

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047132

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.06.05

(21) Номер заявки
202291080

(22) Дата подачи заявки
2020.07.16

(51) Int. Cl. *A61K 31/5415* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)

(54) АНТИВИРУСНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 62/910,712; 62/959,230; 63/038,234

(32) 2019.10.04; 2020.01.10; 2020.06.12

(33) US

(43) 2022.09.26

(86) PCT/US2020/042264

(87) WO 2021/066922 2021.04.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭНАНТА ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Шиманьяк Адам, Макграт Кевин, Юй
Цзяньмин, Манн Тайлер, Нгуен Лонг,
Чжу Кайчэн, Ким Ин Джонг, Ор Йат
Сун (US)

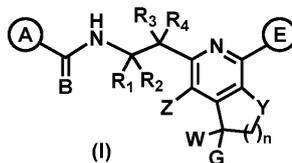
(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М. (RU)

(56) US-A1-20160244460
US-A1-20150065504

Pubmed Compound Record for
CID 117924934, 'N-[(2R)-2-[3-(Aminomethyl)-7-(4-
fluorophenyl)-3-methyl-2H-furo[2,3-c]pyridin-5-
yl]-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-4-(2-
hydroxyethoxy)-3-methoxybenzamide', U.S. National
Library of Medicine, 23 February 2016 (23.02.2016),
pages 1-9 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/117924934>); p2

Pubmed Compound Record for CID
139332032, '4-(2-Hydroxyethoxy)-3-methoxy-N-
[3,3,3-trifluoro-2-[7-(4-fluorophenyl)-3-[2-
(methylamino)ethyl]-2,3-dihydrofuro[2,3-
c]pyridin-5-yl]-2-methylpropyl]benzamide', U.S.
National Library of Medicine, 02 November
2019 (02.11.2019), pages 1-8 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/139332032>);
p2

(57) В изобретении раскрыты соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или пролекарства



которые ингибируют синцитиальный респираторный вирус человека (HRSV) или метапневмовирус человека (HMPV). Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим упомянутые выше композиции, для введения субъекту, страдающему HRSV- или HMPV-инфекцией. Настоящее изобретение также относится к способам лечения HRSV- или HMPV-инфекции у субъекта путем введения фармацевтической композиции, содержащей соединения согласно настоящему изобретению.

B1

047132

047132 B1

Ссылка на родственные заявки

По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/910712, поданной 4 октября 2019 года, предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/959230, поданной 10 января 2020 года, и предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/038234, поданной 12 июня 2020 года. Полные идеи указанных выше заявок включены в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

В общем смысле, изобретение относится к соединениям и фармацевтическим композициям, применимым в качестве ингибиторов респираторного синтициального вируса (RSV) и ингибиторов метапневмовируса человека (HMPV).

Предшествующий уровень техники изобретения

Респираторный синтициальный вирус человека (HRSV) представляет собой отрицательно-полярный вирус, содержащий несегментированный одноцепочечный линейный РНК-геном. Будучи принадлежащим роду Pneumoviridae парамиксовирусом с двумя серотипами, HRSV содержит 10 генов, которые кодируют 11 белков. Нуклеокапсидный белок (N), белок РНК полимеразы (L), фосфопротеин (P) и транскрипционный фактор анти-терминации (M2-1) вместе с РНК-геномом формируют рибонуклеопротеиновый (RNP) комплекс. Было показано, что некоторые низкомолекулярные соединения таргетируют RNP комплекс. Кроме того, активно изучался белок слияния (F), чрезвычайно важный для интеграции вируса в организм хозяина. Были получены структуры F-белка высокого разрешения, взаимодействующие с ингибиторами, тогда как структурные исследования N-белка находятся на более ранней стадии разработки. В качестве непосредственного результата анализа и исследования белков HRSV, основное внимание при поиске новых лекарственных средств уделялось F-белку, L-белку и N-белку.

Повышенные усилия к поиску лекарств против HRSV являются результатом того, что HRSV является основной причиной острых респираторных инфекций нижних дыхательных путей (ALRI) у пациентов всех возрастов. В дополнение к респираторным инфекциям, популяции пациентов с высокой степенью риска при течении HRSV-инфекций включают в себя людей пожилого возраста, людей 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 четырехлетний период HRSV явился причиной 177500 обращений в лечебные учреждения и 14000 летальных исходов у пожилого населения в США. Хорошо известно, что почти все дети инфицируются HRSV в первые 3 года после рождения, и HRSV-инфекция протекает тяжелее у недоношенных детей. Фактически, HRSV представляет собой наиболее распространенную причину бронхоолита и пневмонии у детей младше одного года в США. По оценкам приблизительно 3,2 миллиона госпитализаций и 66000 летальных исходов во всем мире у детей младше 5 лет связаны с HRSV. HRSV был ассоциирован с большим количеством летальных исходов у детей младше одного года и с большим количеством госпитализаций детей, чем вирус гриппа.

HRSV-инфекция также может поражать здоровых индивидуумов, и повторные HRSV-инфекции могут возникать даже в пределах двух месяцев. У здоровых индивидуумов симптомы сходны с простудой, однако в более тяжелых случаях могут возникать лихорадка, бронхо-легочная обструкция, частое и затрудненное дыхание и цианоз.

В настоящее время схемы лечения HRSV-инфекции достаточно ограничены, и не существует вакцины по причине того, что попытки ее создания были безуспешны. Паливизумаб представляет собой моноклональное антитело, которое разрешено для профилактического применения, но его применение ограничено его высокой стоимостью. Паливизумаб, как правило, используют только у детей с высокой степенью риска, таких как недоношенные дети или дети с заболеванием сердца/легких, но его эффективность снижения количества госпитализаций составила лишь 60%. Рибавирин разрешен в качестве ингаляционного способа лечения, но его эффективность ограничена, и существуют проблемы с его безопасностью. Принимая во внимание способы лечения и устойчивую сезонность эпидемий HRSV, требуется разработка новых терапевтических средств для лечения HRSV.

Существует несколько ингибиторов слияния RSV, которые были раскрыты в следующих публикациях: WO 2010/103306, WO 2012/068622, WO 2013/096681, WO 2014/060411, WO 2013/186995, WO 2013/186334, WO 2013/186332, WO 2012 080451, WO 2012/080450, WO 2012/080449, WO 2012/080447, WO 2012/080446, WO 2015/110446, WO 2017/009316, J. Med. Chem. 2015, 55, 1630-1643, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2015, 25, 976-981 и Nat. Commun., 2017, 8, 167. Примеры других ингибиторов N-белка для лечения HRSV были раскрыты в следующих публикациях: WO 2004/026843, J. Med. Chem. 2006, 49, 2311-2319, и J. Med. Chem. 2007, 50, 1685-1692. Примеры ингибиторов L-белка HRSV были раскрыты в следующих публикациях: WO 2011/005842, WO 2005/042530, Antiviral Res. 2005, 65, 125-131, и Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 6789-6793. Примеры ингибиторов нуклеозидов/полимеразы были раскрыты в следующих публикациях: WO 2011/ 005842, WO 2013/242525, WO 2014/031784, WO 2015/026792, WO 2016/ 0055791, WO 2016/138158 и J. Med. Chem. 2015, 55, 1862-1878.

По аналогии, метапневмовирус человека (HMPV) - отрицательно-полярный одноцепочечный оболочечный РНК-вирус, принадлежащий к семейству Pneumoviridae и роду Metapneumovirus, обнаружен-

ный van Den Hoogen в 2001 году, также является распространенной причиной острых инфекций нижних дыхательных путей (ALRTI). Хотя и протекающий обычно в легкой степени, данный вирус может быть опасным и угрожающим жизни в группах с высокой степенью риска, таких как дети младше 5 лет, лица пожилого возраста старше 65 лет, и взрослые с сопутствующим заболеванием (например, с хронической обструктивной болезнью легких (COPD), астмой, застойной сердечной недостаточностью или диабетом). У здоровых взрослых старше 65 лет годовая частота заболеваемости HMPV-инфекцией составляет 1,2/1000, и 38% заболеваний (например, COPD), и индивидуумы характеризуются вдвое большей вероятностью заболевания с клиническими симптомами и необходимостью в медицинской помощи. У индивидуумов с ослабленным иммунитетом HMPV ответственен за 6% всех респираторных инфекций в легочных трансплантатах и 3% респираторных инфекций нижних дыхательных путей, ассоциированных с трансплантацией стволовых клеток. Также считается, что HMPV-инфекция связана с реакцией острого отторжения трансплантата.

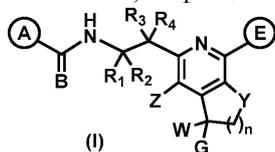
Считается, что по аналогии с HRSV вирус присоединяется к клетке-мишени посредством взаимодействия с гликопротеиновым (G) белком с последующим слиянием посредством F-белка. Последовательность L-белка HMPV гомологична L-белку HRSV.

HMPV-инфекция представляет собой вторую наиболее распространенную причину инфекции нижних дыхательных путей у детей (после HRSV), и также является проблемной в популяции пожилых людей. Существует 4 подтипа HMPV, обнаруживаемые в клинических изолятах (A1, A2, B1 и B2). Повторное инфицирование встречается на протяжении всего детства после первичного инфицирования. На сегодняшний день нет доступных средств терапии HMPV-инфекции.

Принимая во внимание сезонность и прогнозируемость эпидемий HRSV и HMPV, эпидемии HRSV в учреждениях для лиц пожилого возраста и тяжесть инфекции у детей с высокой степенью риска, очевидна необходимость в действенном и эффективном лечении HRSV и HMPV. В настоящем изобретении обнаружены соединения, которые представляют собой гетероциклические молекулы, которые эффективны в отношении HRSV-A/B и HMPV. Настоящее изобретение относится к способам получения указанных молекул, методу анализа RSV на клетках, методу анализа HMPV-GFP на клетках и низкомолекулярным соединениям, которые обладают потенциалом для лечения HRSV/HMPV-инфекции.

Краткое раскрытие изобретения

Изобретение относится к соединениям, представленным формулой (I), и его фармацевтически приемлемым солям, сложным эфирам и пролекарствам, которые могут применяться для лечения или предупреждения вирусной (в частности HRSV или HMPV) инфекции



где A выбран из группы, состоящей из:

- 1) необязательно замещенного арила; и
 - 2) необязательно замещенного гетероарила; B представляет собой O или S;
- каждый из R₁ и R₂ независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода;
- 2) фтора; и
- 3) необязательно замещенного -C₁-C₆ алкила;

в качестве альтернативы R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, формируют необязательно замещенное 3-6-членное циклическое кольцо; Z выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода;
- 2) галогена;
- 3) гидроксид;
- 4) циано;
- 5) нитро;
- 6) необязательно замещенного -C₁-C₆ алкокси; и
- 7) необязательно замещенного -C₁-C₆ алкила; W выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода;
- 2) необязательно замещенного -C₁-C₆ алкокси;
- 3) необязательно замещенного -C₁-C₆ алкила; и
- 4) необязательно замещенного -C₃-C₆ циклоалкила; G выбран из группы, состоящей из:
 - 1) -C(O)OR₁₂;
 - 2) -C(O)NR₁₁R₁₂;
 - 3) необязательно замещенного -C₁-C₆ алкил-CN;
 - 4) необязательно замещенного -C₁-C₆ алкил-C(O)NR₁₁R₁₂;
 - 5) необязательно замещенного -C₁-C₆ алкил-C(O)NR₁₁S(O)₂R₁₂;

- 6) необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- $OC(O)NR_{11}R_{12}$;
 7) необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- NHR_{13} ;
 8) необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- $NHC(O)R_{13}$; n равен 1, 2 или 3, предпочтительно n равен 1 или 2;

Y представляет собой O , S , $S(O)_2$ или NR_{14} ; E выбран из группы, состоящей из:

- 1) необязательно замещенного арила;
- 2) необязательно замещенного гетероарила;
- 3) необязательно замещенной 3-8-членной гетероциклической группы, и
- 4) необязательно замещенного алкинила; R_3 представляет собой гидроксид или фтор;

R_4 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода;
- 2) необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкила;
- 3) необязательно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила; и
- 4) необязательно замещенной 3-8-членной гетероциклической группы; R_{11} в каждом случае независимо

выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода;
- 2) необязательно замещенного $-C_1-C_8$ -алкила;
- 3) необязательно замещенного $-C_3-C_8$ -циклоалкила;
- 4) необязательно замещенной 4-8-членной гетероциклической группы;
- 5) необязательно замещенного арила;
- 6) необязательно замещенного арилалкила;
- 7) необязательно замещенного гетероарила; и
- 8) необязательно замещенного гетероарилалкила;

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

- 1) водорода;
- 2) необязательно замещенного $-C_1-C_8$ -алкила;
- 3) необязательно замещенного $-C_3-C_8$ -циклоалкила;
- 4) необязательно замещенной 4-8-членной гетероциклической группы;
- 5) необязательно замещенного арила;
- 6) необязательно замещенного арилалкила;
- 7) необязательно замещенного гетероарила; и
- 8) необязательно замещенного гетероарилалкила;

в качестве альтернативы R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 3-12-членное гетероциклическое кольцо, причем упомянутое 3-12-членное гетероциклическое кольцо предпочтительно представляет собой без ограничения морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил и азетидин; R_{13} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) необязательно замещенного $-C_1-C_8$ алкила;
- 2) необязательно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила;
- 3) необязательно замещенной 4-8-членной гетероциклической группы;
- 4) необязательно замещенного арила;
- 5) необязательно замещенного арилалкила;
- 6) необязательно замещенного гетероарила; и
- 7) необязательно замещенного гетероарилалкила; и R_{14} выбран из:

- 1) водорода;
- 2) необязательно замещенного $-C_1-C_8$ -алкила; и
- 3) необязательно замещенного $-C_3-C_8$ -циклоалкила.

Каждая представленная выше предпочтительная группа может использоваться в комбинации с одной, любой или всеми другими предпочтительными группами.

Подробное раскрытие изобретения

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой описанное выше соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) B представляет собой O .

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) Y представляет собой O .

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) B представляет собой O , Y представляет собой O , и n равен 1 или 2.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) R_1 представляет собой водород или F .

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) R_2 представляет собой водород или F .

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) Z представляет собой водород, Cl или F .

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) R_1 представляет собой

водород, R_2 представляет собой водород, и Z представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) W представляет собой необязательно замещенный метил, необязательно замещенный этил или необязательно замещенный циклопропил.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) W представляет собой $-CH_3$ или $-CF_3$.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) R_3 представляет собой $-OH$.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) R_4 представляет собой необязательно замещенный метил.

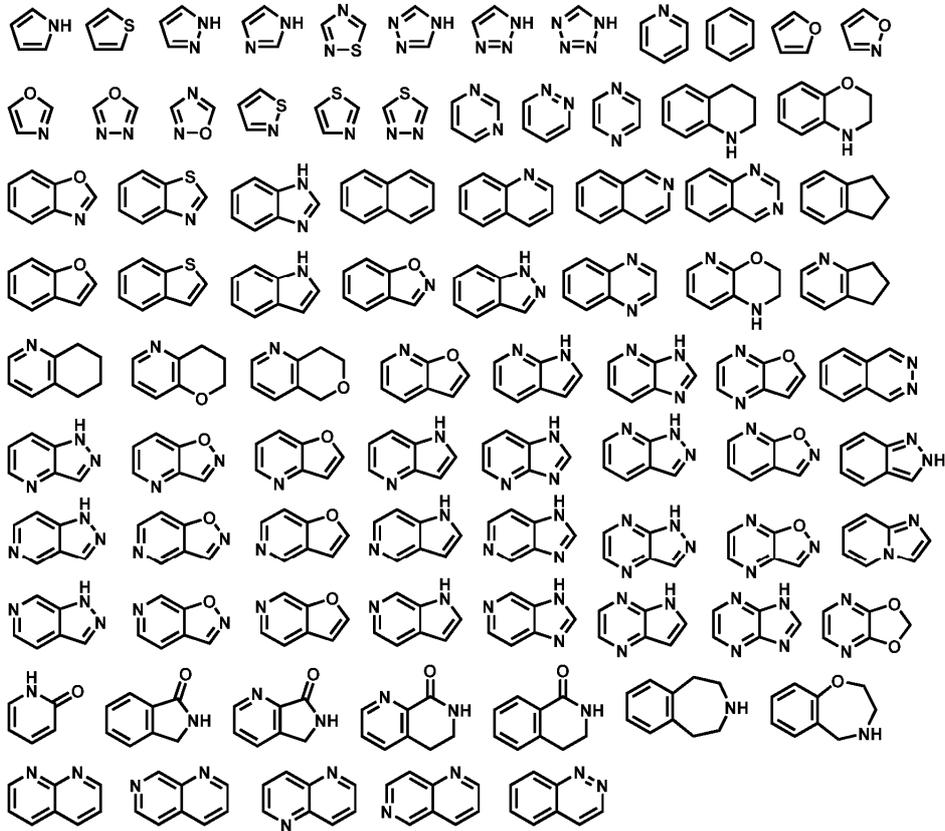
Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) R_3 представляет собой OH , и R_4 представляет собой CF_3 .

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) R_1 представляет собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 представляет собой OH , и R_4 представляет собой CF_3 .

