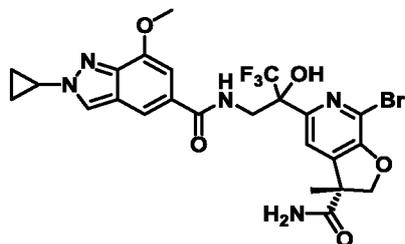
В круглодонную колбу емкостью 250 мл, содержащую соединение со стадии
20 а (4,118 г; 10,69 ммоль), добавляли DCM (36 мл; 0,3 М раствор). Добавляли DMAP (0,065 г; 0,535 ммоль), затем TEA (4,47 мл; 32,1 ммоль). Колбу охлаждали до 0°C и добавляли TsCl (2,242 г; 11,76 ммоль), перемешивали в течение 10 минут, нагревали до комнатной температуры и за ходом реакции следили с использованием LCMS (в течение 1 ч). Реакционную смесь концентрировали и
25 неочищенный остаток очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель, градиент 0-100% этилацетата в гексанах), получая желаемый продукт в виде белого твердого вещества (3,92 г; 99%), в форме смеси диастереомеров и смеси эпоксида (в основном) и тозилата. ESI-MS m/z : 367,19 [M+H]⁺.

Пример 890, стадия с



В круглодонную колбу емкостью 500 мл, содержащую соединение со стадии
b (3,92 г; 10,70 ммоль), добавляли аммиак (239 мл; 1670 ммоль; 7 н. Раствор в
5 MeOH) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, нагревали
до комнатной температуры и за ходом реакции следили с использованием LCMS (в
течение 3,5 ч). Затем перемешивание прекращали и реакционную смесь
концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в EtOAc и органические
экстракты 3 раза промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия.
10 Органические экстракты концентрировали и неочищенное вещество растирали со
смесью DCM/гексаны, получая белое твердое вещество (2,41 г; 59%) в виде смеси
диастереомеров. ESI-MS m/z : 384,21 [M+H]⁺.

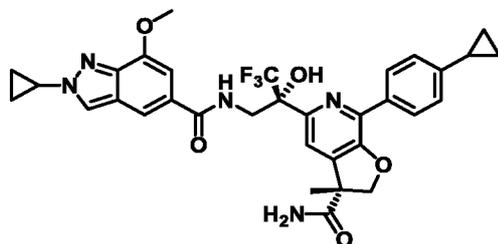
Пример 890, стадия d



15 В круглодонную колбу емкостью 100 мл, оснащенную стержнем для
перемешивания, добавляли соединение со стадии с (1,000 г; 2,60 ммоль) и
2-циклопропил-7-метокси-2H-индазол-5-карбоновую кислоту (0,605 г; 2,60 ммоль).
Твердые вещества растворяли в N,N-диметилформамиде (13,02 мл; 0,2 М раствор)
и добавляли DIPEA (0,909 мл; 5,21 ммоль). Колбу охлаждали до 0°C и добавляли
20 PyBOP (1,626 г; 3,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение
10 минут, нагревали до комнатной температуры и за ходом реакции следили с
использованием LCMS (в течение 1 ч). Реакцию гасили насыщ. Раствором хлорида
аммония и реакционную смесь разбавляли EtOAc. Водный слой экстрагировали
EtOAc и объединенные органические экстракты сушили с использованием
25 сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали
автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель, градиент 0-100%
этилацетата в гексанах), получая желаемый продукт в виде масла. Масло
растворяли в EtOAc, промывали водой и рассолом для удаления DMF и

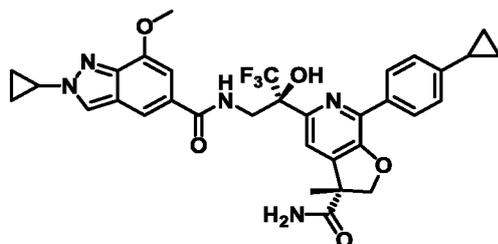
концентрировали, получая продукт в виде белого твердого вещества (597 мг; 38%) в форме смеси диастереомеров. ESI-MS m/z : 598,12 $[M+H]^+$.

Пример 891



5 Во флакон емкостью 2 драхмы, снабженный стержнем для перемешивания и крышкой с диафрагмой, добавляли $PdCl_2(dppf)$ (6,11 мг; 8,36 мкмоль), карбонат калия (26,0 мг; 0,188 ммоль), (4-циклопропилфенил)бороновую кислоту (16,24 мг; 0,100 ммоль) и соединение из примера 890 (50 мг; 0,084 ммоль). Вещество растворяли в 1,4-диоксане (0,3 мл; 4:1, 0,2 M) и воде (0,084 мл) и продували азотом. Реакционную смесь нагревали до 90°C и за ходом реакции следили с использованием LCMS (в течение 2 ч). Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через короткую набивку силикагеля, набивку промывали EtOAc и органическую фазу концентрировали. Неочищенное вещество очищали и диастереомеры разделяли препаративной HPLC (ACN/H₂O, градиент 20-90%; 25 мин), получая желаемый продукт в виде белого твердого вещества (3 мг; 6%). ESI-MS m/z : 636,26 $[M+H]^+$.

Пример 892



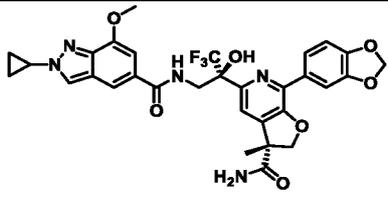
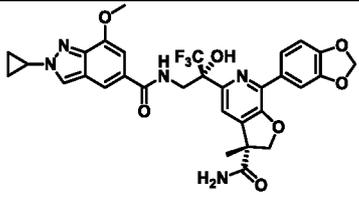
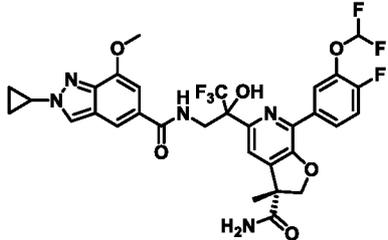
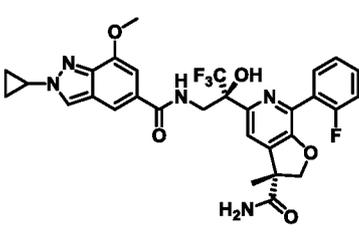
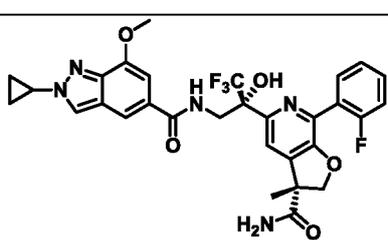
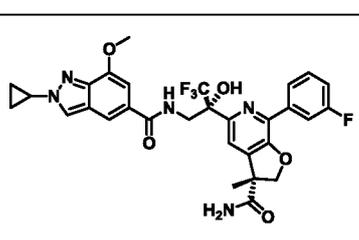
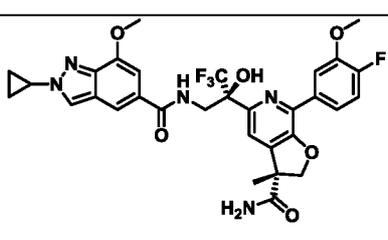
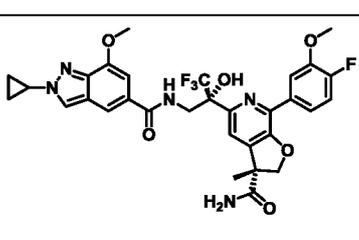
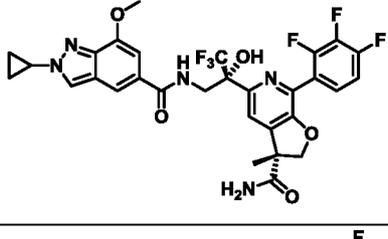
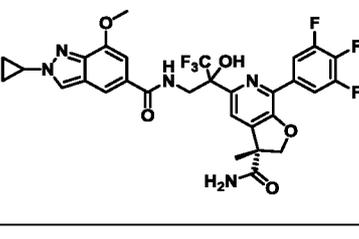
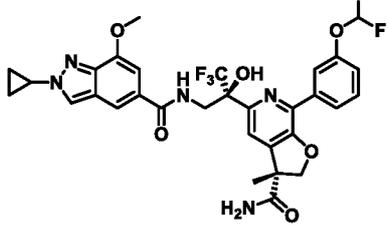
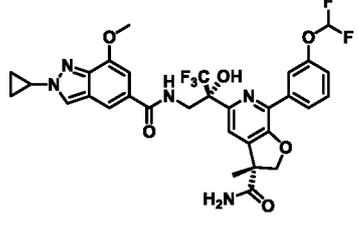
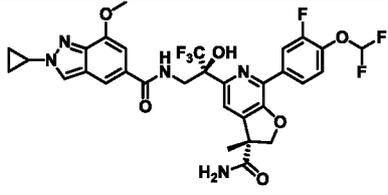
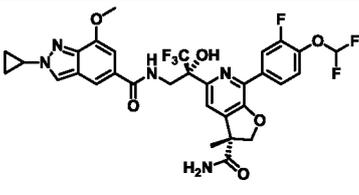
20 Следующее соединение примера очищали препаративной HPLC (ACN/H₂O, градиент 20-90%, 25 мин) из соединения примера 891, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (3 мг; 6%). ESI-MS m/z : 636,26 $[M+H]^+$.

25 Приведенная далее **Таблица 6** содержит соединения из примеров, которые получали способом, аналогичным получению соединения из **примера 891**, с использованием соединения из примера 890. При необходимости ускорения превращения добавляли большее количество палладия и бороновой кислоты. Большинство соединений очищали и диастереомеры разделяли препаративной

HPLC (ACN/H₂O, градиент 20-90%, 25 мин). Если данные сообщаются для смеси диастереомеров, то их, по всей вероятности, было невозможно разделить посредством HPLC.

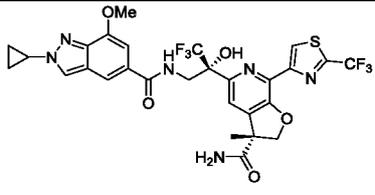
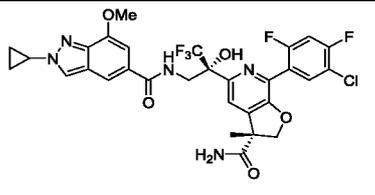
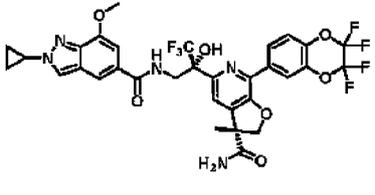
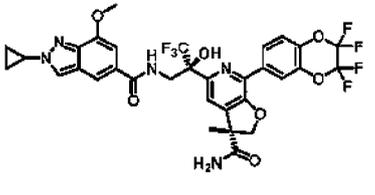
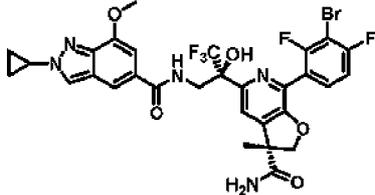
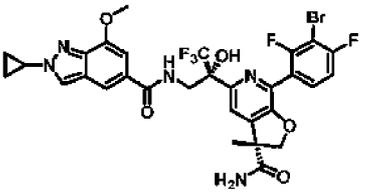
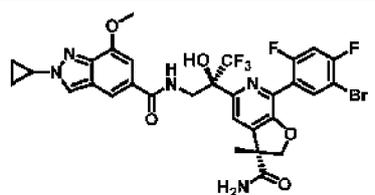
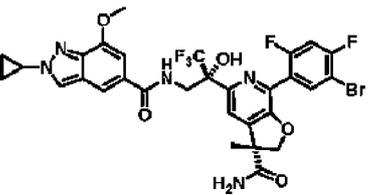
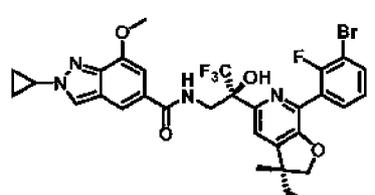
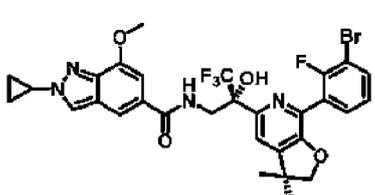
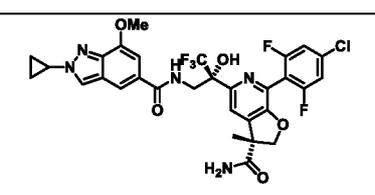
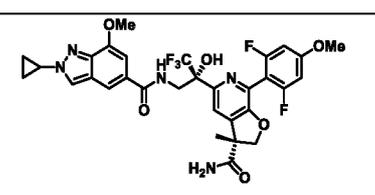
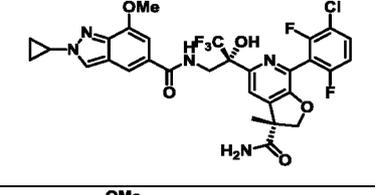
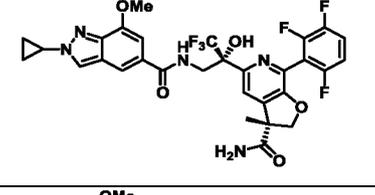
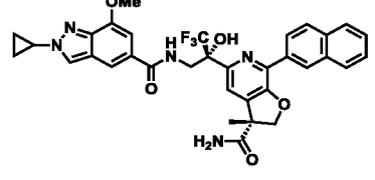
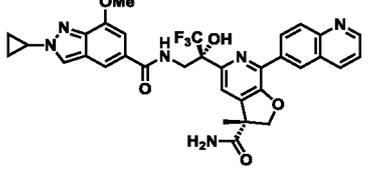
Таблица 6

Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
893		676,19	894		676,19
895		646,22	896		646,22
897		680,08	898		680,08
899		666,01	900		632,08
901		632,08	902		651,06
903		600,06	904		668,07
905		656,16	906		656,16

907		640,22	908		640,22
909		680,21	910		614,15
911		614,15	912		614,24
913		644,40	914		644,40
915		650,21	916		650,16
917		662,43	918		662,43
919		680,45	920		680,45

921		648,19	922		648,19
923		626,44	924		626,44
925		662,44	926		662,44
927		698,12	928		676,44
929		666,41	930		666,47
931		666,42	932		666,09
933		660,05	934		660,05
935		664,46	936		669,65

937		686,10	938		685,61
939		684,62	940		684,62
941		685,61	942		715,64
943		651,66	944		669,65
945		651,61	946		669,60
947		651,61	948		651,61
949		651,61	950		670,59

951		670,59	952		666,00
953		726,11	954		726,11
955		712,18	956		712,18
957		712,08	958		712,08
959		694,06	960		694,06
961		666,14	962		662,19
963		666,14	964		650,17
965		646,20	966		647,25

967		661,20	968		602,15
969		635,25	970		635,30
971		651,25	972		698,15
973		654,20	974		682,20
975		630,20	976		652,25
977		636,25	978		680,20
979		676,25	980		622,25
981		661,25	982		620,15

983		714,15	984		636,25
985		632,20	986		648,10
987		648,15	988		632,15
989		648,15	990		648,10
991		648,10	992		632,15
993		648,10	994		670,20
995		687,25	996		668,15
997		650,15			

Приведенная далее **Таблица 7** содержит соединения из примеров, которые получали способом, аналогичным описанному для **стадии с примера 1** (PyBOP

или HATU). Большинство соединений очищали препаративной HPLC (ACN/H₂O, градиент 20-90%, 25 мин). В случае, когда приводится изображение в виде отдельного диастереомера, диастереомеры были разделены посредством очистки препаративной HPLC. Партнеры сочетания с аминами получали аналогично получению промежуточных соединений 45 и 46. Партнеры сочетания с арил-содержащими кислотами получали в соответствии с получением промежуточных соединений 1-95 или с применением аналогичных методик с небольшими модификациями, а также получали в соответствии с методиками, найденными в патентной заявке США под № 16/930622.

10

Таблица 7

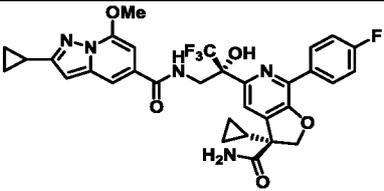
Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
998		650,16	999		650,16
1000		669,12	1001		669,12
1002		684,15	1003		684,15
1004		703,11	1005		703,11
1006		671,27	1007		671,27

1008		705,25	1009		705,25
1010		684,40	1011		684,40
1012		684,45	1013		684,45
1014		703,44	1015		703,44
1016		701,21	1017		701,21
1018		675,28	1019		675,28
1020		705,42	1021		705,42

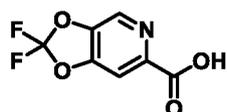
1022		622,49	1023		622,49
1024		656,43	1025		656,43
1026		643,43	1027		643,43
1028		677,42	1029		677,42
1030		641,42	1031		641,42
1032		675,13	1033		675,13
1034		712,48	1035		712,48

1036		731,47	1037		731,47
1038		686,44	1039		686,44
1040		705,41	1041		705,41
1042		702,26	1043		733,36
1044		694,22	1045		666,19
1046		684,95	1047		684,90
1048		641,99	1049		641,99
1050		666,05	1051		666,06

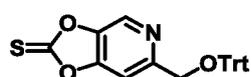
1052		666,08	1053		601,52
1054		601,52	1055		623,40
1056		623,51	1057		625,50
1058		625,48	1059		604,54
1060		604,57	1061		614,47
1062		614,88	1063		604,59
1064		604,53	1065		640,12

1066		640,02		
------	---	--------	--	--

Промежуточное соединение 99



Промежуточное соединение 99, стадии a и b

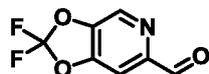


5

5-(Бензилокси)-2-(гидроксиметил)-1H-пиридин-4-он (5 г; 21,62 ммоль), тритилхлорид (Trt-Cl; 6,63 г; 23,78 ммоль) и DMAP (2,91 г; 23,78 ммоль) суспендировали в DMF (50 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 95°C. За ходом реакции следили с использованием LCMS. После охлаждения до комнатной температуры смесь обрабатывали холодной водой и перемешивали в течение 30 мин. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой и MeOH, сушили, получая желаемый продукт (8,8 г; 86%) в виде светло-серого твердого вещества. ESI-MS m/z : 474,30 [M+H]⁺.

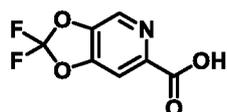
К раствору соединения со стадии a (4,4 г; 9,29 ммоль) в THF (120 мл), H₂O (12 мл) и водном 2 М растворе NaOH (6 мл) добавляли Pd/C (2,2 г; 20,67 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. За ходом реакции следили с использованием TLC. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К суспензии остатка в DCM (100 мл) добавляли DMAP (2,27 г; 18,58 ммоль) и тиофосген (1,58 г; 13,75 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре за ходом реакции следили с использованием TLC. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA (10:1), получая желаемый продукт (3,3 г; 83%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 448,20 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 99, стадии с и d



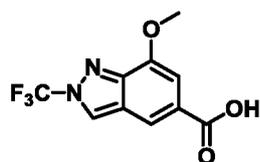
К раствору соединения со стадии b (3,3 г; 7,75 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли комплекс HF-пиридин (33 мл) и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (DBDMH; 3,77 г; 13,18 ммоль), поддерживая температуру ниже -60°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C в течение 20 мин. После перемешивания в течение 2 часов при данной температуре реакцию гасили 2 М водным раствором NaOH, реакционную смесь экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA (1:1), получая желаемый продукт (740 мг; 50%) в виде желтого масла. ESI-MS *m/z*: 190,05 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 99, стадия e

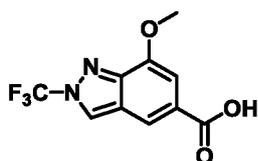


К раствору соединения со стадии d (550 мг; 2,94 ммоль) в ацетоне (20 мл) и H₂O (10 мл) добавляли 2-метил-2-бутен (2,06 г; 29,40 ммоль), NaH₂PO₄ (529 мг; 4,41 ммоль) и NaClO₂ (532 мг; 5,88 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь обрабатывали NaHSO₃ (1,07 г; 10,28 ммоль) и концентрировали при пониженном давлении для удаления ацетона. Смесь обрабатывали рассолом (10 мл) и дважды экстрагировали смесью EA/THF (1:1). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (151,8 мг; 25%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 203,90 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 100



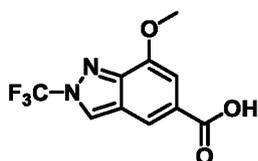
Промежуточное соединение 100, стадии а и в



Смесь 5-бром-7-метокси-1H-индазола (500 мг; 2,2 ммоль), Cs₂CO₃ (2,15 г; 6,6 ммоль) и CBr₂F₂ (5 мл) в ACN (25 мл) перемешивали в течение ночи при
5 комнатной температуре в атмосфере N₂. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемый продукт (200 мг; 26%) в виде желтого масла. ESI-MS *m/z*: 355,00 [M+H]⁺.

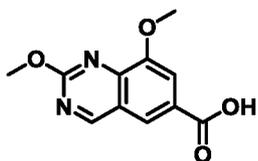
Раствор соединения со стадии а (400 мг; 1,12 ммоль) и AgBF₄ (656 мг; 3,37 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной
10 температуре. Полученную смесь промывали 3x100 мл NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали EA (3x100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3x100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на
15 колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA, получая желаемый продукт (300 мг; 90%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 295,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 100, стадии с и d

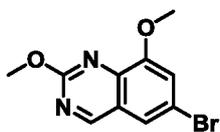


Следующее соединение получали в соответствии с теми же методиками, что и для стадий d и e получения промежуточного соединения 77, получая
20 желаемый продукт (200 мг; 72%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 275,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 101



Промежуточное соединение 101, стадии а, в и с

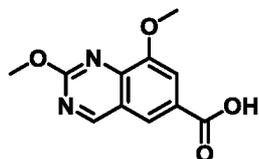


Смесь 2-амино-5-бром-3-метоксибензальдегида (9,6 г; 41,73 ммоль) и мочевины (37,59 г; 625,92 ммоль) перемешивали в течение 2 часов при 180°C. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме, получая неочищенный продукт (11 г) в виде серого твердого вещества. ESI-MS m/z : 254,85 [M+H]⁺.

Раствор соединения со стадии а (11 г; 43,12 ммоль) в оксихлориде фосфора (100 мл) перемешивали в течение 5 часов при 110°C. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ЕА и выливали в ледяную воду с энергичным перемешиванием. Полученную смесь экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью РЕ/ЕА (2:1), получая желаемый продукт (2,4 г; 20%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 272,95 [M+H]⁺.

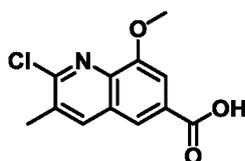
Смесь соединения со стадии b (2,4 г; 8,77 ммоль) и NaOMe (0,47 г; 8,77 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и нагревали до температуры дефлегмации в течение 1 часа. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемешивали с водой. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме, получая желаемый продукт (2,2 г; 93%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 268,85 [M+H]⁺.

25 Промежуточное соединение 101, стадии d и e

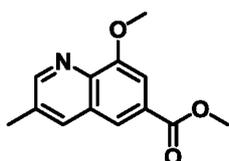


Следующее соединение получали в соответствии с теми же методиками, что и для стадий d и e получения промежуточного соединения 77, получая желаемый продукт (658,6 мг; 77%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 235,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 102



Промежуточное соединение 102, стадии а и b



5 К раствору метил-4-амино-3-метоксибензоата (4 г; 22,07 ммоль) в HCl (15 мл) добавляли метакролеин (3,87 г; 55,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при 100°C. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей

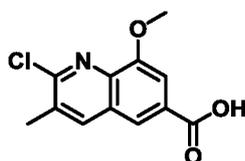
10 стадии без дополнительной очистки. В результате получали 8-метокси-3-метилхинолин-6-карбоновую кислоту (4 г; 83%) в виде коричневого неочищенного твердого вещества. ESI-MS m/z : 218,05 [M+H]⁺.

К раствору соединения со стадии а (4 г; 18,41 ммоль) в MeOH (120 мл) добавляли SOCl₂ (8,76 г; 73,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали в

15 течение 40 мин при 80°C. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (40 мл). Смесь подщелачивали до pH 7, используя 1 М водн. раствор NaHCO₃, экстрагировали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA (1:2), получая соединение

20 (1,8 г; 42%) в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS m/z : 232,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 102, стадии с и d



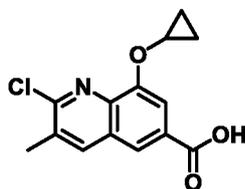
К раствору соединения со стадии b (1,8 г; 7,78 ммоль) в DCM (20 мл) порциями при 0°C добавляли *m*-CPBA (4,03 г; 23,35 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Полученную смесь промывали 1 М раствором NaOH. Водный слой подщелачивали до pH 2, используя конц. HCl. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали водой. Фильтрат

25

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 233,95 $[M+H]^+$.

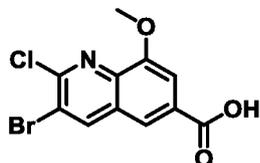
5 Раствор соединения со стадии с (5 г неочищенного) и $POCl_3$ (42,73 г; 278,707 ммоль; 13 экв.) перемешивали в течение 1 ч при 95°C. Реакционную смесь медленно добавляли в воду (20 мл) и за ходом реакции следили с использованием LCMS. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией, получая указанное в заголовке соединение (100 мг; 1,85%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS
10 m/z : 251,95 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 103



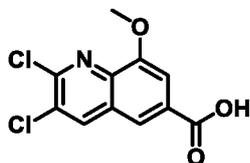
Это промежуточное соединение получали аналогично промежуточному соединению 102 (80 мг; 70%). ESI-MS m/z : 277,95 $[M+H]^+$.

15 Промежуточное соединение 104



Следующее соединение получали аналогично получению приведенного выше промежуточного соединения 102 (64 мг; 74%). ESI-MS m/z : 318,10 $[M+H]^+$.

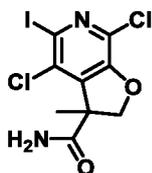
Промежуточное соединение 105



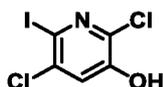
20

Упомянутое выше соединение получали аналогично получению приведенного выше промежуточного соединения 102 (32 мг; 46%). ESI-MS m/z : 268,15 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 106



Промежуточное соединение 106, стадии a, b и c

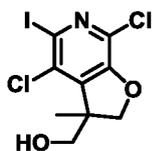


- 5 В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли 2,5-дихлор-3-фторпиридин (10 г; 60,25 ммоль), (4-метоксифенил)метанол (9,16 г; 66,27 ммоль), Cs₂CO₃ (39,26 г; 121 ммоль) и DMF (40 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Водный слой экстрагировали EtOAc.
- 10 Полученную смесь промывали рассолом. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая желаемое соединение (14 г; 81%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 284,25 [M+H]⁺.

- 15 В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение со стадии a (5 г; 18 ммоль) и DCM (24 мл) при комнатной температуре. К указанной выше смеси по каплям добавляли CF₃COOH (6 г; 52,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали еще в течение ночи при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и неочищенный продукт
- 20 использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ESI-MS *m/z*: 165,10 [M+H]⁺.

- 25 В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение со стадии c (6,2 г; 37,81 ммоль), I₂ (10,56 г; 41,59 ммоль), K₂CO₃ (10,45 г; 75,61 ммоль) и H₂O (40 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение
- 30 2 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакцию гасили насыщ. Раствором гипосульфита натрия (водн.) при 0°C. Смесь подкисляли до pH 6, используя конц. HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая желаемое соединение в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 290,15 [M+H]⁺.

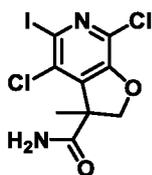
Промежуточное соединение 106, d и e



В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли соединение со стадии c (3,9 г; 13,45 ммоль), (2-метилоксиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (3,91 г; 16,14 ммоль), KI (2,2 г; 13,45 ммоль), K₂CO₃ (3,7 г; 26,91 ммоль) и DMF (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакцию гасили насыщ. Раствором NH₄Cl (водн.) при 0°C. Водный слой экстрагировали EtOAc. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемое соединение (3,0 г; 65%) в виде желтого масла. ESI-MS *m/z*: 359,95 [M+H]⁺.

В 3-горлую круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли соединение со стадии d (1,85 г; 5,13 ммоль) и LDA (2 М раствор в THF) (3,9 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Желаемый продукт может быть зарегистрирован с использованием LCMS. Реакцию гасили насыщ. Раствором (водн.) NH₄Cl и реакцию смесь экстрагировали EA. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемое соединение в виде желтого масла. ESI-MS *m/z*: 360,15 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 106, стадии f и g

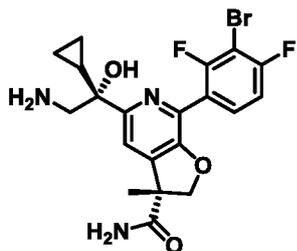


В круглодонную колбу емкостью 250 мл порциями при 0°C в атмосфере азота добавляли соединение со стадии e (6,6 г; 18,33 ммоль), ацетон (20 мл) и реагент Джонса (8 мл; 40,39 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Водный слой экстрагировали EtOAc. Полученную жидкость сушили под вакуумом. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS *m/z*: 374,20 [M+H]⁺.

В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли соединение со стадии f (3,5 г; 9,35 ммоль), CDI и THF (50 мл) при комнатной температуре. Полученную

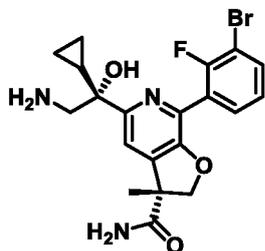
смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем полученную смесь по каплям добавляли к $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (400 мл) и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Водный слой экстрагировали EtOAc . Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией, получая желаемое соединение (1 г; 28,65%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 372,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 107



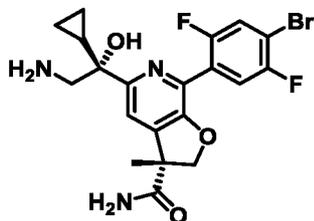
Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты (95 мг; 91%). ESI-MS m/z : 470,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 108



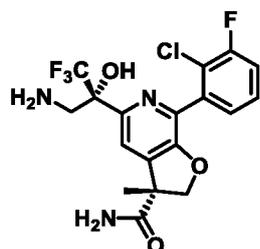
Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты (476 мг; 86%). ESI-MS m/z : 452,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 109



Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты (382 мг; 68%). ESI-MS m/z : 470,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

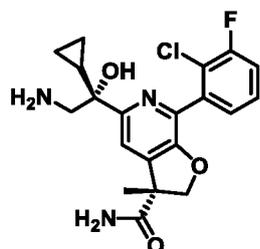
Промежуточное соединение 110



Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты.

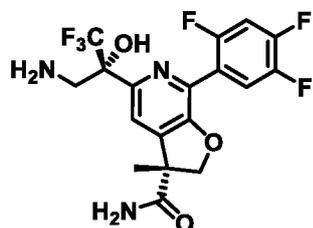
- 5 Неочищенное вещество очищали препаративной TLC (силикагель, MeOH в DCM с NH₃), получая желаемый продукт (305 мг; 59%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 434,15 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 111



- 10 Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты. Неочищенное вещество очищали препаративной TLC (силикагель, MeOH в DCM с NH₃), получая желаемый продукт (170 мг; 72%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 406,16 [M+H]⁺.

15 Промежуточное соединение 112



- 20 Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты. Неочищенное вещество концентрировали досуха, перерастворяли в EtOAc, промывали раствором NaHCO₃ (насыщ. водн.; 5 x 1 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая желаемый продукт (1,311 г; 80%) в виде белого порошка. ESI-MS *m/z*: 436,23 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 113



Упомянутое выше соединение получали аналогично промежуточному соединению 47 с использованием соответствующей арилбороновой кислоты.

- 5 Неочищенное вещество концентрировали досуха, перерастворяли в EtOAc, промывали раствором NaHCO₃ (насыщ. водн.; 5 x 1 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая желаемый продукт (589,7 мг; 82%) в виде желтого порошка. ESI-MS *m/z*: 408,29 [M+H]⁺.

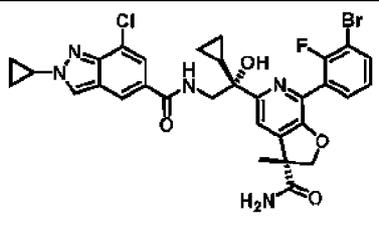
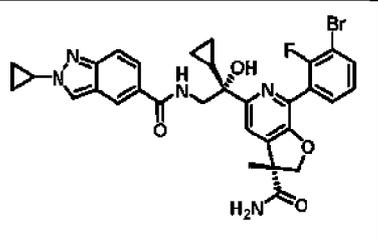
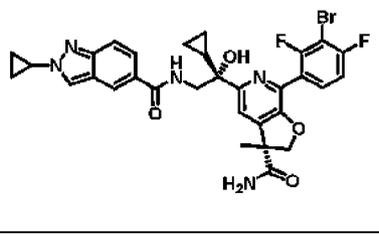
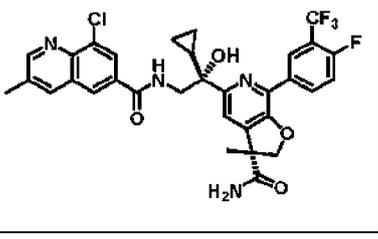
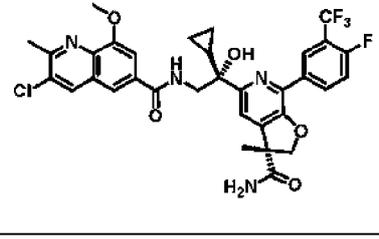
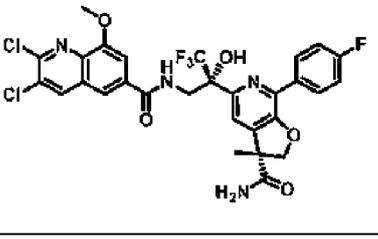
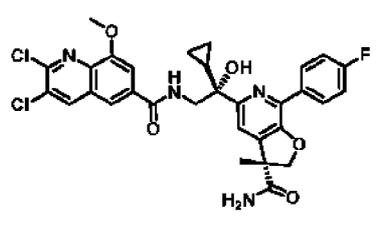
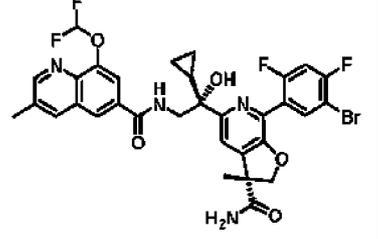
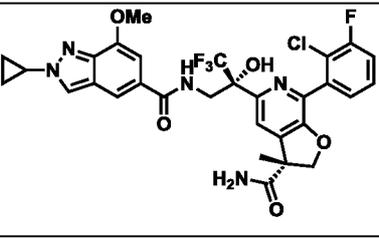
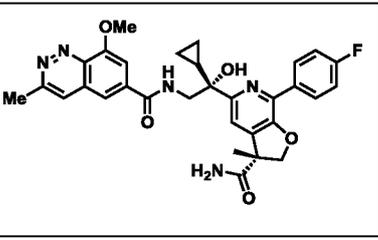
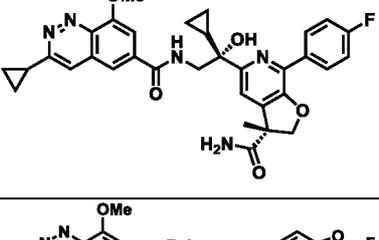
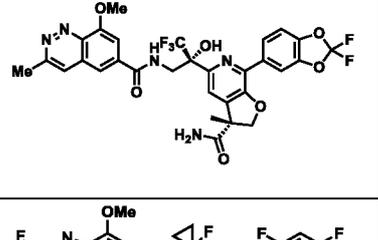
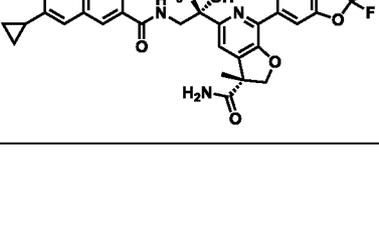
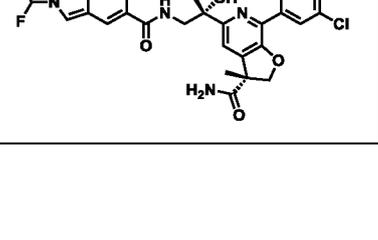
- 10 Приведенная далее **Таблица 8** содержит соединения из примеров, которые получали способом, аналогичным описанному для **стадии с примера 1** (PyBOP или HATU). Большинство соединений очищали препаративной HPLC (ACN/H₂O, градиент 20-90%, 25 мин), а некоторые очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель). Партнеры сочетания с арил-содержащими кислотами и аминами получали аналогично получению промежуточных соединений
- 15 1-113 или с применением аналогичных методик с небольшими модификациями, а также получали в соответствии с методиками, найденными в патентной заявке США под № 16/930622.