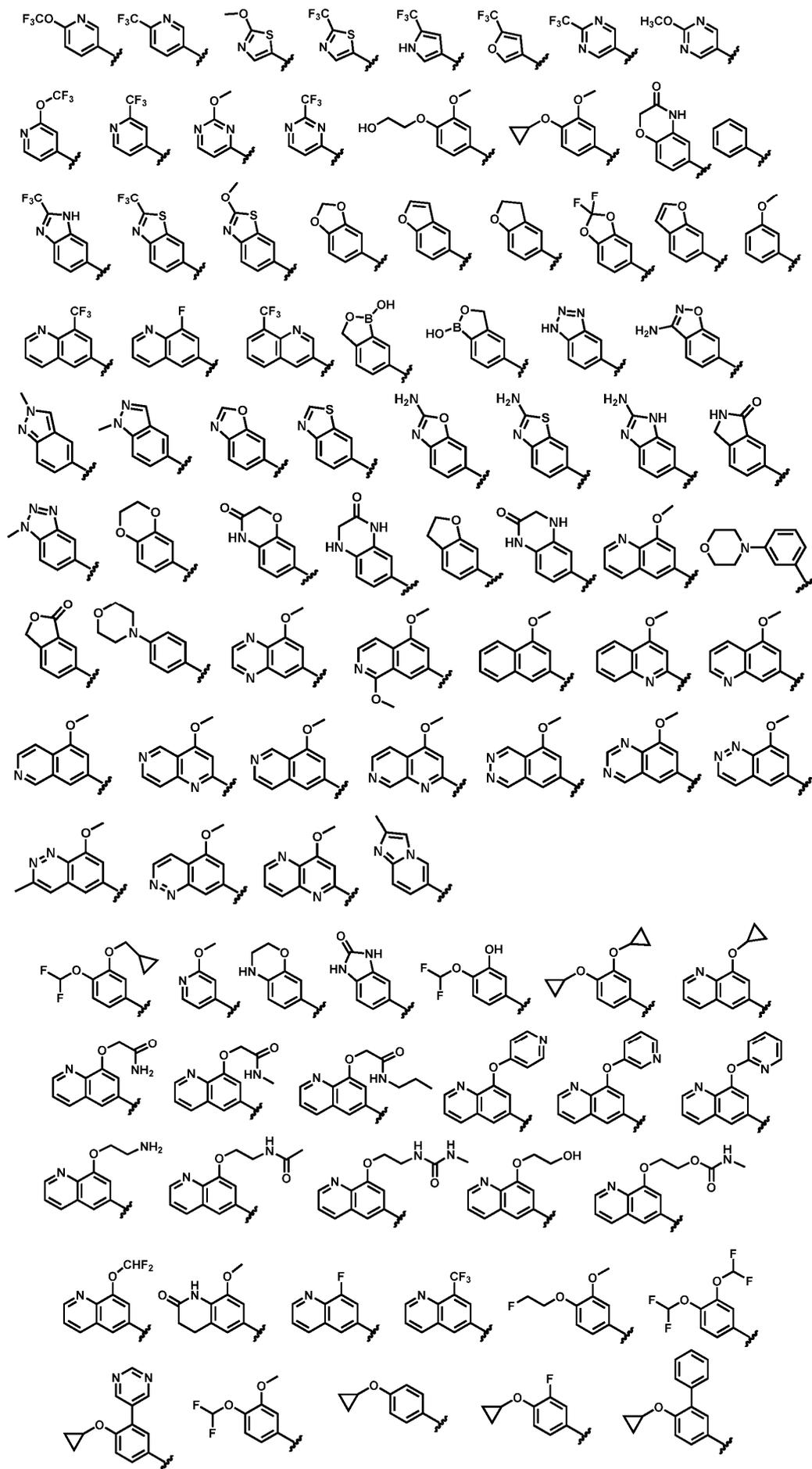
Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) G представляет собой необязательно замещенный $-C(O)NR_{11}R_{12}$.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) G представляет собой $-CH_2NHR_{13}$, $-CH_2C(O)NR_{11}R_{12}$, $-CH_2NHC(O)R_{13}$, $-CH_2OC(O)NR_{11}R_{12}$, $-CH_2CN$ или $-CH_2C(O)NR_{11}S(O)_2R_{12}$.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) A выбран из одной из следующих групп путем удаления атома водорода:

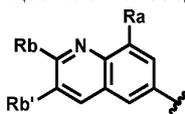


где каждая из указанных групп является необязательно замещенной. Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) A выбран из групп, представленных ниже:

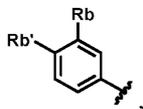


где каждая из указанных групп является необязательно замещенной.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) А представляет собой



или

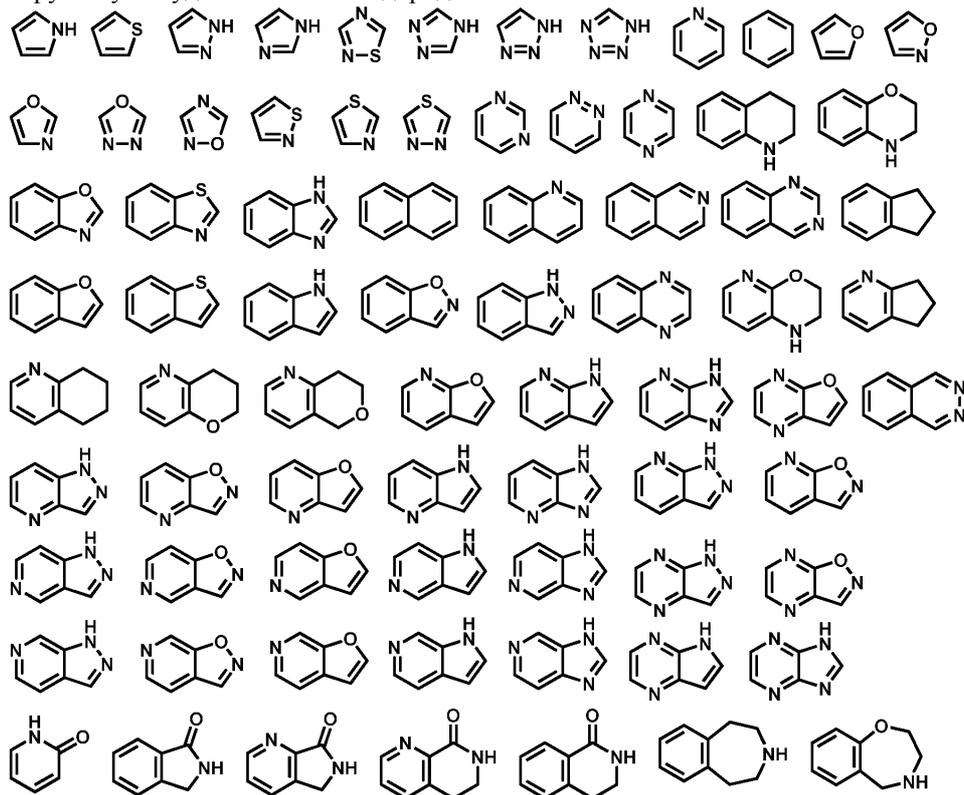


где Ra представляет собой водород,

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, необязательно замещенный -C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный -C₃-C₈-циклоалкил, необязательно замещенную 3-8-членную гетероциклическую группу, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; каждый из Rb и Rb' независимо выбран из водорода, галогена, -OR₁₁, -NR₁₁R₁₂, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного -C₃-C₈-циклоалкила, необязательно замещенной 3-8-членной гетероциклической группы, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила. В качестве альтернативы Rb и Rb' вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют 4-7-членное кольцо, конденсированное с фенильным кольцом.

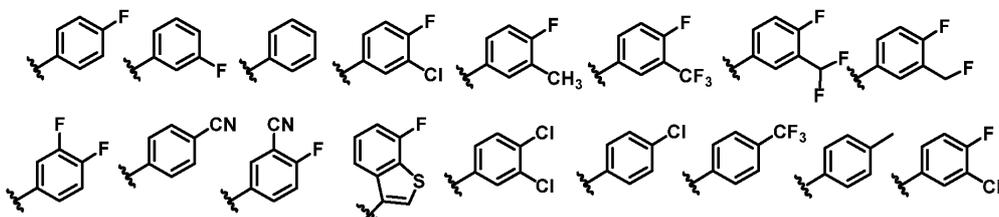
Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) Е представляет собой необязательно замещенный арил, предпочтительно необязательно замещенный фенил.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) Е выбран из одной из следующих групп путем удаления атома водорода:

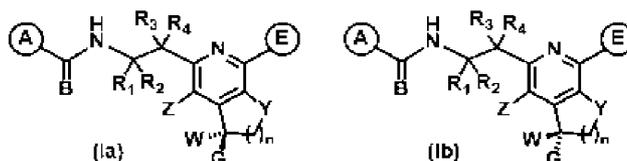


где каждая из указанных групп является необязательно замещенной.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) Е выбран из групп, представленных ниже



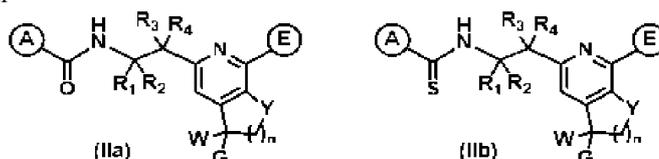
Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (Ia) или формулой (Ib) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



где значения A, B, R₁, R₂, Z, W, G, n, Y, E, R₃ и R₄ определены выше.

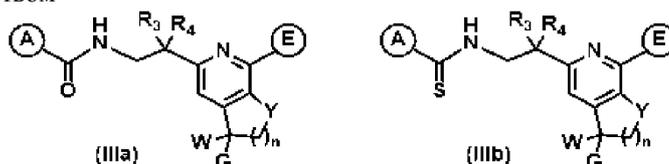
Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) характеризуется стереохимией, представленной в формуле (Ib).

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (IIa) или формулой (IIb) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



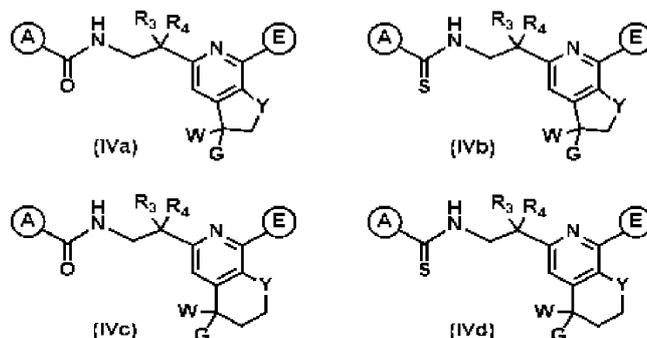
где значения A, R₁, R₂, W, G, n, Y, E, R₃ и R₄ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (IIIa) или формулой (IIIb) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



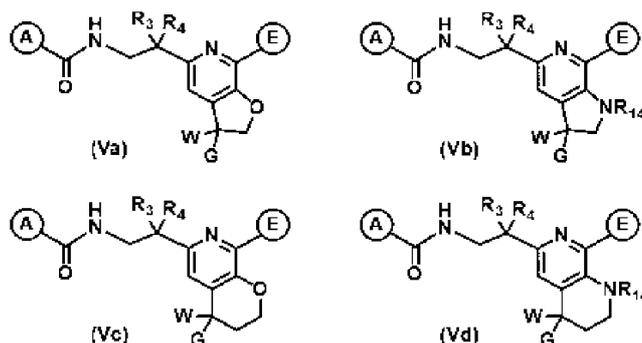
где значения A, W, G, n, Y, E, n, R₃ и R₄ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (IVa) - (IVd) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



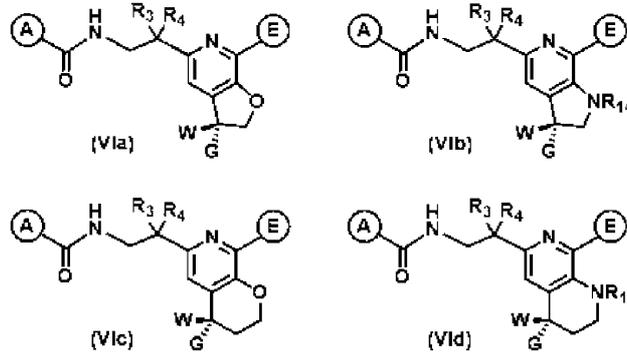
где значения A, W, G, Y, E, R₃ и R₄ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (Va) - (Vd) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



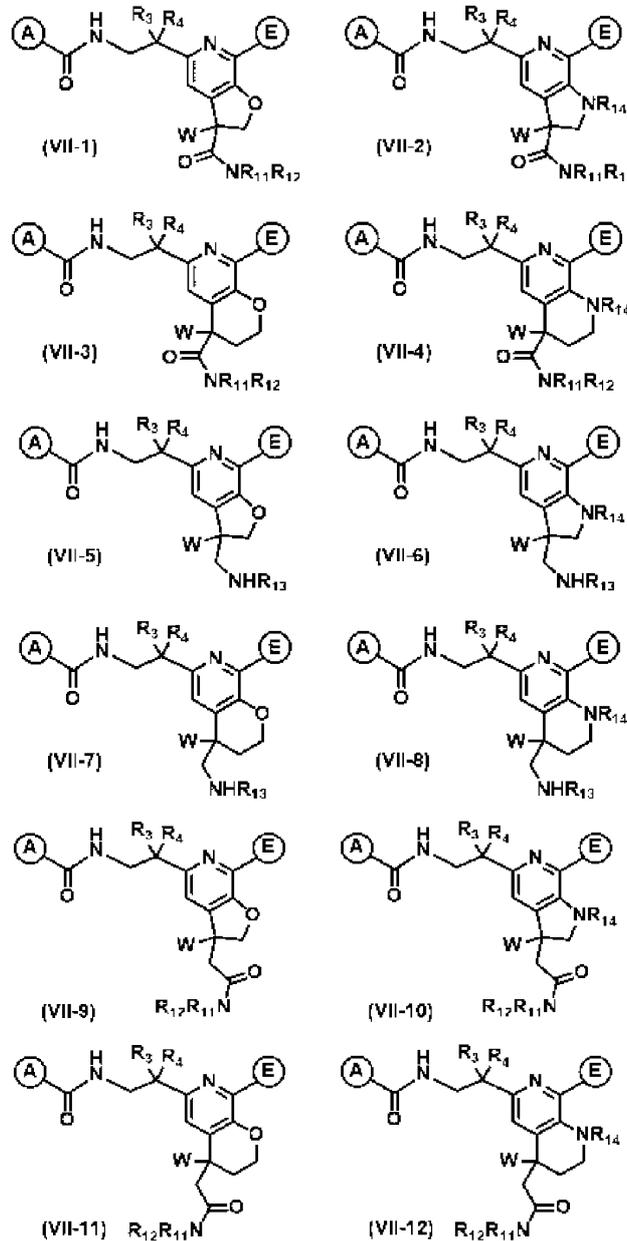
где значения A, W, G, E, R₁₄, R₃ и R₄ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (VIa) - (VId) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



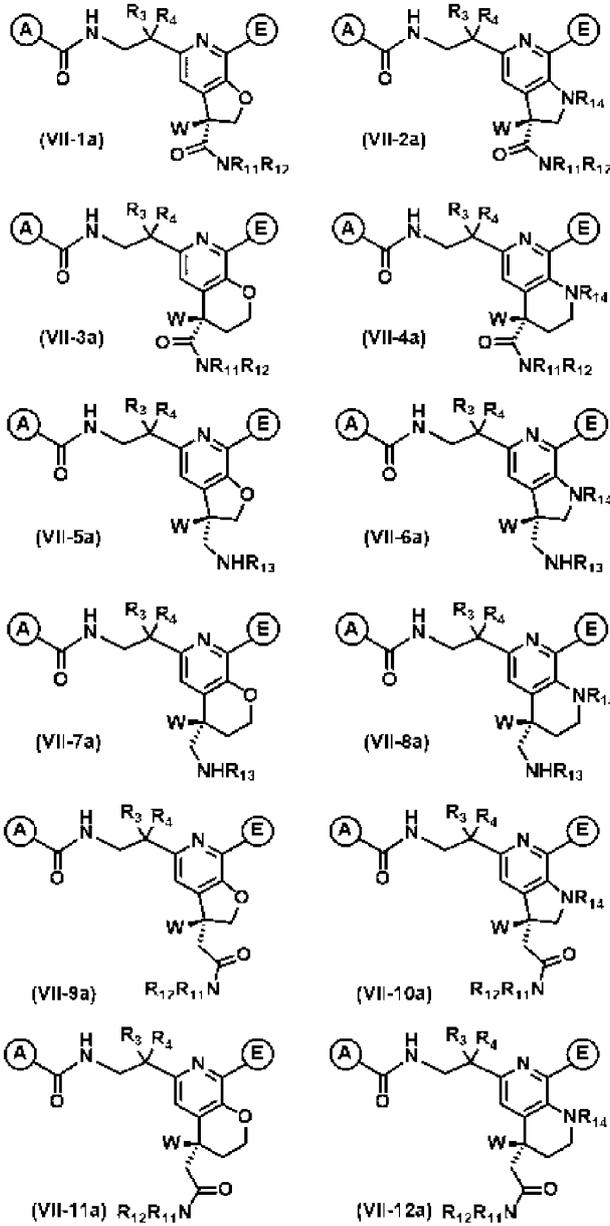
где значения A, W, G, E, R₁₄, R₃ и R₄ определены выше. Предпочтительно W представляет собой обязательно замещенный метил; более предпочтительно W представляет собой -CH₃ или -CF₃.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (VII-1) - (VII-12) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



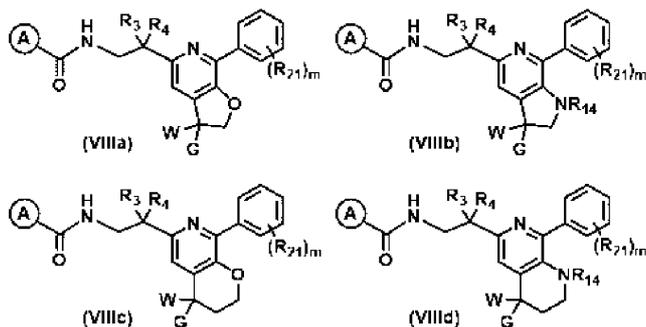
где значения A, W, E, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₃ и R₄ определены выше. Предпочтительно W представляет собой необязательно замещенный метил; более предпочтительно W представляет собой -CH₃ или -CF₃.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (VII-1a) - (VII-12a) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



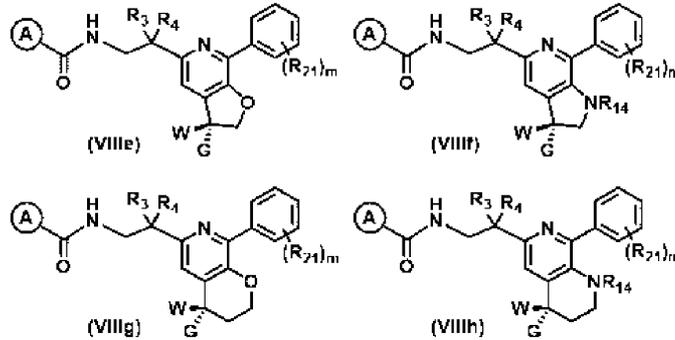
где значения A, W, E, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₃ и R₄ определены выше. Предпочтительно W представляет собой необязательно замещенный метил; более предпочтительно W представляет собой -CH₃ или -CF₃.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (VIIIa) - (VIIId) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



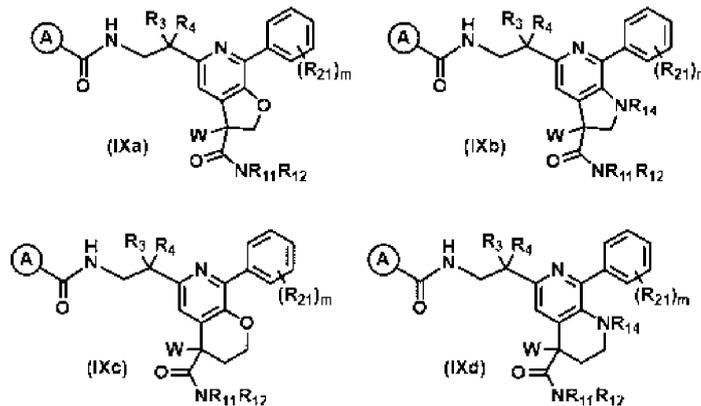
где каждый R_{21} представляет собой необязательно замещенный метил, галоген, $-CN$, $-OR_{11}$ или $-NR_{11}R_{12}$; m равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; значения A , W , G , R_{11} , R_{12} , R_{14} , R_3 и R_4 определены выше. Предпочтительно каждый R_{21} независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный метил, и m равен 1 или 2. Более предпочтительно каждый R_{21} независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2F$ или $-CHF_2$, и m равен 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (VIIIe) - (VIIIh) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



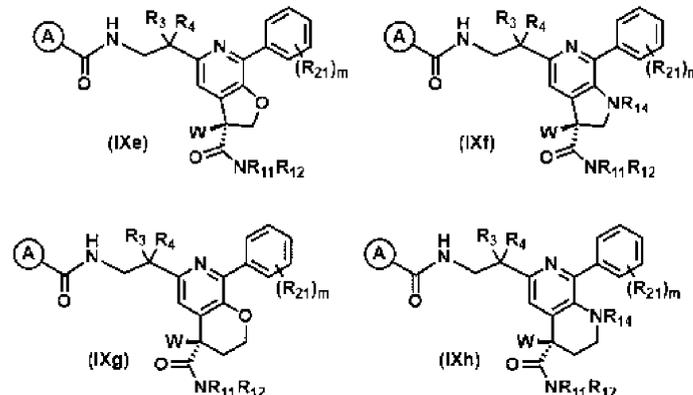
где значения R_{21} , m , A , W , G , R_{14} , R_3 и R_4 определены выше. Предпочтительно каждый R_{21} независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный метил, и m равен 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (IXa) - (IXd) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



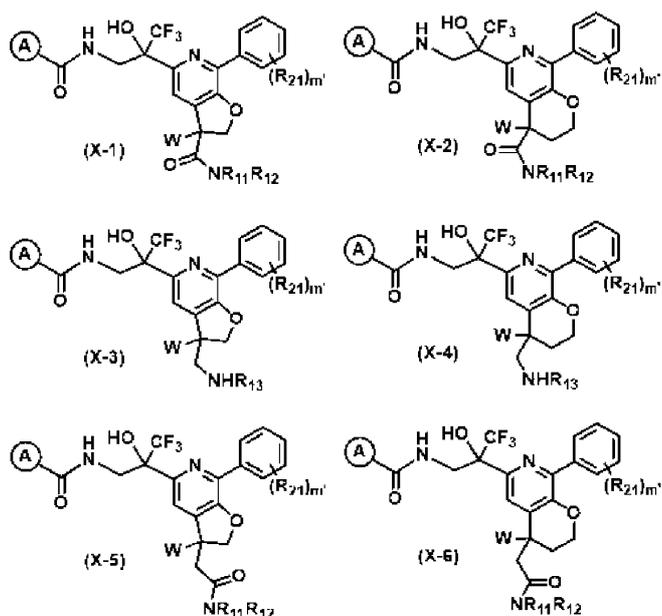
где значения R_{21} , m , R_3 , R_4 , A , W , R_{11} , R_{12} и R_{14} определены выше. Предпочтительно каждый R_{21} независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный метил, и m равен 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (IXe) - (IXh) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством:



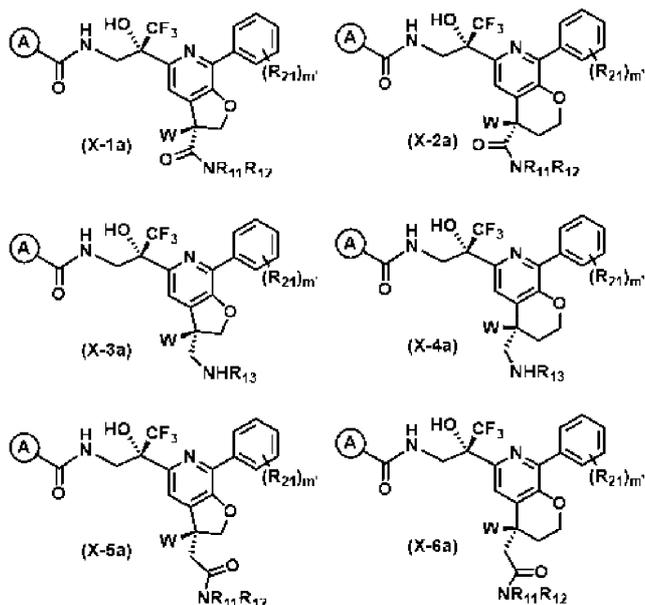
где значения R_{21} , m , R_3 , R_4 , A , W , R_{11} , R_{12} и R_{14} определены выше. Предпочтительно R_{21} представляет собой галоген или необязательно замещенный метил, и m равен 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (X-1) - (X-6) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



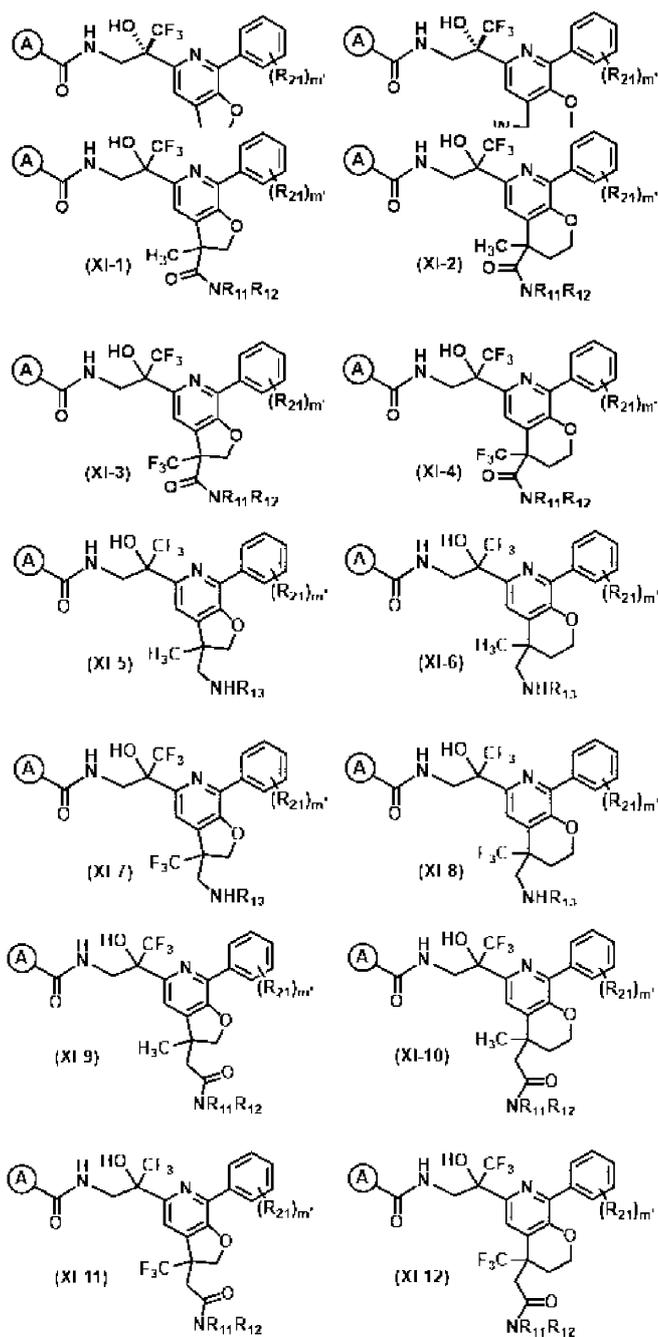
где значения m' равен 0, 1 или 2; значения R_{21} , A, W, R_{11} , R_{12} и R_{13} определены выше. Предпочтительно m' равен 2.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (X-1a) - (X-6a) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



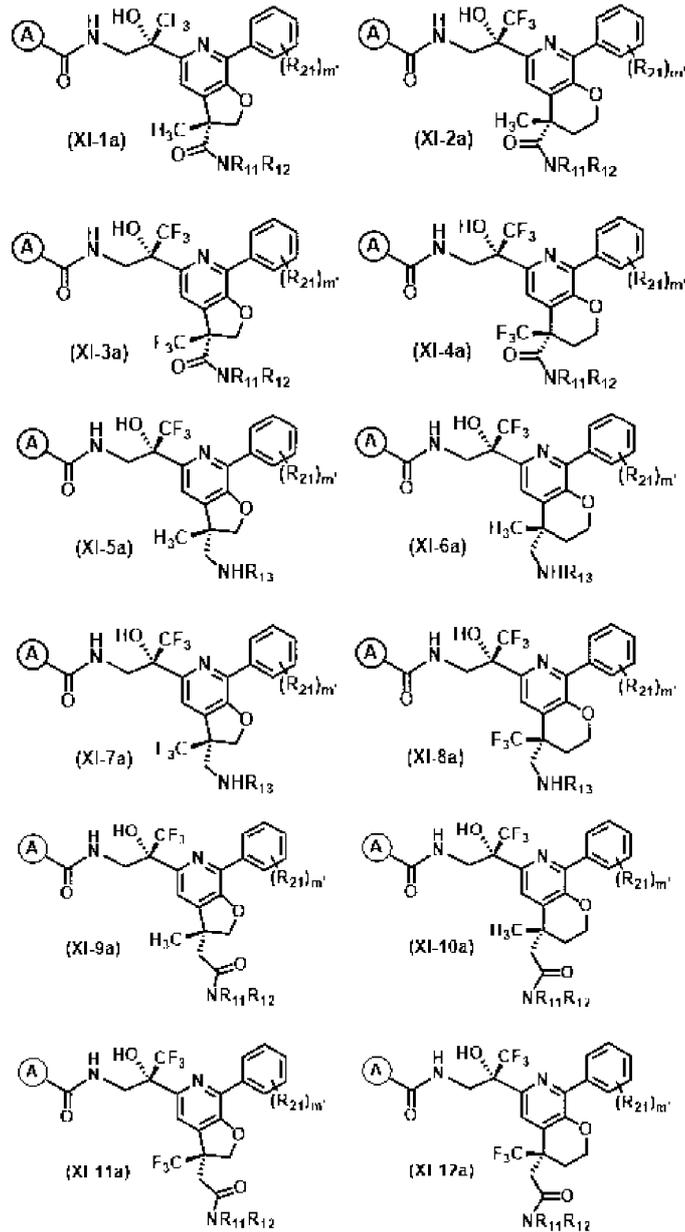
где значения R_{21} , m' , A, W, R_{11} , R_{12} и R_{13} определены выше. Предпочтительно m' равен 2.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XI-1) - (XI-12) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



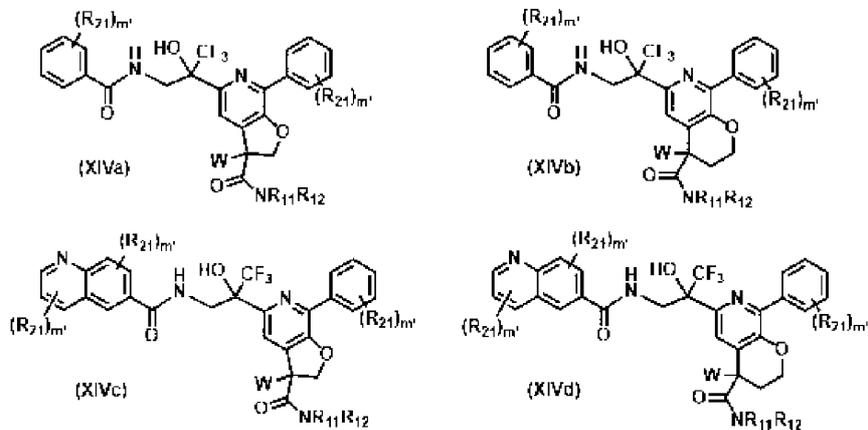
где значения R_{21} , m' , A , R_{11} , R_{12} и R_{13} определены выше. Предпочтительно m' равен 2.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XI-1a) - (XI-12a) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



где значения R₂₁, m', A, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ определены выше. Предпочтительно m' равен 2.

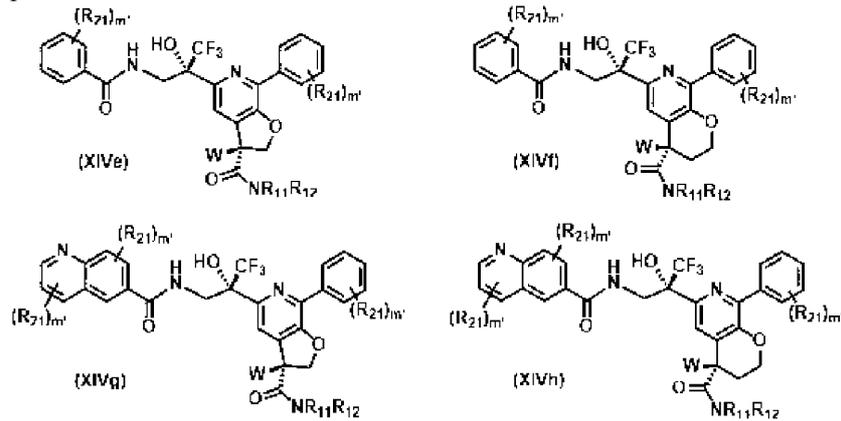
Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XIVa) - (XIVd) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством:



где значения W, R₂₁, m', R₁₁ и R₁₂ определены выше.

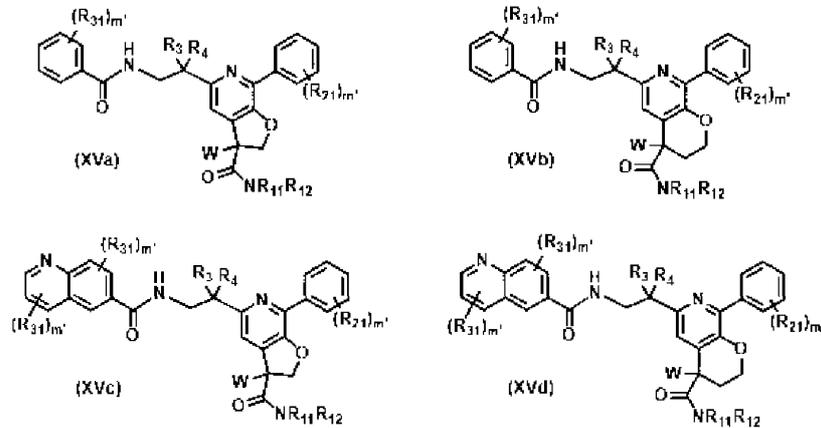
Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) пред-

ставлено одной из формул (XIVe) - (XIVh) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



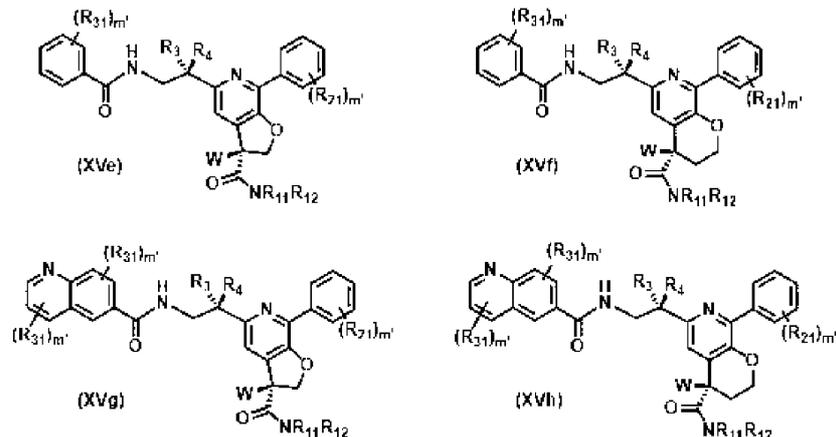
где значения W, R₂₁, m', R₁₁ и R₁₂ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVa) - (XVd) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



где каждый R₃₁ независимо представляет собой 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; необязательно замещенный -C₁-C₆ алкил; необязательно замещенный -C₃-C₈-циклоалкил; необязательно замещенную 3-8-членную гетероциклическую группу; необязательно замещенный арил; или необязательно замещенный гетероарил, и значения W, m', R₃, R₄, R₂₁, R₁₁ и R₁₂ определены выше. Согласно определенным вариантам осуществления две смежные группы R₃₁ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют 4-12-членную карбоциклическую или гетероциклическую группу, и упомянутая 4-12-членная карбоциклическая группа или гетероциклическая группа конденсирована с фенилом или хинолинилом.