Таблица 8

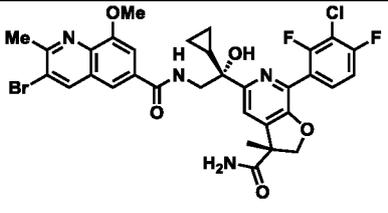
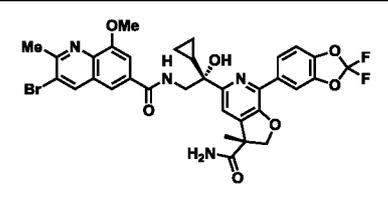
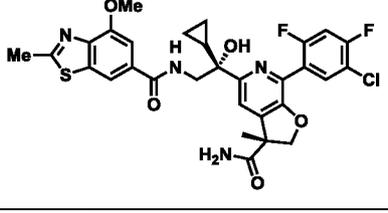
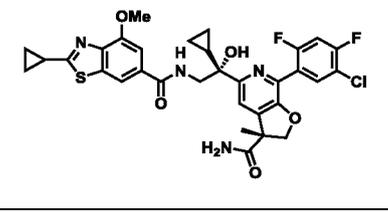
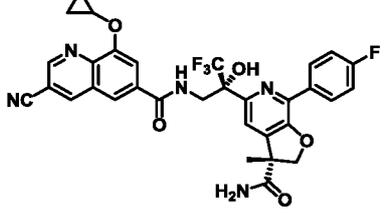
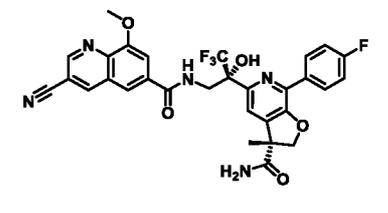
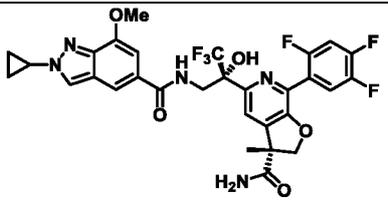
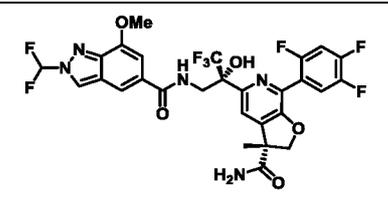
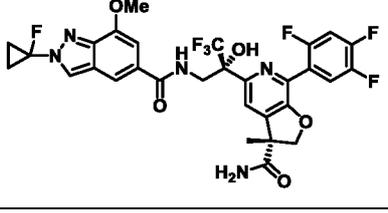
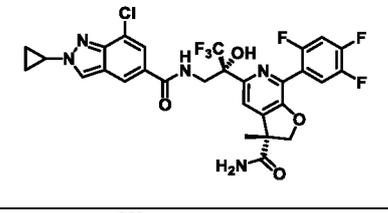
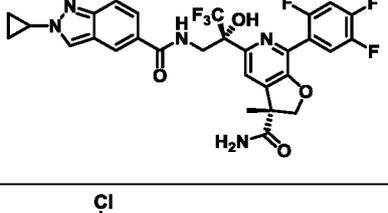
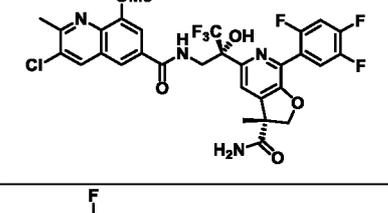
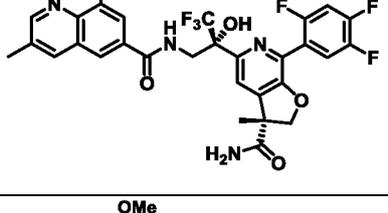
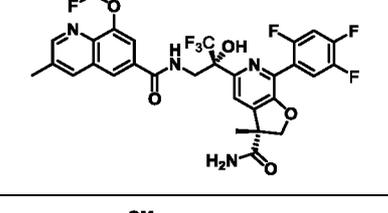
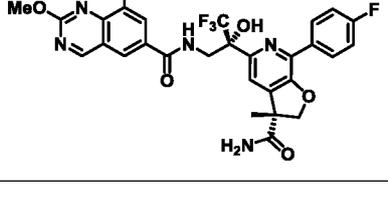
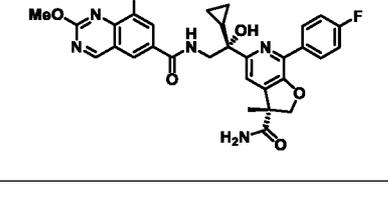
Пример	Структура	MS ⁺ <i>m/z</i>	Пример	Структура	MS ⁺ <i>m/z</i>
1067		585,20	1068		642,15
1069		636,20	1070		633,25

1071		667,20	1072		657,20
1073		639,20	1074		667,25
1075		659,40	1076		693,35
1077		683,40	1078		665,40
1079		694,45	1080		657,19
1081		673,20	1082		685,13
1083		685,13	1084		673,12

1085		666,17	1086		720,07
1087		684,19	1088		684,17
1089		702,16	1090		699,07
1091		655,12	1092		685,11
1093		673,10	1094		703,18
1095		654,03	1096		688,14
1097		694,81	1098		676,09

1099		670,12	1100		636,17
1101		654,09	1102		643,26
1103		673,26	1104		653,31
1105		625,13	1106		702,97
1107		648,34	1108		572,38
1109		598,38	1110		662,31
1111		688,32	1112		666,28

1113		707,08	1114		707,08
1115		677,12	1116		739,09
1117		649,18	1118		667,21
1119		652,15	1120		658,19
1121		699,01	1122		620,20
1123		624,20	1124		671,10
1125		637,08	1126		684,98
1127		720,94	1128		608,20

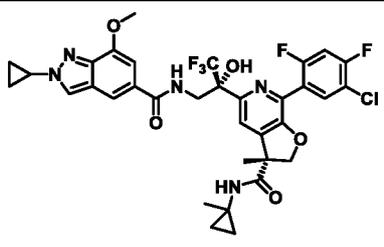
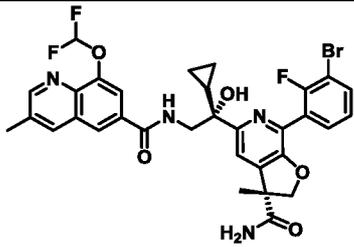
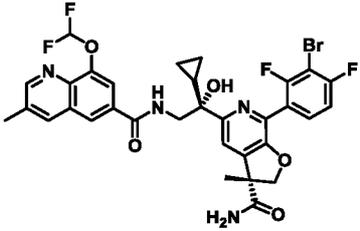
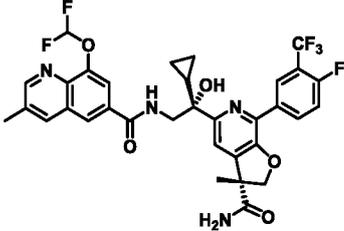
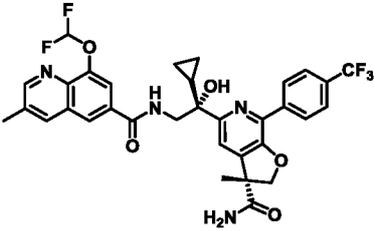
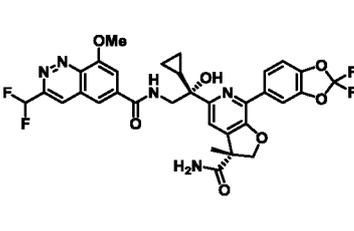
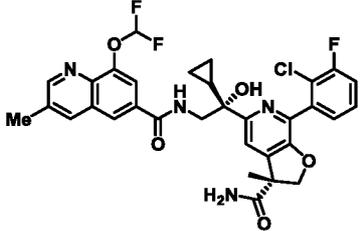
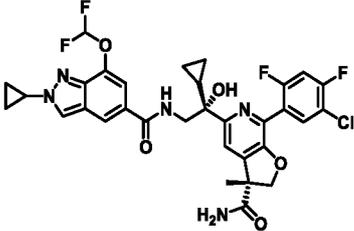
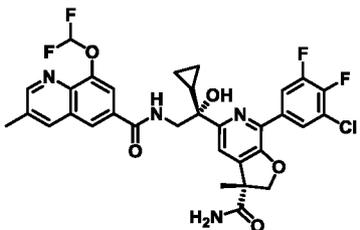
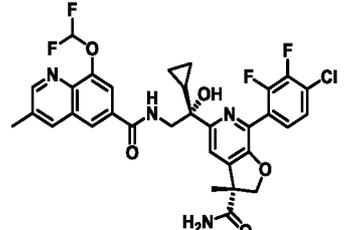
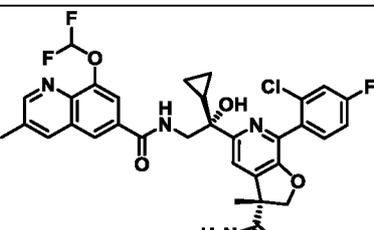
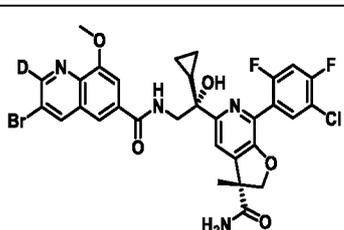
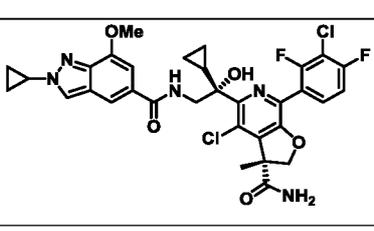
1129		703,20	1130		711,20
1131		629,20	1132		655,20
1133		636,29	1134		610,27
1135		650,26	1136		660,20
1137		660,20	1138		660,20
1139		620,24	1140		669,32
1141		639,18	1142		671,22
1143		616,23	1144		588,30

1145		622,31	1146		632,28
1147		640,30	1148		626,26
1149		671,16	1150		685,17
1151		641,23	1152		643,26
1153		611,25	1154		701,16
1155		638,19	1156		648,25
1157		656,18	1158		642,14
1159		657,14	1160		656,18

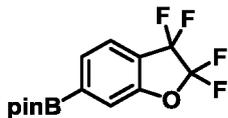
1161		666,14	1162		666,14
1163		638,19	1164		648,15
1165		656,18	1166		642,14
1167		608,18	1168		657,14
1169		701,09	1170		686,25
1171		642,22	1172		654,22
1173		696,19	1174		670,22
1175		700,26	1176		668,24

1177		638,23	1178		648,20
1179		642,18	1180		656,23
1181		627,12	1182		657,15
1183		659,19	1184		701,08
1185		721,04	1186		661,27
1187		627,23	1188		630,23
1189		683,06	1190		628,23

1191		638,23	1192		645,24
1193		617,25	1194		669,15
1195		623,38	1196		623,39
1197		674,27	1198		656,20
1199		656,20	1200		641,19
1201		680,14	1202		680,14
1203		680,16	1204		720,07

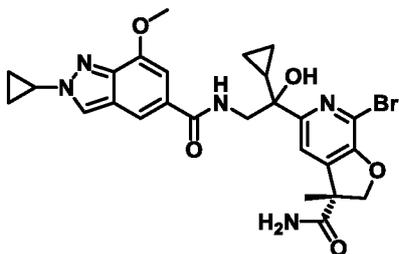
1205		720,19	1206		686,99
1207		704,97	1208		675,20
1209		657,24	1210		670,20
1211		641,18	1212		674,18
1213		659,21	1214		659,18
1215		641,20	1216		689,94
1217		673,20			

Промежуточное соединение 114



В высушенный в сушильном шкафу флакон, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли 6-бром-2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензофуран (46 мг; 0,17 ммоль) и 1,4-диоксан (0,85 мл). Затем по каплям добавляли Pd(dppf)Cl₂ (13 мг; 0,018 ммоль), бис(пинаколато)дибор (65 мг; 0,26 ммоль) и ацетат калия (33 мг; 0,34 ммоль) и реакционную смесь барботировали N₂ в течение 5 минут. Затем флакон герметично закрывали и нагревали до 90°C. Через 3 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через набивку с силикагелем, используя EtOAc для промывания. Фильтрат концентрировали, получая неочищенный сложный эфир X бороновой кислоты в виде темно-коричневого масла (50 мг; выход предположительно 100%), которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 115

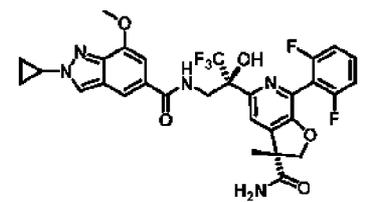
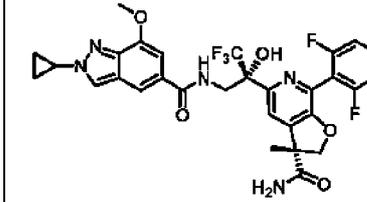
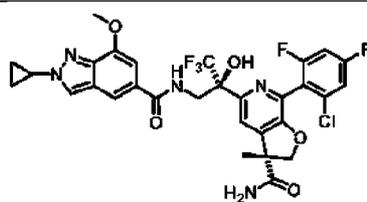
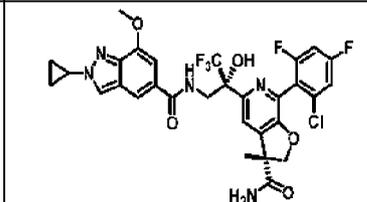
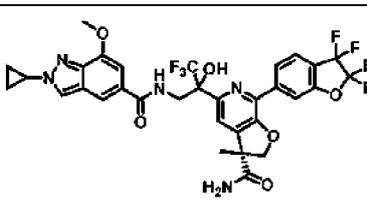
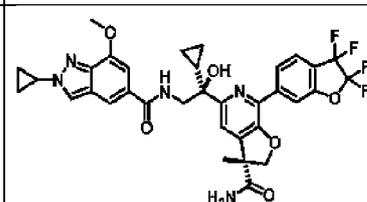
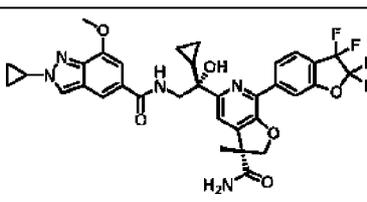
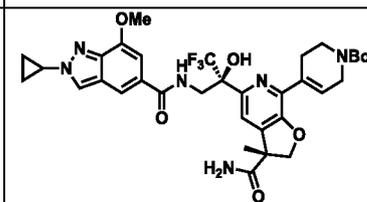
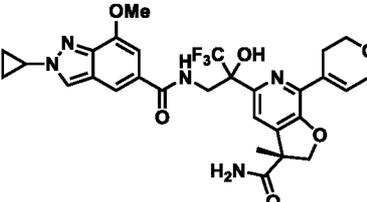
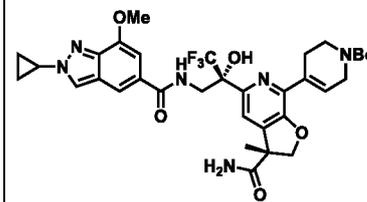
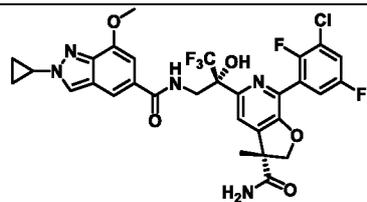
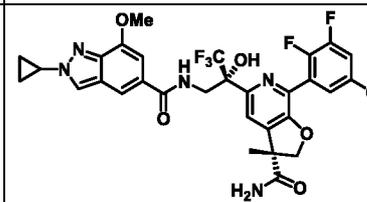
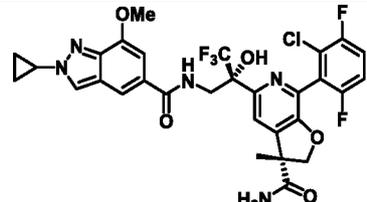
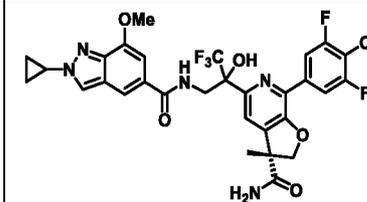
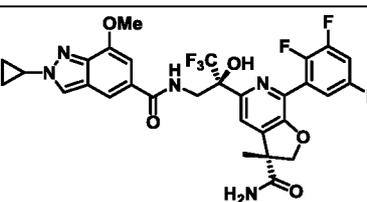
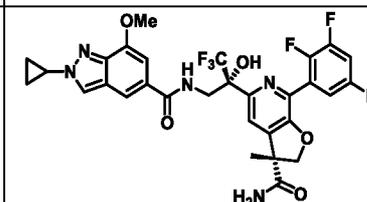


Следующее промежуточное соединение получали аналогично соединению из примера 890, получая желаемый продукт в виде светло-желтого твердого вещества (1,63 г; 62%) в форме смеси диастереомеров. ESI-MS *m/z*: 572,28 [M+H]⁺.

Приведенная далее **Таблица 9** содержит соединения из примеров, которые получали способом, аналогичным получению соединения из **примера 891**, с использованием соединения из примера 890 и промежуточного соединения 115. При необходимости ускорения превращения добавляли большее количество палладия и бороновой кислоты. Большинство соединений очищали и диастереомеры разделяли препаративной HPLC (ACN/H₂O, градиент 20-90%, 25 мин). Если данные сообщаются для смеси диастереомеров, то их, по всей вероятности, было невозможно разделить посредством HPLC.

Таблица 9

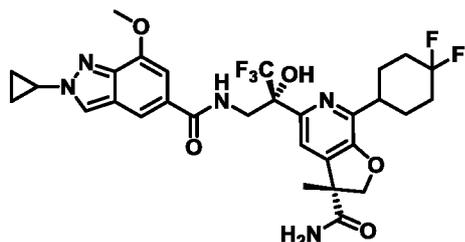
Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
1218		726,11	1219		726,11
1220		712,18	1221		712,18
1222		712,08	1223		712,08
1224		694,06	1225		694,06
1226		710,16	1227		710,17
1228		636,23	1229		636,27
1230		682,20	1231		682,23

1232		632,27	1233		632,21
1234		666,14	1235		666,03
1236		710,20	1237		682,20
1238		682,30	1239		701,39
1240		602,20	1241		701,40
1242		666,23	1243		666,14
1244		666,19	1245		666,16
1246		650,29	1247		650,29

1248		630,79	1249		673,34
1250		673,29	1251		672,31
1252		649,15	1253		664,15
1254		664,15	1255		664,16
1256		664,19	1257		682,11
1258		682,20	1259		682,20
1260		682,20	1261		666,14

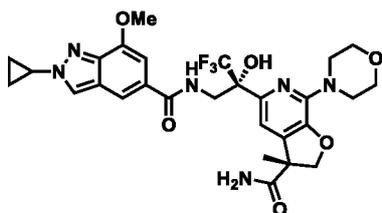
1262		682,20	1263		682,20
1264		682,20	1265		682,20
1266		682,20	1267		682,20

Пример 1268



Соединение из примера 1228 (15 мг; 0,024 ммоль) растворяли в EtOH (0,5 мл) и MeOH (0,5 мл) и добавляли палладий на угле (10 масс.-%-ный; 0,8 мг; 0,00075 ммоль). Воздух из незаполненного пространства реакционного сосуда вытесняли, используя H₂ из баллона, и смесь оставляли перемешиваться в атмосфере H₂ в течение 24 часов. Затем реакционную смесь фильтровали через короткую набивку с целитом и фильтрат концентрировали, получая продукт (14 мг; 93%). ESI-MS *m/z*: 638,29 [M+H]⁺.

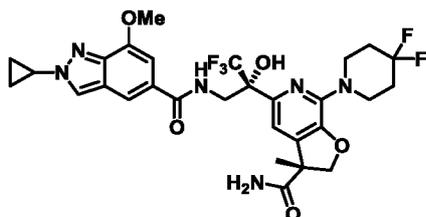
Пример 1269



Во флаконе растворяли соединение из примера 890 (30 мг; 0,05 ммоль) в DMF (1 мл). Добавляли морфолин (44 мг; 0,5 ммоль) и K₂CO₃ (69 мг; 0,5 ммоль),

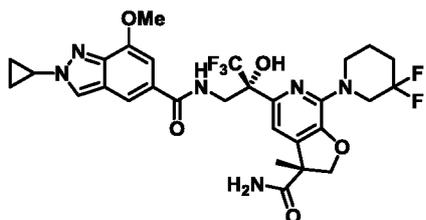
флаконе герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли H₂O (1 мл). Водный слой промывали EtOAc и объединенный органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали препаративной HPLC (ACN/H₂O, градиент 20-90%, 25 мин), получая указанное в заголовке соединение (5 мг; 16%). ESI-MS *m/z*: 605,27 [M+H]⁺.

Пример 1270



Следующее соединение получали аналогично примеру 1269. ESI-MS *m/z*: 639,20 [M+H]⁺.

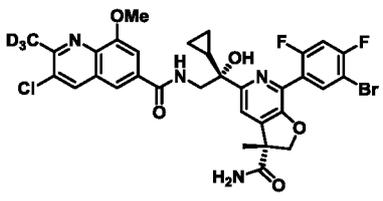
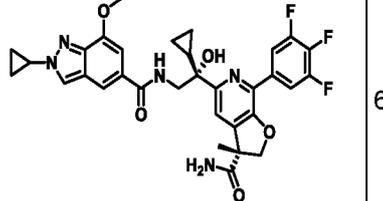
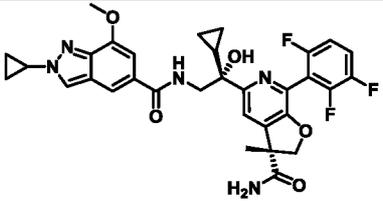
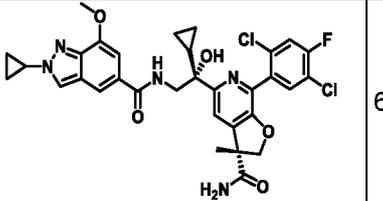
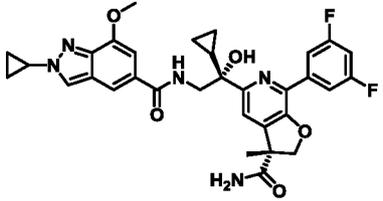
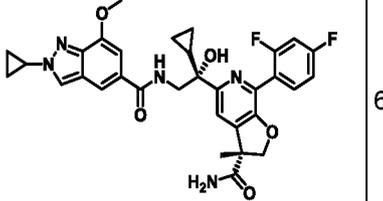
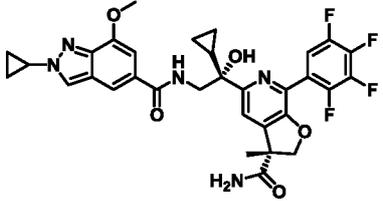
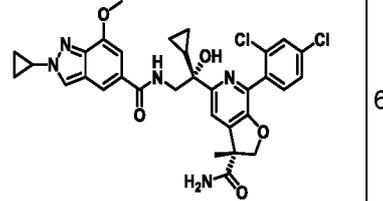
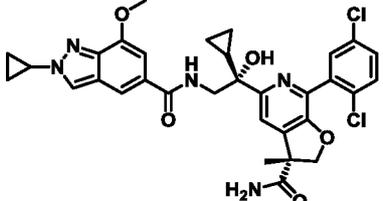
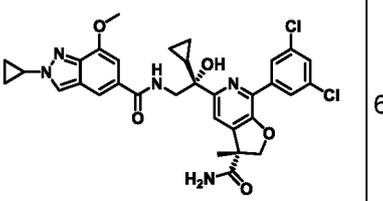
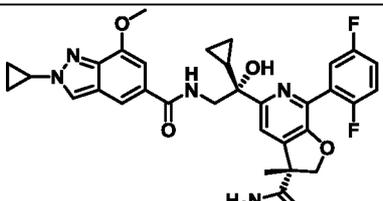
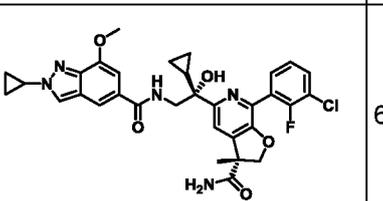
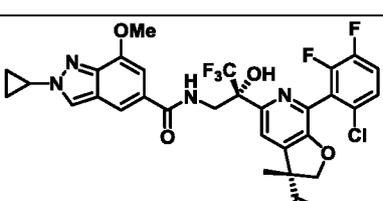
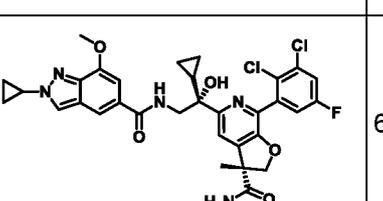
Пример 1271



Следующее соединение получали аналогично примеру 1269. ESI-MS *m/z*: 639,20 [M+H]⁺.

Приведенная далее **Таблица 10** содержит соединения из примеров, которые получали способом, аналогичным описанному для **стадии с примера 1** (PyBOP или HATU). Большинство соединений очищали препаративной HPLC (ACN/H₂O, градиент 20-90%, 25 мин), а некоторые очищали автоматизированной колоночной хроматографией (силикагель). Партнеры сочетания с арил-содержащими кислотами и аминами получали аналогично получению промежуточных соединений 1-113 или с применением аналогичных методик с небольшими модификациями, а также получали в соответствии с методиками, найденными в патентной заявке США под № 16/930622.

Таблица 10

Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
1272		704,04	1273		622,31
1274		622,29	1275		654,24
1276		604,32	1277		604,32
1278		640,29	1279		636,18
1280		636,23	1281		636,24
1282		604,23	1283		620,26
1284		666,16	1285		654,20

1286		636,18	1287		660,07
1288		644,15	1289		654,12
1290		600,29	1291		639,19
1292		635,22	1293		665,20
1294		682,30	1295		642,30
1296		636,35	1297		636,35
1298		654,35	1299		654,35
1300		654,35	1301		670,45

1302		624,35	1303		670,30
1304		670,35	1305		654,30
1306		621,10	1307		670,30
1308		621,30	1309		621,30
1310		648,32	1311		665,27
1312		648,31	1313		666,31
1314		693,19	1315		674,23
1316		665,26	1317		747,18

1318		737,03	1319		654,22
1320		628,20	1321		646,18
1322		638,24	1323		646,18
1324		647,15	1325		664,32
1326		646,30	1327		663,27
1328		646,31	1329		664,27
1330		682,27	1331		681,25

1332		664,27	1333		682,24
1334		664,28	1335		681,20

Приведенные далее в **Таблице 11** соединения из примеров получают, используя методики, аналогичные описанным выше.

5

Таблица 11

Соединение	Структура	Соединение	Структура
P1		P2	
P3		P4	
P5		P6	
P7		P8	

P9		P10	
P11		P12	
P13		P14	
P15		P16	
P17		P18	
P19		P20	
P21		P22	

P23		P24	
P25		P26	
P27		P28	
P29		P30	
P31		P32	
P33		P34	
P35		P36	

P37		P38	
P39		P40	
P41		P42	
P43		P44	
P45		P46	
P47		P48	
P49		P50	

P51		P52	
P53		P54	
P55		P56	
P57		P58	
P59		P60	
P61		P62	
P63		P64	

P65		P66	
P67		P68	
P69		P70	
P71		P72	
P73		P74	
P75		P76	
P77		P78	

P79		P80	
P81		P82	
P83		P84	
P85		P86	
P87		P88	
P89		P90	
P91		P92	

P93		P94	
P95		P96	
P97		P98	
P99		P100	
P101		P102	
P103		P104	
P105		P105	

P106		P107	
P108		P109	
P110		P111	
P112		P113	
P114		P115	
P116		P117	
P118		P119	

P120		P121	
P122		P123	
P124		P125	
P126		P127	
P128		P129	
P130		P131	
P132		P133	

P134		P135	
P136		P137	
P138		P139	
P140		P141	
P142		P143	
P144		P145	
P146		P147	

P148P		P149	
P150		P151	
P152		P153	
P154		P155	
P156		P157	
P158		P159	
P160		P161	
P162			

АНАЛИЗЫ

Способы анализа RSV-A

Для культивирования штамма RSV "Long", генотипа А, использовали клетки Нер-2 (изначально полученные из опухолей, выращенных у облученных обработанных кортизоновыми препаратами крысенков-отъемышей, которым была введена путем инъекции ткань плоскоклеточной карциномы из гортани 56-летнего мужчины, но позже с применением ПЦР-анализа ДНК выяснилось, что они неотличимы от клеток HeLa). RSV использовали для инокулирования колб и собирали исходные суспензии вирусов, как только цитопатический эффект (CPE) достигал более 90%. Исходные суспензии вирусов в среде, содержащей 25% сахарозы, подвергали быстрой заморозке, используя жидкий азот, для повышения стабильности вирусов. Титры исходной суспензии вирусов количественно определяли по дозе, инфицирующей 50% клеток культуры ткани (TCID₅₀), используя 8000 клеток на одну лунку и 3-кратные разведения вирусной суспензии в лунках 96-луночного планшета, культивированных в течение 4 суток. Титры исходной суспензии вирусов также количественно определяли по результатам анализа бляшкообразующих единиц, как описано в других источниках.

После всестороннего тестирования параметров окончательный анализ проводят так, как приведено ниже: клетки Нер-2 засевают во внутренние 60 лунок 96-луночного планшета из расчета 8000 клеток на одну лунку в объеме 50 мкл, используя среду для роста (модифицированную Дульбекко среду Игла (DMEM) без фенолового красного, содержащую 1% L-глутамина, 1% пенициллина/стрептомицина, 1% не являющихся незаменимыми аминокислот, 10% инактивированной нагреванием фетальной телячьей сыворотки (FBS)). В лунки в двух повторах добавляют 2-кратные серийные разведения контрольного и тестируемых соединений в общем объеме 25 мкл. Затем в лунки добавляют исходную суспензию вирусов с множественностью заражения (MOI), равной 0,1, в объеме 25 мкл, доводя общий объем в каждой лунке до 100 мкл. MOI рассчитывают, используя величину бляшкообразующих единиц (PFU)/мл или, если это недоступно, то TCID₅₀. В каждом 96-луночном планшете имеется "контрольная" колонка из 6 лунок с клетками и вирусом, но без соединения (отрицательный контроль, максимальный CPE), колонка с клетками, но без соединения или вируса (положительный контроль, минимальный CPE) и колонка без клеток или вируса или соединения (лунки планшета для определения фона/контроль на реагенты). В контрольные лунки с клетками, но без вируса, вносят дополнительно 25 мкл среды для роста, содержащей такое же количество сахарозы, как и в лунках, в которые

- помещается исходная суспензия вирусов, чтобы обеспечить постоянство условий в отношении среды и объема. Во внешние лунки планшета вносят по 125 мкл среды для создания окружения (DMEM, с 1% пенициллина/стрептомицина), действие которой заключается в создании окружения для лунок с тестируемым соединением с целью поддержания условий по температуре и испарению. После инкубирования в течение 5 суток планшеты прочитывают, используя реагент ATPlite (с добавлением по 50 мкл на одну лунку), что позволяет количественно определить содержание АТФ (показатель жизнеспособности клеток) в каждой лунке. Используемые в анализе планшеты прочитывают, применяя люцинометр Envision.
- 10 Эти данные используют для расчета значения эффективной концентрации, вызывающей эффект величиной 50% (EC_{50}), для каждого соединения (**Таблица 12**). Диапазоны EC_{50} приведены ниже: A < 0,2 мкМ; B > 0,2 мкМ.