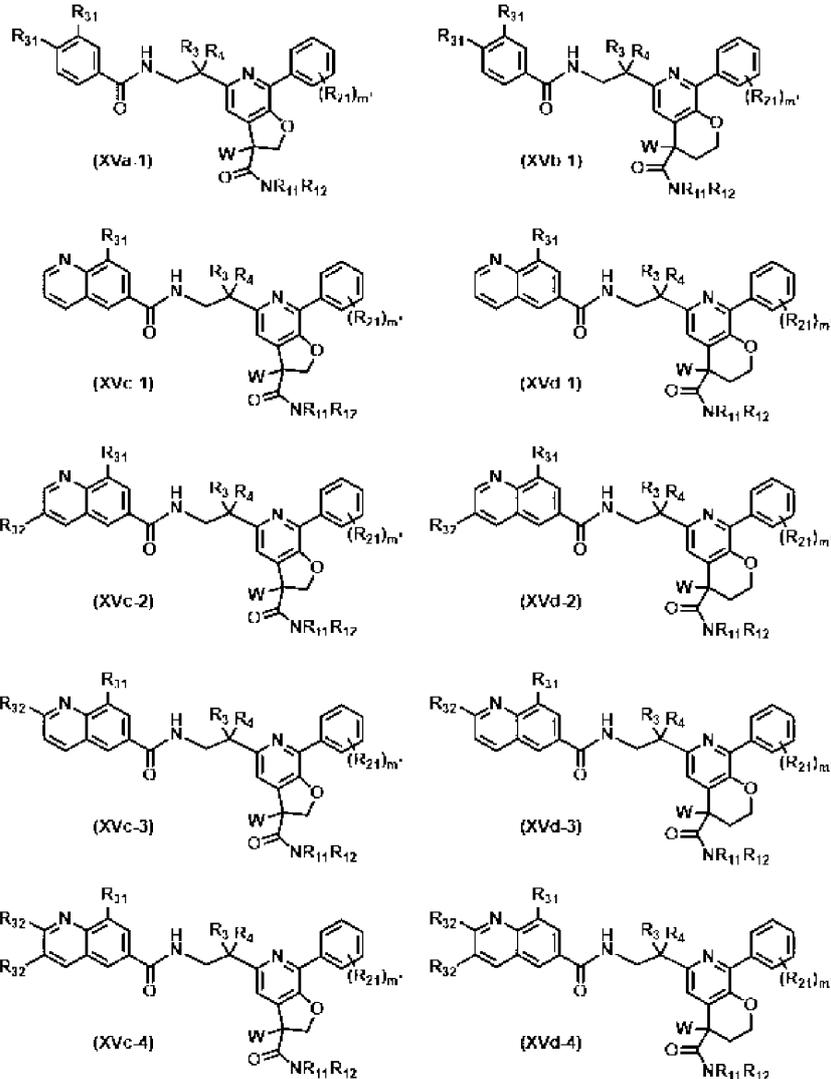
Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVe) - (XVh) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



где значения W , m' , R_3 , R_4 , R_{21} , R_{31} , R_{11} и R_{12} определены выше. Согласно определенному варианту осуществления две смежные группы R_{31} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют 4-12-членную карбоциклическую или гетероциклическую группу, и упомянутая 4-12-членная карбоциклическая группа или гетероциклическая группа конденсирована с фенилом или хинолинилом.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVa) - (XVh) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством, R_3 представляет собой $-OH$, и R_4 представляет собой $-CH_3$, $-CF_3$ или циклопропил.

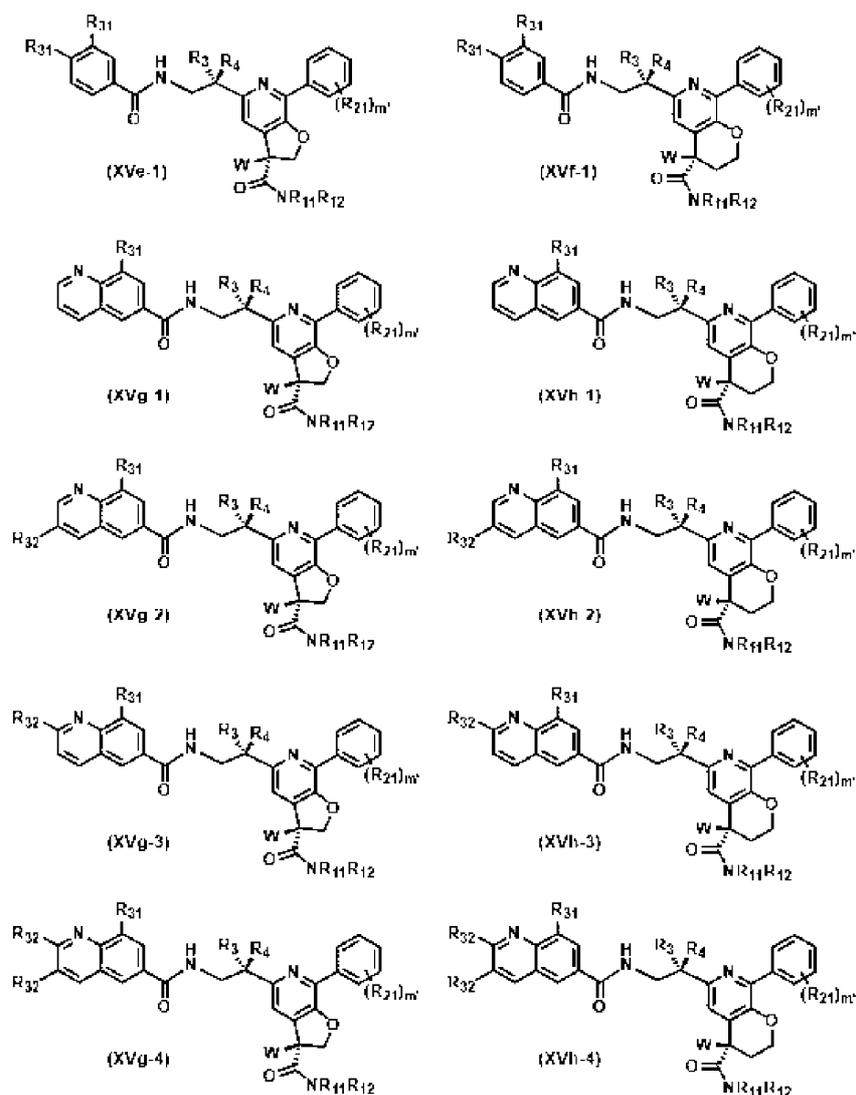
Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVa-1) - (XVb-1), формул (XVc-1) - (XVc-4), формул (XVd-1) - (XVd-4) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



где каждый R_{32} независимо представляет собой галоген, $-OR_{11}$; $-NR_{11}R_{12}$, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ -алкил; необязательно замещенный $-C_3-C_8$ -циклоалкил; необязательно замещенную 3-8-членную гетероциклическую группу; необязательно замещенный арил; или необязательно замещенный гетероарил; значения W , m' , R_3 , R_4 , R_{21} , R_{31} , R_{11} и R_{12} определены выше. Согласно определенному варианту осуществления две смежные группы R_{32} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют 4-12-членную карбоциклическую или гетероциклическую группу, и упомянутая 4-12-членная карбоциклическая группа или гетероциклическая группа конденсирована с фенилом или хинолинилом.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVa-1) - (XVb-1), формул (XVc-1) - (XVc-4), формул (XVd-1) - (XVd-4) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством, R_3 представляет собой $-OH$, и R_4 представляет собой $-CH_3$, $-CF_3$ или циклопропил.

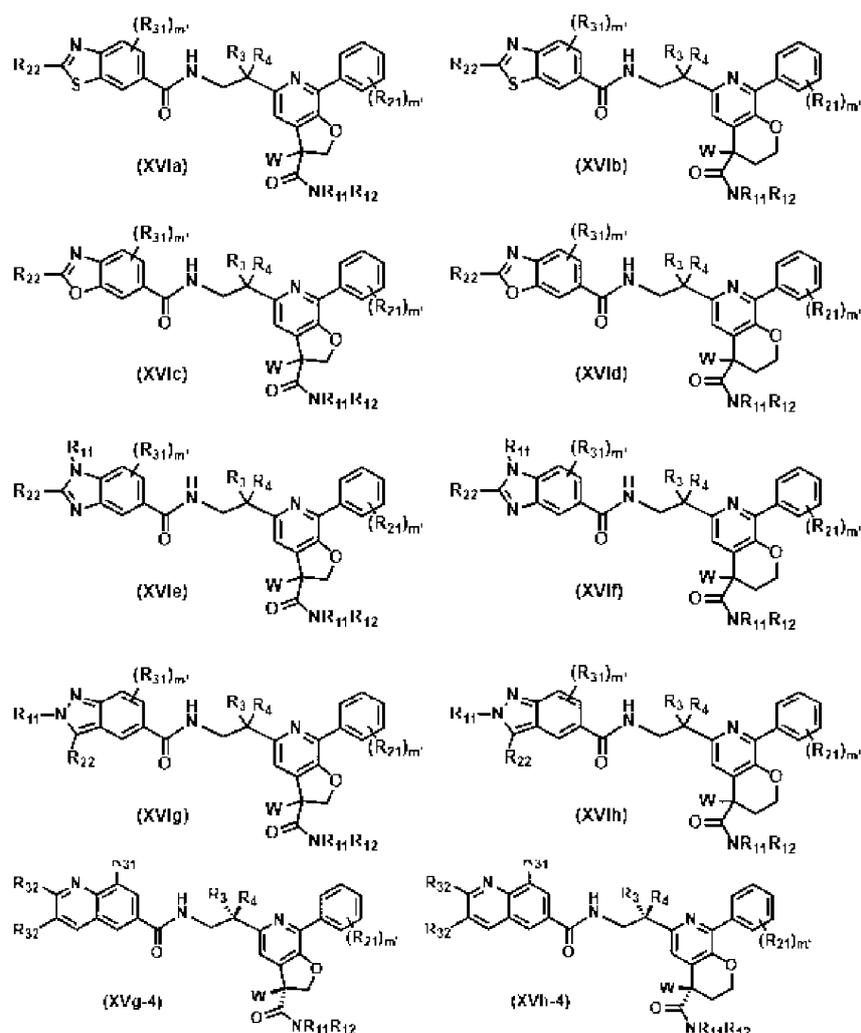
Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVe-1) - (XVf-1), формул (XVg-1) - (XVg-4), формул (XVh-1) - (XVh-4) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



где значения W, m', R₃, R₄, R₂₁, R₃₁, R₃₂, R₁₁ и R₁₂ определены выше. Согласно определенным вариантам осуществления две смежные группы R₃₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют 4-12-членную карбоциклическую или гетероциклическую группу, и упомянутая 4-12-членная карбоциклическая группа или гетероциклическая группа конденсирована с фенилом или хиолинилом.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVe-1) - (XVf-1), формул (XVg-1) - (XVg-4), формул (XVh-1) - (XVh-4) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством, R₃ представляет собой -OH, и R₄ представляет собой -CH₃, -CF₃ или циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVIa) - (XVIh) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством:

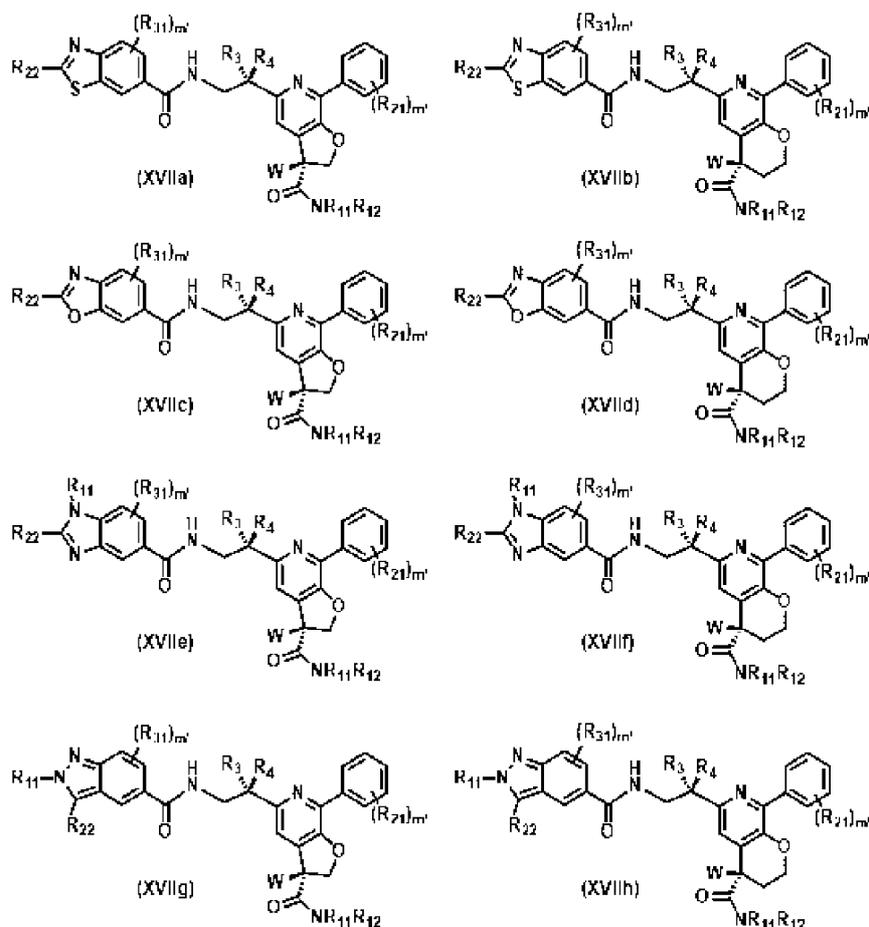


где R_{22} представляет собой водород, галоген, $-OR_{11}$; $-NR_{11}R_{12}$, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ -алкил; необязательно замещенный $-C_3-C_8$ -циклоалкил; необязательно замещенную 3-8-членную гетероциклическую группу; необязательно замещенный арил;

или необязательно замещенный гетероарил; и значения W , R_{31} , R_{21} , m' , R_3 , R_4 , R_{11} и R_{12} определены выше.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVIa) - (XVIh) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством, R_3 представляет собой $-OH$, и R_4 представляет собой $-CH_3$, $-CF_3$ или циклопропил.

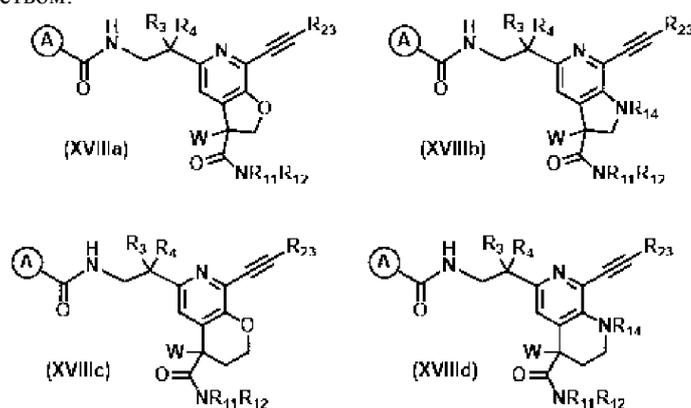
Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVIIa) - (XVIIh) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



где значения W, R₂₁, R₂₂, R₃₁, m', R₃, R₄, R₁₁ и R₁₂ определены выше.

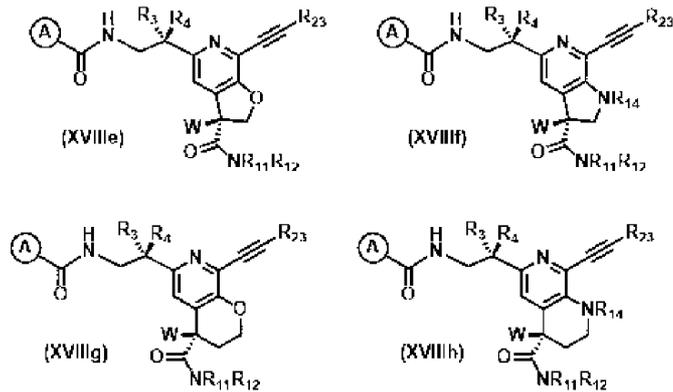
Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVIIa) - (XVIIh) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством, R₃ представляет собой -OH, и R₄ представляет собой -CH₃, -CF₃ или циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVIIIa) - (XVIIId) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством:



где R₂₃ представляет собой водород, необязательно замещенный -C₁-C₆-алкил; необязательно замещенный -C₃-C₈-циклоалкил; необязательно замещенную 3-8-членную гетероциклическую группу; необязательно замещенный арил; или необязательно замещенный гетероарил; значения R₃, R₄, A, W, R₁₁, R₁₂ и R₁₄ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVIIIe) - (XVIIIh) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством



где значения R_{23} , R_3 , R_4 , A , W , R_{11} , R_{12} и R_{14} определены выше.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено одной из формул (XVIIIa) - (XVIIIh) или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром или пролекарством, R_3 представляет собой $-OH$, и R_4 представляет собой $-CH_3$, $-CF_3$ или циклопропил.