Таблица 12. Сводные данные по активности в отношении RSV-A

Соединение	RSV-A человека (штамм "Long"), EC_{50}	Соединение	RSV-A человека (штамм "Long"), EC_{50}
3	A (36076)	4	A (36300)
5	B (36306)	6	A (36059)
7	A (36160)	8	A (36161)
9	A (36288)	10	A (36469)
11	A (36466)	12	A (36467)
13	A (36468)	14	A (36551)
15	A (36552)	16	A (36594)
17	A (36595)	18	A (36876)
19	A (36877)	20	A (36878)
21	A (37143)	22	A (35952)
23	A (36218)	24	A (36323)
25	A (36324)	26	A (36388)
27	A (36389)	28	A (36433)
29	A (36434)	30	A (36842)
31	B (36678)	32	A (37063)
33	B (36736)	34	A (36093)
35	A (36094)	36	A (36215)
37	A (36216)	38	B (35946)
39	B (35947)	40	A (37891)
41	A (36623)	42	A (36778)
43	A (36843)	44	A (36941)
45	A (36942)	46	A (37154)
47	A (37101)	48	A (37102)
49	A (36761)	50	A (36044)

51	A (36045)	52	A (36046)
53	A (36047)	54	A (36279)
55	A (36280)	56	B (36322)
57	A (36325)	58	A (36511)
59	A (36435)	60	A (36512)
61	A (36546)	62	A (36628)
63	A (36677)	64	A (36545)
65	A (36725)	66	B (36729)
67	A (37166)	68	A (37119)
69	A (35942)	70	A (36052)
71	A (36106)	72	A (36328)
73	A (36329)	74	A (36372)
75	A (36426)	76	B (36427)
77	A (36492)	78	A (36513)
79	B (36539)	80	A (36540)
81	A (36541)	82	A (36629)
83	A (36630)	84	A (36680)
85	A (36681)	86	A (36724)
87	A (36830)	88	A (36831)
89	A (36832)	90	A (36833)
91	A (36890)	92	A (36929)
93	A (36930)	94	A (36931)
95	A (36932)	96	A (36933)
97	A (37022)	98	A (37064)
99	A (37123)	100	A (35987)
101	A (36057)	102	A (36058)
103	A (36162)	104	A (36243)
105	A (36245)	106	B (36346)
107	B (36405)	108	A (36523)
109	B (36584)	110	B (36585)
111	B (36769)	112	A (36050)
113	A (36055)	114	A (36056)
115	A (36108)	116	A (36109)
117	A (36110)	118	A (36111)
119	A (36112)	120	A (36163)
121	A (36589)	122	A (36113)
123	A (36244)	124	A (36246)
125	B (36347)	126	B (36355)
127	B (36359)	128	A (36519)
129	A (36879)	130	A (36731)
131	A (36069)	132	A (36051)
133	A (36105)	134	A (36252)
135	A (36253)	136	A (36301)
137	A (36302)	138	A (36303)
139	A (36410)	140	B (35843)
141	A (36532)	142	A (36533)
143	A (36820)	144	B (36821)

145	B (36822)	146	B (36823)
147	A (36919)	148	A (36921)
149	A (36090)	150	B (36188)
151	B (36192)	152	A (36484)
153	A (36598)	154	A (36599)
155	A (36600)	156	A (36601)
157	A (36647)	158	A (36648)
159	A (36702)	160	A (36770)
161	A (36399)	162	B (36534)
163	A (36596)	164	A (36597)
165	A (36649)	166	A (36572)
167	A (36411)	168	A (35962)
169	A (35963)	170	A (36006)
171	A (36060)	172	B (36189)
173	A (36190)	174	A (36191)
175	B (36356)	176	B (36308)
177	A (36309)	178	A (35456)
179	A (36357)	180	B (36407)
181	B (36478)	182	A (36479)
183	A (36480)	184	A (36481)
185	B (36515)	186	B (36590)
187	A (36591)	188	A (36592)
189	B (36593)	190	B (36644)
191	A (36645)	192	B (36646)
193	B (36766)	194	A (36772)
195	A (36773)	196	B (36774)
197	A (36824)	198	B (36872)
199	A (36873)	200	A (36874)
201	B (36875)	202	A (36882)
203	A (36883)	204	A (36884)
205	B (37024)	206	A (37035)
207	B (36007)	208	B (36008)
209	B (36009)	210	A (36010)
211	A (36074)	212	B (36075)
213	B (36129)	214	B (36130)
215	A (36131)	216	A (36132)
217	A (36315)	218	A (36361)
219	A (36362)	220	A (36485)
221	A (36650)	222	A (36651)
223	A (36652)	224	A (36653)
225	A (36654)	226	A (36751)
227	A (36920)	228	A (36962)
229	A (37117)	232	A (37179)
233 (37163)	A	234 (37793)	A
235 (37923)	A	236 (37925)	A
237 (37935)	A	238 (37937)	B
239 (37940)	A	240 (37942)	A

241 (37944)	A	242 (37946)	A
243 (37792)	B	244 (37924)	B
245 (37926)	A	246 (37394)	B
247 (37936)	B	248 (37939)	B
249 (37941)	B	250 (37943)	B
251 (37945)	B	252 (38023)	A
253 (38032)	A	254 (38024)	A
255 (38025)	A	256 (38026)	A
257 (38027)	A	258 (03028)	A
259 (38029)	A	260 (38030)	A
261 (38031)	A	262 (37616)	B
263 (37617)	A	264 (37618)	B
265 (37619)	A	266 (37656)	B
267 (37657)	A	268 (37759)	A
269 (37760)	B	270 (37761)	A
271 (37762)	B	272 (37839)	A
273 (37840)	B	274 (37841)	A
275 (37842)	A	276 (37843)	A
277 (37844)	B	278 (37854)	A
279 (37855)	B	280 (37856)	A
281 (37857)	B	282 (38041)	B
283 (38042)	A	284 (38043)	A
285 (38044)	A	286 (38045)	A
287 (38046)	A	288 (38047)	A
289 (38048)	B	290 (38049)	A
291 (38050)	B	292 (38051)	A
293 (38052)	B	294 (38053)	A
295 (38054)	A	296 (38055)	B
297 (38056)	A	298 (38057)	B
299 (38058)	A	300 (37641)	A
301 (37462)	A	302 (37932)	A
303 (37933)	A	304 (37143)	A
305 (37302)	A	306 (37303)	A
307 (37304)	A	308 (37415)	A
309 (37547)	A	310 (37764)	B
311 (37763)	B	312 (37966)	A
313 (37967)	A	314 (37357)	A
315 (37358)	A	316 (37972)	A
317 (37973)	A	318 (37863)	A
319 (37985)	A	320 (37986)	A
321 (37889)	A	322	A
323 (37620)	A	324 (37621)	A
325 (37295)	A	326 (37926)	A
327 (37456)	A	328 (37414)	A
329 (37555)	A	330 (37556)	B
331 (37955)	A	332 (37956)	A
333 (37657)	B	334 (37676)	B

335 (37677)	B	336 (37678)	B
337 (37679)	B	338 (37680)	B
339 (37681)	B	340 (37682)	A
341 (37683)	B	342 (37684)	B
343 (37685)	B	344 (37686)	A
345 (37687)	B	346 (37688)	B
347 (37689)	B	348 (37690)	A
349 (37691)	B	350 (37692)	B
351 (37693)	B	352 (37694)	B
353 (37695)	B	355 (37808)	B
356 (37809)	B	357 (37804)	B
358 (37805)	B	359 (37810)	B
360 (37811)	B	361 (37812)	B
362 (37813)	B	363 (37814)	B
364 (37815)	B	365 (37816)	B
366 (37817)	A	367 (37818)	B
368 (37819)	B	369 (37820)	A
370 (37821)	A	371 (37822)	B
372 (37823)	B	373 (37824)	B
374 (37519)	B	375 (37361)	B
376 (37500)	B	377 (37501)	B
378 (37502)	B	379 (37503)	B
380 (37504)	A	381 (37505)	B
382 (37506)	B	383 (37507)	B
384 (37508)	B	385 (37509)	B
386 (37510)	B	387 (37511)	B
388 (37512)	B	389 (37513)	B
390 (37514)	B	391 (37515)	B
392 (37516)	B	393 (37517)	B
394 (37518)	B	395 (37519)	B
396 (37441)	B	397 (37442)	B
398 (37443)	B	399 (37444)	B
400 (37445)	B	401 (37446)	B
402 (37447)	B	403 (37448)	B
404 (37449)	B	405 (37450)	B
406 (37451)	B	407 (37452)	B
408 (37453)	B	409 (37454)	B
410 (37455)	B	411 (37456)	B
412 (37457)	B	413 (37458)	B
414 (37459)	B	415 (37460)	B
416 (37475)	B	417 (37476)	B
418 (37477)	A	419 (37479)	B
420 (37480)	B	421 (37481)	B
422 (37482)	B	423 (37483)	B
424 (37484)	B	425 (37485)	B
426 (37486)	B	427 (37487)	B
428 (37488)	B	429 (37489)	B

430 (37490)	B	431 (37491)	B
432 (37492)	B	433 (37493)	B
434 (37494)	B	435 (37495)	B
436 (37496)	B	437 (37497)	B
438 (37553)	B	439 (37478)	B
440 (37924)	A	441 (37927)	A
442 (37355)	B	443 (37554)	B
444 (37849)	A	445 (37850)	B
446 (37851)	B	447 (37852)	B
448 (37921)	B	449 (37922)	B
450 (37957)	B	451 (37958)	B
452 (37959)	A	453 (37960)	B
454 (37961)	A	455 (37962)	B
456 (37963)	B	457 (37964)	B
458 (37965)	A	459	B
460	A	461	A
462	A	463	A
464	A	482	B
483	B	484	B
485	B	486	A
487	A	488	A
489	B	490	A
491	A	492	A
493	A	494	A
495	A	496	A
497	A	498	A
499	A	500	A
501	A	502	A
503	A	504	A
505	A	506	A
507	A	508	A
509	A	510	A
511	A	512	A
513	A	514	A
515	A	516	A
517	A	518	A
519	A	520	A
521	A	522	A
523	A	524	A
525	A	526	A
527	A	528	A
529	A	530	A
531	A	532	A
533	A	534	A
535	A	536	A
537	A	538	A
539	A	540	A

541	A	542	A
543	A	544	A
545	A	546	A
547	A	548	A
549	A	550	A
551	A	552	A
553	A	554	A
555	A	556	A
557	A	558	A
559	A	560	A
561	A	562	A
563	A	564	A
565	A	566	A
567	A	568	A
569	A	570	A
571	A	572	A
573	A	574	A
575	A	576	A
577	A	578	A
579	A	580	A
581	A	582	A
583	A	584	A
585	A	586	A
587	A	588	A
589	A	590	A
591	A	592	A
593	A	594	A
595	A	596	A
597	A	598	A
599	A	600	A
601	A	602	A
603	A	604	A
605	A	606	A
607	A	608	A
609	A	610	A
611	A	612	A
613	A	614	A
615	A	616	A
617	A	618	A
619	A	620	A
621	A	622	A
623	A	624	A
625	A	626	A
627	A	628	B
633	A	634	A
635	B	636	A
637	A	638	A

639	A	640	A
641	A	642	A
643	A	644	B
645	A	646	A
647	A	648	A
649	A	650	A
651	A	652	A
653	A	654	A
655	A	656	A
657	A	658	A
659	A	660	A
661	A	662	A
663	A	664	A
665	A	666	A
667	A	668	A
669	A	670	A
671	A	672	A
673	A	674	A
675	A		
683	A	684	A
685	A	686	A
687	A	688	A
691	A	692	B
693	A	694	A
695	A	696	A
697	A	698	A
699	A	700	A
701	A	702	A
703	A	704	A
705	A	706	A
707	A	708	A
709	A	710	A
711	A	712	A
713	A	714	A
715	A	716	A
717	A	718	A
719	A	720	A
721	A	722	A
723	A	724	A
725	A	726	A
727	A	728	A
729	A	730	A
731	A	732	A
733	A	734	A
735	A	736	A
737	A	738	A
739	A	740	A

741	A	742	A
743	A	744	A
745	A	746	A
747	A	748	A
749	A	750	A
751	A	752	A
753	A	754	A
755	A	756	A
757	A	758	A
759	A	760	A
761	A	762	A
763	A	764	A
765	A	766	A
767	A	768	A
773	A	774	A
775	A	776	A
777	A	778	A
779	A	780	A
781	A	782	A
783	A	784	A
785	A	786	A
787	A	788	A
789	A	790	A
791	A	792	A
793	A	794	A
795	A	796	A
797	A	798	A
799	A	800	A
801	A	802	A
805	B	806	B
807	B	808	A
809	B	810	B
811	A	812	B
813	B	814	B
815	A	816	A
817	A	818	A
819	A	820	A
821	A	822	A
823	A	824	A
825	A	826	A
827	A	828	A
829	A	830	A
831	A	832	A
833	A	834	A
835	A	836	A
837	A	838	A
839	A	840	A

841	A	842	A
843	A	844	A
845	A	846	A
847	A	848	A
849	A	850	A
851	A	852	A
853	A	854	B
855	A	856	A
857	A	858	A
859	A	860	A
861	A	862	A
871	A	872	A
873	A	874	B
875	B	876	B
877	A	878	A
879	B	880	B
881	A	882	B
883	A	884	A
885	A	886	A
887	A	888	A
889	A	890	B
891	A	892	B
893	A	894	B
895	B	896	A
897	B	898	A
899	B	900	A
901	A	902	B
903	A	904	B
905	B	906	A
907	B	908	A
909	A	910	B
911	A	912	A
913	B	914	A
915	A	916	A
917	A	918	A
919	B	920	A
921	B	922	A
923	B	924	A
925	A	926	A
927	A	928	A
929	A	930	A
931	A	932	A
933	A	934	A
935	A	936	A
937	B	938	B
939	A	940	A
941	B	942	B

943	A	944	A
945	A	946	A
947	A	948	A
949	A	950	A
951	A	952	A
953	A	954	A
955	A	956	A
961	A		
965	B	966	B
967	B	968	B
969	B	970	B
971	B	972	A
973	B	974	A
975	A	976	A
977	A	978	A
979	A	980	A
981	B	982	A
983	A	984	B
985	A	986	A
987	A	988	A
989	A	990	A
991	A	992	A
993	A	994	A
995	B	996	A
997	A	998	A
999	A	1000	A
1001	A	1002	B
1003	A	1004	B
1005	A	1006	B
1007	A	1008	B
1009	A	1010	B
1011	A	1012	B
1013	A	1014	A
1015	A	1016	B
1017	A	1018	B
1019	A	1020	B
1021	A	1022	B
1023	A	1024	B
1025	A	1026	B
1027	A	1028	B
1029	A	1030	A
1031	A	1032	B
1033	A	1034	B
1035	A	1036	B
1037	A	1038	B
1039	A	1040	A
1041	A	1042	A

1043	A	1044	A
1045	A	1046	B
1047	A	1048	B
1049	A	1050	A
1051	A	1052	A
1053	B	1054	A
1055	B	1056	A
1057	B	1058	A
1059	B	1060	A
1061	B	1062	A
1063	B	1064	A
1065	A	1066	B
1067	A	1068	A
1069	A	1071	A
1072	A	1073	A
1074	A	1075	A
1076	A	1077	A
1078	A	1079	A
1080	A	1081	A
1082	A	1083	A
1084	A	1085	A
1086	A	1087	A
1088	A	1089	A
1090	A	1091	A
1092	A	1093	A
1094	A	1095	A
1096	A	1097	A
1098	A	1099	A
1100	A	1101	A
1102	A	1103	A
1104	B	1105	A
1106	A	1107	A
1108	A	1109	A
1110	A	1111	A
1112	A	1113	A
1114	A	1115	A
1116	A	1117	A
1118	A	1119	A
1120	A	1121	A
1122	A	1123	A
1124	A	1125	A
1126	A	1127	A
1128	A	1129	A
1130	A	1131	A
1132	A	1133	A
1134	A	1135	A
1136	A	1137	A

1138	A	1139	A
1140	A	1141	A
1142	A	1143	A
1144	A	1145	A
1146	A	1147	A
1148	A	1149	A
1150	A	1151	A
1152	A	1153	A
1154	A	1155	A
1156	A	1157	A
1158	A	1159	A
1160	A	1161	A
1162	A	1163	A
1164	A	1165	A
1166	A	1167	A
1168	A	1169	A
1170	A	1171	A
1172	A	1173	A
1174	A	1175	A
1176	A	1177	A
1178	A	1179	A
1180	A	1181	A
1182	A	1183	A
1184	A	1185	A
1186	A	1187	A
1188	A	1189	A
1190	A	1191	A
1192	A	1193	A
1194	A	1195	A
1196	A	1197	A
1198	A	1199	A
1200	A	1201	A
1202	A	1203	A
1204	A	1205	A
1206	A	1207	A
1208	A	1209	A
1210	A	1211	A
1212	A	1213	A
1214	A	1215	A
1216	A	1217	B
1218	A	1219	A
1220	A	1221	A
1222	A	1223	A
1224	A	1225	A
1226	A	1227	A
1228	A	1229	B
1230	B	1231	A

1232	B	1233	A
1234	B	1235	A
1236	B	1237	B
1238	A	1239	B
1240	B	1241	B
1242	A	1243	A
1244	A	1245	A
1246	A	1247	A
1248	A	1249	B
1250	A	1251	B
1252	A	1253	A
1254	A	1255	A
1256	A	1257	A
1258	A	1259	A
1260	A	1261	A
1262	A	1263	A
1264	A	1265	A
1266	A	1267	A
1268	A	1269	B
1270	A	1271	A
1272	A	1273	A
1274	A	1275	A
1276	A	1277	A
1278	A	1279	A
1280	A	1281	A
1282	A	1283	A
1284	A	1285	A
1286	A	1287	A
1288	A	1289	A
1290	A	1291	A
1292	B	1293	A

Способы анализа противовирусной активности в отношении HMPV

Способ А

- Противовирусную активность в отношении HMPV оценивали, используя
- 5 рекомбинантный вариант HMPV CAN97-83, сконструированный с возможностью содержания последовательности, кодирующей улучшенный зеленый флуоресцентный белок (eGFP) на 3'-конце вирусного генома (MPV-GFP1, ViraTree). Клетки Vero E6 (Американская коллекция типовых культур (ATCC), № CCL-7) рассеивали с плотностью 12000 клеток/100 мкл/лунока в 96-луночные планшеты для
- 10 клеток за один день до проведения анализа. В день проведения скрининга из лунок отсасывали среду для культивирования клеток и клетки дважды промывали бессывороточной (SF) модифицированной поддерживающей средой Игла (EMEM;

№ в ATCC) (SF-EMEM), содержащей 1% пенициллина-стрептомицина (Invitrogen). Промывания клеток осуществляли путем добавления по 100 мкл SF-EMEM на одну лунку и незамедлительного отсасывания промывочной среды из лунки. По окончании второй стадии промывки к клеткам добавляли бессывороточную среду 5 OptiMEM (Invitrogen, кат. №) (SF-OptiMEM), содержащую трипсин, обработанный L-1-тозиламид-2-фенилэтил-хлорметилкетон (TPCK) (0,5 мкг/мл; VENDOR), и 1% пенициллина-стрептомицина, из расчета по 50 мкл/лунка. В эти 96-луночные 10 планшеты добавляли соединения, используя автоматизированную систему подачи жидкостей JANUS (VENDOR). Сначала соединения разбавляли 1:50 в промежуточном 96-луночном планшете, содержащем SF-OptiMEM, после чего переносили в используемый в анализе планшет (по 25 мкл/лунка). Каждое из тестируемых соединений исследовали в лунках в двух повторах в конечных концентрациях, начиная от 8 мкМ или 2 мкМ, с использованием постадийных разбавлений в два раза в общей сложности для 8 точек. Заражение вирусом 15 осуществляли путем приготовления рабочей исходной суспензии MPV-GFP1 с множественностью заражения (MOI), равной 0,05/25 мкл, и отбора аликвот по 25 мкл вирусного инокулята в лунки с соединением и лунки, используемые в качестве положительного контроля. В соответствующие лунки, служащие в данном анализе в качестве не содержащего вируса отрицательного контроля, добавляли SF- 20 OptiMEM (25 мкл/лунка). Конечная концентрация DMSO во всех лунках составляет 0,5%. Содержимое планшетов инкубировали при 32°C, 5% CO₂ в течение 5 суток.

Через 5 суток инкубации измеряли интенсивность флуоресценции eGFP при длине волны (X) нм, используя планшетный ридер Spectramax i3X (VENDOR). Ингибирование вируса в процентах рассчитывали, используя следующее 25 уравнение:

$$y = [100 - (X_Q/X_P)] \times 100,$$

где X_Q означает интенсивность флуоресценции, измеренную в лунке, содержащей клетки, инфицированные рекомбинантным MPV-GFP1 и обработанные соединением, а X_P означает среднюю интенсивность флуоресценции, измеренную 30 в лунках, содержащих необработанные клетки, инфицированные рекомбинантным вирусом. Затем рассчитывали значения EC₅₀ способом нелинейной регрессии, используя четырехпараметрическое логистическое уравнение кривой. В качестве модели аппроксимации кривых применяли модель "доза-ответ для одного сайта" XLFit Model 200:

$$35 \quad y = (A + (B / (1 + ((x/C)^D))))),$$

где А означает минимальное значение у, В означает максимальное значение у, С означает значение $\log EC_{50}$, а D означает угловой коэффициент. Эти данные используют для расчета EC_{50} для каждого соединения (Таблица 13). Диапазоны EC_{50} приведены ниже: А < 0,5 мкМ; В > 0,5 мкМ.

5

Таблица 13. Сводные данные по активности в отношении НМРV

Соединение	НМРV, EC_{50}	Соединение	НМРV, EC_{50}
3	В	4	А
6	А	7	А
8	А	9	А
10	А	11	В
12	А	13	А
14	А	16	А
17	А	19	А
20	А	22	А
23	А	24	А
25	А	26	А
27	А	28	А
29	А	30	А
32	А	34	В
40	А	41	А
42	А	43	А
44	А	45	А
47	А	48	А
49	В	50	В
51	А	52	А
53	А	54	В
55	А	57	В
58	А	59	А
60	А	62	В
63	В	64	В
65	В	68	А
70	А	72	А
73	А	74	А

75	B	77	A
78	B	80	A
81	B	82	A
83	A	84	A
85	A	86	A
91	B	92	A
94	B	95	B
96	A	97	B
100	B	102	A
103	A	105	B
108	B	112	B
113	A	114	A
120	B	121	A
124	A	128	A
129	B	132	B
134	B	135	B
136	B	137	B
138	B	139	B
141	B	142	B
143	A	147	A
148	A	149	B
152	B	153	B
154	B	155	B
156	B	157	B
158	B	160	B
161	B	165	B
166	B	167	B
168	A	169	B
170	A	174	B
177	A	178	B
179	B	182	A
183	B	184	B
199	B	200	B
210	A	217	A

218	A	219	A
220	B	221	B
222	B	223	B
224	B	226	B
234	A	235	A
263	A	265	A
267	A	268	B
270	A	280	A
300	A	301	A
305	A	306	A
307	A	308	A
309	B	314	A
315	A	321	A
322	B	323	B
324	A	327	B
329	A	441	B

Способ В

Противовирусную активность в отношении HMPV *in vitro* оценивали, используя клинический изолят TN/1501/A1 и клетки LLC-MK2 (ATCC, № CCL-7) 5 иммортализованной линии эпителиальных клеток почки из *Macaca mulatta*.

Соединения ресуспендировали в диметилсульфоксиде (DMSO) в концентрации 10 мМ и добавляли в лунки 384-луночного исходного планшета. Соединения разбавляли и переносили в лунки 384-луночных используемых в анализе планшетов, применяя автоматизированную систему подачи жидкостей 10 Echo-650 (Beckman Coulter, Indiana). Тестируемые соединения оценивали в двух повторах в максимальной концентрации 10 мкМ, затем готовили 3-кратные серийные разведения, получая в целом точки для 10 концентраций. В используемые в анализе планшеты также включали контрольные лунки с DMSO, и они были либо инфицированы, либо нет, выполняя роль положительного и 15 отрицательного контролей.

Заражение вирусом TN/1501/A1 осуществляли в суспензии клеток LLC-MK2. Клетки дважды промывали забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS) и извлекали из колбы для культуры клеток, используя 0,25%-ный раствор трипсина в EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) (ThermoFisher Scientific,

МА). Трипсин-EDTA инактивировали путем ресуспендирования в 2%-ной фетальной телячьей сыворотке (FBS) и OptiMEM (ThermoFisher Scientific, MA), содержащих 1% пенициллина-стрептомицина. Клетки собирали центрифугированием, центрифугируя в течение 5 минут при 800 об./мин, супернатант удаляли и клетки суспендировали в PBS, содержащем CaCl₂ (100 мкг/мл). Эту стадию выполняли дважды. Затем клетки ресуспендировали в бессывороточной (SF) среде OptiMEM, содержащей TPCK-обработанный трипсин (4 мкг/мл; Sigma Aldrich, MO), 1% пенициллина-стрептомицина (ThermoFisher Scientific, MA) и CaCl₂ (100 мкг/мл). Клетки подсчитывали и рассеивали с плотностью 5000 клеток/лунка, из расчета 12,5 мкл/лунка.

Заражения вирусом осуществляли с множественностью заражения (MOI), равной 0,014, при этом в одну лунку добавляли 12,5 мкл. В соответствующие лунки, служащие в данном анализе в качестве не содержащего вируса отрицательного контроля, добавляли SF-OptiMEM из расчета 12,5 мкл/лунка. Конечная концентрация TPCK-обработанного трипсина составляла 2 мкг/мл. Содержимое планшетов инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 6 суток.

Через 6 суток инкубации в каждую лунку добавляли по 12,5 мкл реагента ATP-Lite (PerkinElmer, MA) и определяли исходные значения интенсивности люминесценции, используя Envision 2104 (Perkin Elmer, MA). Средние исходные значения интенсивности люминесценции для лунок только с клетками и вирусом в качестве положительных контролей вычитали из данных для всех протестированных условий, и жизнеспособность клеток в процентах определяли путем деления этих значений на среднее значение для лунок только с клетками в качестве отрицательного контроля. Затем рассчитывали значения EC₅₀ способом нелинейной регрессии, используя четырехпараметрическое логистическое уравнение кривой. В качестве модели аппроксимации кривых применяли модель "доза-ответ для одного сайта" XLFit Model 200:

$$y = (A+(B/(1+((x/C)^D))))),$$

где A означает минимальное значение y, B означает максимальное значение y, C означает значение logEC₅₀, а D означает угловой коэффициент. Эти данные используют для расчета EC₅₀ для каждого соединения (Таблица 14). Диапазоны EC₅₀ приведены ниже: A < 0,5 мкМ; B > 0,5 мкМ.

Таблица 14. Сводные данные по активности в отношении hMPV 1501 дикого типа (WT)

Соединение	HMPV, EC ₅₀	Соединение	HMPV, EC ₅₀
486	B	487	B
488	B	489	B
491	A	493	A
494	A	495	A
496	A	497	A
498	A	499	A
500	A	501	B
502	A	503	A
504	A	505	A
506	A	507	A
508	A	509	A
510	A	511	B
512	B	513	A
514	A	515	A
516	B	517	A
518	A	519	B
520	A	521	A
522	A	523	A
524	A	525	A
526	A	527	A
528	A	529	A
530	A	531	A
532	A	533	A
534	A	535	A
536	A	537	A
538	A	539	A
540	A	541	A
542	A	543	A
544	A	545	A
546	A	547	A

548	A	549	A
550	A	551	A
552	A	553	A
554	A	555	A
556	A	557	A
558	A	559	A
560	A	561	A
562	A	563	A
564	A	565	A
566	A	567	A
568	A	569	A
570	A	571	A
572	A	573	A
574	A	575	A
576	B	577	B
578	B	579	B
580	B	581	B
582	B	583	B
585	B	586	B
587	B	588	B
589	B	590	B
591	A	592	A
593	A	594	A
595	A	596	A
597	B	598	A
599	A	600	A
601	A	602	A
603	B	604	A
605	A	606	A
607	A	608	A
609	A	610	A
611	A	612	A
613	A	614	B
615	A	616	A

617	A	618	A
619	A	620	A
621	A	622	A
623	B	624	B
625	B	626	B
627	B	628	B
629	A	630	A
631	A	632	A
633	A	636	A
637	A	638	A
639	A	640	A
641	A	642	B
643	A	644	B
645	B	646	B
647	B	648	B
649	B	650	A
651	A	652	A
653	B	654	A
655	A	656	A
657	A	658	A
659	A	660	A
661	A	662	A
663	A	664	A
665	A	666	A
667	A	668	A
669	B	670	B
671	B	672	B
673	B	674	B
675	B	676	A
677	B	678	A
679	B	680	B
681	B	682	B
683	A	684	A
685	A	686	A

687	A	688	A
689	A	690	A
691	B	693	B
694	B	695	B
696	B	697	A
698	B	699	B
700	B	702	B
703	A	704	A
705	A	706	A
707	A	708	A
709	B	710	A
711	A	712	A
713	A	714	A
715	A	716	A
717	A	718	B
719	A	720	A
721	B	722	A
723	A	724	A
725	A	726	A
727	A	728	A
729	A	730	A
731	A	732	A
733	A	734	A
735	A	736	A
737	A	738	A
739	A	740	A
741	A	742	A
743	A	744	A
745	A	746	A
747	A	748	A
749	A	750	A
751	A	752	A
753	A	754	A
755	A	756	A

757	A	758	A
759	A	760	A
761	A	762	A
763	A	764	A
765	A	766	A
767	A	768	A
769	A	770	A
771	A	772	A
773	A	774	A
775	A	776	A
777	A	778	A
779	A	780	A
781	A	782	A
783	A	784	A
785	A	786	A
787	A	788	A
789	A	790	A
791	A	792	A
793	A	794	A
795	B	796	A
797	A	798	A
799	A	800	A
801	A	802	A
803	A	804	A
811	A	815	A
816	A	817	A
818	A	819	A
820	A	821	B
822	A	823	A
824	A	825	A
826	A	827	A
828	A	829	B
830	A	831	A
832	B	833	B

834	A	835	A
836	A	837	A
838	A	839	A
840	A	841	A
842	A	843	A
844	A	845	A
846	A	847	A
848	A	849	A
850	B	851	A
852	B	853	A
854	B	855	A
856	A	857	A
858	A	859	A
860	A	861	A
862	A	863	B
864	B	865	B
866	B	867	B
868	B	869	A
870	B	871	A
872	A	873	A
874	B	876	B
877	A	878	B
883	B	884	B
885	A	886	A
887	B	888	B
889	B	891	B
893	A	896	B
898	B	899	B
901	A	903	B
908	A	909	B
911	A	912	A
913	B	914	B
915	A	916	A
917	B	918	B
919	B	920	A

921	B	922	A
923	B	924	B
925	B	926	B
927	B	928	B
929	A	930	A
931	A	932	A
933	B	934	B
935	B	936	A
937	B	938	B
939	B	940	B
941	B	942	B
943	B	944	B
945	B	946	A
947	B	948	B
949	B	950	B
951	A	952	A
953	B	954	B
955	B	956	A
957	A	958	A
959	B	960	A
961	A	962	A
963	A	964	A
965	B	966	B
967	B	968	B
969	B	970	B
971	B	972	A
973	B	974	A
975	A	976	B
977	B	978	B
979	A	980	A
981	B	982	B
983	B	984	B
985	A	986	A
987	A	988	A

989	A	990	A
991	A	992	A
993	A	994	A
995	B	996	A
997	A	999	A
1000	B	1001	A
1002	B	1003	A
1004	B	1005	A
1006	B	1007	A
1008	B	1009	A
1010	B	1011	A
1012	B	1013	A
1014	A	1015	A
1016	B	1017	A
1018	B	1019	A
1020	B	1021	A
1022	B	1023	A
1024	B	1025	A
1026	B	1027	A
1028	B	1029	A
1030	B	1031	A
1032	B	1033	A
1034	B	1035	A
1036	B	1037	A
1038	B	1039	A
1040	B	1041	A
1042	A	1043	A
1044	A	1045	A
1046	B	1047	A
1049	A	1050	A
1051	B	1052	A
1053	B	1054	B
1055	B	1056	A
1057	B	1058	A

1059	B	1060	A
1061	B	1062	A
1063	B	1064	A
1065	A	1066	B
1067	B	1068	A
1069	B	1072	A
1074	A	1080	A
1081	A	1082	A
1084	A	1085	A
1087	A	1088	A
1089	A	1090	B
1091	A	1092	A
1093	A	1094	A
1095	A	1096	A
1097	A	1098	A
1099	A	1100	A
1101	A	1102	A
1103	A	1104	B
1105	B	1106	A
1107	A	1108	A
1109	A	1110	A
1111	A	1112	A
1113	A	1114	A
1115	A	1116	A
1117	A	1118	A
1119	A	1120	A
1121	A	1122	A
1123	A	1124	A
1125	A	1126	A
1127	A	1128	B
1133	B	1134	B
1135	A	1136	A
1137	A	1138	A
1139	A	1140	A

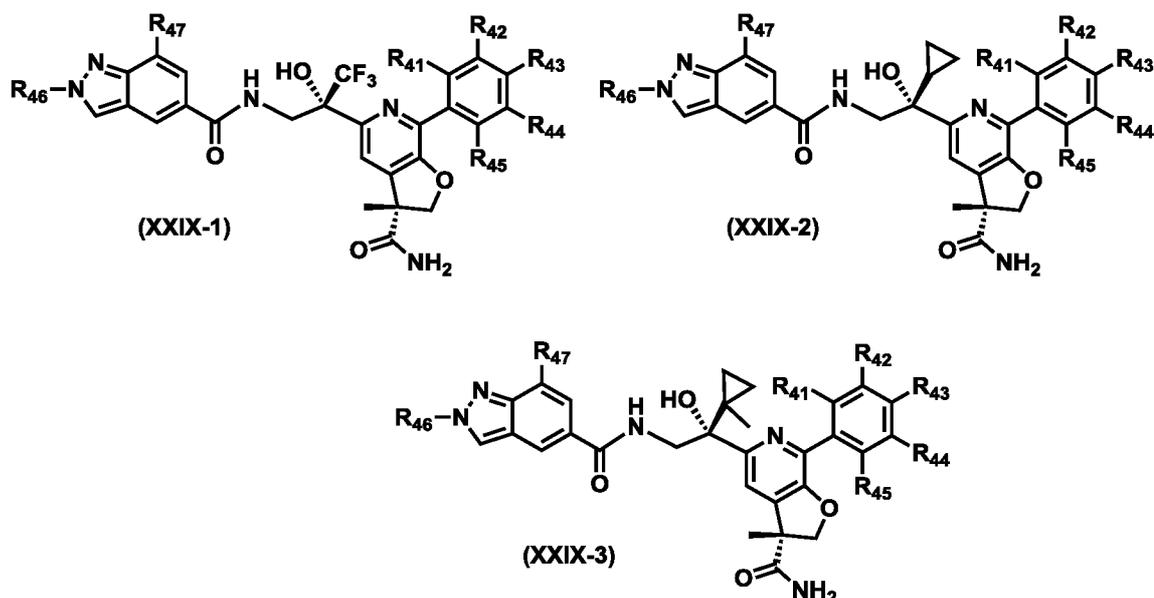
1141	A	1142	A
1143	B	1144	B
1145	A	1146	A
1147	A	1148	A
1149	A	1150	A
1151	A	1152	A
1153	A	1154	A
1155	A	1156	A
1157	A	1158	A
1159	A	1160	A
1161	A	1162	A
1163	A	1164	A
1165	A	1166	A
1167	A	1168	A
1169	A	1170	B
1177	A	1178	A
1179	A	1180	A
1181	A	1182	A
1183	A	1184	A
1185	A	1186	A
1187	A	1188	A
1189	A	1190	A
1191	A	1192	B
1193	B	1194	B
1195	A	1196	B
1218	B	1219	B
1220	B	1221	A
1222	B	1223	A
1224	B	1225	A
1226	B	1227	A
1228	B	1229	B
1230	B	1231	A
1232	B	1233	B
1234	B	1235	A

1248	A	1249	B
1250	B	1251	B
1269	B		

И хотя данное изобретение конкретно показано и описано применительно к его предпочтительным воплощениям, специалистам в данной области техники будет понятно, что в нем могут быть выполнены различные изменения, касающиеся формы и содержания, без отклонения от объема данного изобретения, охватываемого прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное одной из формул (XXIX-1)-(XXIX-3):

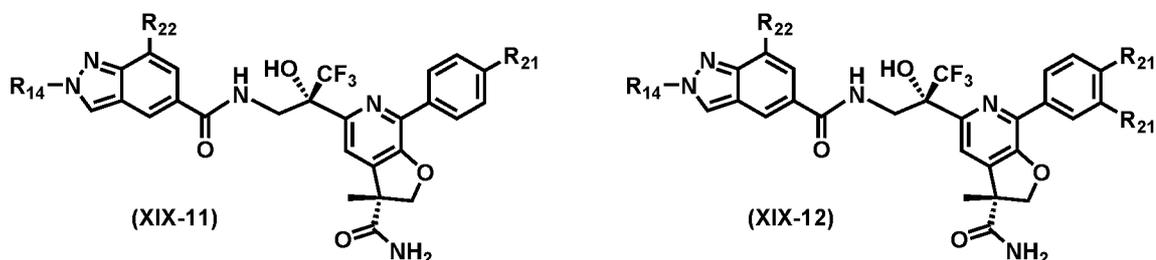


или его фармацевтически приемлемая соль,

где R_{46} представляет собой замещенный метил или возможно замещенный циклопропил; R_{47} представляет собой атом водорода, Cl, F или возможно замещенный метоксил; каждый из R_{41} , R_{42} , R_{43} , R_{44} или R_{45} независимо выбран из атома водорода, галогена, возможно замещенного метила, возможно замещенного метокси или -CN; в альтернативном варианте, R_{42} и R_{43} или R_{41} и R_{42} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное 4-7-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо.

2. Соединение по п. 1, где R_{46} представляет собой циклопропил, и R_{47} представляет собой метокси.

3. Соединение по п. 1, представленное формулой (XIX-11) или формулой (XIX-12),



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

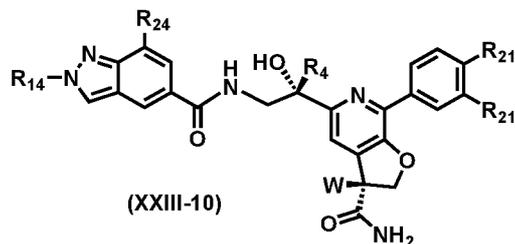
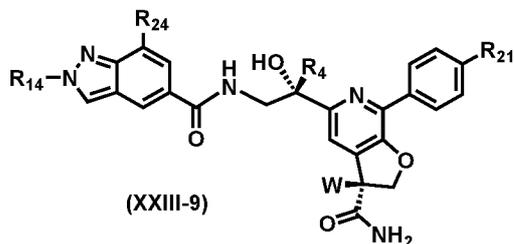
R_{14} представляет собой возможно замещенный циклопропил;

каждый из R_{21} независимо представляет собой -F, -Cl, -CN, -CF₃, -CH₂F или -CHF₂;

и

R_{22} представляет собой Cl, F или возможно замещенный метокси.

4. Соединение по п. 3, где R_{22} представляет собой метокси.
5. Соединение по п. 1, представленное формулой (XXIII-9) или формулой (XXIII-10),



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_4 представляет собой CF_3 или циклопропил;

R_{14} представляет собой возможно замещенный циклопропил;

каждый из R_{21} независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2F$ или $-CHF_2$;

R_{24} представляет собой атом водорода, Cl , F или возможно замещенный метокси;

и

W представляет собой метил.

6. Соединение, выбранное из соединений, приведенных ниже, или его фармацевтически приемлемая соль:

Пример	Структура	Пример	Структура
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

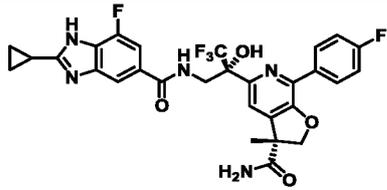
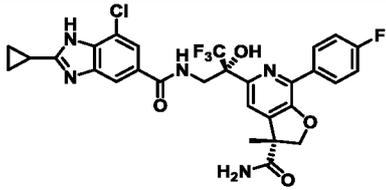
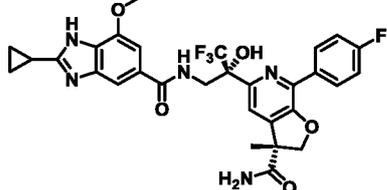
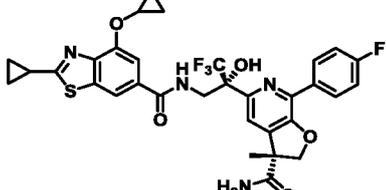
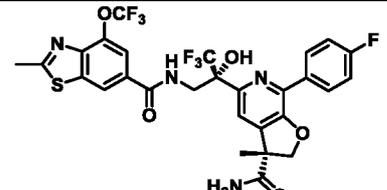
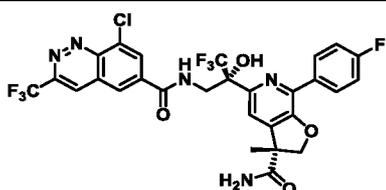
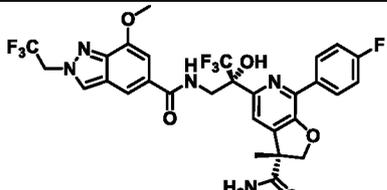
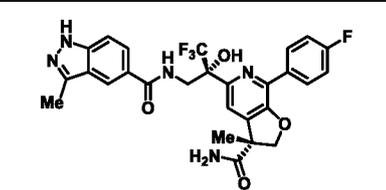
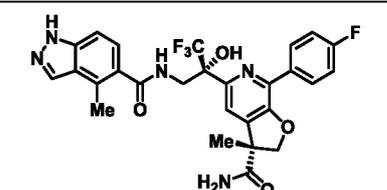
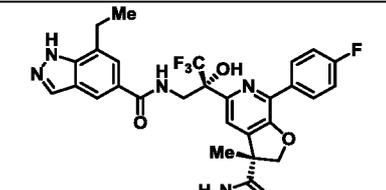
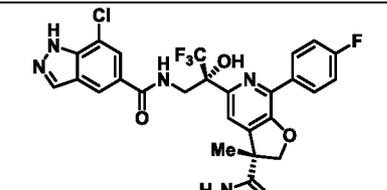
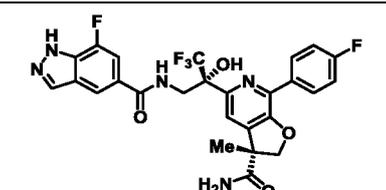
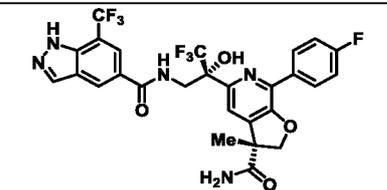
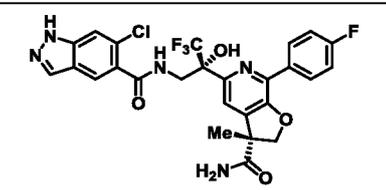
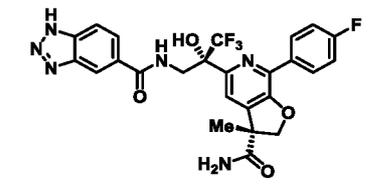
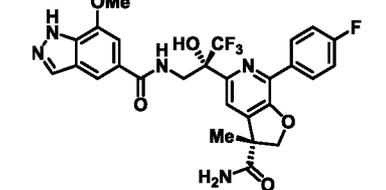
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

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	

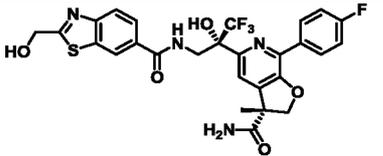
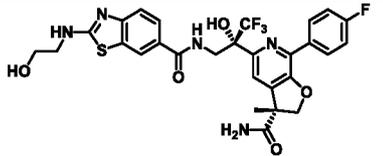
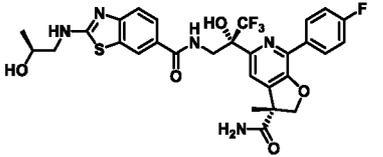
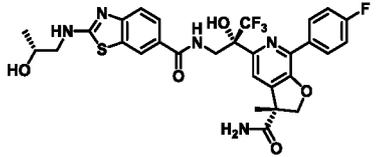
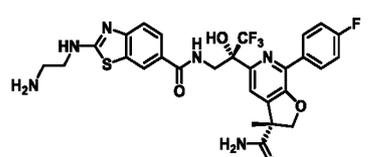
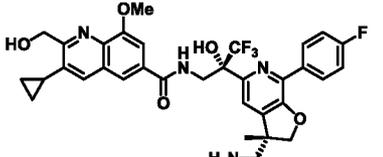
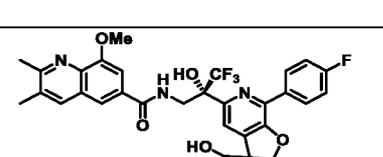
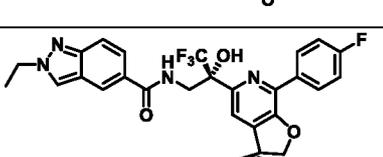
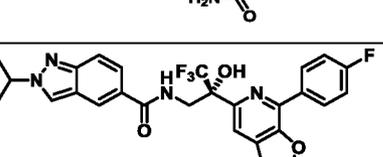
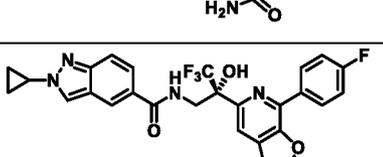
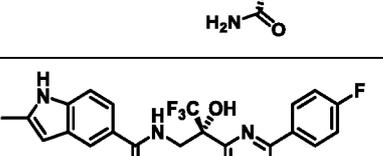
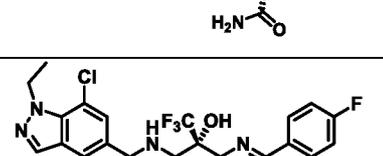
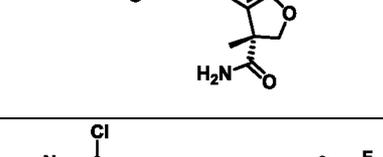
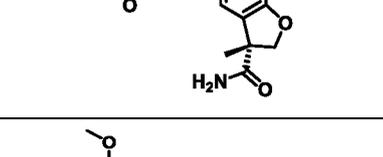
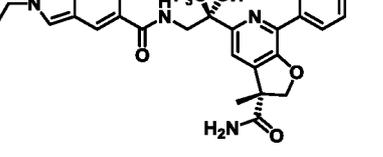
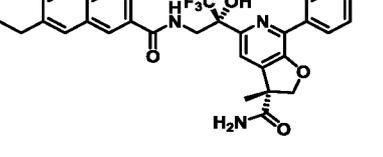
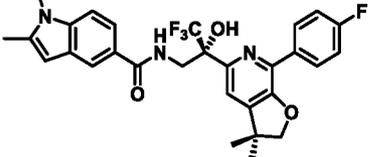
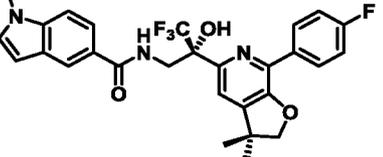
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	

93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

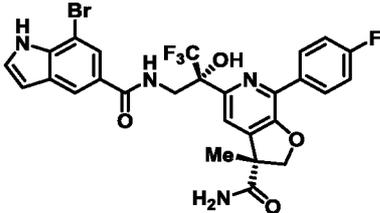
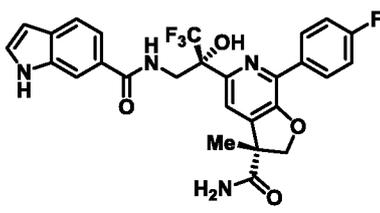
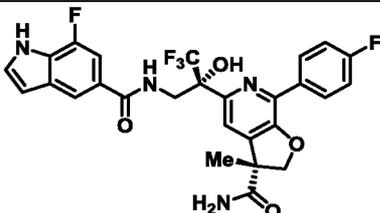
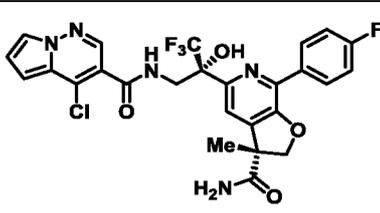
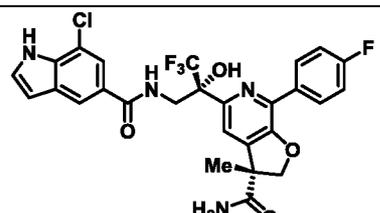
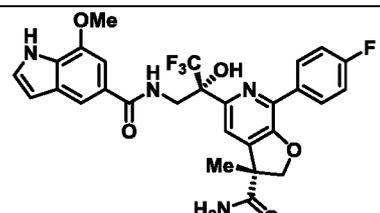
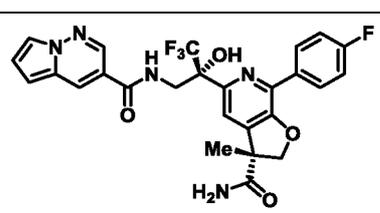
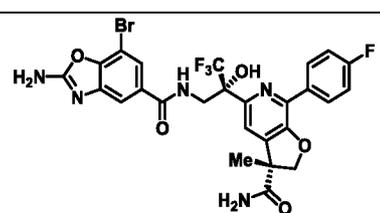
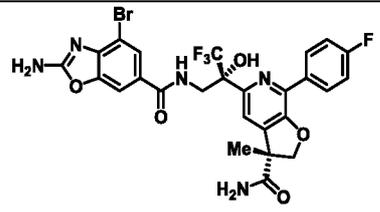
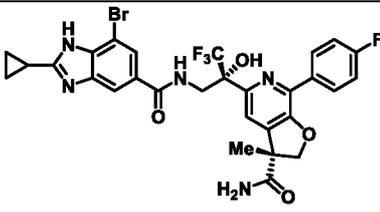
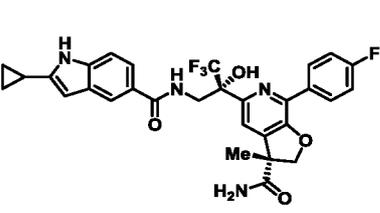
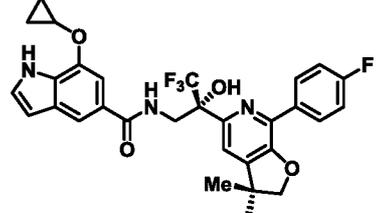
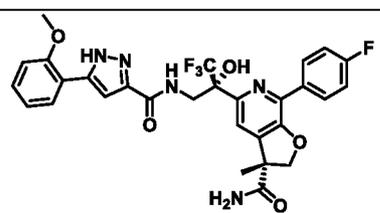
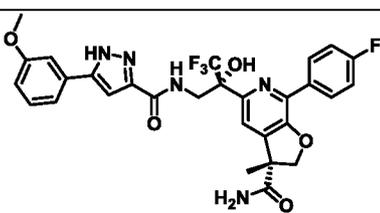
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	

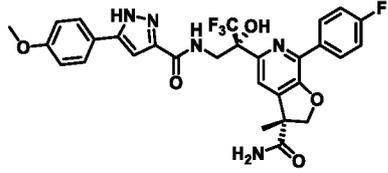
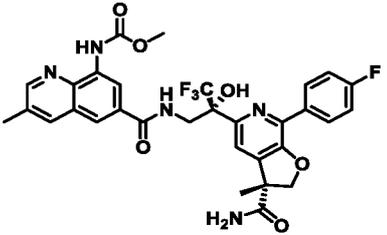
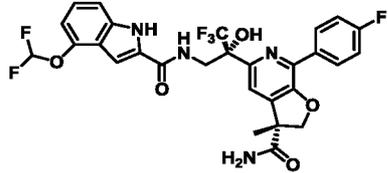
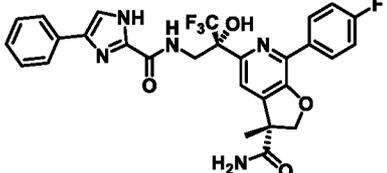
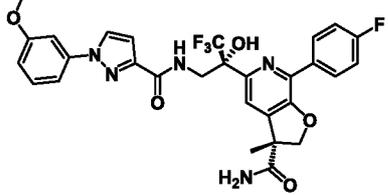
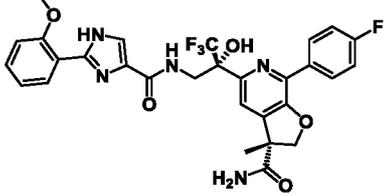
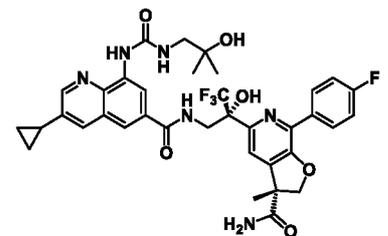
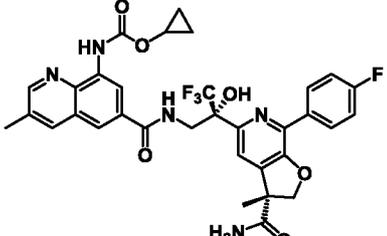
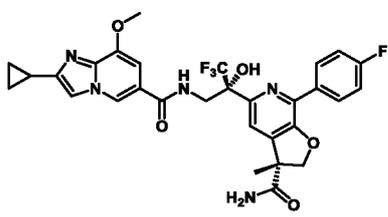
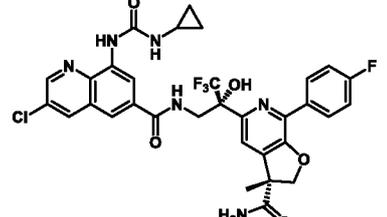
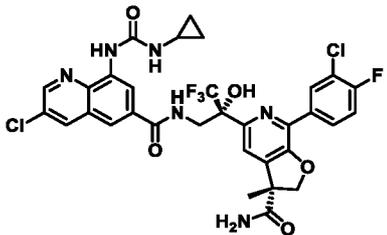
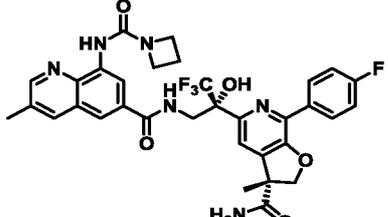
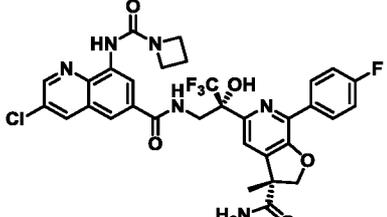
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	

143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

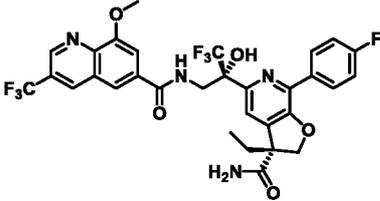
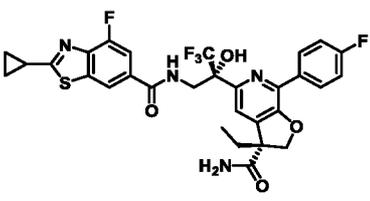
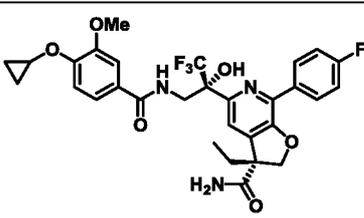
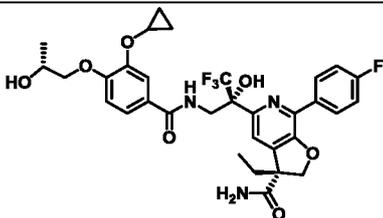
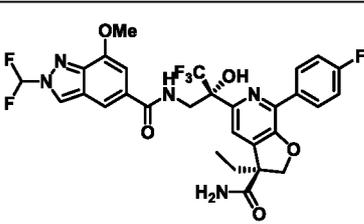
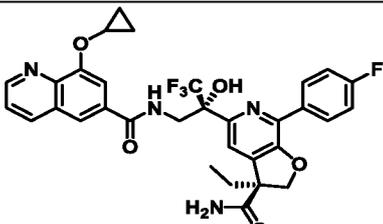
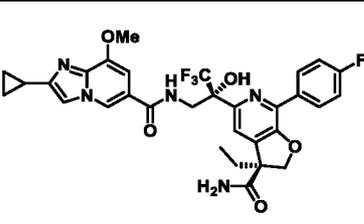
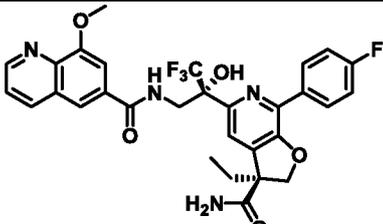
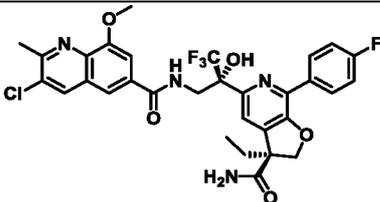
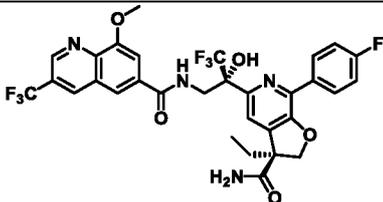
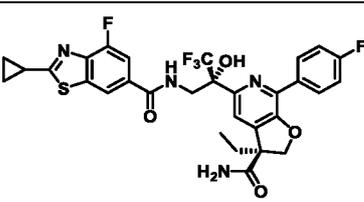
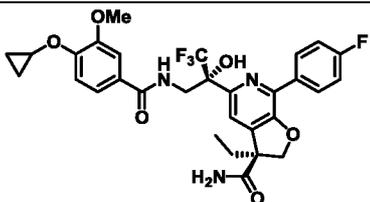
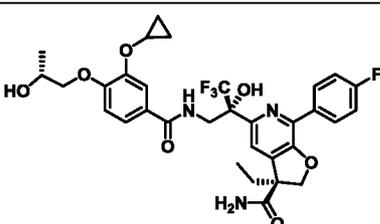
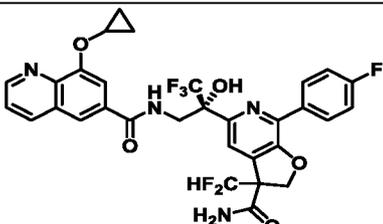
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	

195		196	
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	

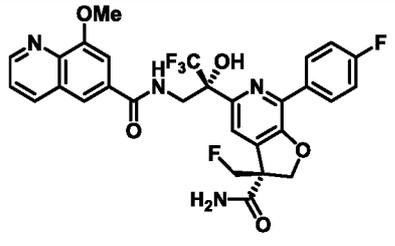
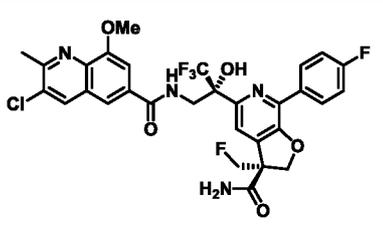
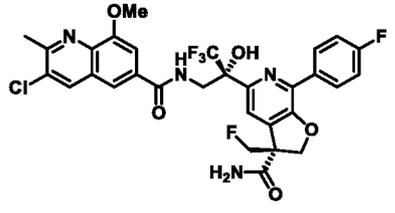
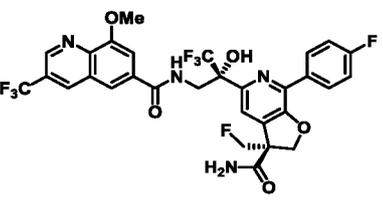
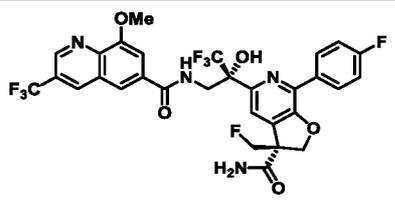
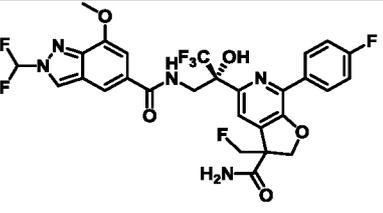
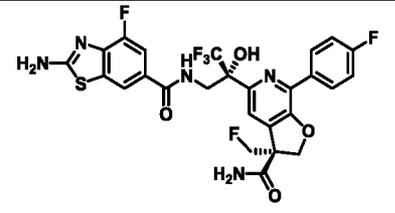
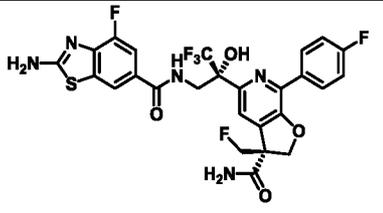
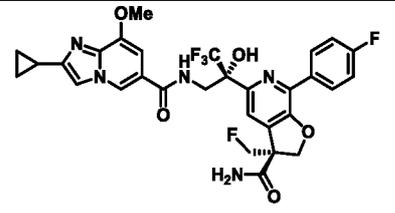
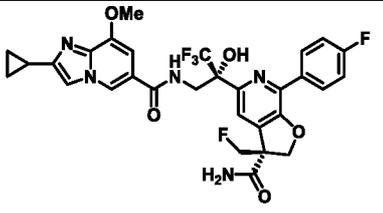
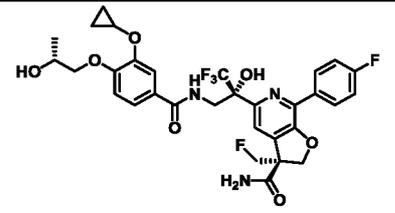
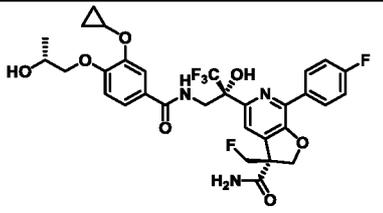
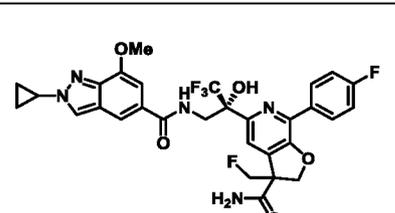
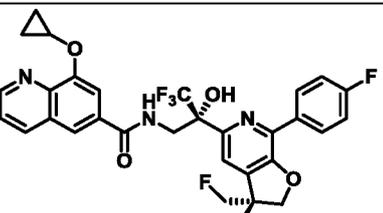
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	

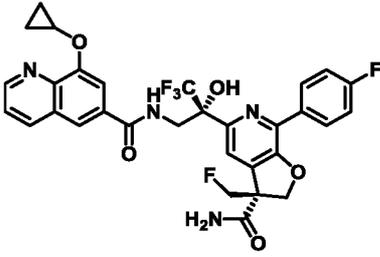
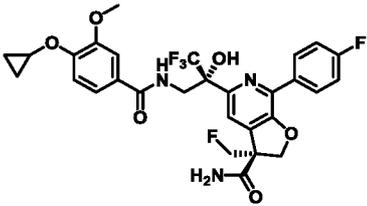
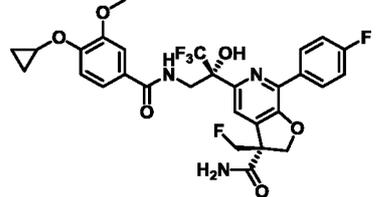
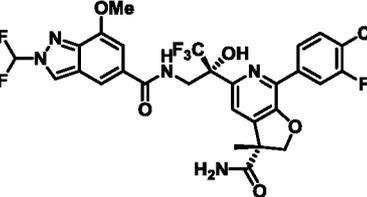
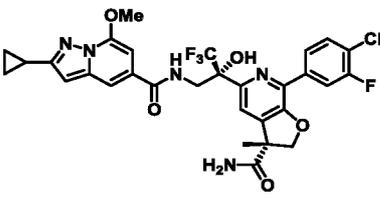
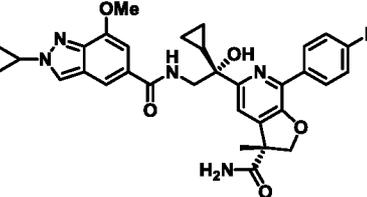
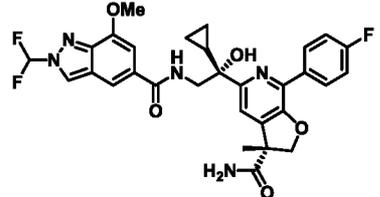
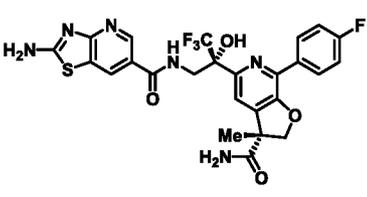
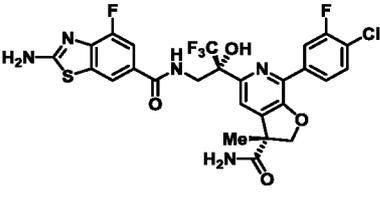
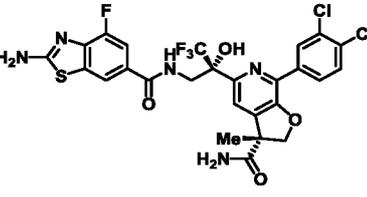
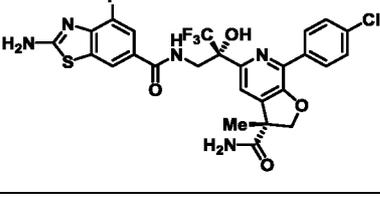
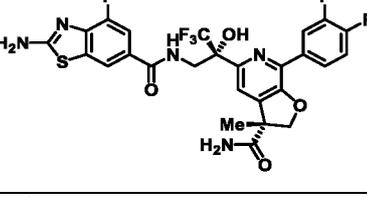
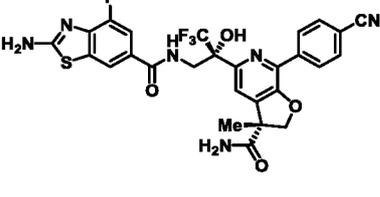
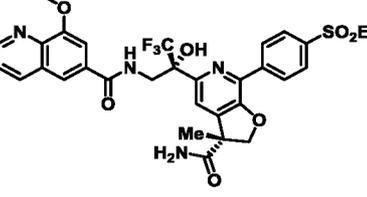
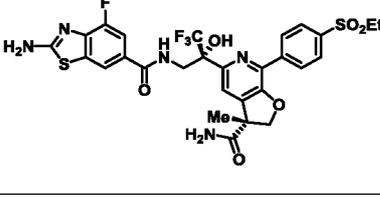
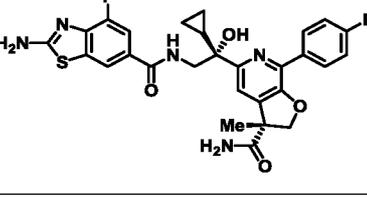
223		224	
225		226	
227		228	
229		232	
233		234	
235		236	
237		238	

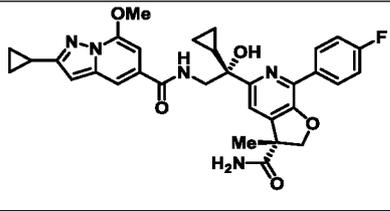
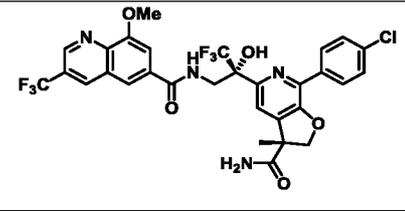
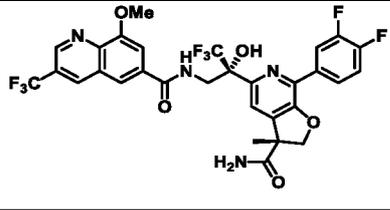
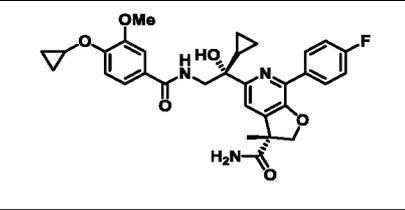
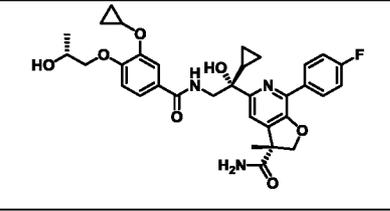
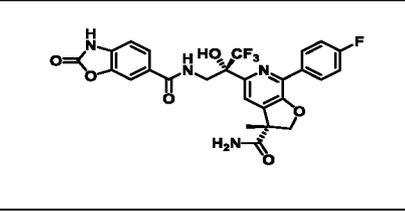
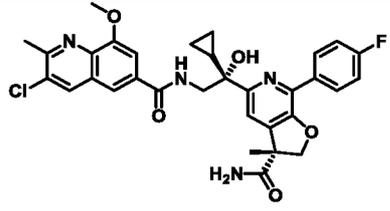
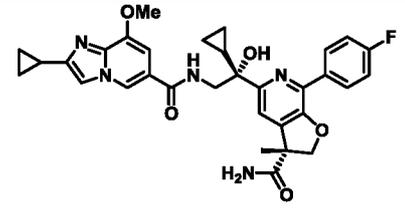
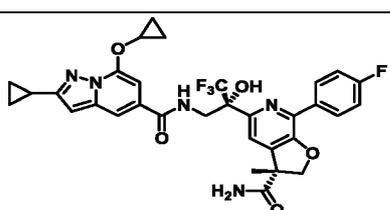
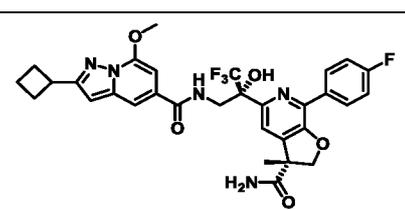
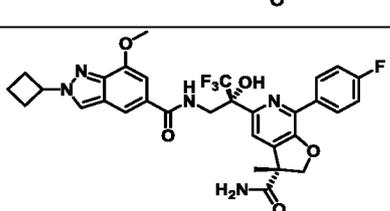
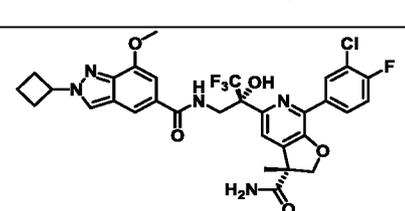
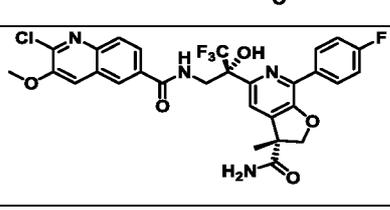
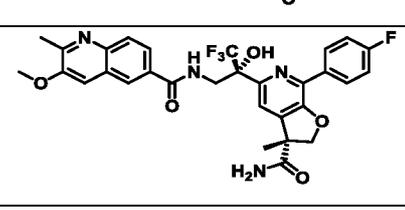
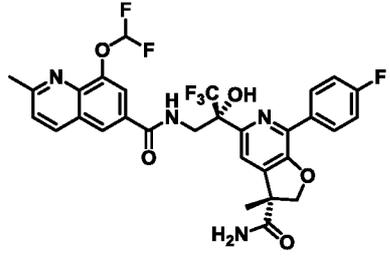
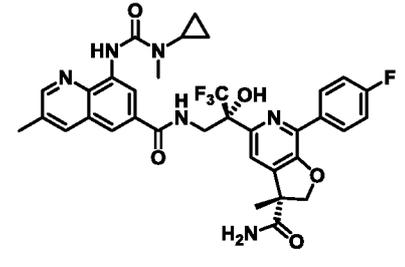
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	