Следует понимать, что раскрытие настоящего изобретения в настоящем документе следует рассматривать в соответствии с законами и принципами образования химических связей. В некоторых случаях, может быть необходимо удаление атома водорода с целью размещения заместителя в каком-либо конкретном положении.

Предполагается, что определение любого заместителя или переменной (например, R_1 , R_2 , и т.д.) в конкретном положении в молекуле не зависит от его определений где-либо еще в данной молекуле.

Также следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или несколько асимметрических атомов углерода и могут существовать в рацемической, диастереоизомерной и оптически чистой формах. Также следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в различных таутомерных формах. Предполагается, что все таутомеры подпадают под объем настоящего изобретения.

Согласно определенным вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к способу предупреждения или лечения активности RSV и для лечения RSV-инфекции у нуждающегося в этом субъекта. Указанный способ включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к использованию соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения RSV-инфекции.

Поэтому, согласно одному варианту осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют со стероидным противовоспалительным соединением, например с будесонидом или флутиказоном. Согласно предпочтительному варианту осуществления стероидное соединение вводят в низких дозах для минимизирования иммуносупрессирующих эффектов. Согласно другому варианту осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нестероидным противовоспалительным соединением, например с антагонистами лейкотриенов, такими как Сингуляр (Merck) или Акколат (Astra Zeneca), с ингибиторами фосфодиэстеразы 4, такими как рофлумиласт (Altana), с ингибиторами TNF альфа, такими как Энбрел (Amgen), Ремикад (Centocor), Хумира (Abbott) или CDP870 (Celltech), или NSAIDS. Согласно дополнительному варианту осуществления соединения формулы (I) комбинируют с ингибиторами интерлейкина 8 или интерлейкина 9. Таким образом, настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и противовоспалительное соединение, для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении RSV-инфекции.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и противогриппозного соединения, и к применению указанной комбинации для лечения сопутствующих RSV-инфекции и гриппа. Таким образом, настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и противогриппозное соединение для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении сопутствующих RSV-инфекции и гриппа. Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в виде целого ряда лекарственных форм. Так, их можно вводить перорально, например в виде таблеток, пастилок, леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул. Соединения согласно настоящему изобретению также можно вводить парентерально, как подкожно, внутривенно, внутримышечно, интратерально, трансдермально, так и посредством инфузионных методик. Указанные соединения также можно вводить в виде суппозиторий.

Согласно варианту осуществления, соединения согласно настоящему изобретению вводят посредством интраназального или интрабронхиального введения. Настоящее изобретение также относится к

ингалятору или небулайзеру, содержащему лекарственное средство, которое включает в себя (а) определенное выше производное формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и (b) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей такое производное бензодиазепина или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Соединения согласно настоящему изобретению обычно составляют для введения с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Например, вместе с активным соединением твердые пероральные формы могут содержать разбавители, например лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; лубриканты, например диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; связующие вещества, например крахмалы, аравийскую камедь, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; антиагреганты, например крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или крахмалгликолят натрия; пенообразующие смеси; красители; подсластители; увлажнители, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; и в принципе нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, применяемые в фармацевтических лекарственных формах. Такие фармацевтические препараты могут быть изготовлены известным способом, например, посредством процессов смешивания, гранулирования, таблетирования, нанесения сахарного покрытия или нанесения пленочного покрытия.

Жидкие дисперсии для перорального введения могут представлять собой сиропы, эмульсии и суспензии. В качестве носителей такие сиропы могут содержать, например, сахарозу или сахарозу с глицерином и/или маннит и/или сорбит.

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

Растворы для инъекции или инфузии могут содержать в качестве носителя, например, стерильную воду, или предпочтительно они могут находиться в форме стерильных водных изотонических солевых растворов.

Настоящее изобретение также относится к определенным выше новым соединениям или к их фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения организма человека или животного. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей определенное выше новое соединение и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемую соль определенного выше нового соединения. Фармацевтически приемлемая соль определена выше. Новые соединения согласно настоящему изобретению обычно вводят определенным выше способом, и указанные соединения обычно составляют для введения посредством определенного выше способа.

Предпочтительно, фармацевтические композиции содержат оптически активные изомеры новых соединений согласно настоящему изобретению. Так, например, предпочтительные новые соединения согласно настоящему изобретению, содержащие только один хиральный центр, включают в себя 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, если фармацевтическое средство содержит соединение согласно настоящему изобретению в виде по существу чистого оптического изомера. Во избежание разночтений, новые соединения согласно настоящему изобретению могут при желании применяться в форме сольватов.

Еще один дополнительный аспект настоящего изобретения представляет собой способ получения любого из соединений, описанных в настоящем документе, с использованием любого из способов синтеза, описанных в настоящем документе.

Определения.

Ниже перечислены значения различных терминов, использованных для описания настоящего изобретения. Если специальными случаями не ограничено иное, то указанные определения применяются к терминам в том виде, в котором они представлены по всему тексту настоящего раскрытия и формулы изобретения, по отдельности или как части большей группы.

Используемый в настоящем документе термин "арил" относится к моно-, би- или полициклической карбоциклической системе колец, содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо, включая без ограничения фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и инденил. Полициклический арил представляет собой полициклическую систему колец, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Полициклические арилы могут содержать конденсированные кольца, ковалентно присоединенные кольца или их комбинацию.

Используемый в настоящем документе термин "гетероарил" относится к моно-, би-или полициклическому ароматическому радикалу, содержащему один или несколько кольцевых атомов, выбранных из

S, O и N; и оставшиеся атомы представляют собой атомы углерода, где любой содержащийся в составе кольца атом N или S может быть необязательно окислен. Гетероарил включает в себя без ограничения пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пирролил, пирозолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, тиadiaзолил, оксадиазолил, тиофенил, фуранил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензоксазолил, хиноксалинил. Полициклический гетероарил может содержать конденсированные кольца, ковалентно присоединенные кольца или их комбинацию.

В соответствии с настоящим изобретением ароматические группы могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "бициклический арил" или "бициклический гетероарил" относится к системе колец, состоящей из двух колец, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим; и два кольца могут быть конденсированы или ковалентно связаны.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" относится к насыщенным, неразветвленным или разветвленным углеводородным радикалам. Термины "C₁-C₃ алкил", "C₁-C₆ алкил", "C₁-C₁₀ алкил", "C₂-C₄ алкил" или "C₃-C₆ алкил" относятся к алкильным группам, содержащим от 1 до 3, от 1 до 6, от 1 до 10 атомов углерода, от 2 до 4 и от 3 до 6 атомов углерода, соответственно. Примеры C₁-C₈ алкильных радикалов включают в себя без ограничения метильный, этильный, пропильный, изопропильный, н-бутильный, трет-бутильный, неопентильный, н-гексильный, гептильный и октаильный радикалы.

Используемый в настоящем документе термин "алкенил" относится к неразветвленным или разветвленным углеводородным радикалам, содержащим по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь за счет удаления единственного атома водорода. Термины "C₂-C₁₀ алкенил", "C₂-C₈ алкенил", "C₂-C₄ алкенил" или "C₃-C₆ алкенил" относятся к алкенильным группам, содержащим от 2 до 10, от 2 до 8, от 2 до 4 или от 3 до 6 атомов углерода, соответственно. Алкенильные группы включают в себя без ограничения, например, этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, гептенил, октенил, и т.п.

Используемый в настоящем документе термин "алкинил" относится к неразветвленным или разветвленным углеводородным радикалам, содержащим по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь за счет удаления единственного атома водорода. Термины "C₂-C₁₀ алкинил", "C₂-C₈ алкинил", "C₂-C₄ алкинил" или "C₃-C₆ алкинил", относятся к алкинильным группам, содержащим от 2 до 10, от 2 до 8, от 2 до 4 или от 3 до 6 атомов углерода, соответственно. Типичные алкинильные группы включают в себя без ограничения, например, этинил, 1-пропинил, 1-бутинил, гептинил, октинил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому насыщенному карбоциклическому кольцу или би- или трициклической конденсированной, связанной мостиковой связью или спиро-системе, и атомы углерода могут быть необязательно оксо-замещены или необязательно замещены экзоциклической олефиновой, иминовой или оксимовой двойной связью. Предпочтительные циклоалкильные группы включают в себя C₃-C₁₂ циклоалкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₈ циклоалкил и C₄-C₇ циклоалкил. Примеры C₃-C₁₂ циклоалкила включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентил, циклооктил, 4-метиленилциклогексил, 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 т.п.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкенил" относится к моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу или би- или трициклической конденсированной, связанной мостиковой связью или спиро-системе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, и атомы углерода могут быть необязательно оксо-замещены или необязательно замещены экзоциклической олефиновой, иминовой или оксимовой двойной связью. Предпочтительные циклоалкенильные группы включают в себя C₃-C₁₂ циклоалкенильные, C₃-C₈ циклоалкенильные или C₅-C₇ циклоалкенильные группы. Примеры C₃-C₁₂ циклоалкенила включают в себя без ограничения 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-енил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин "арилалкил" означает функциональную группу, где алкиленовая цепь присоединена к арильной группе, например -CH₂CH₂-фенил. Термин "замещенный арилалкил" означает арилалкильную функциональную группу, в которой арильная группа является замещенной. По аналогии, термин "гетероарилалкил" означает функциональную группу, где алкиленовая цепь присоединена к гетероарильной группе. Термин "замещенный гетероарилалкил" означает гетероарилалкильную функциональную группу, в которой гетероарильная группа является замещенной.

Если не указано иное, то используемый в настоящем документе термин "алкокси", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает алкильную группу, содержащую указанное число атомов углерода, соединенных с оставшейся частью молекулы посредством атома кислорода, например, такую как метокси, этокси, 1-пропокси, 2-пропокси (изопропокси) и более высокие гомологи и изомеры. Предпочтительными алкокси являются (C₁-C₃) алкокси.

Следует понимать, что любой алкильный, алкенильный, алкинильный, циклоалкильный, гетероциклический и циклоалкенильный фрагмент, описанный в настоящем документе, также может представлять собой алифатическую группу или алициклическую группу.

"Алифатическая" группа представляет собой неароматический фрагмент, состоящий из любой комбинации атомов углерода, атомов водорода, галогена, атомов кислорода, атомов азота или других атомов, и необязательно содержит один или несколько ненасыщенных фрагментов, например, двойные и/или тройные связи. Примеры алифатических групп представляют собой 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, C(O)NHS(O)₂NH или C(O)NHS(O)₂NH₂ и т.п., группы, содержащие одну или несколько функциональных групп, неароматические углеводороды (необязательно замещенные) и группы, где один или несколько атомов углерода неароматического углеводорода (необязательно замещенного) замещены функциональной группой. Атомы углерода алифатической группы могут быть необязательно оксо-замещены. Алифатическая группа может быть неразветвленной, разветвленной, циклической или их комбинацией и предпочтительно содержит приблизительно от 1 приблизительно до 24 атомов углерода, более часто приблизительно от 1 приблизительно до 12 атомов углерода. В дополнение к алифатическим углеводородным группам, используемым в настоящем документе, алифатические группы специальным образом включают в себя, например, алкоксиалкилы, полиалкоксиалкилы, такие как полиалкиленгликоли, полиамины и полиимины. Алифатические группы могут быть необязательно замещены.

Термин "карбоцикл" или "карбоциклический" относится к насыщенной, частично ненасыщенной или ароматической циклической группе, в которой каждый атом в составе кольца представляет собой атом углерода. Примеры карбоциклов включают в себя циклоалкильные, циклоалкенильные и арильные группы.

Термины "гетероциклический" или "гетероциклоалкил" могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к неароматическому кольцу или би- или трициклической конденсированной, связанной мостиковой связью или спиро-системе, где (i) каждая система колец содержит по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из атома кислорода, серы или азота, (ii) каждая система колец может быть насыщенной или ненасыщенной, (iii) гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, (iv) гетероатом азота может быть необязательно кватернизован, (v) любое из указанных выше колец может быть конденсировано с ароматическим кольцом, и (vi) оставшиеся атомы представляют собой атомы углерода, которые могут быть необязательно оксо-замещены или необязательно замещены экзоциклической олефиновой, иминовой или оксимовой двойной связью. Типичные гетероциклоалкильные группы включают в себя без ограничения 1,3-диоксолан, пирролидинил, пиразолидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, триазолидинил, 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. Указанные гетероциклические группы могут быть дополнительно замещены. Гетероарильные или гетероциклические группы могут быть C-присоединенными или N-присоединенными (там, где это возможно).

Следует понимать, что любой алкильный, алкенильный, алкинильный, алициклический, циклоалкильный, циклоалкенильный, арильный, гетероарильный, гетероциклический, алифатический фрагмент и т.п., описанный в настоящем документе, также может представлять собой двухвалентную или поливалентную группу при использовании в качестве линкера для связи двух или более групп или заместителей, которые могут располагаться на одном и том же или различных атомах. Специалист в данной области техники может легко определить валентность любой такой группы из контекста, в рамках которого это происходит.

Термин "замещенный" относится к замещению путем независимой замены одного, двух или трех или более атомов водорода заместителями, включая без ограничения -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -C₁-C₁₂-алкил; -C₂-C₁₂-алкенил, -C₂-C₁₂-алкинил, -C₃-C₁₂-циклоалкил, защищенный гидроксильный, -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, -NHCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHCO₂-арил, -NHCO₂-гетероарил, -NHCO₂-гетероциклоалкил, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)NH-C₂-C₈-алкенил, -NHC(O)NH-C₂-C₈-алкинил, -NHC(O)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(O)NH-арил, -NHC(O)NH-

гетероарил, -NHC(O)NH-гетероциклоалкил, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(S)NH-C₂-C₈-алкенил, -NHC(S)NH-C₂-C₈-алкинил, -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)NH-C₂-C₈-алкенил, -NHC(NH)NH-C₂-C₈-алкинил, -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)NH-арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)-C₂-C₈-алкенил, -NHC(NH)-C₂-C₈-алкинил, -NHC(NH)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)-арил, -NHC(NH)-гетероарил, -NHC(NH)-гетероциклоалкил, -C(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -C(NH)NH-C₂-C₈-алкенил, -C(NH)NH-C₂-C₈-алкинил, -C(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NH-гетероциклоалкил, -S(O)-C₁-C₁₂-алкил, -S(O)-C₂-C₈-алкенил, -S(O)-C₂-C₈-алкинил, -S(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S(O)-арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкил, -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₁₂-алкил, -SO₂NH-C₂-C₈-алкенил, -SO₂NH-C₂-C₈-алкинил, -SO₂NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -SO₂NH-арил, -SO₂NH-гетероарил, -SO₂NH-гетероциклоалкил, -NHSO₂-C₁-C₁₂-алкил, -NHSO₂-C₂-C₈-алкенил, -NHSO₂-C₂-C₈-алкинил, -NHSO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHSO₂-арил, -NHSO₂-гетероарил, -NHSO₂-гетероциклоалкил, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -арил, -арилалкил, -гетероарил, -гетероарилалкил, -гетероциклоалкил, -C₃-C₁₂-циклоалкил, полиалкоксиалкил, полиалкокси, -метоксиметокси, -метоксиэтокси, -SH, -S-C₁-C₁₂-алкил, -S-C₂-C₈-алкенил, -S-C₂-C₈-алкинил, -S-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкил или метилтиометил. Согласно определенным вариантам осуществления заместители независимо выбраны из галогена, предпочтительно Cl и F; C₁-C₄-алкила, предпочтительно метила и этила; галоген-C₁-C₄-алкила, такого как фторметил, дифторметил и трифторметил; C₂-C₄-алкенила; галоген-C₂-C₄-алкенила; C₃-C₆-циклоалкила, такого как циклопропил; C₁-C₄-алкокси, такого как метокси и этокси; галоген-C₁-C₄-алкокси, такого как фторметокси, дифторметокси и трифторметокси, -CN; -OH; NH₂; C₁-C₄-алкиламино; ди(C₁-C₄-алкил)амино; и NO₂. Следует понимать, что арилы, гетероарилы, алкилы и т.п., могут быть дополнительно замещены. В некоторых случаях, каждый заместитель в замещенном фрагменте дополнительно необязательно замещен, если это возможно, одной или несколькими группами, причем каждая группа независимо выбрана из C₁-C₄-алкила; -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN и -NH₂.

Согласно определенным вариантам осуществления замещенные алкильная, алкенильная или алкоксигруппа замещены одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно атомами фтора или хлора. Такие замещенные алкильные группы включают в себя фторметил, дифторметил и трифторметил. Такие замещенные алкоксигруппы включают в себя фторметокси, дифторметокси и трифторметокси.

Используемый в настоящем документе термин "галогено" или "галоген", по отдельности или как часть другого заместителя, относится к атому фтора, хлора, брома или йода.