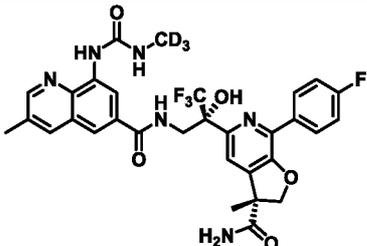
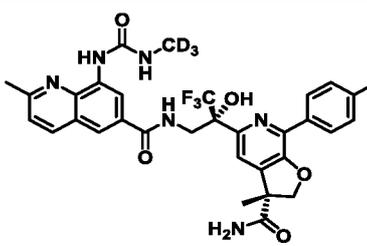
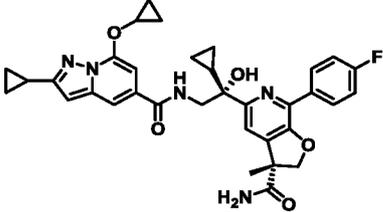
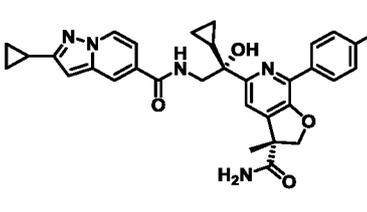
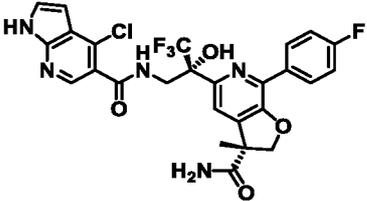
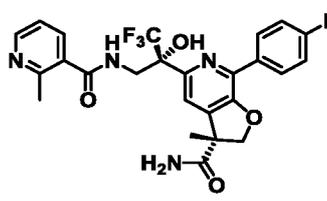
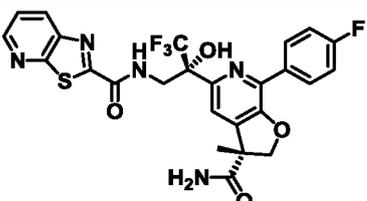
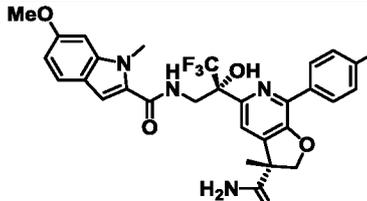
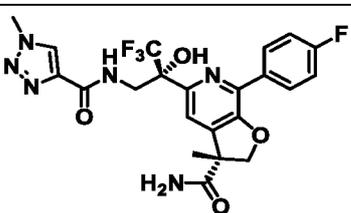
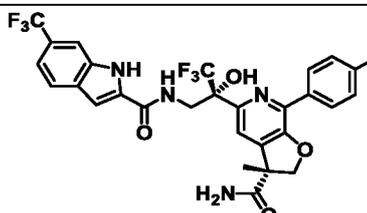
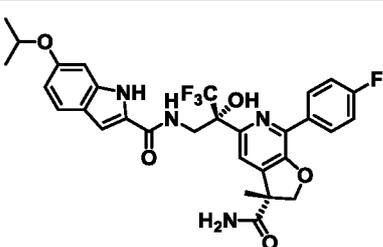
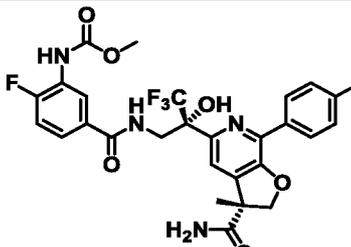
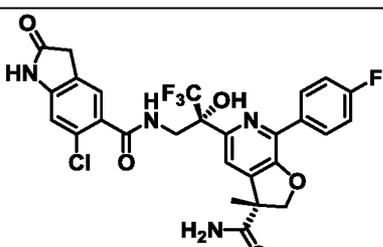
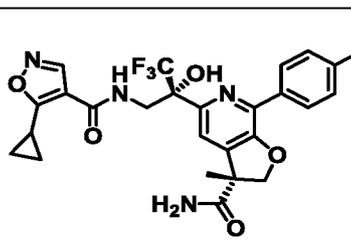
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	

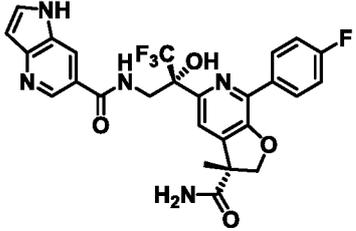
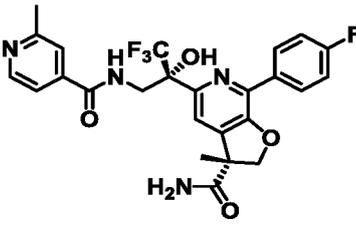
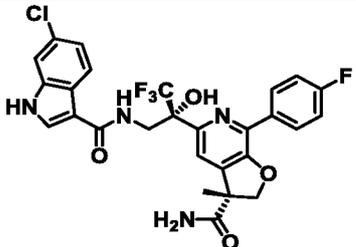
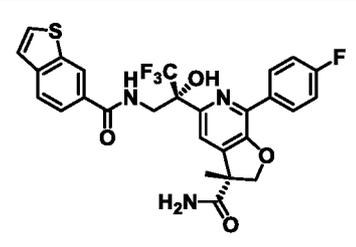
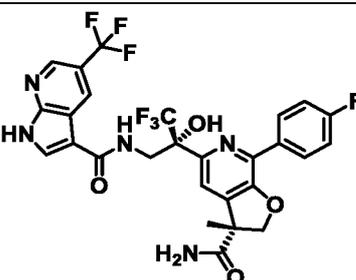
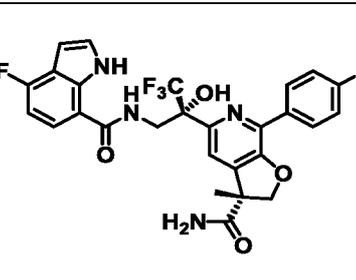
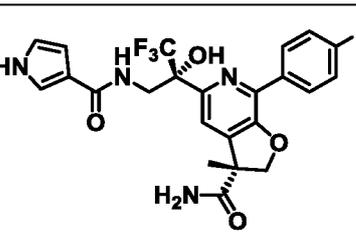
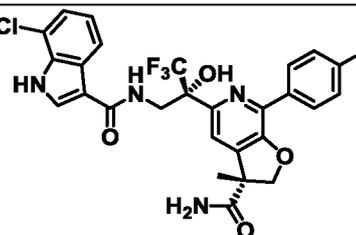
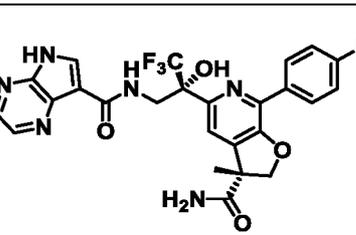
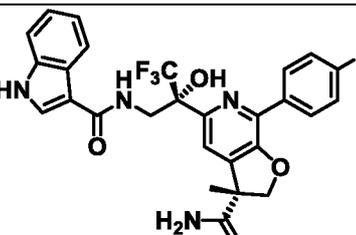
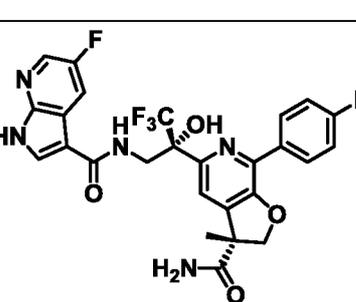
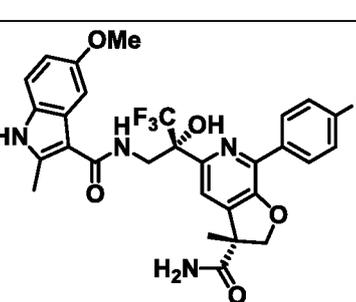
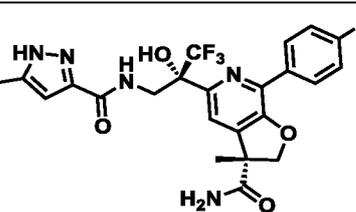
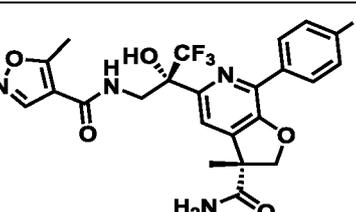
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	
277		278	
279		280	
281		282	

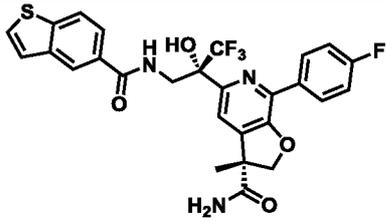
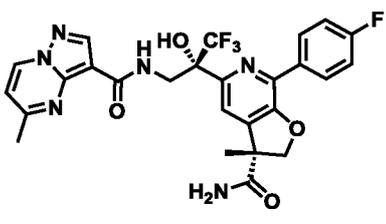
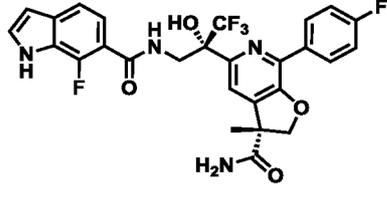
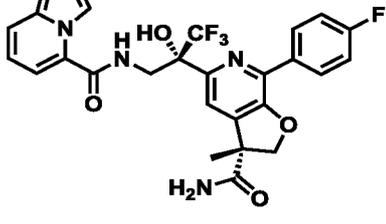
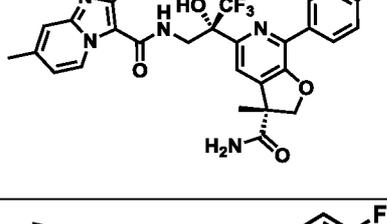
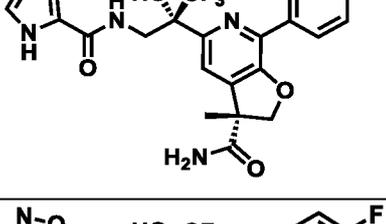
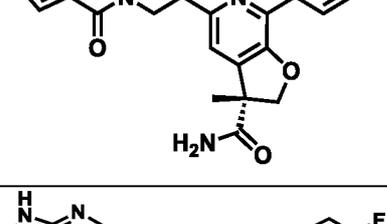
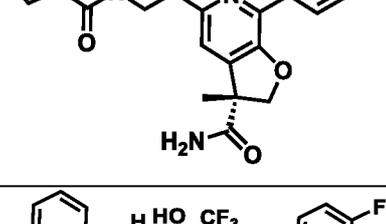
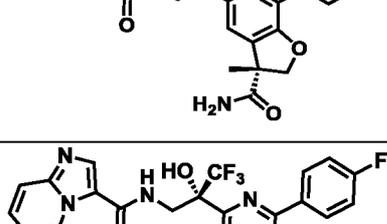
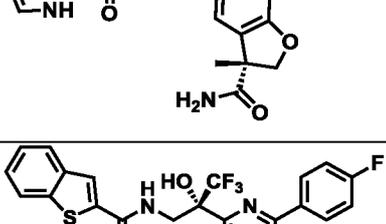
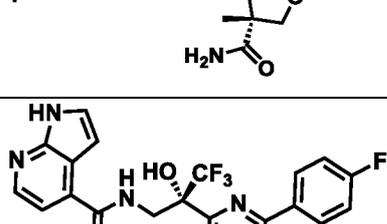
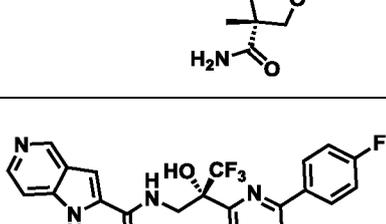
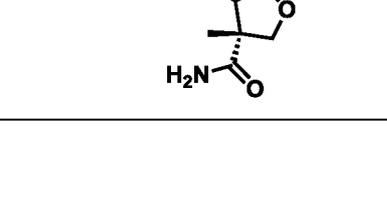
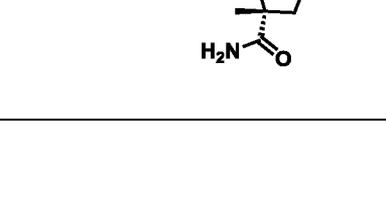
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	
291		292	
293		294	
295		296	

297		298	
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	

313		314	
315		316	
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	

329		330	
331		332	
333		334	
335		336	
337		338	
339		340	
341		342	

343		344	
345		346	
347		348	
349		350	
351		352	
353		354	
355		356	

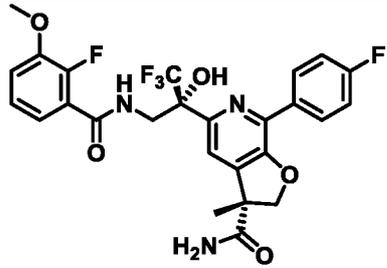
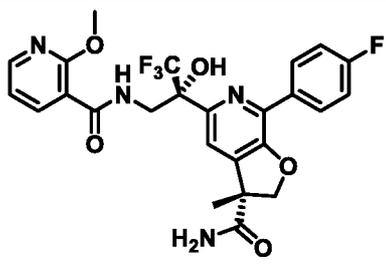
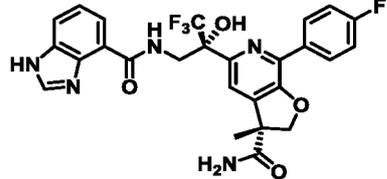
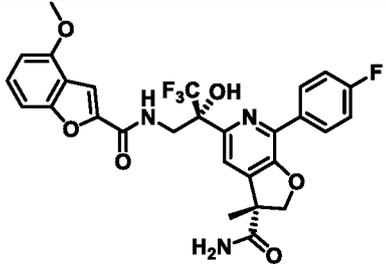
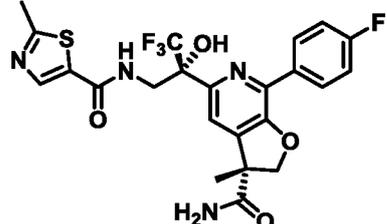
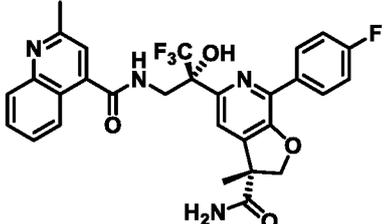
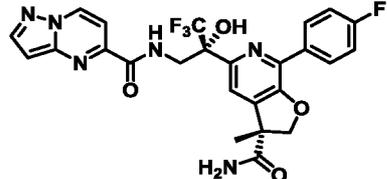
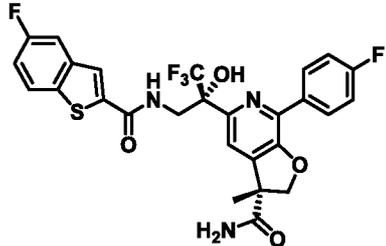
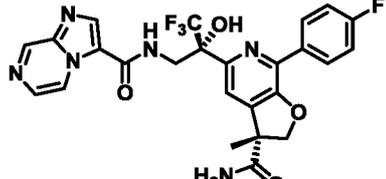
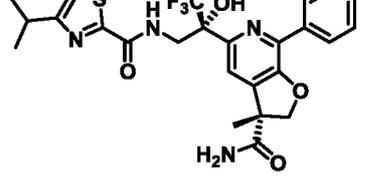
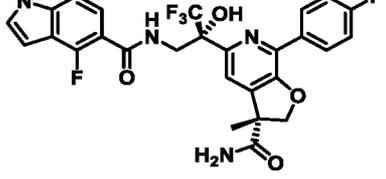
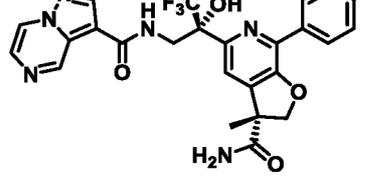
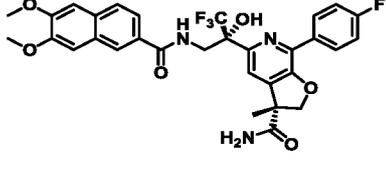
357		358	
359		360	
361		362	
363		364	
365		366	
367		368	
369		370	

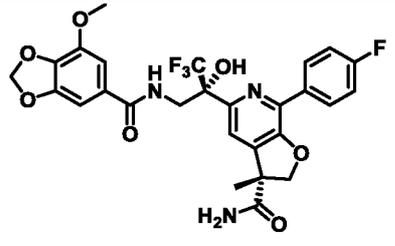
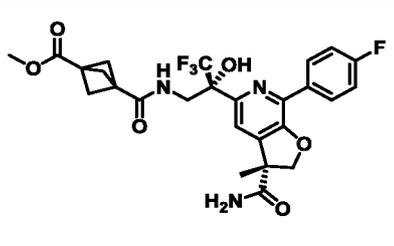
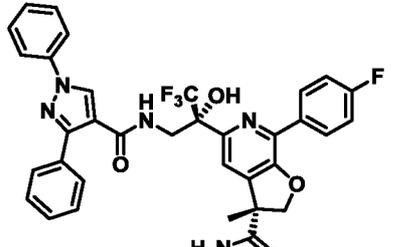
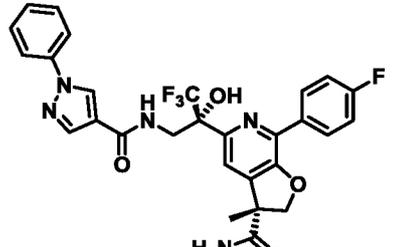
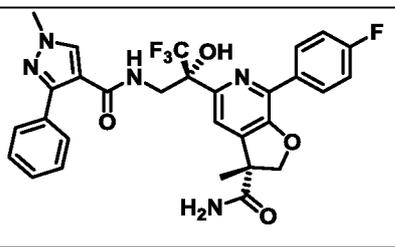
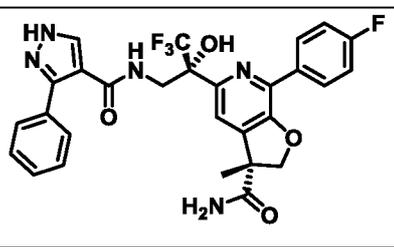
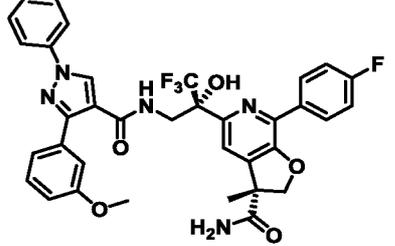
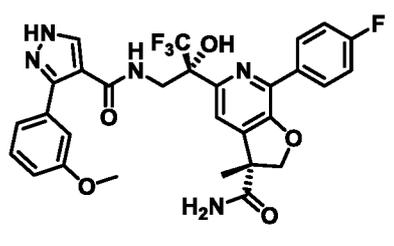
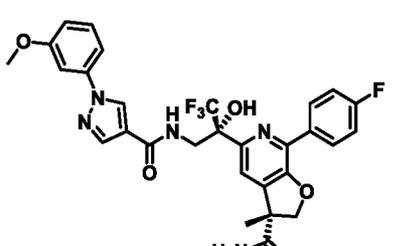
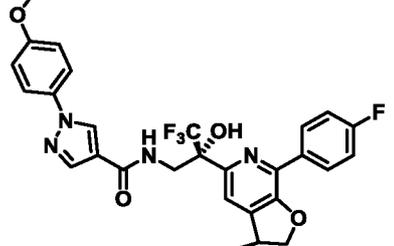
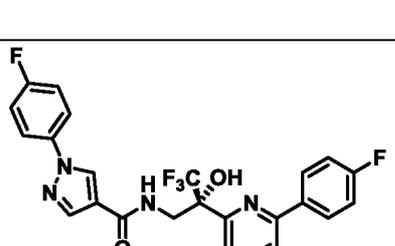
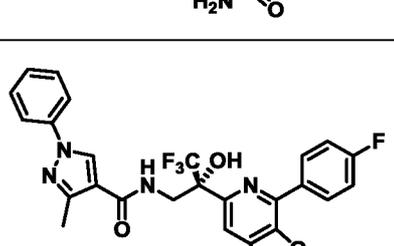
371		372	
373		374	
375		376	
377		378	
379		380	
381		382	
383		384	

385		386	
387		388	
389		390	
391		392	
393		394	
395		396	
397		398	

399		400	
401		402	
403		404	
405		406	
407		408	
409		410	
411		412	

413		414	
415		416	
417		418	
419		420	
421		422	
423		424	
425		426	

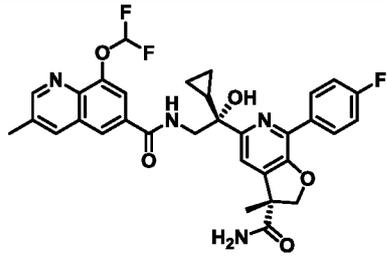
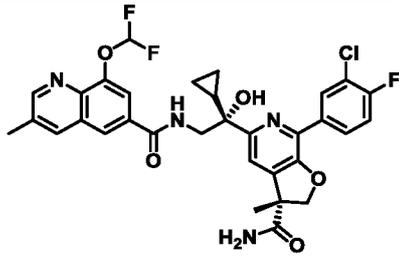
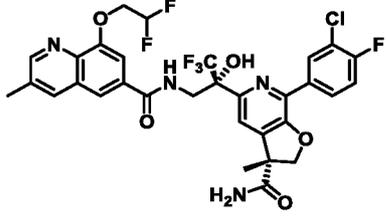
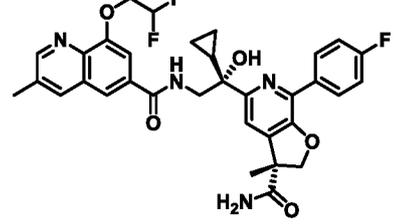
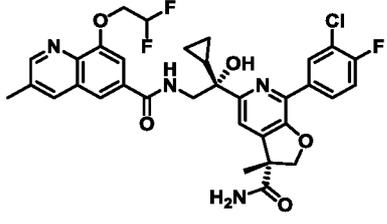
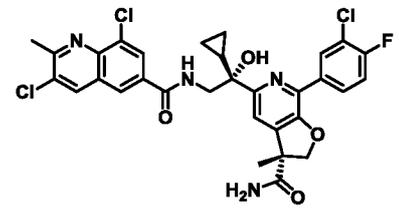
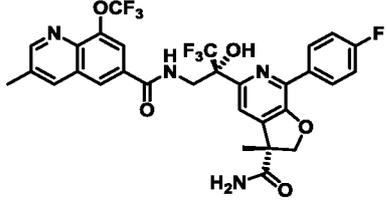
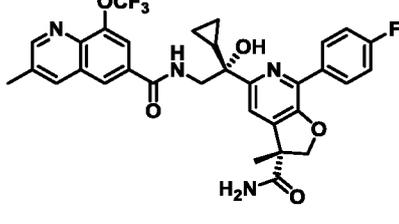
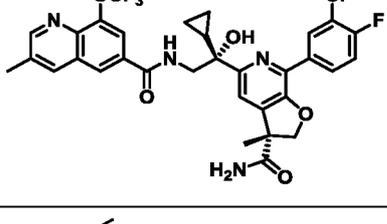
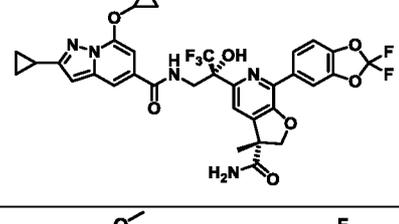
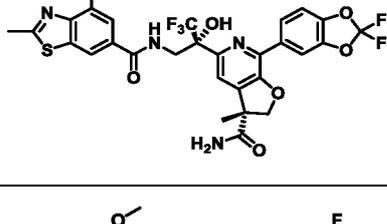
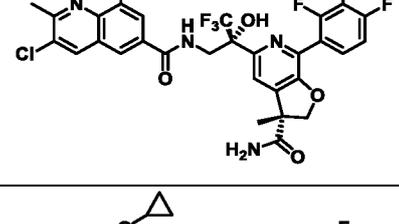
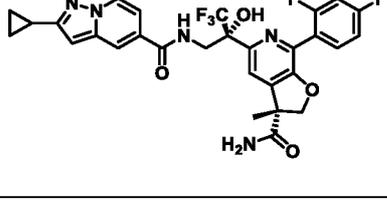
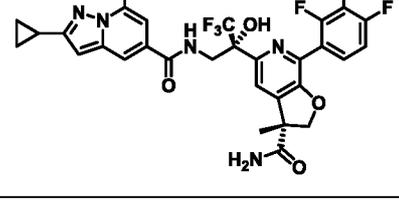
427		428	
429		430	
431		432	
433		434	
435		436	
437		438	
439		440	

441		442	
443		444	
445		446	
447		448	
449		450	
451		452	

453		454	
455		456	
457		458	
459		460	
461		462	
463		464	
465		466	

467		468	
469		470	
471		472	
473		474	
475		476	
477		478	
479		480	

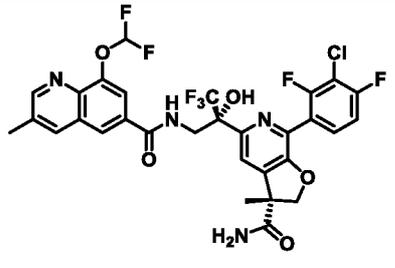
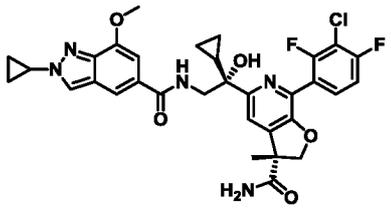
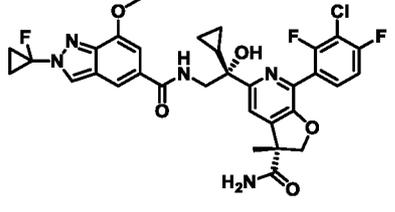
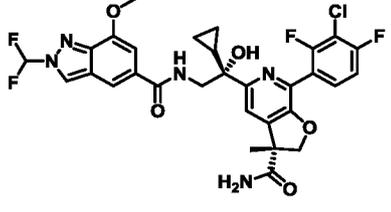
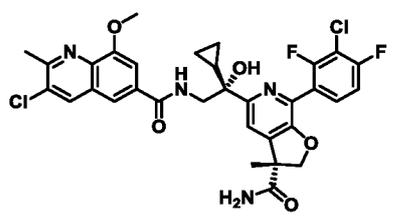
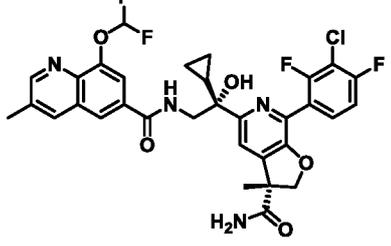
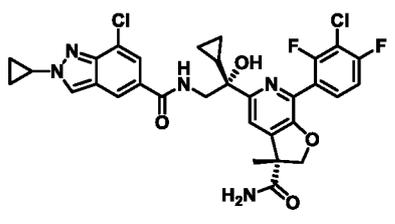
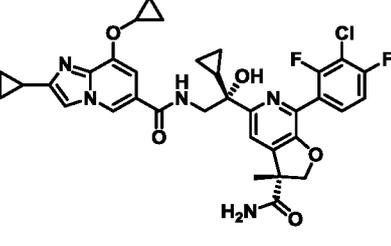
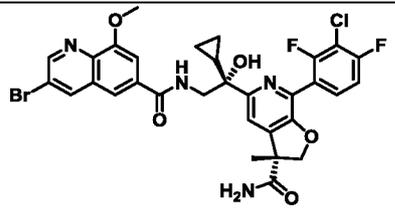
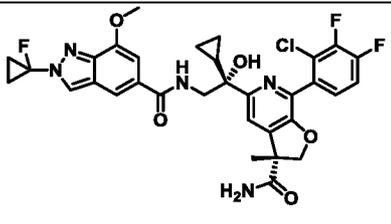
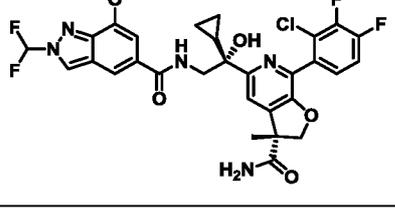
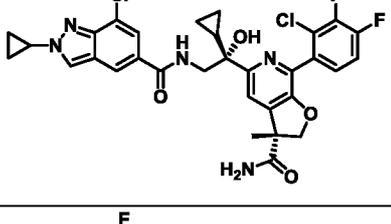
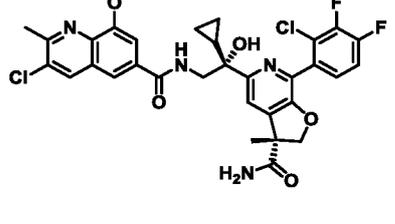
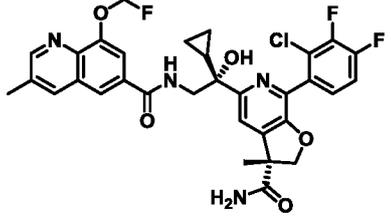
481		482	
483		484	
485		486	
487		488	
489		490	
491		492	
493		494	

495		496	
497		498	
499		500	
501		502	
503		504	
505		506	
507		508	

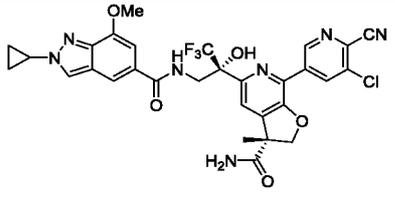
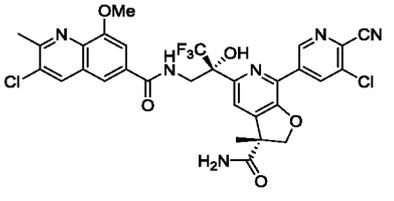
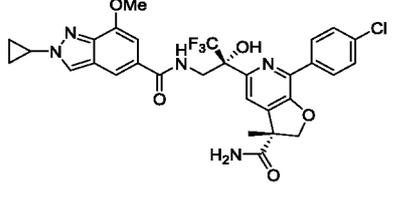
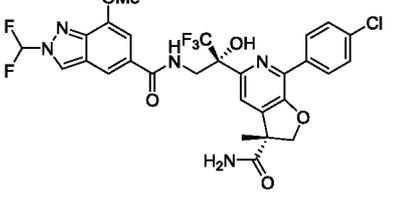
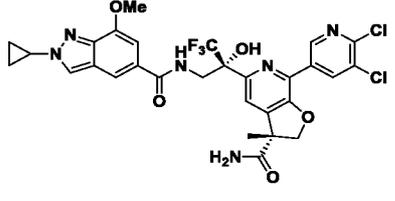
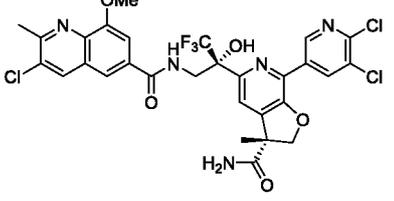
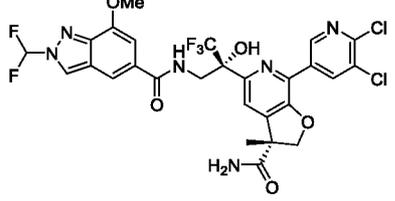
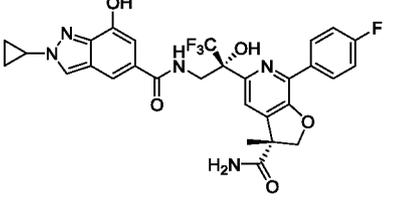
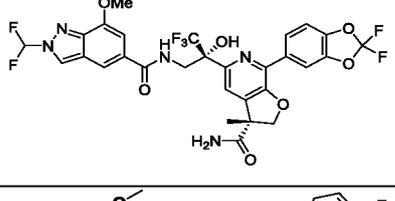
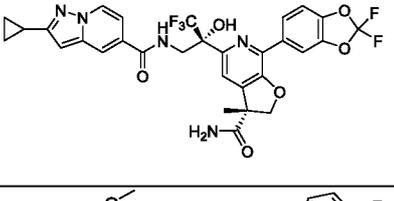
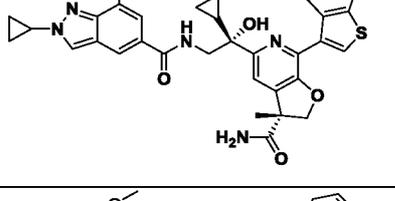
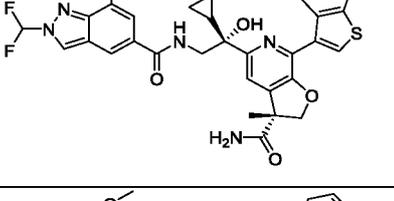
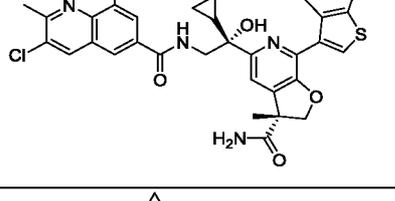
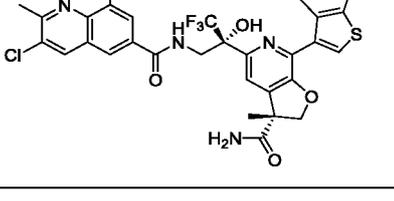
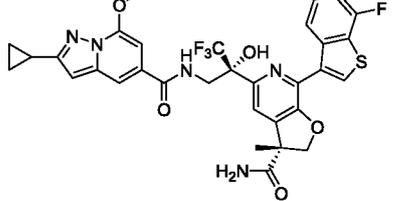
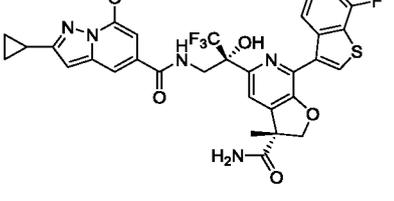
509		510	
511		512	
513		514	
515		516	
517		518	
519		520	
521		522	