Используемый в настоящем документе термин "необязательно замещенный" означает, что рассматриваемая группа может быть замещенной или незамещенной. Согласно одному варианту осуществления рассматриваемая группа необязательно замещена нулевым количеством заместителей, т.е. рассматриваемая группа является незамещенной. Согласно другому варианту осуществления рассматриваемая группа необязательно замещена одной или несколькими дополнительными группами, самостоятельно и независимо выбранными из групп, описанных в настоящем документе.

Термин "водород" включает в себя водород и дейтерий. В дополнение, раскрытие атома включает в себя другие изотопы атома в том случае, если полученное соединение является фармацевтически приемлемым.

Согласно определенным вариантам осуществления, соединения каждой из формул, описанных в настоящем документе, определены как включающие в себя изотопно-меченые соединения. "Изотопно-меченое соединение" представляет собой соединение, в котором по меньшей мере одно положение атома обогащено конкретным изотопом указанного элемента до уровня, который значительно выше, чем естественная распространенность указанного изотопа. Например, одно или несколько положений атома водорода в соединении может быть обогащено дейтерием до уровня, который значительно выше, чем естественная распространенность дейтерия, например с обогащением до уровня по меньшей мере 1%, предпочтительно по меньшей мере 20% или по меньшей мере 50%. Такие дейтерированные соединения, например, могут метаболизироваться медленнее, чем их недейтерированный аналог, а потому характеризоваться большим временем полувыведения при введении субъекту. Такие соединения можно синтезировать с использованием известных из уровня техники способов, например с применением дейтерированных исходных веществ. Если не указано обратное, то изотопно-меченые соединения являются фармацевтически приемлемыми.

Используемый в настоящем документе термин "гидроксил-активирующая группа" относится к лабильному химическому фрагменту, который известен из уровня техники как активирующей гидроксильную группу, в результате чего он будет уходить в ходе процессов синтеза, например в реакции замещения или элиминации. Примеры гидроксил-активирующей группы включают в себя без ограничения мезилат, тозилат, трифлат, пара-нитробензоат, фосфонат и т.п.

Используемый в настоящем документе термин "активированный гидроксил" относится к гидроксигруппе, активированной определенной выше гидроксил-активирующей группой, включая например мезилатную, тозилатную, трифлатную, пара-нитробензоатную, фосфонатную группы.

Используемый в настоящем документе термин "гидроксизащитная группа" относится к лабильному

химическому фрагменту, который известен из уровня техники как защищающий гидроксильную группу от нежелательных реакций в ходе процессов синтеза. После упомянутых процессов синтеза гидроксизащитная группа, описанная в настоящем документе, может быть селективно удалена. Гидроксизащитные группы, известные из уровня техники, в общем случае описаны в документе T.H. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Примеры гидроксизащитной группы включают в себя бензилоксикарбонил, 4-метокси-бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, изопропоксикарбонил, дифенилметокси-карбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, аллилоксикарбонил, ацетил, формил, хлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, феноксиацетил, бензоил, метил, трет-бутил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, аллилокси, бензил, трифенилметил (тритил), метоксиметил, метилтиометил, бензилоксиметил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, метансульфонил, триметилсилил, триизопропилсилил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин "защищенная гидрокси" относится к гидроксигруппе, защищенной определенной выше гидроксизащитной группой, включая например бензоильную, ацетильную, триметилсилильную, триэтилсилильную, метоксиметильную группы.

Используемый в настоящем документе термин "пролекарственная гидроксигруппа" относится к профрагменту, который известен из уровня техники как временно изменяющий физико-химические, а следовательно биологические, свойства исходного лекарственного средства путем прикрытия или маскировки гидроксигруппы. После упомянутых процессов синтеза пролекарственная гидроксигруппа, описанная в настоящем документе, должна быть способна к обратному преобразованию *in vivo* до гидроксигруппы. Пролекарственные гидроксигруппы, известные из уровня техники, в общем случае описаны в документе Kenneth B. Sloan, *Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery*, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 53), Marcel Dekker, Inc., New York (1992), в документе "Prodrugs of Alcohols and Phenols" by S.S. Dhareshwar and V.J. Stella, in *Prodrugs Challenges and Rewards Part-2*, (Biotechnology: Pharmaceutical Aspects), edited by V.J. Stella, et al, Springer and AAPSPress, 2007, pp 31-99.

Используемый в настоящем документе термин "аминозащитная группа" относится к лабильному химическому фрагменту, который известен из уровня техники как защищающий аминогруппу от нежелательных реакций в ходе процессов синтеза. После упомянутых процессов синтеза аминозащитная группа, описанная в настоящем документе, может быть селективно удалена. Аминозащитные группы, известные из уровня техники, в общем случае описаны в документе T.H. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Примеры аминозащитных групп включают в себя без ограничения метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин "защищенная амина" относится к аминогруппе, защищенной определенной выше аминозащитной группой.

Термин "уходящая группа" означает функциональную группу или атом, которые могут быть замещены другой функциональной группой или атомом в реакции замещения, такой как реакция нуклеофильного замещения. В качестве примера, типичные уходящие группы включают в себя группы хлор-, бром- или йод-; группы сложных сульфоновых эфиров, такие как мезилатная, тозилатная, брозилатная, нозилатная группы и т.п.; и ацилоксигруппы, такие как ацетокси, трифторацетокси и т.п.

Используемый в настоящем документе термин "апротонный растворитель" относится к растворителю, который сравнительно инертен к активности протонов, т.е. не активен в качестве донора протонов. Примеры включают в себя без ограничения углеводороды, такие как гексан и толуол, например галогенированные углеводороды, такие как например метиленхлорид, этиленхлорид, хлороформ, и т.п., гетероциклические соединения, такие как например тетрагидрофуран и N-метилпирролидинон, и простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, бис-метоксиметиловый эфир. Такие соединения хорошо известны специалистам в данной области техники, и специалистам в данной области техники будет очевидно, что в зависимости от таких факторов, как, например, растворимость реагентов, реакционная способность реагентов и предпочтительные диапазоны температур, для конкретных соединений и реакционных условий могут быть предпочтительны отдельные растворители или их смеси. Дополнительное рассмотрение апротонных растворителей может быть найдено в учебниках по органической химии или в специализированных монографиях, например: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Используемый в настоящем документе термин "протонный растворитель" относится к растворителю, который склонен предоставлять протоны, такому как спирт, например метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, трет-бутанол и т.п. Такие растворители хорошо известны специалистам в данной области техники, и специалистам в данной области техники будет очевидно, что в зависимости от таких факторов, как например растворимость реагентов, реакционная способность реагентов и предпочтительные диапазоны температур, для конкретных соединений и реакционных условий могут быть предпочтительны отдельные растворители или их смеси. Дополнительное рассмотрение протонных растворителей может быть найдено в учебниках по органической химии или в специализированных монографиях, например: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Комбинации заместителей и переменных, предусмотренных настоящим изобретением, представляют собой лишь комбинации, которые приводят к формированию стабильных соединений. Используемый в настоящем документе термин "стабильный" относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для осуществления производства, поддерживают целостность в течение периода времени, достаточного для возможности применения с целями, подробно раскрытыми в настоящем документе (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту).

Синтезированные соединения могут быть выделены из реакционной смеси и затем очищены таким способом, как колоночная хроматография, жидкостная хроматография высокого давления или перекристаллизация. Как сможет понять квалифицированный специалист, дополнительные способы синтеза соединений формулы, представленной в настоящем документе, станут очевидны средним специалистам в данной области техники. Кроме того, различные стадии синтеза могут проводиться в альтернативной последовательности или порядке с получением целевых соединений. Синтетические химические трансформации и методологии применения защитных групп (введение и снятие защиты), применимые для синтеза описанных в настоящем документе соединений, известны из уровня техники и включают в себя, например, таковые, описанные в документах R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Ed. Wiley-VCH (1999); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., 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 в их последующих изданиях.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" относится к животному. Предпочтительно, животное представляет собой млекопитающее. Более предпочтительно, млекопитающее представляет собой человека. Термин субъект также относится, например, к собакам, кошкам, лошадям, коровам, свиньям, морским свинкам, рыбам, птицам и т.п.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть модифицированы путем добавления соответствующих функциональных групп для усиления селективных биологических свойств. Такие модификации известны из уровня техники и могут включать в себя модификации, которые увеличивают биологическую проницаемость в заданную биологическую систему (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), улучшают пероральную биодоступность, увеличивают растворимость, делая возможным введение посредством инъекции, изменяют метаболизм и изменяют скорость выведения.

Соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или несколько асимметрических центров, а потому служат источником энантиомеров, диастереоизомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены в контексте абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-, или как (D)- или (L)- для аминокислот. Подразумевается, что настоящее изобретение включает в себя все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптические изомеры могут быть получены из их соответствующих оптически активных предшественников описанными выше методами или путем расщепления рацемических смесей. Расщепление может проводиться в присутствии расщепляющего агента, путем хроматографии или путем многократной кристаллизации, или посредством некоторого сочетания указанных методик, которые известны специалистам в данной области техники. Дополнительные детали, касающиеся расщепления, могут быть найдены в документе Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Если соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи, другие ненасыщенные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если иное не указано особо, то предполагается, что соединения включают в себя как E, так и Z геометрические изомеры или цис- и транс-изомеры. По аналогии предполагается, что также подлежат включению все таутомерные формы. Таутомеры могут быть циклическими или ациклическими. Конфигурацию любой углерод-углеродной двойной связи, встречающейся в настоящем документе, выбирают исключительно из соображений удобства, и она не предназначена для определения конкретной конфигурации, если иное не указано в тексте; таким образом, углерод-углеродная двойная связь или углерод-гетероатомная двойная связь, произвольно проиллюстрированная в настоящем документе как транс-форма, может представлять собой цис-форму, транс-форму или смесь указанных двух форм в любом соотношении.

Определенные соединения согласно настоящему изобретению также могут существовать в разных стабильных конформационных формах, которые могут быть разделимы. Торсионная асимметрия по причине ограниченного вращения вокруг асимметричной одинарной связи, например вследствие стерического затруднения или напряжения кольца, может обеспечивать разделение разных конформационных изомеров. Настоящее изобретение включает в себя каждый конформационный изомер указанных соединений и их смеси.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к таким солям, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т.п., и которые соразмерны с приемлемым соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S.M. Berge, et al. подробно

описывают фармацевтически приемлемые соли в документе J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Такие соли могут быть получены *in situ* в процессе конечного выделения и очистки соединений согласно настоящему изобретению или отдельно, путем осуществления взаимодействия свободной основной функциональной группы с подходящей органической кислотой. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя без ограничения нетоксичные кислотно-аддитивные соли, которые представляют собой соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают в себя без ограничения адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидриодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, пара-толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и т. п. Типичные соли щелочных или щелочно-земельных металлов включают в себя соли натрия, лития, калия, кальция, магния, и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают в себя в соответствующих случаях нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и катионов аминов, сформированные с использованием противоионов, таких как галоген, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, сульфонат и арилсульфонат.

Фармацевтически приемлемые соли также могут быть приготовлены посредством депротонирования исходного соединения подходящим основанием, с формированием тем самым анионного сопряженного основания исходного соединения. В таких солях противоион представляет собой катион. Подходящие катионы включают в себя аммоний и катионы металлов, такие как катионы щелочных металлов, включая Li^+ , Na^+ , K^+ и Cs^+ , и катионы щелочно-земельных металлов, такие как Mg^{2+} и Ca^{2+} .

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый сложный эфир" относится к сложным эфирам, которые гидролизуются *in vivo*, и включают в себя сложные эфиры, которые легко разрушаются в организме человека с высвобождением исходного соединения или его соли. Подходящие сложноэфирные группы включают в себя, например, такие группы, которые получают из фармацевтически приемлемых алифатических карбоновых кислот, в частности из алкановых, алкеновых, циклоалкановых и алкандионовых кислот, в которых каждый алкильный или алкенильный фрагмент преимущественно содержит не более 6 атомов углерода. Примеры конкретных сложных эфиров включают в себя без ограничения сложные эфиры C_1 - C_6 -алкановых кислот, такие как сложные ацетатные, пропионатные, бутиратные и пивалатные эфиры.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений, раскрытых в настоящем документе. Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые пролекарства" относится к пролекарствам соединений, образованным посредством процесса согласно настоящему изобретению, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., соразмерно с приемлемым соотношением польза/риск, и которые эффективны для их целевого назначения, а также к цвиттерийным формам соединений согласно настоящему изобретению в тех случаях, когда это возможно. Используемый в настоящем документе термин "пролекарство" означает соединение, которое преобразуется *in vivo* посредством метаболических процессов (например, посредством гидролиза) с получением любого соединения, определенного формулой согласно настоящему изобретению. Различные формы пролекарств известны из уровня техники, например, как рассматривается в документах 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 Delivery Reviews, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (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).

Изобретением также охватываются дополнительные типы пролекарств. Например, свободные карбоксильные группы могут быть дериватизованы до амидов или сложных алкильных эфиров. Свободные гидроксигруппы могут быть дериватизованы с использованием групп, включая без ограничения гемисукцинаты, этилсукцинат, сложные фосфатные эфиры, диметиламиноацетаты и фосфорилорксиметилоскарбонилы, как изложено в документе Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Также включены карбаматные пролекарства гидроксигрупп и аминогрупп в виде карбонатных пролекарств, равно как и

сложные сульфонатные эфиры и сложные сульфатные эфиры гидроксигрупп. Изобретением также охватывается дериватизация гидроксигрупп до простых (ацилокси)метиловых и (ацилокси)этиловых эфиров, где ацильная группа может представлять собой сложный алкильный эфир, необязательно замещенный группами, включающими без ограничения функциональные группы простого эфира, аминогруппы и карбоновой кислоты, или где ацильная группа представляет собой описанный выше сложный эфир аминокислоты. Пролекарства такого типа описаны в документе J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Свободные амины также могут быть дериватизованы до амидов, сульфонамидов или фосфонамидов. Все указанные пролекарственные фрагменты могут содержать группы, включая без ограничения функциональные группы простого эфира, аминогруппы и карбоновой кислоты. Согласно определенным вариантам осуществления соединение согласно настоящему изобретению может содержать две или более группы, которые метаболически удаляются *in vivo* с получением активного исходного соединения.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" означает улучшение, уменьшение, снижение, устранение, модулирование или облегчение, т.е., иницирование регрессии течения заболевания или состояния. Лечение также может включать в себя ингибирование, т.е. остановку развития существующего заболевания или состояния, и улучшение или облегчение, т.е. иницирование регрессии существующего заболевания или состояния, например, если заболевание или состояние уже может присутствовать.

Используемый в настоящем документе термин "предупреждение" означает полное или практически полное предупреждение возникновения заболевания или состояния у пациента или субъекта, особенно если пациент или субъект предрасположен к нему или имеет риск возникновения заболевания или состояния.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению, например соли таких соединений, могут существовать как в гидратированной, так и в негидратированной (безводной) форме, либо в виде сольватов с другими молекулами растворителя. Неограничивающие примеры гидратов включают в себя моногидраты, дигидраты и т.п.

Неограничивающие примеры сольватов включают в себя сольваты с этанолом, сольваты с ацетоном и т.п.

Термин "сольваты" означает формы с добавлением растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию захватывать определенное молярное соотношение молекул растворителя в твердое кристаллическое состояние, формируя тем самым сольват. Если растворителем является вода, то сформированный сольват представляет собой гидрат, если растворителем является спирт, то сформированный сольват представляет собой алкогольат. Гидраты формируются посредством сочетания одной или нескольких молекул воды с одним из веществ, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H₂O, причем такое сочетание способно формировать один или несколько гидратов.

Используемый в настоящем документе термин "аналог" относится к химическому соединению, которое структурно сходно с другим соединением, но немного отличается по композиции (например, в форме замещения одного атома атомом другого элемента, или в форме присутствия конкретной функциональной группы, или в форме замещения одной функциональной группы другой функциональной группой). Таким образом, аналог представляет собой соединение, которое сходно или сравнимо по функции и внешнему виду с исследуемым соединением.

Комбинации заместителей и переменных, предусмотренные настоящим изобретением, представляют собой только такие комбинации, которые приводят к формированию стабильных соединений. Используемый в настоящем документе термин "стабильный" относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для осуществления производства, и сохраняют целостность соединения в течение периода времени, достаточного для применения с целями, подробно описанными в настоящем документе (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту).

Синтезированные соединения могут быть выделены из реакционной смеси и дополнительно очищены таким способом, как колоночная хроматография, жидкостная хроматография высокого давления или перекристаллизация. Кроме того, различные стадии синтеза могут проводиться в альтернативной последовательности или порядке с получением целевых соединений. Кроме того, растворители, температуры, длительности реакции и т.п., описанные в настоящем документе, приведены исключительно с целью иллюстрации, и варьирование условиями реакции может давать целевые связанные мостиковой связью макроциклические продукты согласно настоящему изобретению. Синтетические химические трансформации и методологии использования защитных групп (введение и удаление защитных групп), применимые при синтезе описанных в настоящем документе соединений, включают в себя, например, таковые, описанные в документах R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., 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).

Для усиления селективных биологических свойств соединения согласно настоящему изобретению могут быть модифицированы путем добавления различных функциональных групп посредством способов синтеза, описанных в настоящем документе. Такие модификации включают в себя такие модифика-

ции, которые увеличивают биологическую проницаемость в заданную биологическую систему (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), улучшают пероральную биодоступность, увеличивают растворимость, делая возможным введение посредством инъекции, изменяют метаболизм и изменяют скорость выведения.

Фармацевтические композиции.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению, включенного в состав лекарственной формы вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает нетоксичный инертный твердый, полутвердый или жидкий наполнитель, разбавитель, инкапсулирующее вещество или вспомогательное средства для состава любого типа. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, представляют собой сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметил-целлюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое 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; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые лубриканты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, средства, способствующие высвобождению, покровные средства, подсластители, вкусоароматизаторы и ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции в соответствии с суждением составителя. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, интраперитонеально, местно (например, в виде порошков, мазей или капель), буккально или в виде перорального или назального спрея.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, посредством ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или посредством имплантируемого резервуара, предпочтительно, посредством перорального введения или введения путем инъекции. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать любые нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или несущие среды. В некоторых случаях, значение pH состава может быть скорректировано фармацевтически приемлемыми кислотами, основаниями или буферными системами для улучшения стабильности соединения в составе лекарственной формы или формы его доставки. Используемый в настоящем документе термин "парентеральный" включает в себя подкожные, внутрикожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, интраартериальные, интрасиновиальные, интрастернальные, интратекальные, внутричаговые и интракраниальные инъекционные или инфузионные методики.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, традиционно используемые в данной области техники, например, такие как вода и другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, ростков пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей пероральные композиции также могут включать в себя адъюванты, такие как увлажнители, эмульгаторы и средства, способствующие суспендированию, подсластители, вкусоароматизаторы и ароматизирующие средства.

Инъекционные препараты, например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть составлены в соответствии с известными способами в данной области техники с использованием подходящих средств, способствующих диспергированию, или увлажнителей и средств, способствующих суспендированию. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых несущих сред и растворителей, которые могут быть использованы, включены вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные жирные масла традиционно используются в качестве растворителя или среды для суспендирования. С этой целью может использоваться любое легкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных средств используются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Инъекционные лекарственные формы могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или посредством включения в состав стерилизующих средств в

форме стерильных твердых композиций, которые перед использованием могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде.

С целью пролонгирования эффекта лекарства, часто желательна замедленная всасывания лекарства при подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть осуществлено посредством использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества с низкой растворимостью в воде. Скорость всасывания лекарства в таком случае зависит от скорости его растворения, которая в свою очередь зависит от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы, замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы реализуется путем растворения или суспендирования лекарства в масляной несущей среде. Инъекционные депо получают путем формирования матриц для микроинкапсулирования лекарства в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Скорость высвобождения лекарства можно регулировать в зависимости от соотношения лекарства и полимера и от природы конкретно используемого полимера. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают в себя сложные поли(ортоэферы) и поли(ангидриды). Инъекционные депо также получают путем заключения лекарства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания соединений согласно настоящему изобретению с подходящими не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела, а потому разжижаются в прямой кишке или влагалище и высвобождают активное соединение.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают в себя 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 дикальция фосфат, и/или: а) начинками или наполнителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, например, такими как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и акация, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия, e) средствами, замедляющими растворимость, такими как парафин, f) усилителями всасывания, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими веществами, например, такими как цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазками, 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 аналогичного типа также могут быть использованы в качестве начинок для мягких и твердых желатиновых капсул с использованием вспомогательных веществ, таких как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Активные соединения также могут находиться в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими указанными выше вспомогательными веществами. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть снабжены покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия, покрытия, контролирующее высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области техники приготовления лекарственных форм. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Как принято в нормальной практике, такие лекарственные формы также могут содержать дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например лубриканты для таблетирования и другие вспомогательные средства для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также содержат буферные средства. Они могут необязательно содержать замутняющие средства, а также могут быть включены в состав композиции, которая высвобождает активный(ые) ингредиент(ы) только, или предпочтительно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, с замедленным высвобождением. Примеры погружных композиций, которые могут быть использованы, включают в себя полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для местного или чрескожного введения соединения согласно настоящему изобретению включают в себя мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляционные формы или пластыри. Если требуется, то активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами. Офтальмологическая лекарственная форма, ушные капли, глазные мази, порошки и растворы также подпадают под объем настоящего изобретения.

В дополнение к активному соединению согласно настоящему изобретению мази, пасты, кремы и гели могут содержать вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты,

кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка, или их смеси.

В дополнение к соединениям согласно настоящему изобретению порошки и спреи могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразный полиамид, или смеси указанных веществ. Спреи могут дополнительно содержать стандартные пропелленты, такие как хлорфторуглероды.

Чрескожные пластыри характеризуются дополнительным преимуществом в обеспечении регулируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть приготовлены путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Усилители всасывания также могут быть использованы для увеличения проницаемости соединения через кожу. Скорость можно регулировать либо путем обеспечения регулирующей скоростью мембраной, либо посредством диспергирования соединения в полимерном матриксе или геле.

Если не указано иное, то все технические и научные термины, использованные в настоящем документе, соответствуют значению, общеизвестному среднему специалисту в данной области техники. Все публикации, патенты, опубликованные патентные заявки и другие ссылочные материалы, упомянутые в настоящем документе, включены во всей их полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Сокращения

Сокращения, использованные в описании схем и последующих примеров.

ACN - ацетонитрил;

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

Bn - бензил;

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

BzCl - бензоилхлорид;

mCPBA - мета-хлорпероксибензойная кислота;

Cbz - бензилоксикарбонил;

CDI - карбонилдиимидазол;

DAST - трифторид диэтиламиносеры;

DBU - 1,8-диазабисциклоундец-7-ен;

DCE - дихлорэтан;

DCM - дихлорметан;

перйодинан Десс-Мартина - 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он;

DIAD - диизопропилазодикарбоксилат;

DIBAL-H - алюмогидрид диизобутила;

DMAP - N,N-диметиламинопиридин;

DME - 1,2-диметоксиэтан;

DMF - N,N-диметилформамид;

DMSO - диметилсульфоксид;

DPPA - дифенилфосфорилазид или дифенилфосфорилазидат;

dppf-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;

EDCI или EDC - 1-(3-диэтиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид;

EtOAc - этилацетат;

реагент Госеза - 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин;

HATU - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат;

HCl - хлористоводородная кислота;

основание Хунига - диизопропилэтиламин;

PuBOP - (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат;

LDA - диизопропиламин лития;

Pd-C - палладированный уголь;

Ph - фенил;

RT - обратная транскрипция;

RT-PCR - полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией;

TBME - трет-бутилметилловый эфир;

TEA - триэтиламин;

Tf₂O - трифторметансульфоновый ангидрид;

TFA - трифторуксусная кислота;

THF - тетрагидрофуран;

(TMS)₂NH - гексаметилдисилазан;

TBS - трет-бутилдиметилсилил;

TBDPS - трет-бутилдифенилсилил;

TMS - триметилсилил;

TPAP - тетрапропиламмония перрутенат;

TPP или PPh₃ - трифенилфосфин;

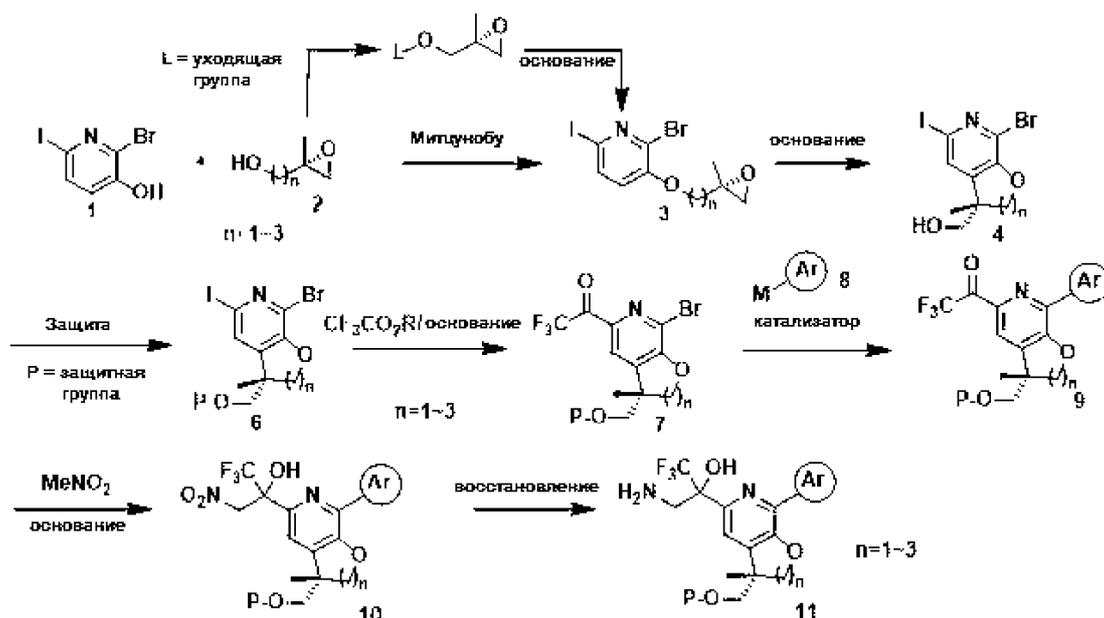
Ts или тозил - пара-CH₃C₆H₄SO₂-;

tBOC или Boc - трет-бутилоксикарбонил; и
 Xantphos - 4,5-бис-дифенилфосфанил-9,9-диметил-9Н-ксантен.
 Способы синтеза.

Соединения и способ согласно настоящему изобретению станут более понятны в сочетании с последующими схемами синтеза, которые иллюстрируют способы, посредством которых могут быть получены соединения согласно настоящему изобретению, которые предназначены исключительно для иллюстрации, но не для ограничения объема настоящего изобретения. Различные изменения и модификации раскрытых вариантов осуществления будут очевидны специалистам в данной области техники, причем указанные изменения и модификации, включающие в себя без ограничения изменения и модификации, относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным и/или способам согласно настоящему изобретению, могут быть осуществлены без отступления от существа настоящего изобретения и объема прилагаемой формулы изобретения.

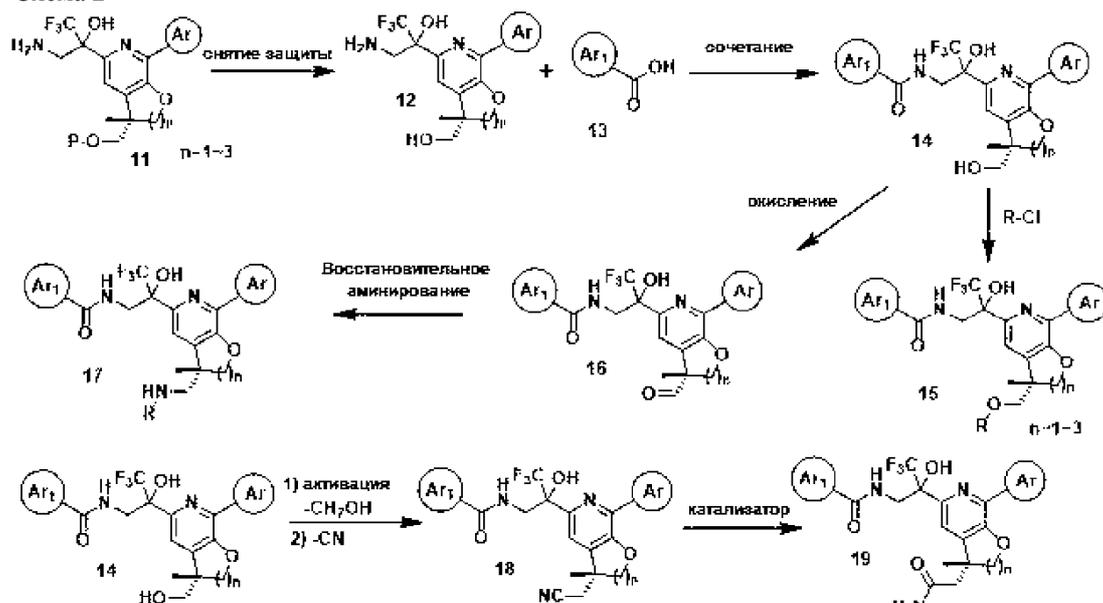
На схеме 1 проиллюстрированы способы получения соединения формулы 11 из соединений 1 и 2, где $n = 1, 2$ или 3 ; R представляет собой гидроксизащитную группу; Ag представляет собой E; и значение E определено выше. Путем алкилирования гидроксипиридина 1 гидроксипоксидом с использованием условий реакции Митцунобу получают эпоксид 4. В качестве альтернативы гидроксипоксид преобразуют до соединения 3, которое содержит уходящую группу, такую как без ограничения тозил и метансульфонил, с последующим алкилированием в присутствии основания, такого как без ограничения K_2CO_3 и Cs_2CO_3 , с получением соединения 4. В результате внутримолекулярного раскрытия эпоксида, опосредованного основанием, таким как без ограничения LDA, получают соединение 5. Гидроксигруппу соединения 5 защищают подходящей защитной группой, такой как без ограничения TBDPS и TBS, с получением соединения 6. Трифторметилкетон 7 получают в результате йод-магниевого обмена соединения 6 с последующим добавлением сложного эфира, такого как без ограничения этил-2,2,2-трифторацетат. Трифторметилкетон 7 подвергают реакции кросс-сочетания с различными металл-содержащими партнерами реакции сочетания 8, такими как без ограничения бороновые кислоты, бороновые эфиры, оловоорганические реагенты, цинкорганические реагенты, магниорганические реагенты, кремнийорганические реагенты и т.п., катализируемой соответствующим Pd, Ni, Cu и т.п. содержащим катализатором с получением соединения 9. Путем добавления нитрометана в присутствии основания, такого как без ограничения K_2CO_3 и Cs_2CO_3 , к соединению 9 получают соединение 10. Путем восстановления нитрогруппы восстановителями, такими как без ограничения цинк и уксусная кислота, получают ключевое промежуточное соединение 11.

Схема 1



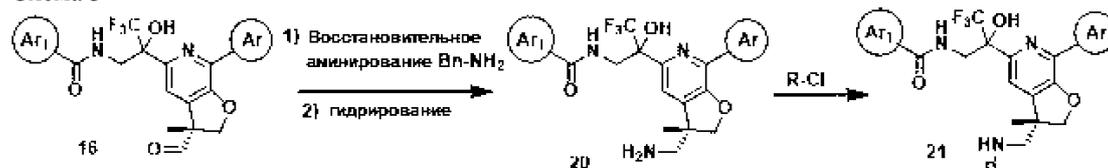
Как представлено на схеме 2, где Ag₁ представляет собой A; Ag представляет собой E; R представляет собой R₁₁; n равен 1, 2 или 3; и значения A, E, R₁₁ определены выше, ключевое промежуточное соединение 11 сочетают с различными карбоновыми кислотами с получением амида 14. Затем осуществляют взаимодействие амида 14 с различными электрофилами с получением различных простых эфиров, сложных эфиров и карбаматов формулы 15. Амид 14 также окисляют до альдегида 16, а затем путем восстановительного аминирования получают разнообразные амины 17. Гидроксил группы -CH₂OH в амиде 14 преобразуют до цианометила 18 путем активации с последующим цианированием. Соединение 14 дополнительно трансформируют до ацетамида 19 в присутствии катализатора, такого как без ограничения катализатор Паркинса.

Схема 2



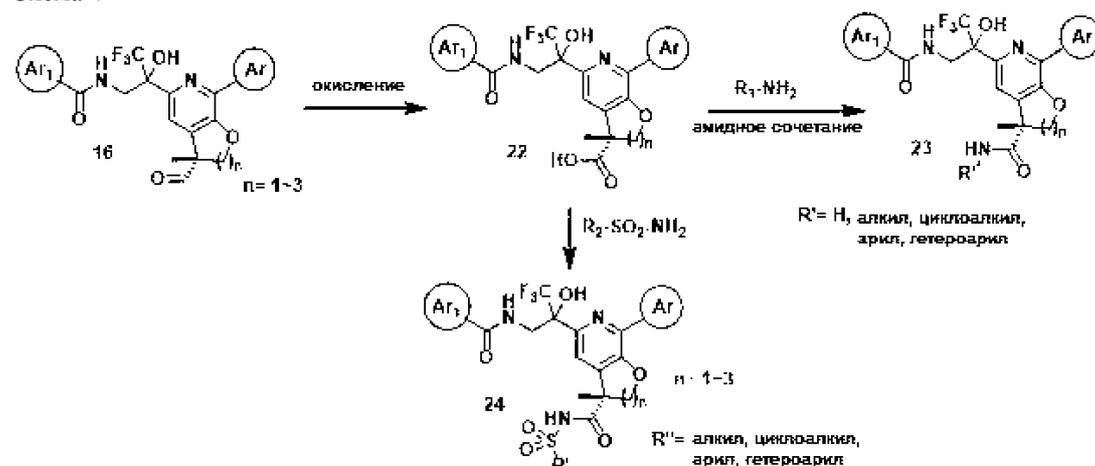
Как представлено на схеме 3, где Ar_1 представляет собой А; Ar представляет собой Е; R представляет собой R_{11} ; и значения А, Е, R_{11} определены выше, посредством восстановительного аминирования альдегид 16 преобразуют до бензил-защищенного амина. Путем гидрирования получают свободный амин 20. В завершении, в реакции замещения целым рядом электрофилов получают N-замещенные соединения 21.

Схема 3



Как представлено на схеме 4, где Ar_1 представляет собой А; Ar представляет собой Е; R' представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, $-C_3-C_6$ циклоалкил, арил или гетероарил; n равен 1, 2 или 3; и значения А и Е определены выше, альдегид 16 окисляют до кислоты 22, которую затем преобразуют до амидов 23 и сульфонамидов 24 с использованием обычным способом, таких как без ограничения $HATU$ и $DIPEA$. Таким образом, проводят диверсификацию до целого ряда сложных эфиров и амидов.