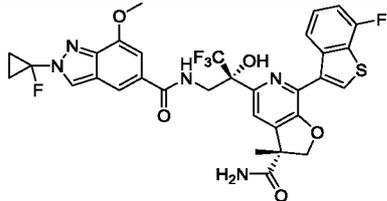
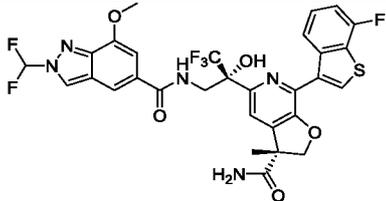
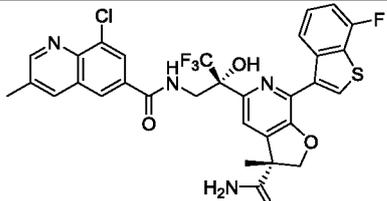
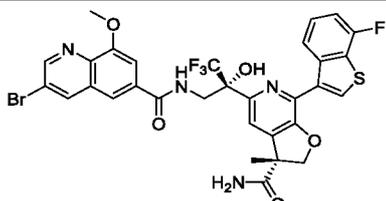
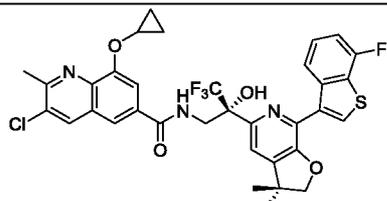
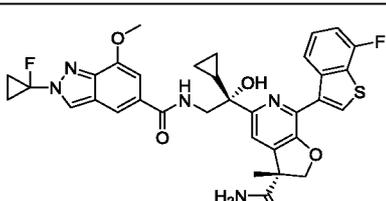
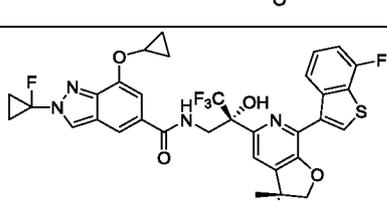
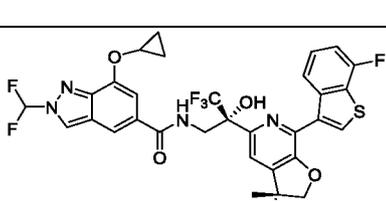
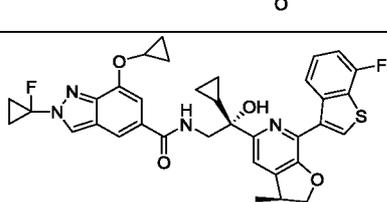
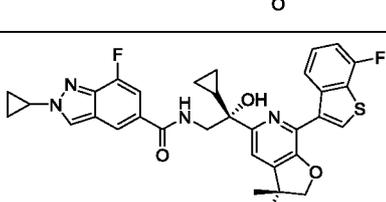
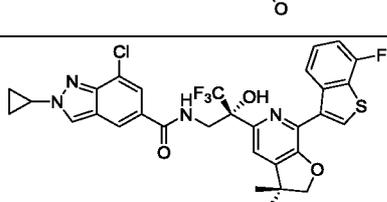
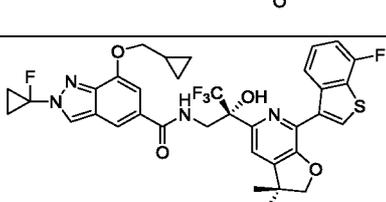
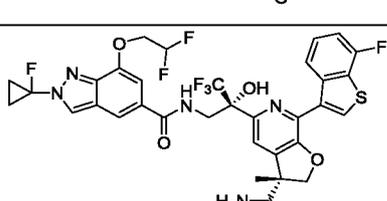
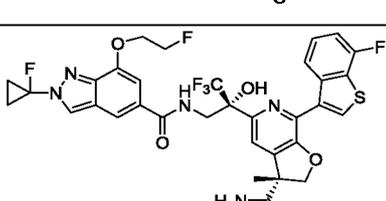
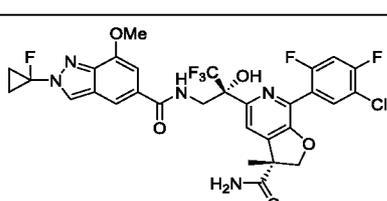
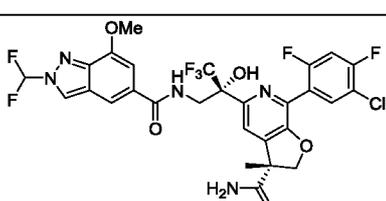
523		524	
525		526	
527		528	
529		530	
531		532	
533		534	
535		536	

537		538	
539		540	
541		542	
543		544	
545		546	
547		548	
549		550	
551		552	

553		554	
555		556	
557		558	
559		560	
561		562	
563		564	
565		566	

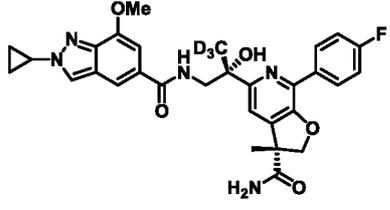
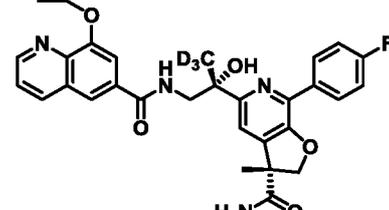
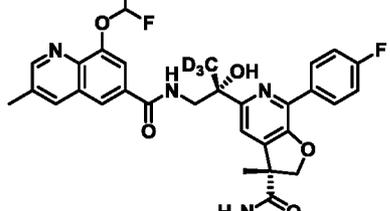
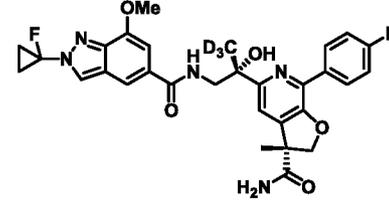
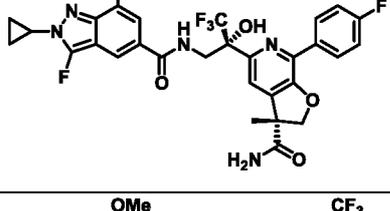
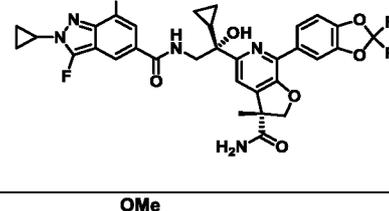
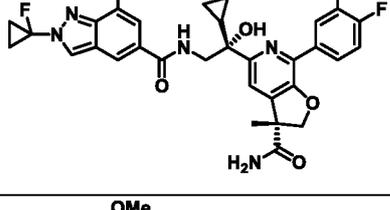
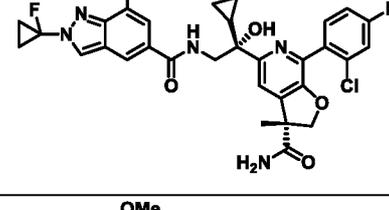
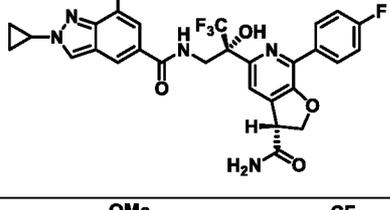
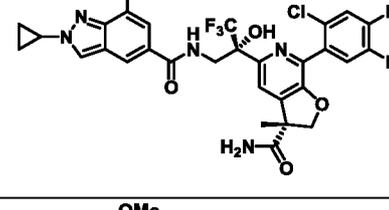
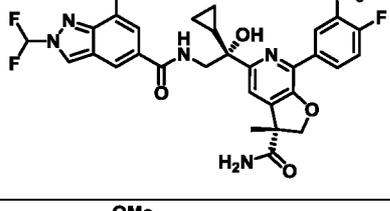
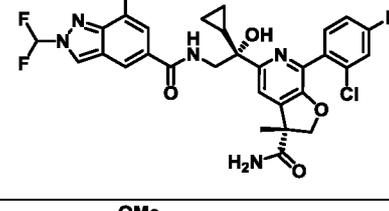
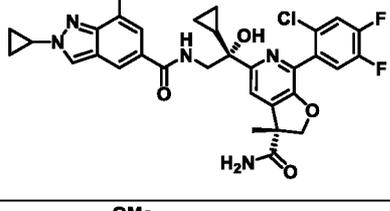
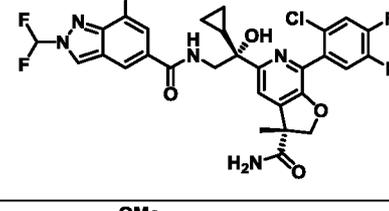
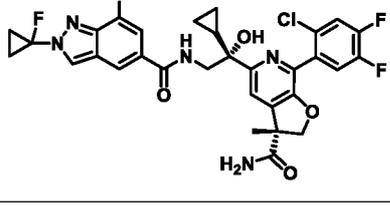
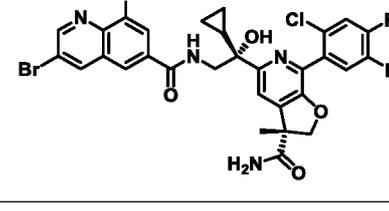
567		568	
569		570	
571		572	
573		574	
575		576	
577		578	
579		580	
581		582	

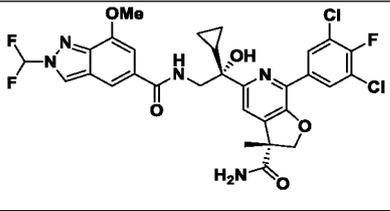
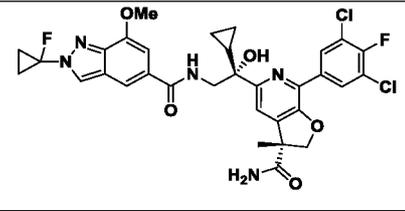
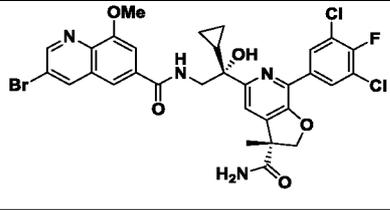
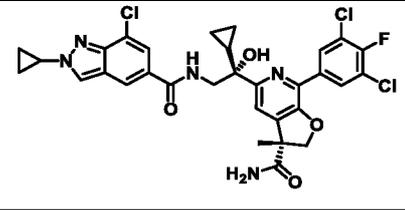
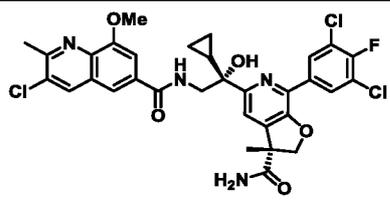
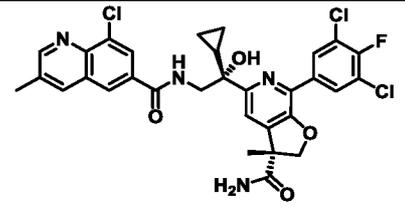
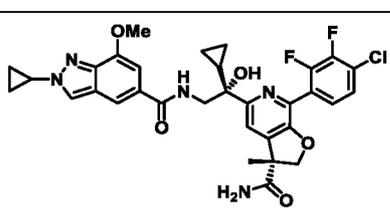
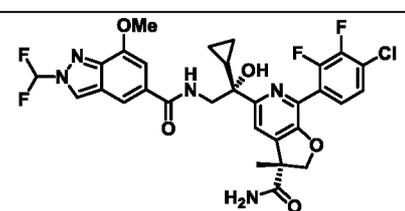
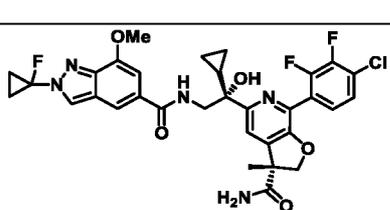
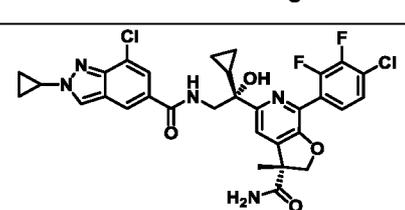
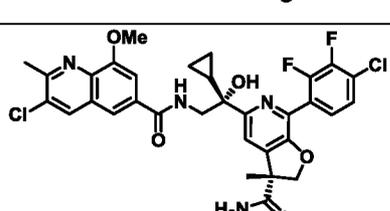
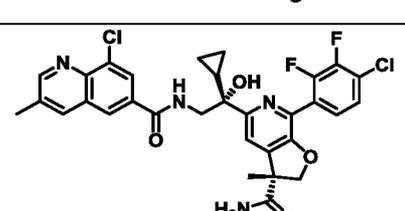
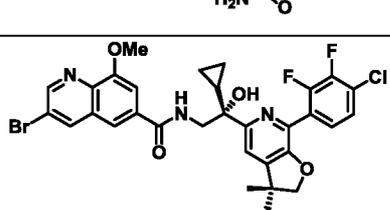
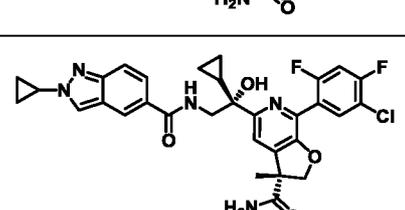
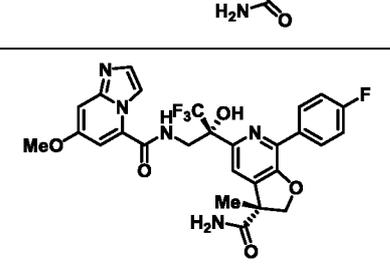
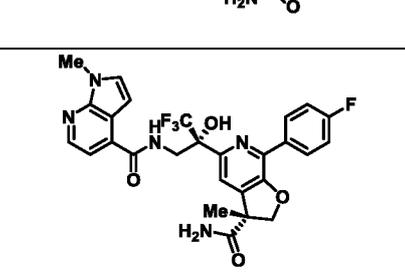
583		584	
585		586	
587		588	
589		590	
591		592	
593		594	
595		596	
597		598	

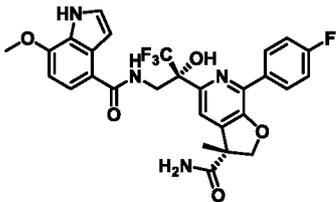
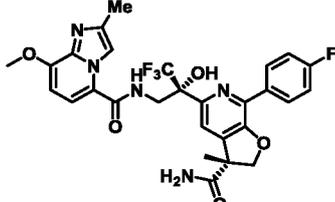
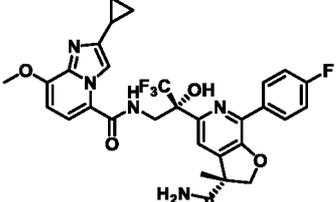
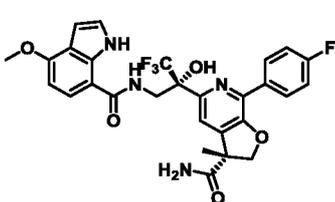
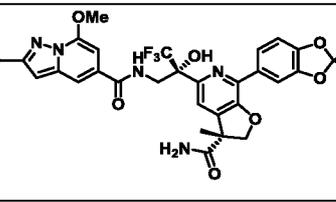
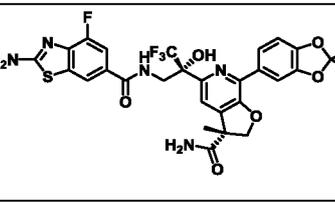
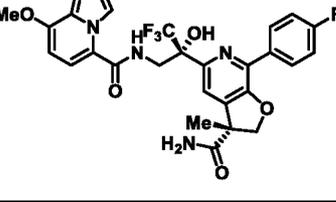
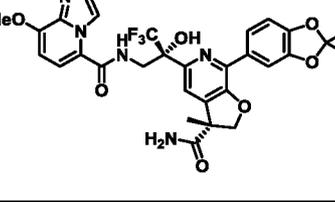
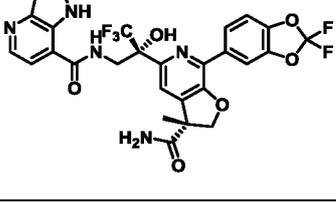
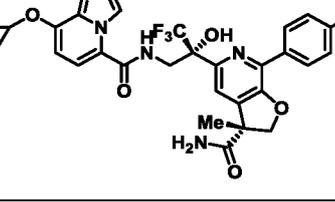
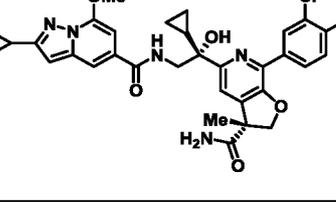
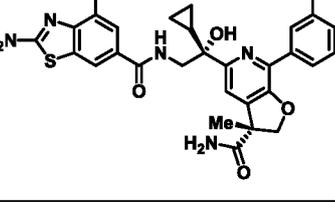
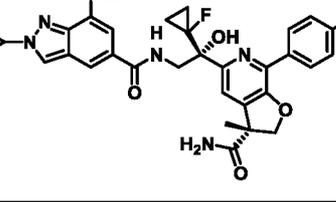
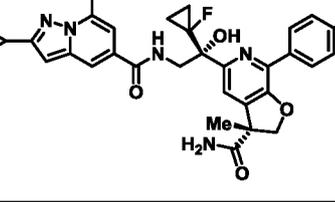
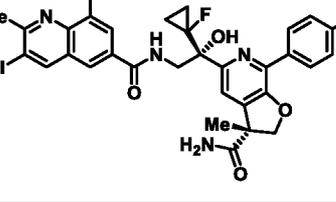
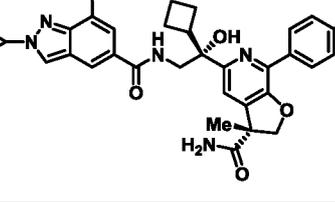
599		600	
601		602	
603		604	
605		606	
607		608	
609		610	
611		612	
613		614	

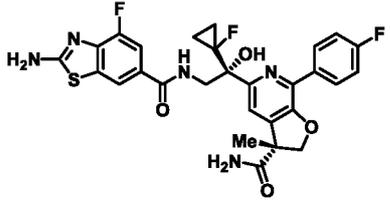
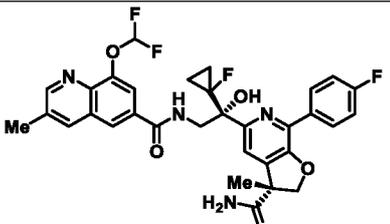
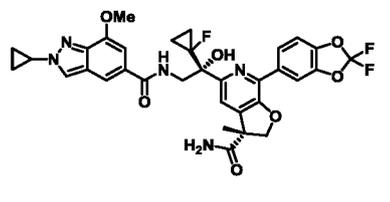
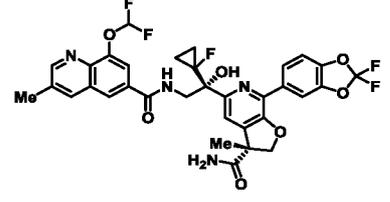
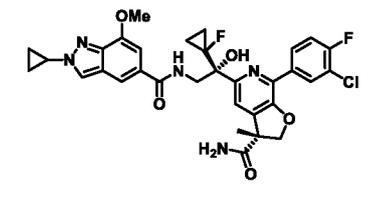
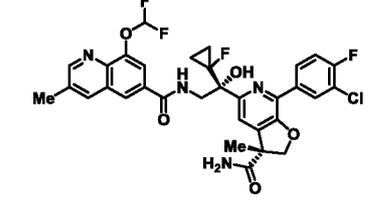
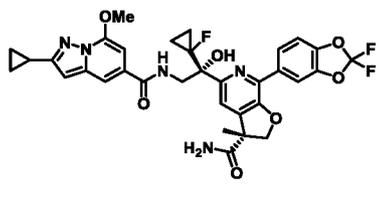
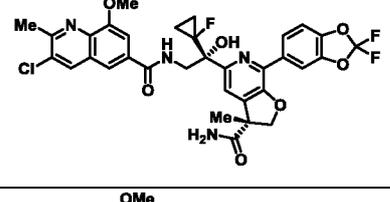
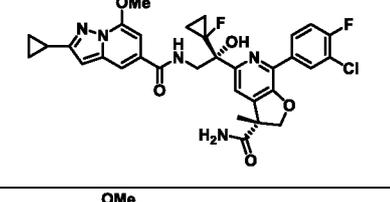
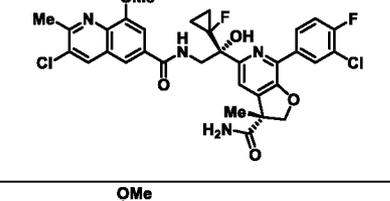
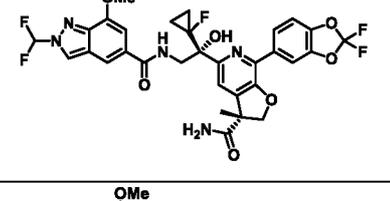
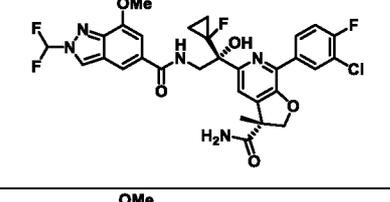
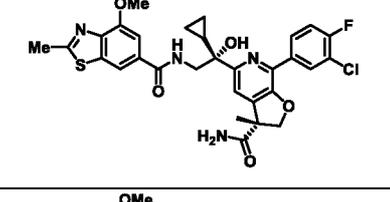
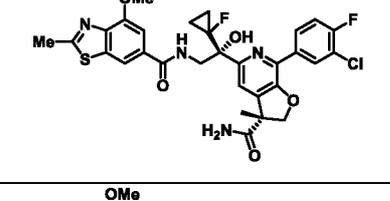
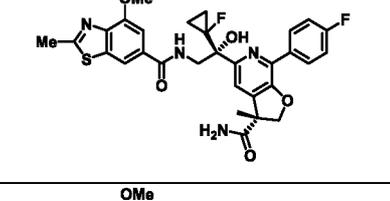
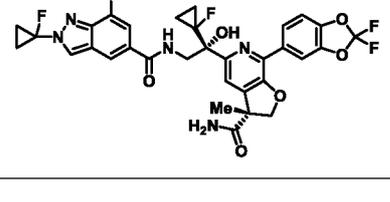
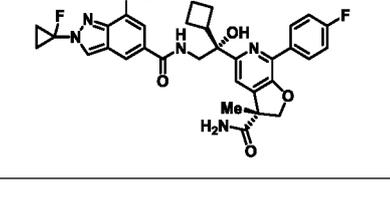
615		616	
617		618	
619		620	
621		622	
623		624	
625		626	
627		628	

629		630	
631		632	
633		634	
635		636	
637		638	
639		640	
641		642	
643		644	

645		646	
647		648	
649		650	
651		652	
653		654	
655		656	
657		658	
659		660	

677		678	
679		680	
681		682	
683		684	
685		686	
687		688	
689		690	
691		692	

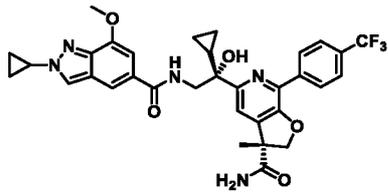
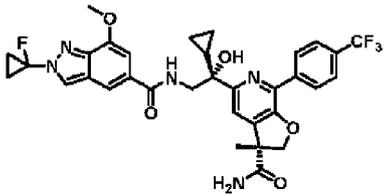
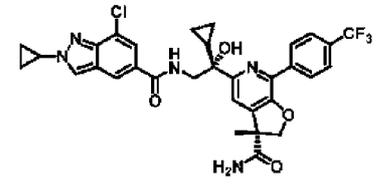
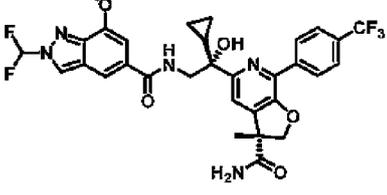
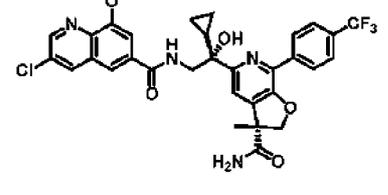
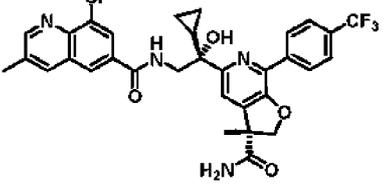
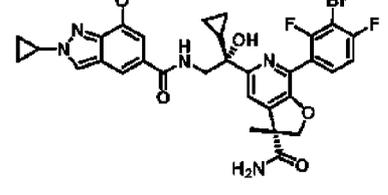
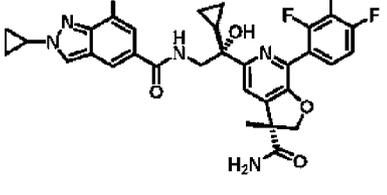
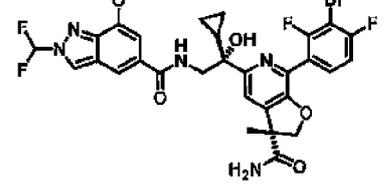
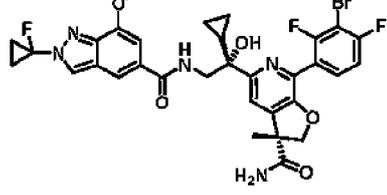
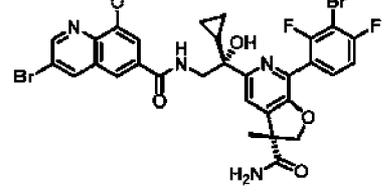
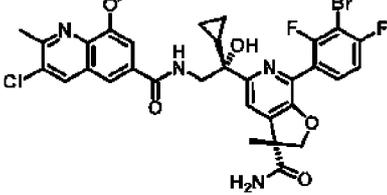
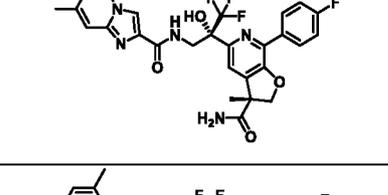
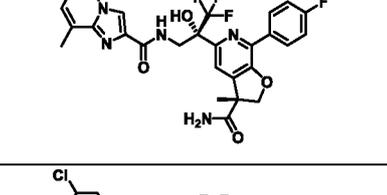
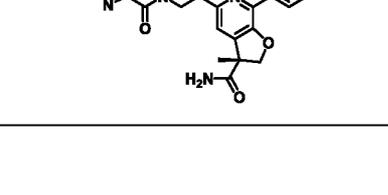
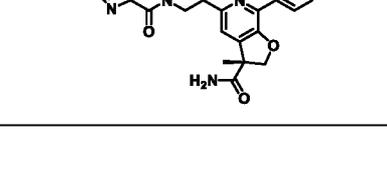
693		694	
695		696	
697		698	
699		700	
701		702	
703		704	
705		706	
707		708	

709		710	
711		712	
713		714	
715		716	
717		718	
719		720	
721		722	
723		724	
725		726	

727		728	
729		730	
731		732	
733		734	
735		736	
737		738	
739		740	
741		742	
743		744	

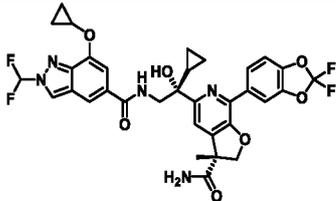
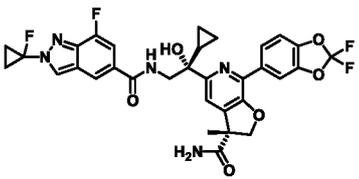
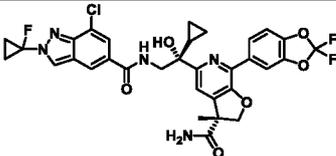
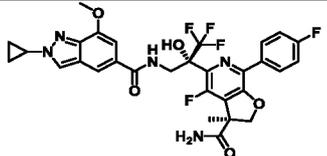
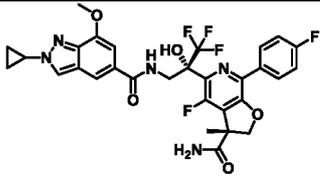
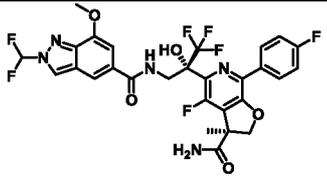
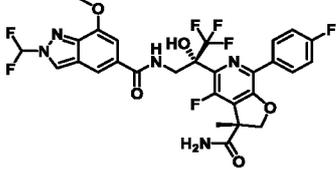
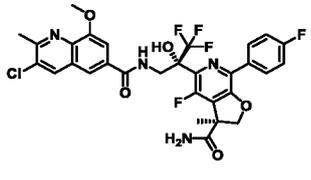
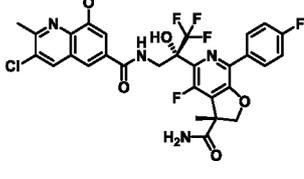
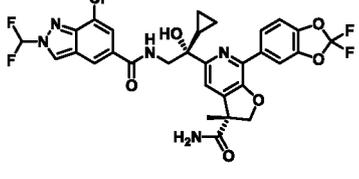
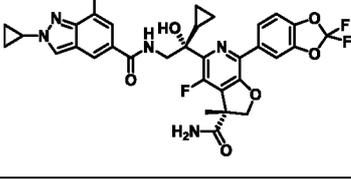
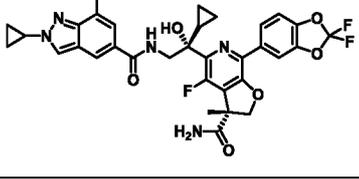
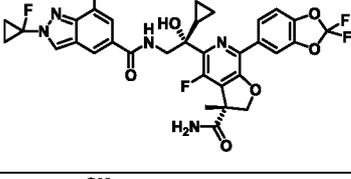
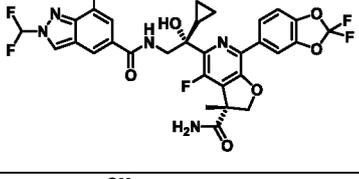
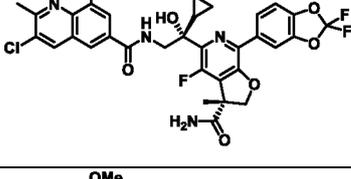
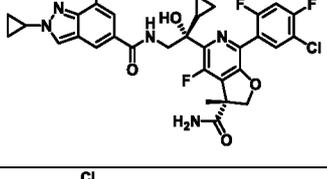
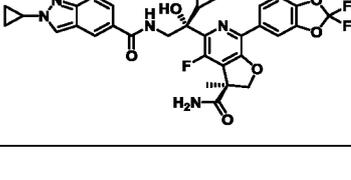
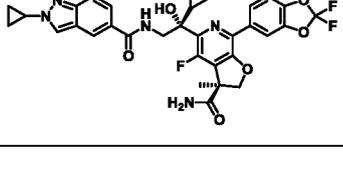
745		746	
747		748	
749		750	
751		752	
753		754	
755		756	
757		758	
759		760	
761		762	

763		764	
765		766	
767		768	
769		770	
771		772	
773		774	
775		776	
777		778	

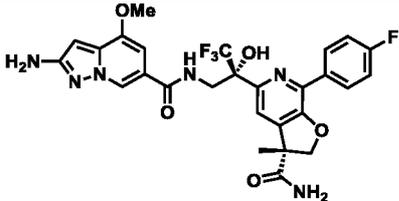
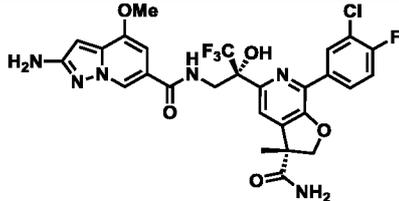
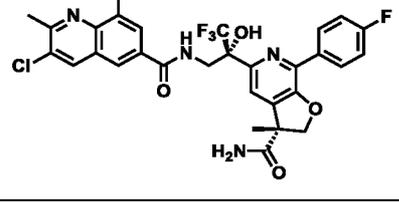
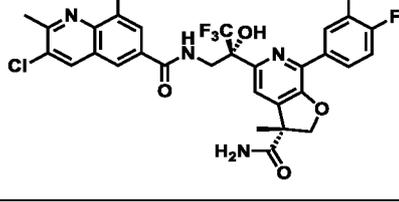
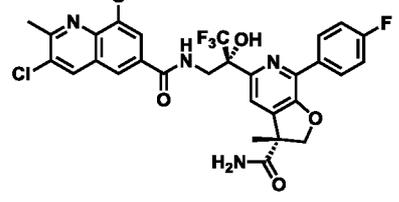
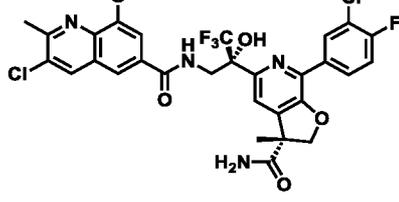
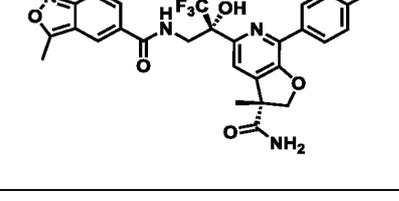
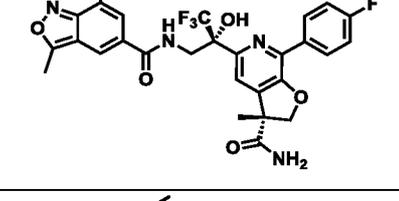
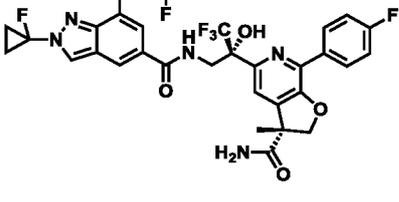
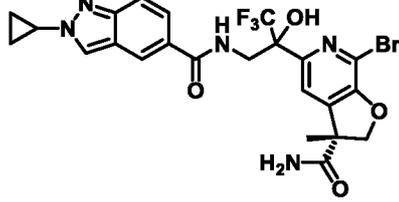
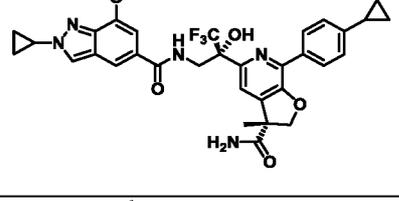
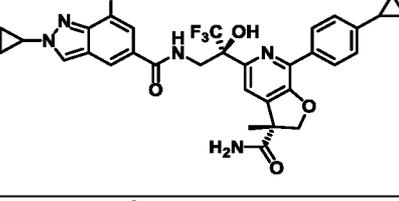
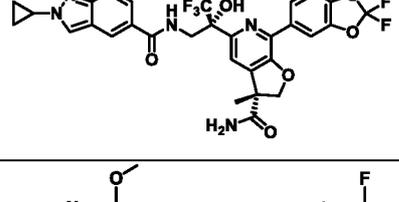
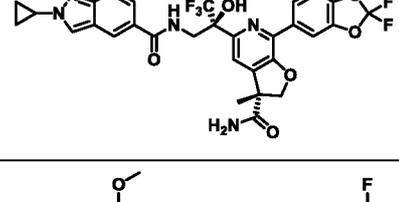
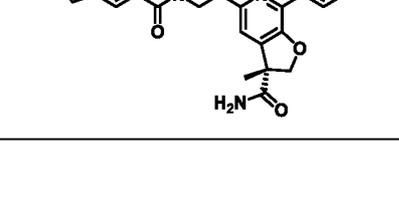
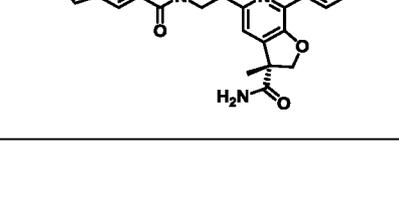
793		794	
795		796	
797		798	
799		800	
801		802	
803		804	
805		806	
807		808	

809		810	
811		812	
813		814	
815		816	
817		818	
819		820	
821		822	
823		824	
825		826	

827		828	
829		830	
831		832	
833		834	
835		836	
837		838	
839		840	
841		842	
843		844	
845		846	

847		848	
849		850	
851		852	
853		854	
855		856	
857		858	
859		860	
861		862	
863		864	

865		866	
867		868	
869		870	
871		872	
873		874	
875		876	
877		878	
879		880	

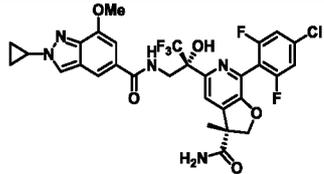
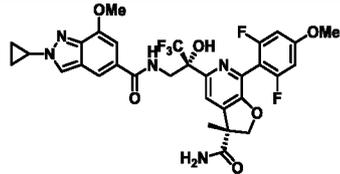
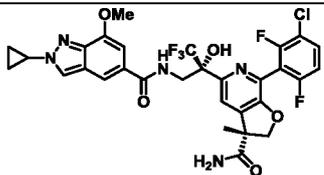
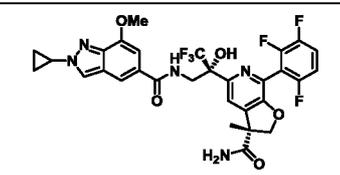
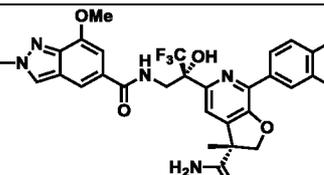
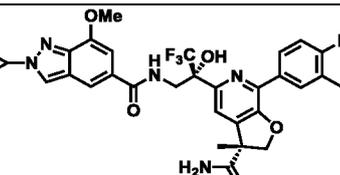
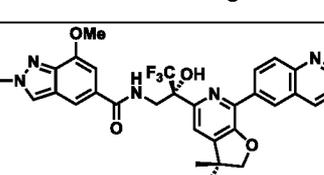
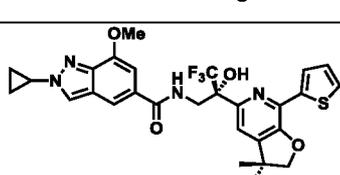
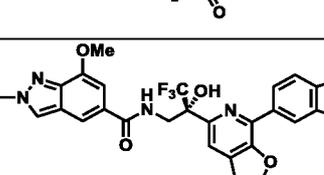
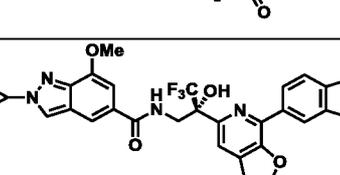
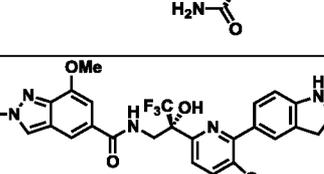
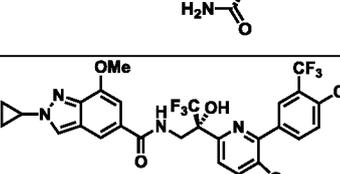
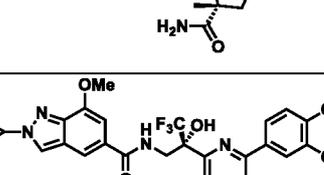
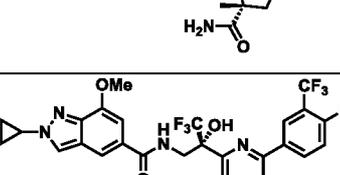
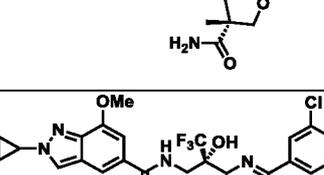
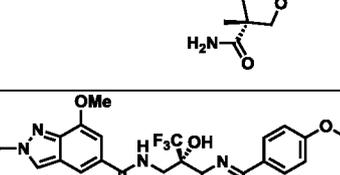
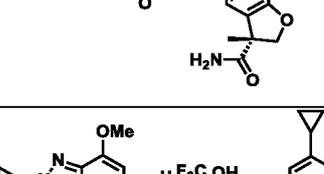
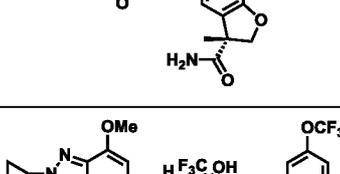
881		882	
883		884	
885		886	
887		888	
889		890	
891		892	
893		894	
895		896	

897		898	
899		900	
901		902	
903		904	
905		906	
907		908	
909		910	
911		912	

913		914	
915		916	
917		918	
919		920	
921		922	
923		924	
925		926	
927		928	

929		930	
931		932	
933		934	
935		936	
937		938	
939		940	
941		942	
943		944	

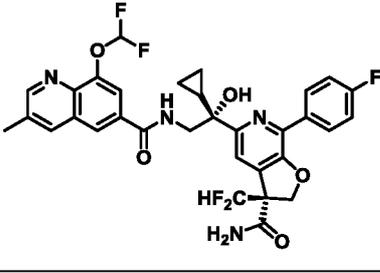
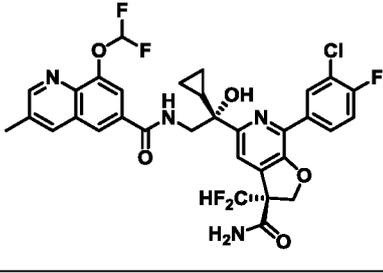
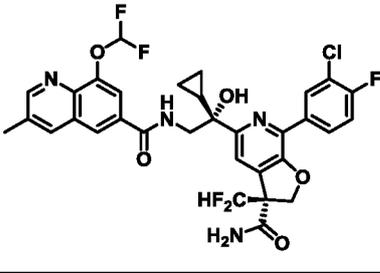
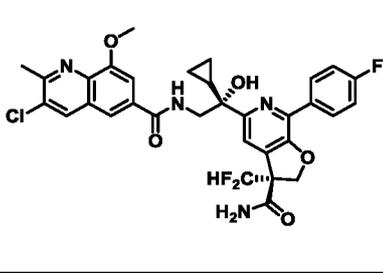
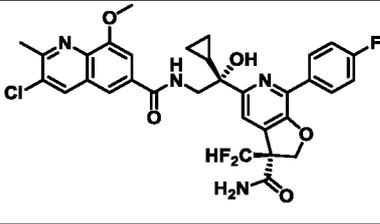
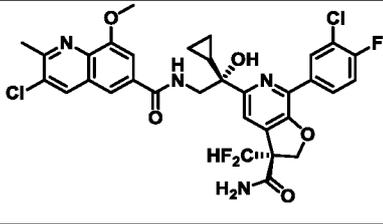
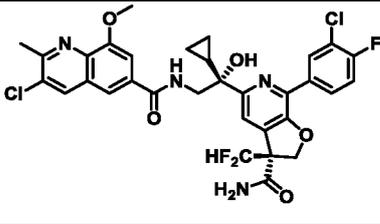
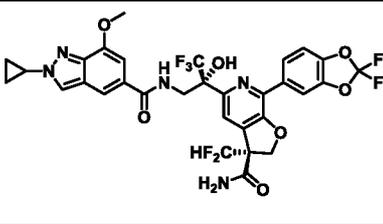
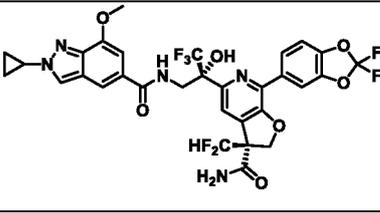
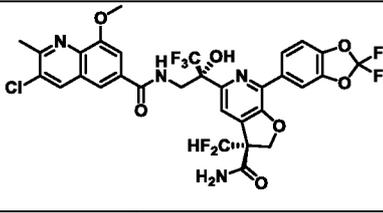
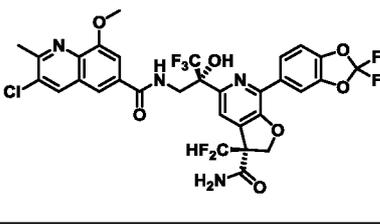
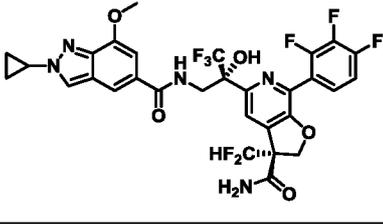
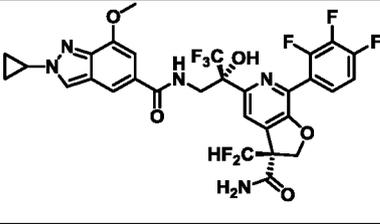
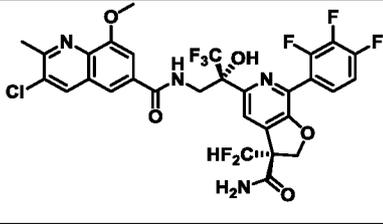
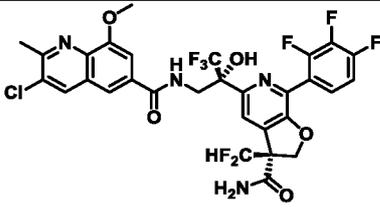
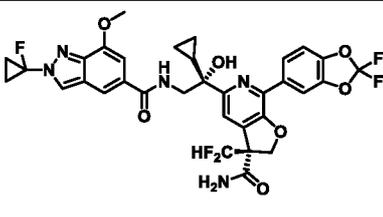
945		946	
947		948	
949		950	
951		952	
953		954	
955		956	
957		958	
959		960	

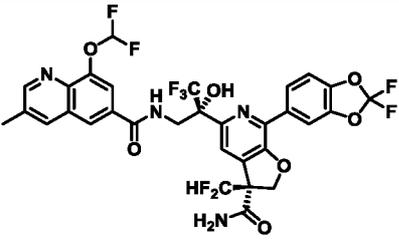
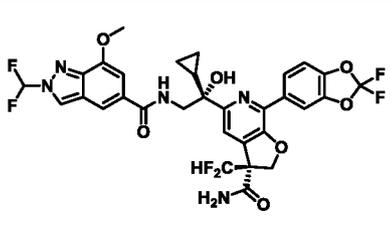
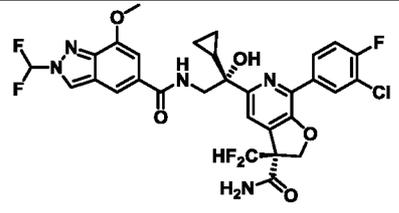
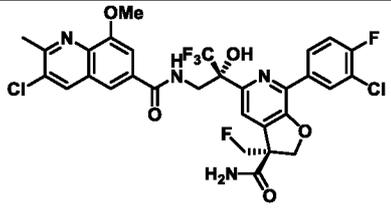
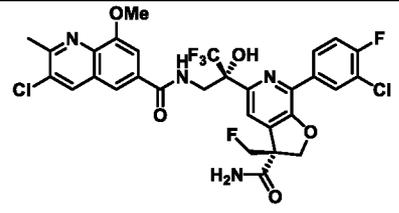
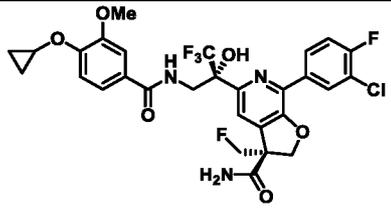
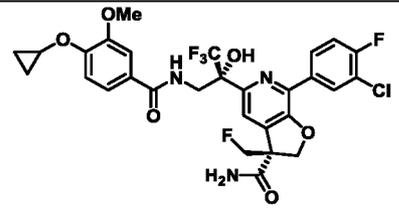
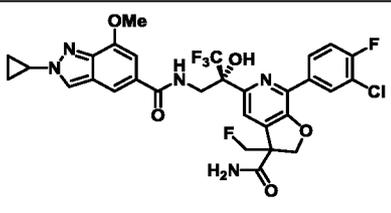
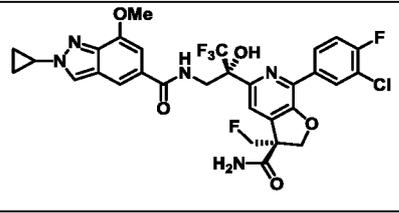
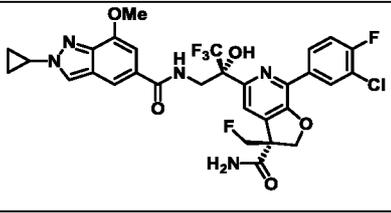
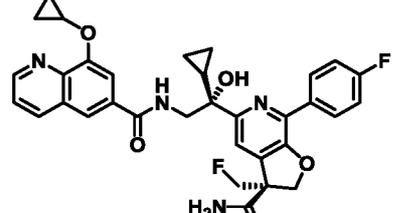
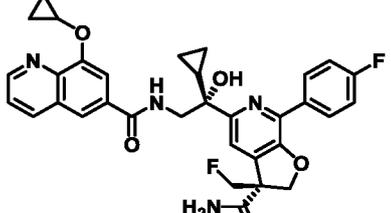
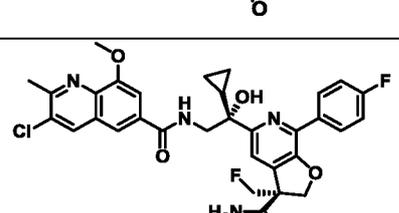
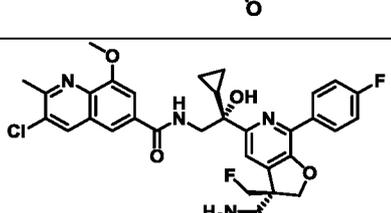
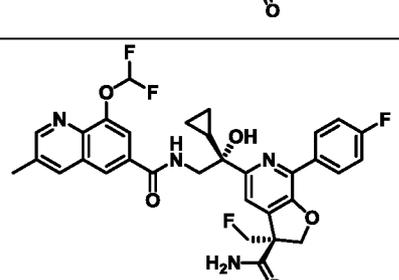
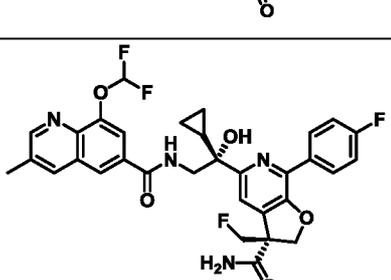
961		962	
963		964	
965		966	
967		968	
969		970	
971		972	
973		974	
975		976	
977		978	

979		980	
981		982	
983		984	
985		986	
987		988	
989		990	
991		992	
993		994	
995		996	

997		998	
999		1000	
1001		1002	
1003		1004	
1005		1006	
1007		1008	
1009		1010	

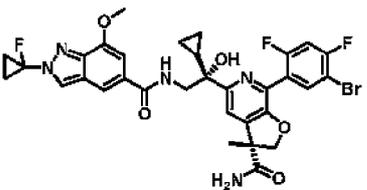
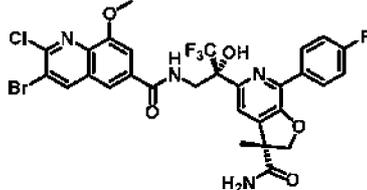
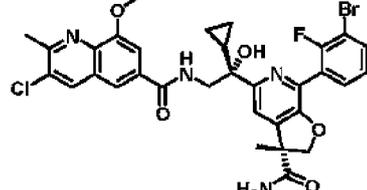
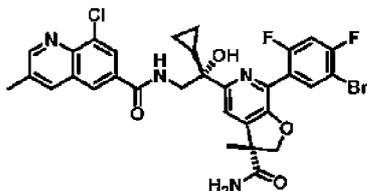
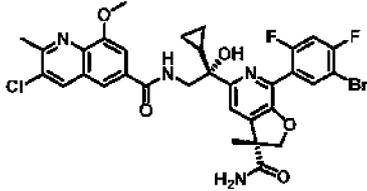
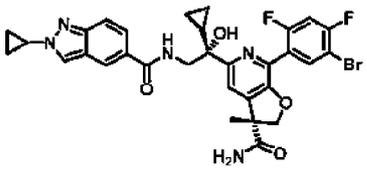
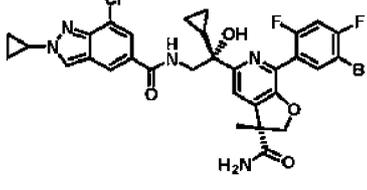
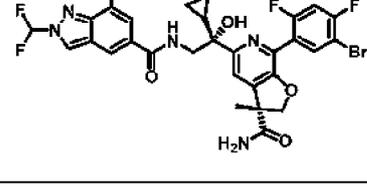
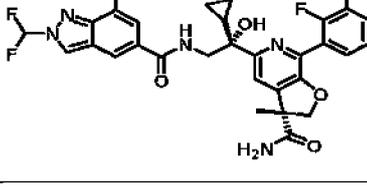
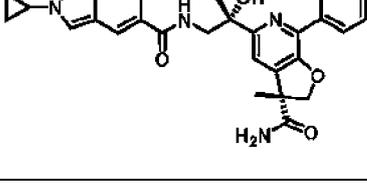
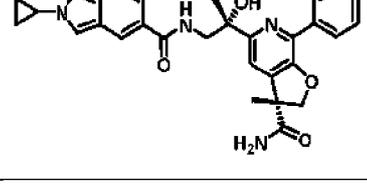
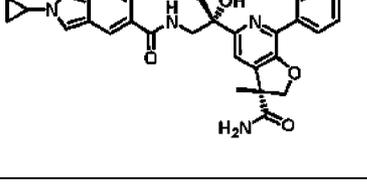
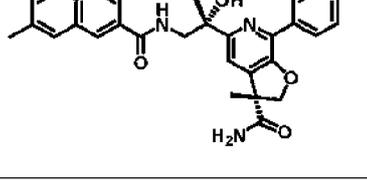
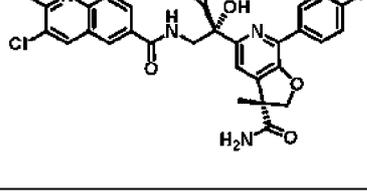
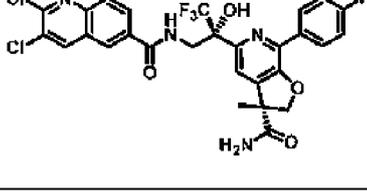
1011		1012	
1013		1014	
1015		1016	
1017		1018	
1019		1020	
1021		1022	
1023		1024	
1025		1026	

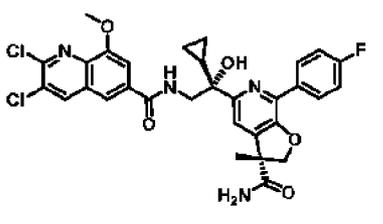
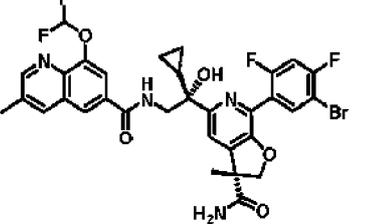
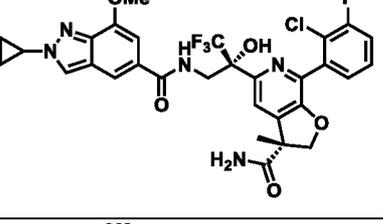
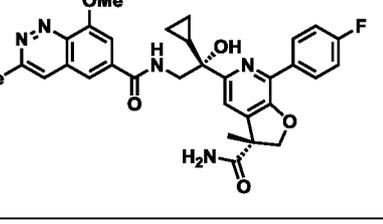
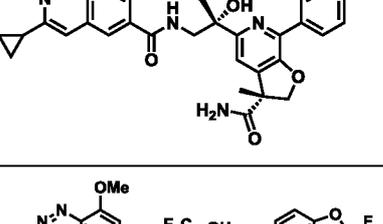
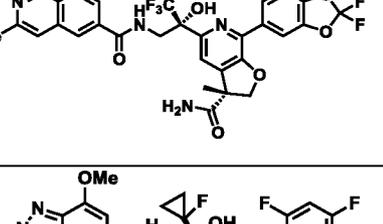
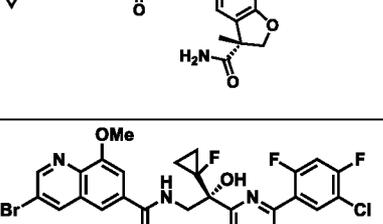
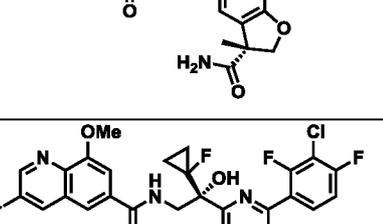
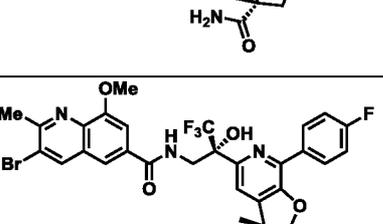
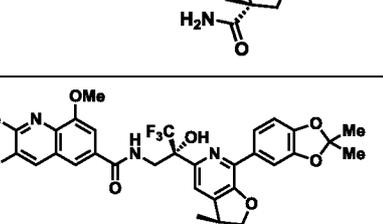
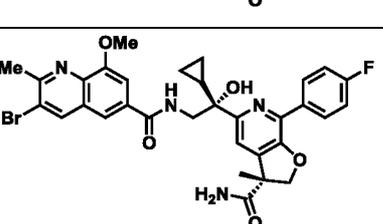
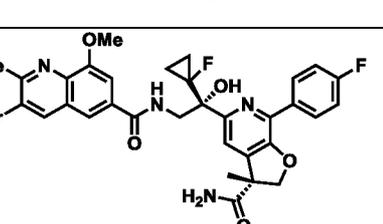
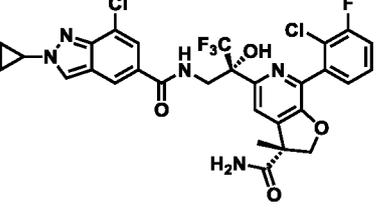
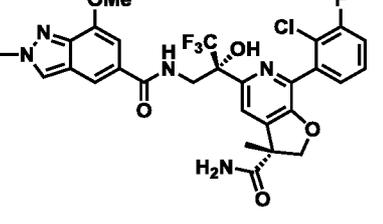
1027		1028	
1029		1030	
1031		1032	
1033		1034	
1035		1036	
1037		1038	
1039		1040	
1041		1042	

1043		1044	
1045		1046	
1047		1048	
1049		1050	
1051		1052	
1053		1054	
1055		1056	
1057		1058	

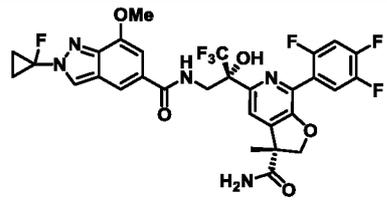
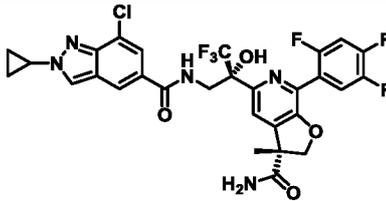
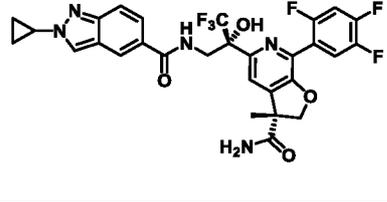
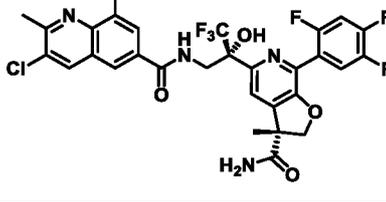
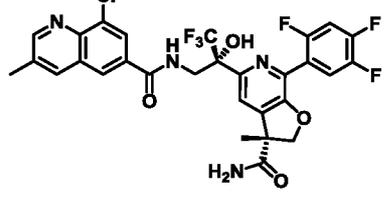
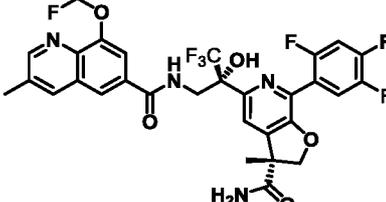
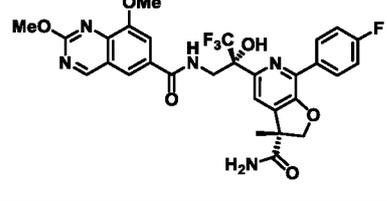
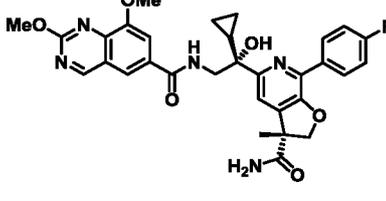
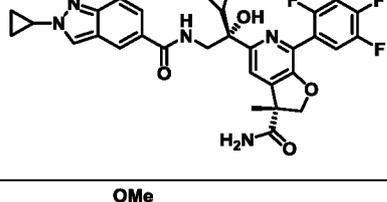
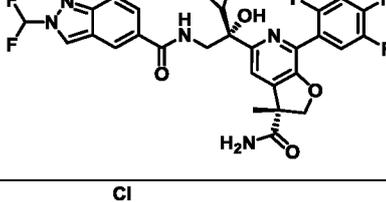
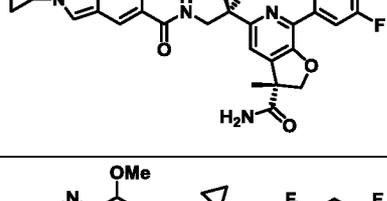
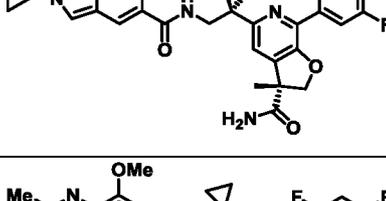
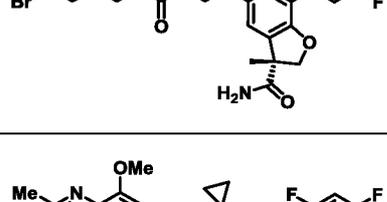
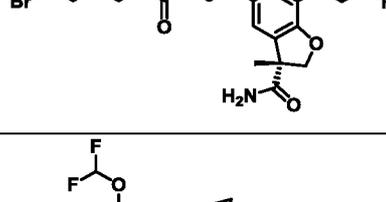
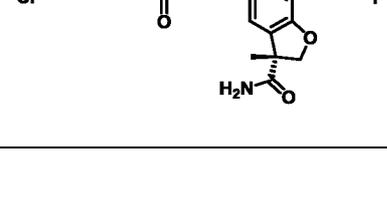
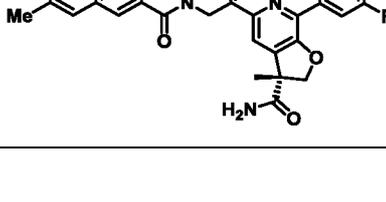
1059		1060	
1061		1062	
1063		1064	
1065		1066	
1067		1068	
1069		1070	
1071		1072	
1073		1074	

1075		1076	
1077		1078	
1079		1080	
1081		1082	
1083		1084	
1085		1086	
1087		1088	

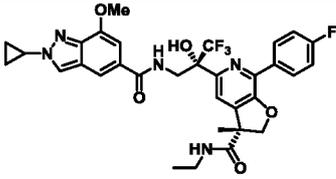
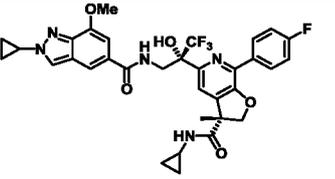
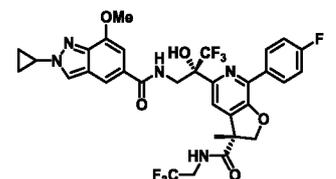
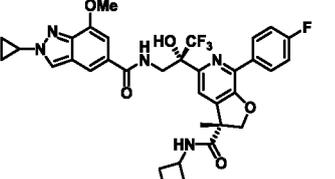
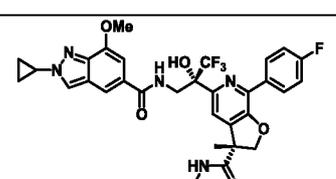
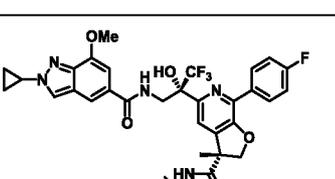
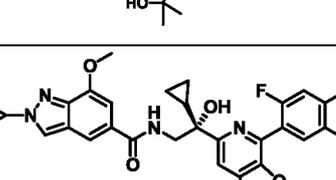
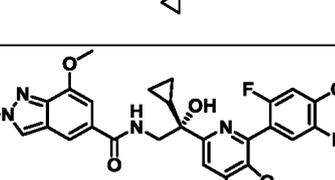
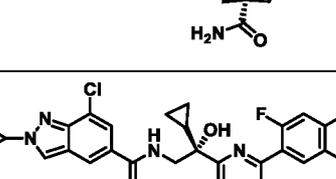
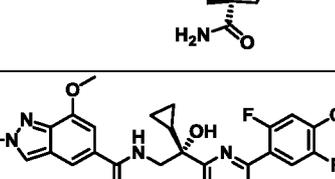
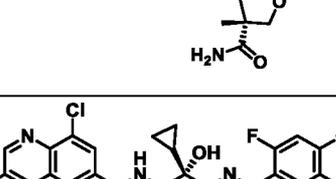
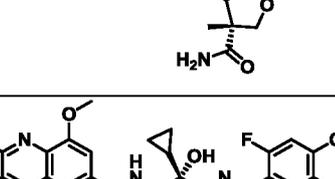
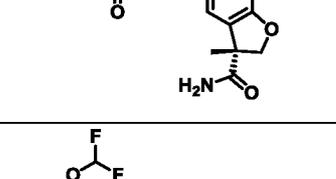
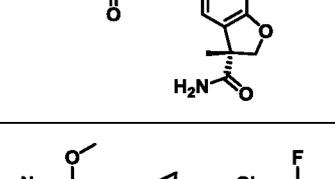
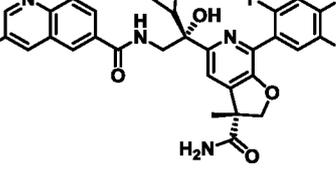
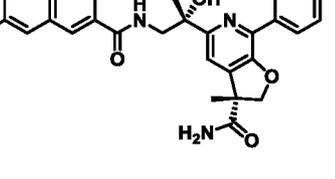
1089		1090	
1091		1092	
1093		1094	
1095		1096	
1097		1098	
1099		1100	
1101		1102	
1103		1104	

1105		1106	
1107		1108	
1109		1110	
1111		1112	
1113		1114	
1115		1116	
1117		1118	
1119		1120	

1121		1122	
1123		1124	
1125		1126	
1127		1128	
1129		1130	
1131		1132	
1133		1134	
1135		1136	

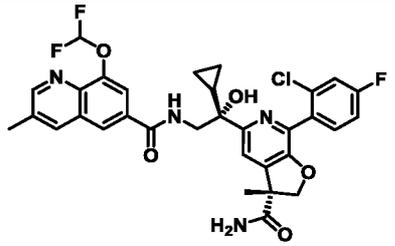
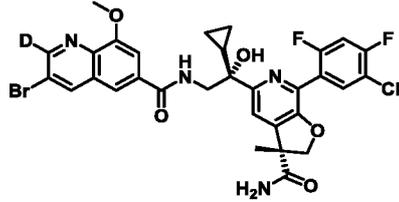
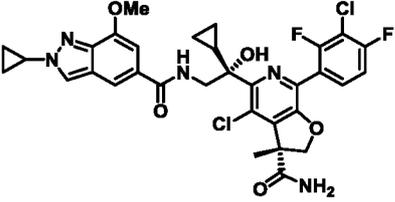
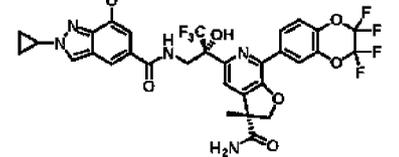
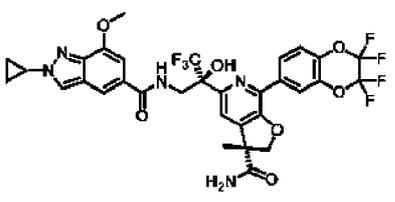
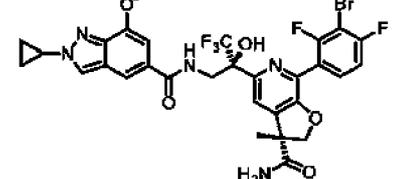
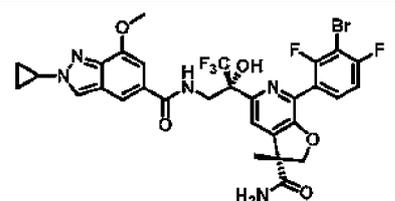
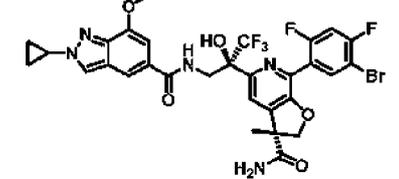
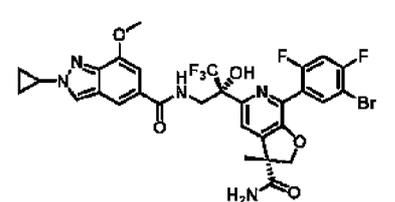
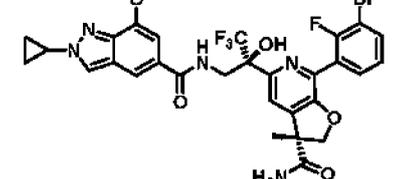
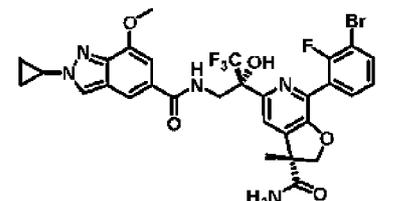
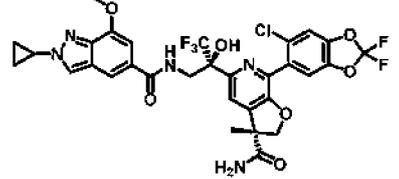
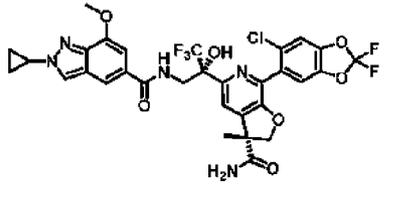
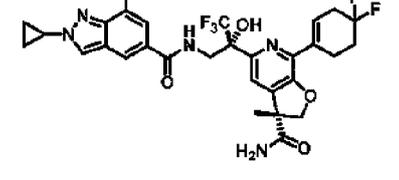
1137		1138	
1139		1140	
1141		1142	
1143		1144	
1145		1146	
1147		1148	
1149		1150	
1151		1152	

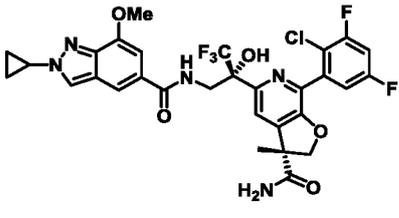
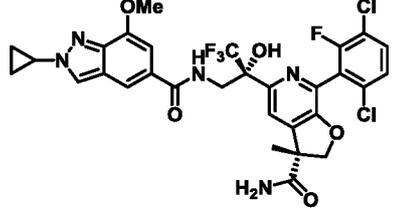
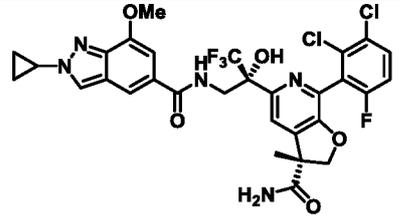
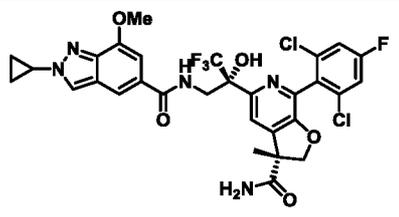
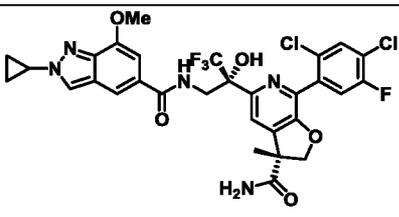
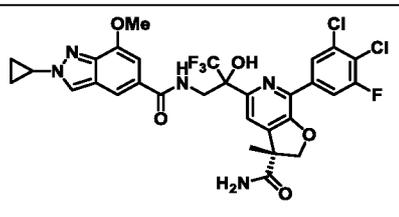
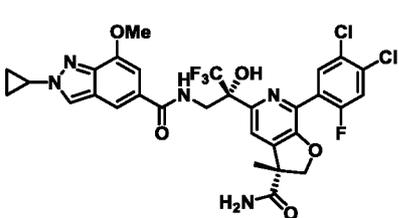
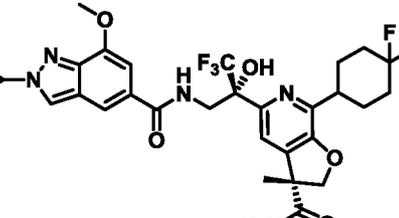
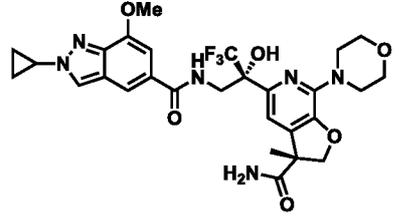
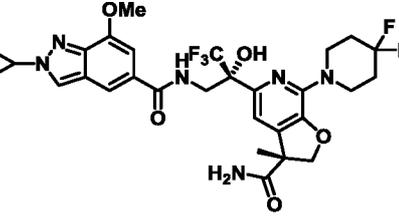
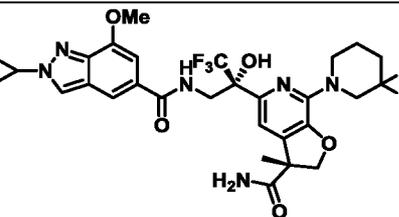
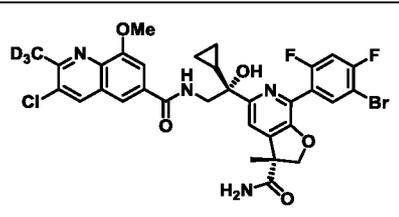
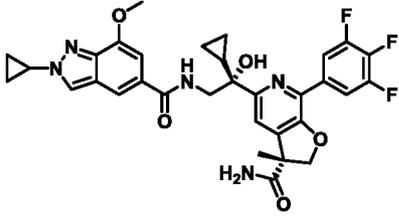
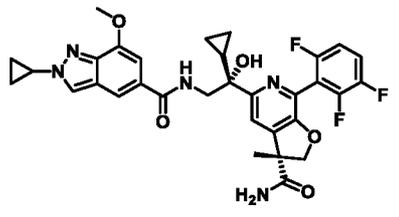
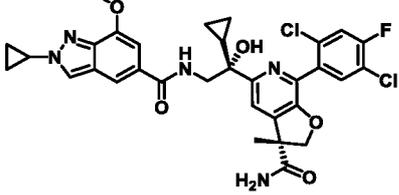
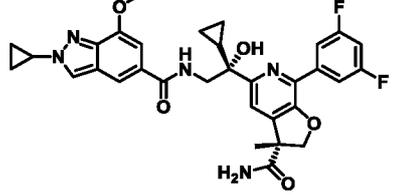
1153		1154	
1155		1156	
1157		1158	
1159		1160	
1161		1162	
1163		1164	
1165		1166	
1167		1168	
1169		1170	

1171		1172	
1173		1174	
1175		1176	
1177		1178	
1179		1180	
1181		1182	
1183		1184	
1185		1186	

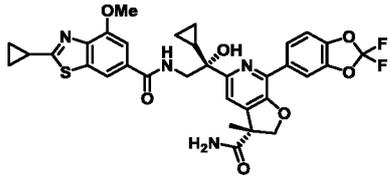
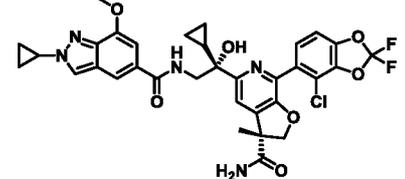
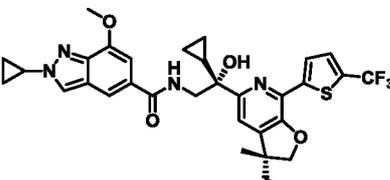
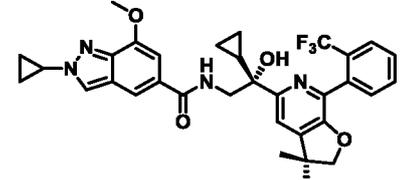
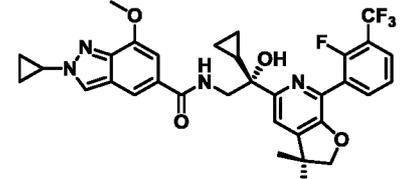
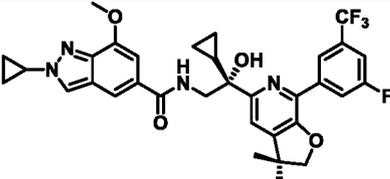
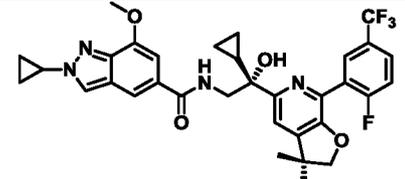
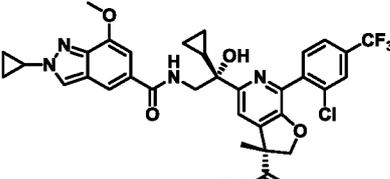
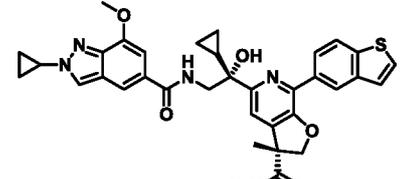
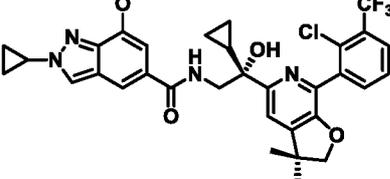
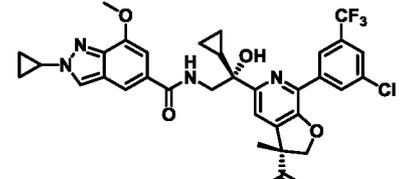
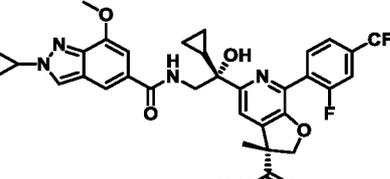
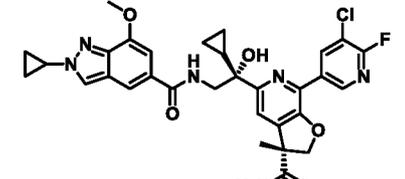
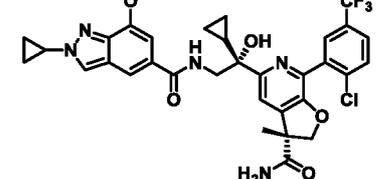
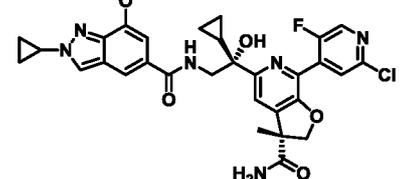
1187		1188	
1189		1190	
1191		1192	
1193		1194	
1195		1196	
1197		1198	
1199		1200	

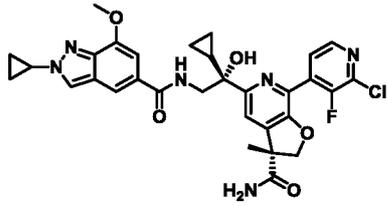
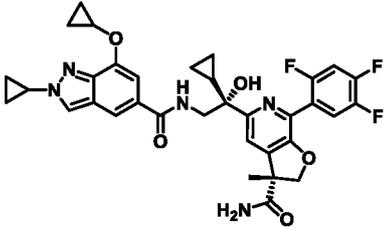
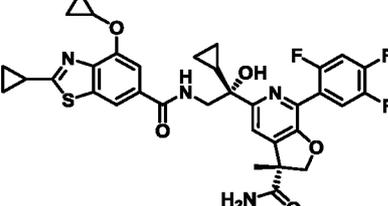
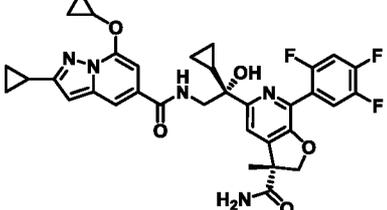
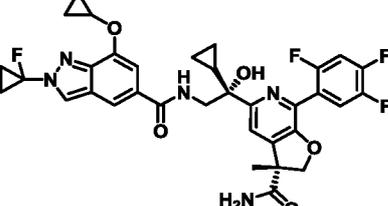
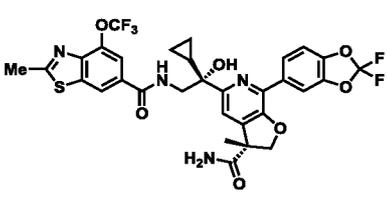
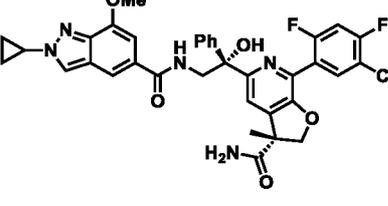
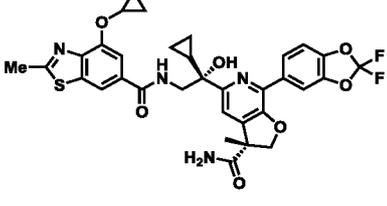
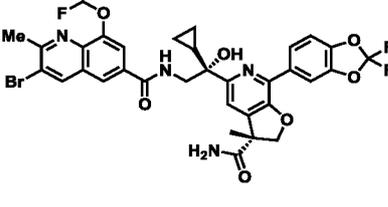
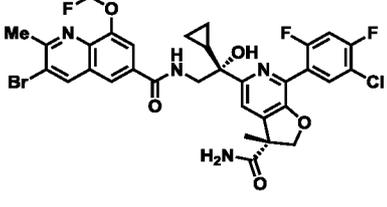
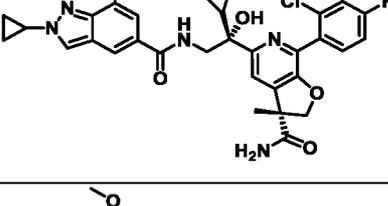
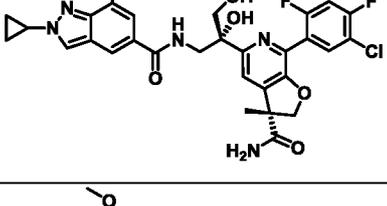
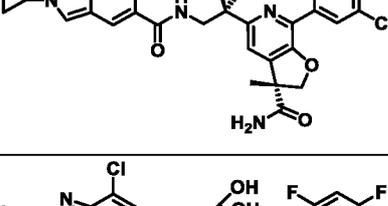
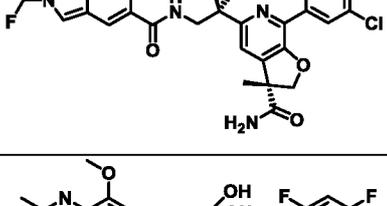
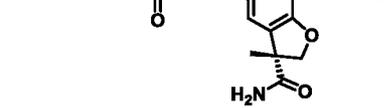
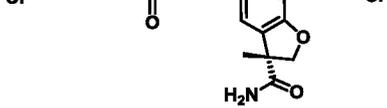
1201		1202	
1203		1204	
1205		1206	
1207		1208	
1209		1210	
1211		1212	
1213		1214	

1215		1216	
1217		1218	
1219		1220	
1221		1222	
1223		1224	
1225		1226	
1227		1228	

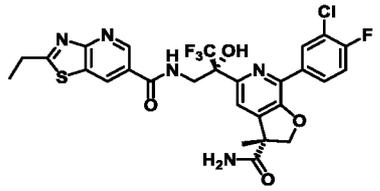
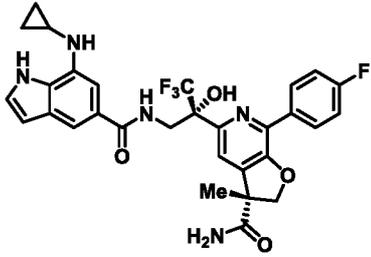
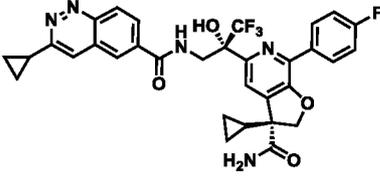
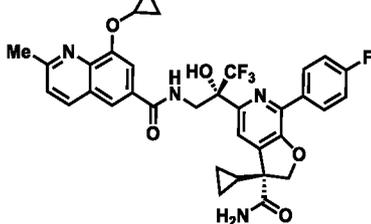
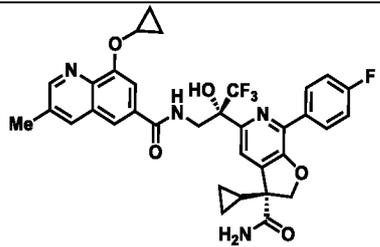
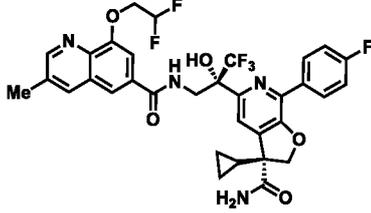
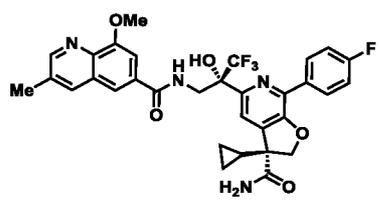
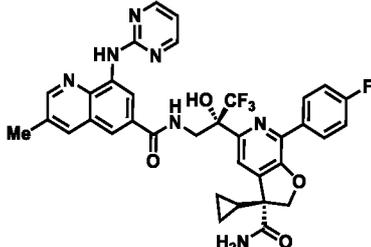
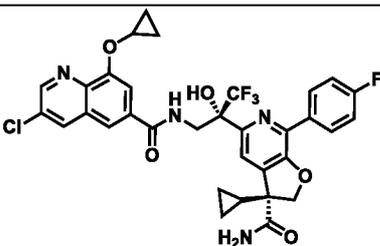
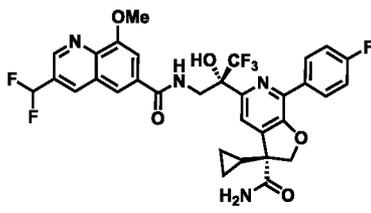
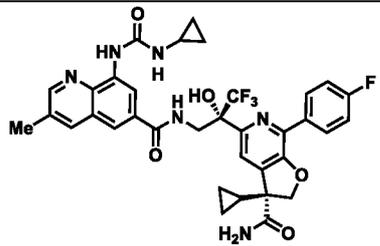
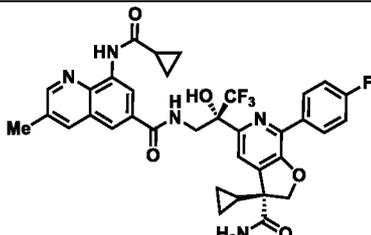
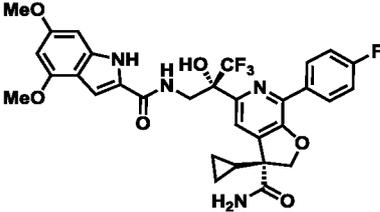
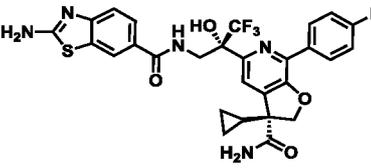
1261		1262	
1263		1264	
1265		1266	
1267		1268	
1269		1270	
1271		1272	
1273		1274	
1275		1276	

1277		1278	
1279		1280	
1281		1282	
1283		1284	
1285		1286	
1287		1288	
1289		1290	
1291		1292	

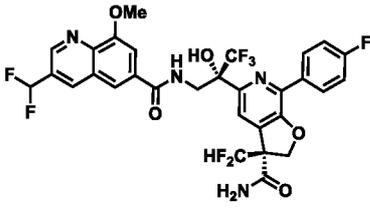
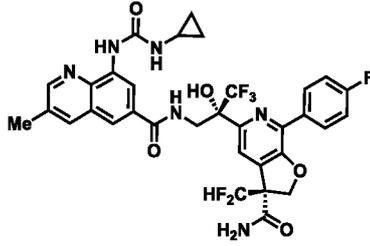
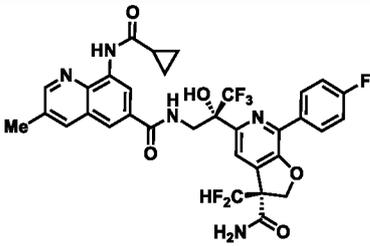
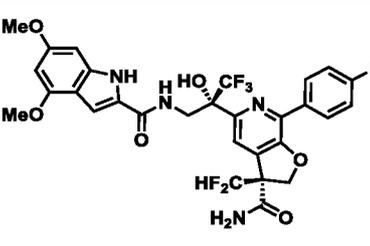
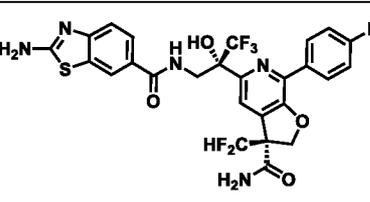
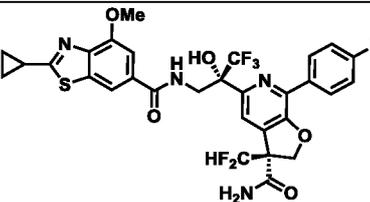
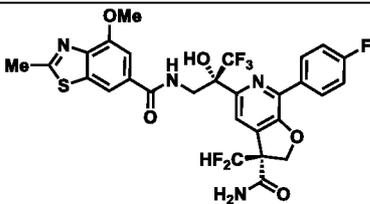
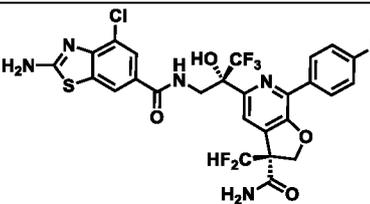
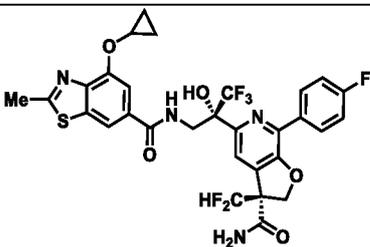
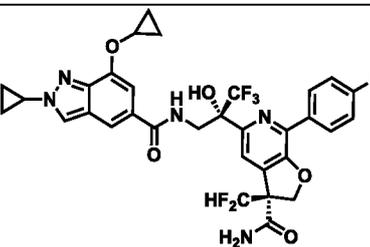
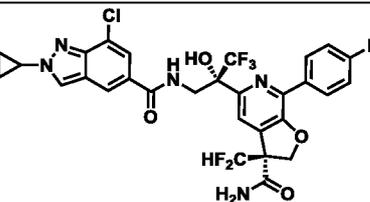
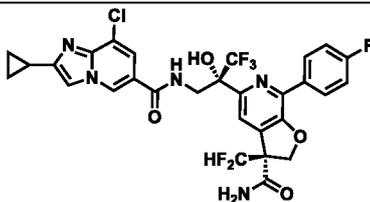
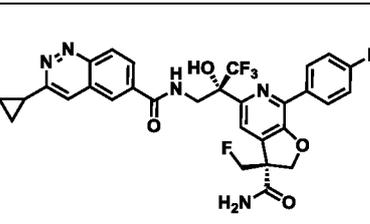
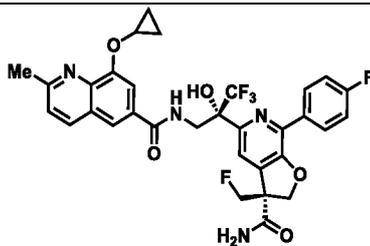
1293		1294	
1295		1296	
1297		1298	
1299		1300	
1301		1302	
1303		1304	
1305		1306	
1307		1308	

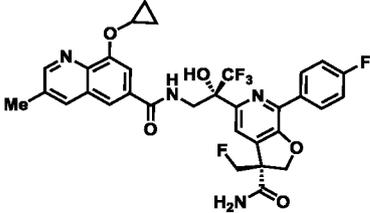
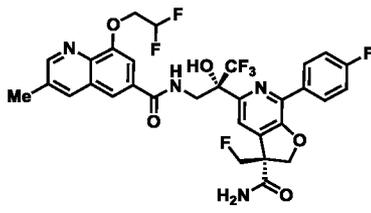
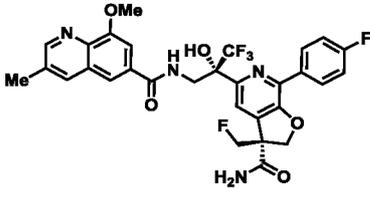
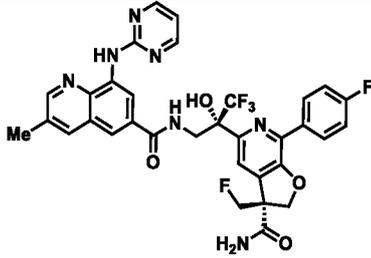
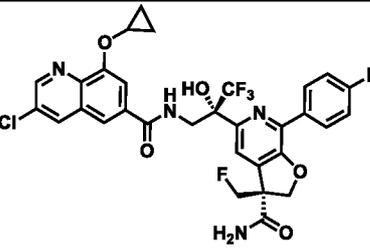
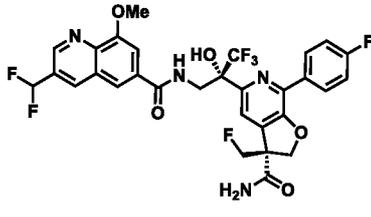
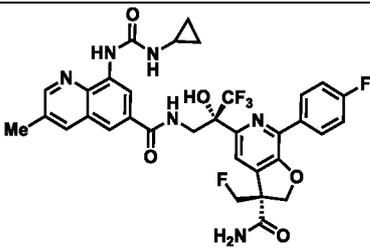
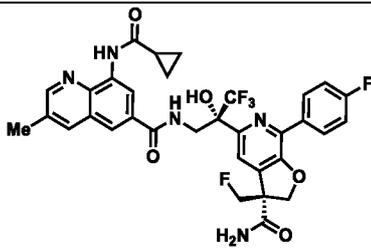
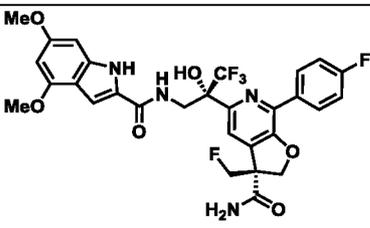
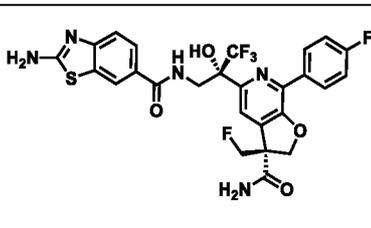
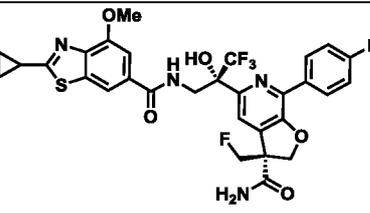
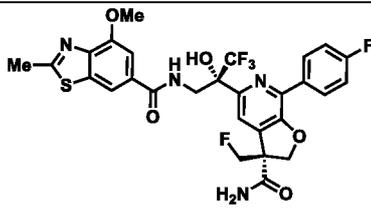
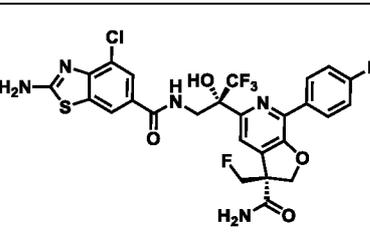
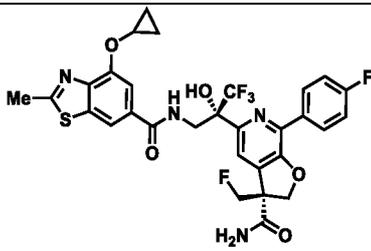
1309		1310	
1311		1312	
1313		1314	
1315		1316	
1317		1318	
1319		1320	
1321		1322	
1323		1324	

1325		1326	
1327		1328	
1329		1330	
1331		1332	
1333		1334	
1335			
P1		P2	

P3		P4	
P5		P6	
P7		P8	
P9		P10	
P11		P12	
P13		P14	
P15		P16	

P17		P18	
P19		P20	
P21		P22	
P23		P24	
P25		P26	
P27		P28	
P29		P30	

P31		P32	
P33		P34	
P35		P36	
P37		P38	
P39		P40	
P41		P42	
P43		P44	

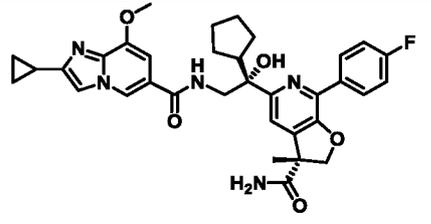
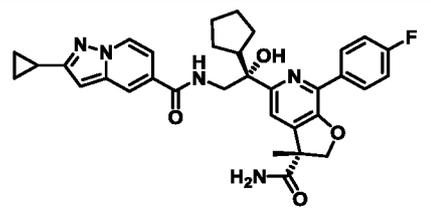
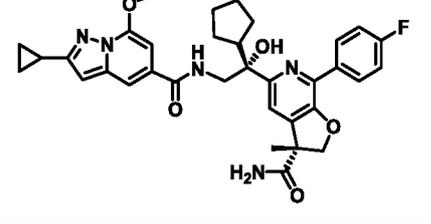
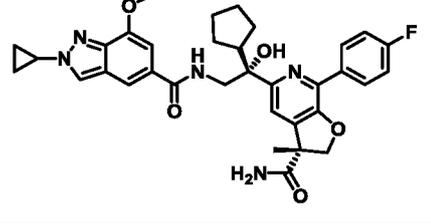
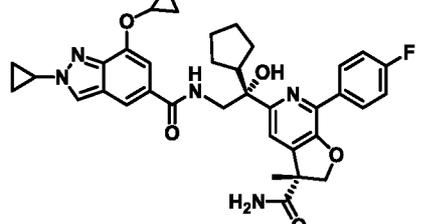
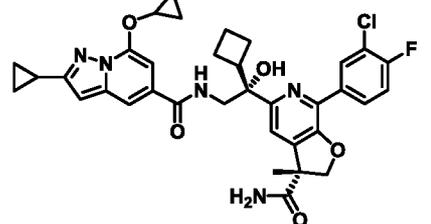
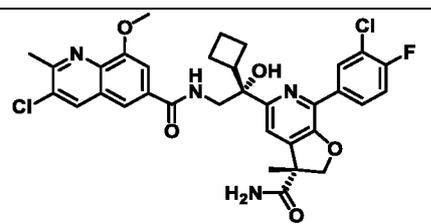
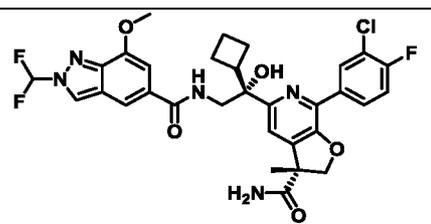
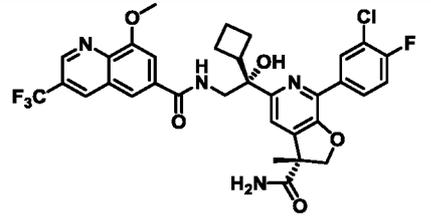
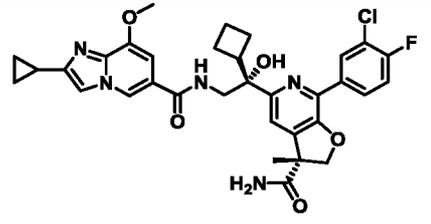
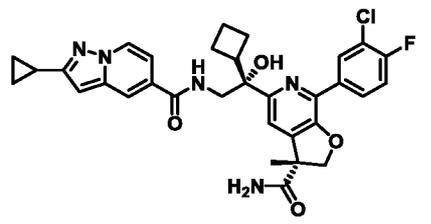
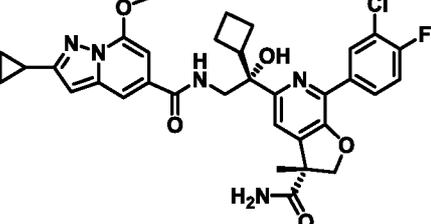
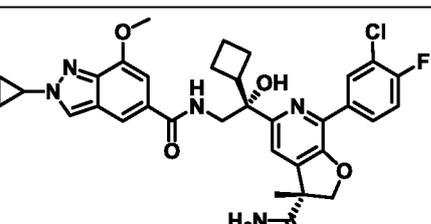
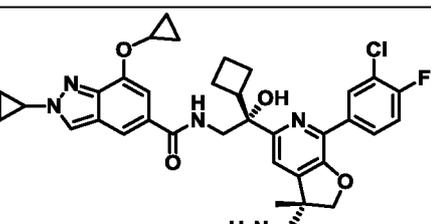
P45		P46	
P47		P48	
P49		P50	
P51		P52	
P53		P54	
P55		P56	
P57		P58	

P59		P60	
P61		P62	
P63		P64	
P65		P66	
P67		P68	
P69		P70	
P71		P72	

P73	<chem>Nc1nc(C(=O)N[C@@H](O)C[C@H](C(F)(F)F)c2nc(C(F)(F)F)c3c2O[C@H]3C)sc1-c1ccc(F)cc1</chem>	P74	<chem>COC1=NC=C(C(=O)N[C@@H](O)C[C@H](C(F)(F)F)c2nc(C(F)(F)F)c3c2O[C@H]3C)S1-c1ccc(F)cc1</chem>
P75	<chem>Cc1nc(C(=O)N[C@@H](O)C[C@H](C(F)(F)F)c2nc(C(F)(F)F)c3c2O[C@H]3C)sc1-c1ccc(F)cc1</chem>	P76	<chem>Clc1nc(C(=O)N[C@@H](O)C[C@H](C(F)(F)F)c2nc(C(F)(F)F)c3c2O[C@H]3C)sc1-c1ccc(F)cc1</chem>
P77	<chem>C1OC1Oc2nc(C(=O)N[C@@H](O)C[C@H](C(F)(F)F)c3nc(C(F)(F)F)c4c3O[C@H]4C)sc2-c5ccc(F)cc5</chem>	P78	<chem>Clc1nc(C(=O)N[C@@H](O)C[C@H](C(F)(F)F)c2nc(C(F)(F)F)c3c2O[C@H]3C)sc1-c1ccc(F)cc1</chem>
P79	<chem>Clc1nc(C(=O)N[C@@H](O)C[C@H](C(F)(F)F)c2nc(C(F)(F)F)c3c2O[C@H]3C)sc1-c1ccc(F)cc1</chem>	P80	<chem>C1OC1Oc2nc(C(=O)N[C@@H](O)C[C@H](C(F)(F)F)c3nc(C(F)(F)F)c4c3O[C@H]4C)sc2-c5ccc(F)cc5</chem>
P81	<chem>COC1=NC=C(C(=O)N[C@@H](O)C[C@H](C(F)(F)F)c2nc(C(F)(F)F)c3c2O[C@H]3C)S1-c1ccc(F)cc1</chem>	P82	<chem>Clc1nc(C(=O)N[C@@H](O)C[C@H](C(F)(F)F)c2nc(C(F)(F)F)c3c2O[C@H]3C)sc1-c1ccc(F)cc1</chem>
P83	<chem>Fc1nc(C(=O)N[C@@H](O)C[C@H](C(F)(F)F)c2nc(C(F)(F)F)c3c2O[C@H]3C)sc1-c1ccc(F)cc1</chem>	P84	<chem>C1OC1Oc2nc(C(=O)N[C@@H](O)C[C@H](C(F)(F)F)c3nc(C(F)(F)F)c4c3O[C@H]4C)sc2-c5ccc(F)cc5</chem>
P85	<chem>Clc1nc(C(=O)N[C@@H](O)C[C@H](C(F)(F)F)c2nc(C(F)(F)F)c3c2O[C@H]3C)sc1-c1ccc(F)cc1</chem>	P86	<chem>Fc1nc(C(=O)N[C@@H](O)C[C@H](C(F)(F)F)c2nc(C(F)(F)F)c3c2O[C@H]3C)sc1-c1ccc(F)cc1</chem>

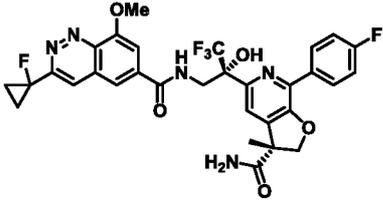
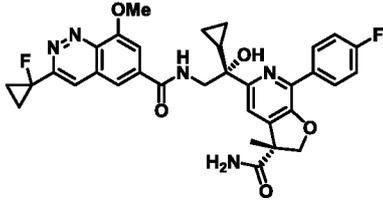
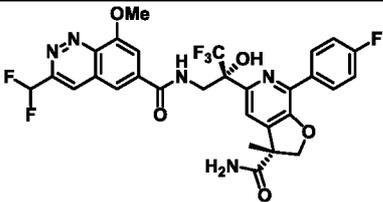
P87		P88	
P89		P90	
P91		P92	
P93		P94	
P95		P96	
P97		P98	
P99		P100	

P101		P102	
P103		P104	
P105		P105	
P106		P107	
P108		P109	
P110		P111	
P112		P113	

P114		P115	
P116		P117	
P118		P119	
P120		P121	
P122		P123	
P124		P125	
P126		P127	

P128		P129	
P130		P131	
P132		P133	
P134		P135	
P136		P137	
P138		P139	
P140		P141	
P142		P143	

P144		P145	
P146		P147	
P148P		P149	
P150		P151	
P152		P153	
P154		P155	
P156		P157	
P158		P159	

P160		P161	
P162			

7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-6 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

8. Способ лечения или предупреждения инфекции респираторно-синцициального вируса (RSV) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения или комбинации соединений по любому из п.п. 1-6.

9. Способ по п. 8, дополнительно включающий стадию введения субъекту дополнительного средства против RSV.

10. Способ по п. 8, дополнительно включающий введение субъекту стероидного противовоспалительного соединения.

11. Способ лечения инфекции RSV и гриппа у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-6 и терапевтически эффективного количества противогриппозного средства.

12. Способ по п. 9, где соединение и дополнительное средство против RSV приготовлены в виде комбинированного препарата.

13. Способ по п. 9, где соединение и дополнительное средство против RSV вводят совместно.

14. Способ по п. 9, где введение соединения позволяет вводить дополнительное средство против RSV в более низкой дозе или с более низкой частотой по сравнению с введением одного только дополнительного анти-RSV средства, которая требуется для достижения аналогичных результатов при профилактическом лечении инфекции RSV у субъекта, нуждающегося в этом.

15. Способ лечения или предупреждения инфекции метапневмовируса человека (HMPV) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения или комбинации соединений по любому из п.п. 1-6.

16. Способ по п. 15, дополнительно включающий стадию введения субъекту дополнительного средства против НМРV.
17. Способ по п. 16, где соединение и дополнительное средство против НМРV приготовлены в виде комбинированного препарата.
18. Способ по п. 16, где соединение и дополнительное средство против НМРV вводят совместно.