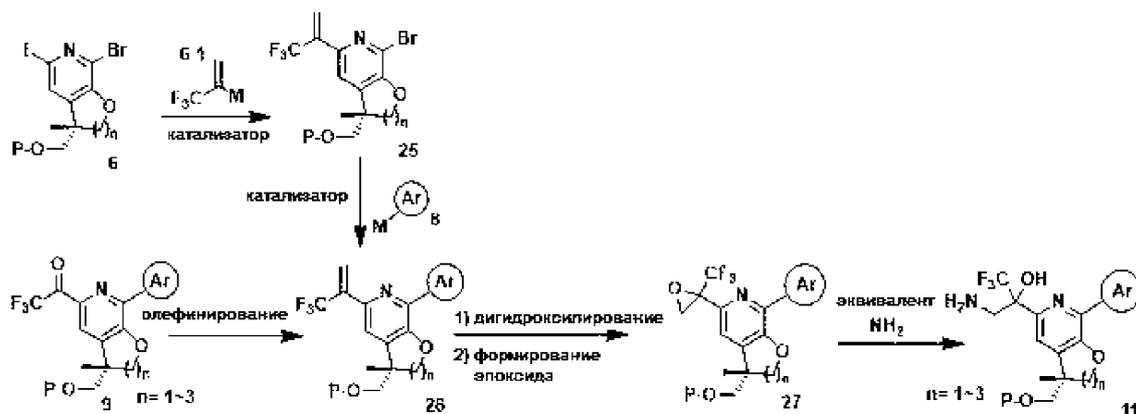
Схема 4



На схеме 5 проиллюстрирован другой способ получения соединения формулы 11, где Ar представляет собой Е; P представляет собой гидрокси-защитную группу; n равен 1, 2 или 3; и значение Е определено выше. Кетон 9 преобразуют до соединения формулы 26 посредством олефинирования. В качестве альтернативы соединение 26 получают: 1) из соединения 6 посредством кросс-сочетания с металл-содержащим партнером сочетания 6-1, который может представлять собой без ограничения бороновую кислоту, бороновый эфир, оловоорганический реагент, цинкорганический реагент, магнийорганический реагент, кремнийорганический реагент и т.п., катализируемого соответствующим Pd , Ni , Cu и т.п. содер-

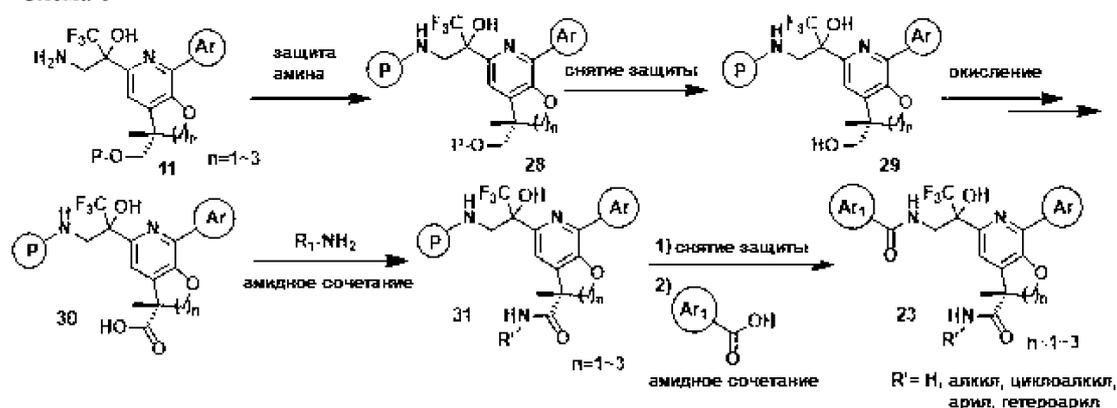
жащим катализатором с получением соединения 25; 2) соединение 25 преобразуют до соединения 26, как описано выше на схеме 1. Получив соединение 26, соединения формулы 27 получают путем дигидроксилирования с последующим формированием эпоксида. Путем раскрытия эпоксида в соединении 27 эквивалентом амина, таким как без ограничения NH_4OH и NH_3 , получают соединения формулы 11.

Схема 5



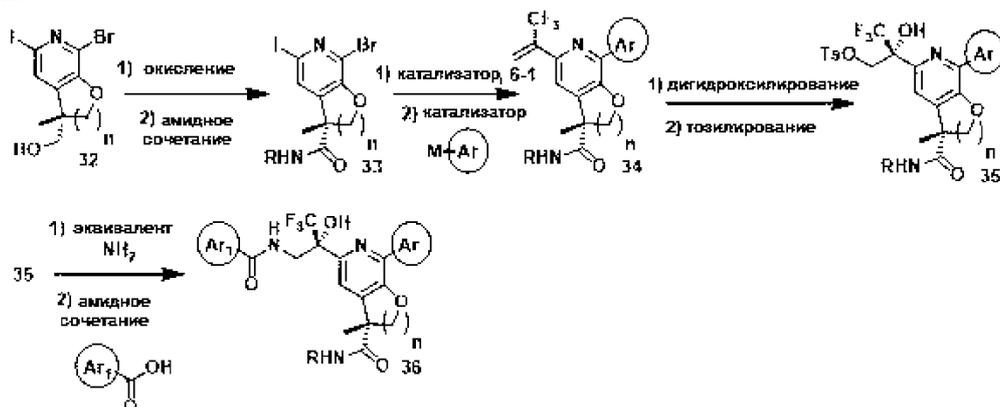
На схеме 5 проиллюстрирован другой способ получения соединения формулы 23, где Ar_1 представляет собой А; Ar представляет собой Е; R' представляет собой $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил, $-\text{C}_3-\text{C}_6$ циклоалкил, арил или гетероарил; n равен 1, 2 или 3; и значения А и Е определены выше. Амин 11 защищают защитной группой, такой как без ограничения Boc и Cbz . После удаления гидроксизащитной группы, путем последующих процессов окисления получают кислоту 30. Соединение 30 сочетают с различными аминами с получением амида 31. После удаления аминозащитной группы с последующим формированием амида получают соединения формулы 23.

Схема 6



На схеме 7 проиллюстрирован дополнительный путь синтеза целевых соединений. Отличие этого пути заключается в том, что он стартует с окисления и амидного сочетания для получения амида 33 в начале синтеза. Путем последующего винилирования и арилирования получают продукт бис-сочетания 34. Путем асимметричного дигидроксилирования с последующими активацией и замещением получают предшественника аминспирта. В завершение, путем амидного сочетания с соответствующей арильной кислотой получают целевые соединения, отображенные как соединение 36.

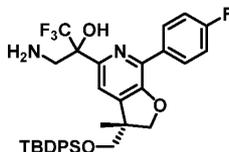
Схема 7



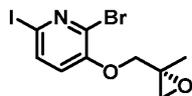
Примеры

Соединения и способ согласно настоящему изобретению станут более понятны в сочетании с последующими примерами, которые предназначены исключительно для иллюстрации, но не для ограничения объема настоящего изобретения. Различные изменения и модификации раскрытых вариантов осуществления будут очевидны специалистам в данной области техники, причем указанные изменения и модификации, включающие в себя без ограничения изменения и модификации, относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным, лекарственным формулам и/или способам согласно настоящему изобретению, могут быть осуществлены без отступления от существа настоящего изобретения и объема прилагаемой формулы изобретения.

Пример 1

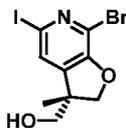


Пример 1, стадия a



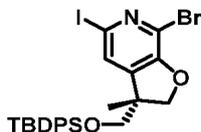
В круглодонную колбу емкостью 500 мл, оснащенную перемешивающим элементом, добавляли 2-бром-6-йодпиридин-3-ол (14,21 г, 47,4 ммоль) и 2-пиридилдифенилфосфин (13,3 г, 52,1 ммоль). Колбу продували азотом и растворяли твердые вещества в THF (95 мл, 0,5 М). При 0°C добавляли (S)-(2-метилоксиран-2-ил)метанол (4,176 г, 47,4 ммоль), а затем медленно DIAD (10,14 мл, 52,1 ммоль). Колбу нагревали до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (5 ч). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды. Проводили экстрагирование EtOAc, неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f = 0,75$ в 50% этилацетате в гексанах) и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого пенистого твердого вещества (11,77 г, 67%). ESI-MS m/z : 370,0/372,0 $[M+H]^+$.

Пример 1, стадия b



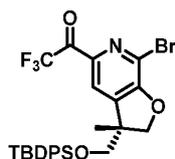
В круглодонную колбу емкостью 500 мл, оснащенную перемешивающим элементом, добавляли соединение, полученное на стадии a (11,77 г, 31,8 ммоль). Колбу продували азотом и растворяли твердое вещество в THF (80 мл, 0,3 М). При 0°C в течение 10 мин медленно добавляли раствор LDA (35,0 ммоль, 17,5 мл 2,0 М LDA в 26 мл THF) (ритм быстрого капания). Реакционную смесь перемешивали при 0°C и отслеживали реакцию методом LCMS (5- и 6-членные кольца характеризуются разными значениями времени удерживания). В случае незавершения реакции колбу нагревали до комнатной температуры до завершения реакции. Реакционную смесь разбавляли EtOAc при 0°C, гасили добавлением воды и насыщенного хлорида аммония. Проводили экстрагирование EtOAc и сушили остаток в условиях вакуума в течение ночи для удаления диизопропиламина с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали в следующей реакции без очистки. ESI-MS m/z : 370,0/372,0 $[M+H]^+$.

Пример 1, стадия c



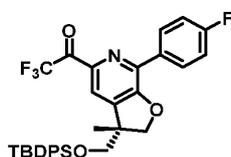
В круглодонную колбу емкостью 500 мл, содержащую соединение, полученное на стадии b (11,77 г, 31,8 ммоль, смесь), добавляли перемешивающий элемент. Остаток растворяли в DMF (64 мл, 0,5 М) и добавляли имидазол (4,76 г, 70,0 ммоль). Колбу продували азотом и при 0°C добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (9,10 мл, 35,0 ммоль). Колбу нагревали до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LMCS (3 ч). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды. Проводили экстрагирование EtOAc, неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f = 0,78$ в 25% этилацетате в гексанах) и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого пенистого твердого вещества (7,87 г, 57% после двух стадий). ESI-MS m/z : 608,4/610,4 $[M+H]^+$.

Пример 1, стадия d



В круглодонную колбу емкостью 250 мл, содержащую соединение, полученное на стадии с (7,87 г, 12,94 ммоль), добавляли перемешивающий элемент и продували колбу азотом. Колбу охлаждали до -40°C и добавляли этилтрифторацетат (2,317 мл, 19,40 ммоль). Затем медленно добавляли изопропилмагнийхлорид (7,76 мл, 15,52 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 10 мин. Затем колбу нагревали до 0°C и отслеживали реакцию методом LCMS (1 ч: реакционная смесь может быть нагрета до комнатной температуры). Реакционную смесь разбавляли EtOAc при 0°C и гасили добавлением воды и насыщенного хлорида аммония. Проводили экстрагирование EtOAc, неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах, множественные пики вследствие формирования гидрата) и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного липкого остатка (7,27 г, 97%, смесь кетона и гидрата). ESI-MS m/z : 610,2/612,4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ (аддукт MeOH при LCMS в MeOH).

Пример 1, стадия e



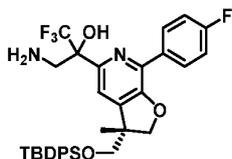
В круглодонную колбу емкостью 250 мл, содержащую соединение, полученное на стадии d (7,27 г, 12,57 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (50 мл, 0,2 М) и добавляли карбонат калия (3,91 г, 28,3 ммоль). Добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,460 г, 0,628 ммоль) и 2-(4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,35 г, 15,08 ммоль) и продували колбу азотом. Затем добавляли воду (12 мл, продувая азотом в течение 15 минут). Затем колбу быстро оснащали обратным холодильником и нагревали до 90°C в течение 14 ч под струей азота. Преобразования в реакционной смеси отслеживали методом LCMS. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением насыщенного хлорида аммония. Проводили экстрагирование EtOAc и очищали неочищенный остаток методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением смеси продукта и гидрата. Продукт растворяли в 20 мл толуола, добавляли MgSO_4 с формированием суспензии и энергично перемешивали в течение 1,5 ч для дегидратации. Дегидратацию оценивали в аликвотах методом Н-ЯМР. Отфильтровывали MgSO_4 , промывали DCM и концентрировали. Твердое вещество растирали с DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (6,33 г, 85%). ESI-MS m/z : 612,4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ (аддукт воды согласно LCMS).

Пример 1, стадия f



В круглодонную колбу емкостью 250 мл, содержащую соединение, полученное на стадии e (6,33 г, 10,02 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Добавляли нитрометан (40 мл, 0,25 М), а затем карбонат калия (4,16 г, 30,1 ммоль). Колбу перемешивали при комнатной температуре и отслеживали развитие реакции методом LCMS (2,5 ч). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды и насыщенного хлорида аммония. Проводили экстрагирование EtOAc, неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f = 0,70$ в 25% этилацетате в гексанах) и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (6,02 г, 92%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z : 655,4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

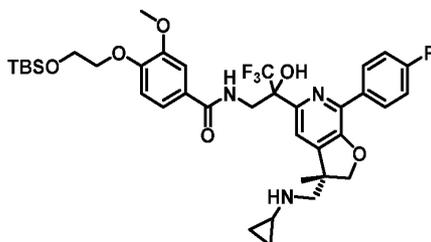
Пример 1, стадия g



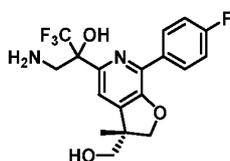
В круглодонную колбу емкостью 250 мл, содержащую соединение, полученное на стадии f (6,02 г, 9,19 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Твердое вещество растворяли в AcOH (28 мл, 0,33 М) и охлаждали колбу до 0°C . Добавляли цинк (6,01 г, 92 ммоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (2 ч). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и

удаляли цинк путем фильтрования через слой Celite. Celite промывали EtOAc и MeOH. Объединенные органические фазы концентрировали в условиях пониженного давления для удаления большей части уксусной кислоты. Неочищенный остаток растворяли в EtOAc и добавляли воду. Значение pH корректировали приблизительно до 8-9 путем добавления насыщенного бикарбоната натрия и перемешивания. Водную фазу экстрагировали EtOAc (4 раза) и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-25% метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (4,40 г, 77%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z : 625,4 $[M+H]^+$.

Пример 2



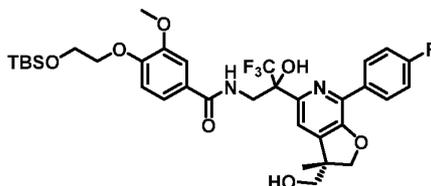
Пример 2, стадия a



Способ А.

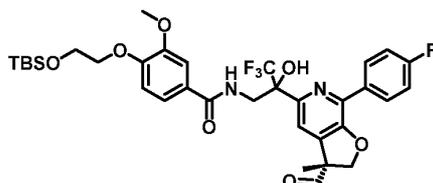
В колбу емкостью 40 мл, оснащенную перемешивающим элементом, добавляли соединение, полученное в примере 1, стадия g (1,00 г, 1,601 ммоль). Колбу продували азотом и растворяли твердое вещество в THF (5 мл, 0,33 М). При 0°C медленно добавляли TBAF (3,20 мл, 3,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и отслеживали реакцию методом LCMS (3 ч). После завершения реакции перемешивающий элемент удаляли, реакционную смесь концентрировали и немедленно очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат в гексанах → 25% метанол в дихлорметане). Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой (3×) для удаления солей аммония с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (489 мг, 79%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z : 387,4 $[M+H]^+$.

Пример 2, стадия b



Во флакон емкостью 20 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли соединение, полученное на стадии a (489 мг, 1,266 ммоль) и 4-(2-((трет-бутилдиметил-силил)окси)этокси)-3-метоксибензойную кислоту (413 мг, 1,266 ммоль). Твердые вещества растворяли в DMF (3,84 мл, 0,33 М) и добавляли основание Хунига (442 мкл, 2,53 ммоль). Одной порцией добавляли NATU (578 мг, 1,519 ммоль), флакон продували азотом и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре до завершения реакции (LCMS, 4 ч). Смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды и насыщенного хлорида аммония. Проводили экстрагирование EtOAc с использованием картриджа для фазового сепаратора и очищали неочищенный остаток методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f = 0,80$ в этилацетате) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (625 мг, 71%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z : 695,4 $[M+H]^+$.

Пример 2, стадия c

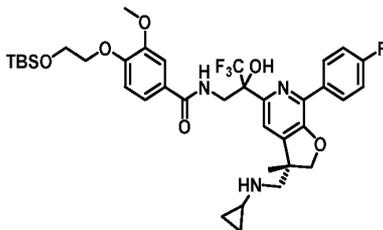


Способ В.

Во флакон емкостью 20 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли соединение, полученное на стадии b (575 мг, 0,828 ммоль). Твердое вещество растворяли в DCM (2,5 мл, 0,33 М) и охлаждали флакон до 0°C. Добавляли периодиан Десс-Мартина (386 мг, 0,91 ммоль), флакон продували

азотом и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (30 мин - 1 ч). После завершения реакции реакцию смесь разбавляли DCM и гасили добавлением смеси насыщенный бикарбонат натрия/насыщенный тиосульфат натрия (1/1). Смесь энергично перемешивали приблизительно в течение 20 мин до тех пор, пока раствор не становился прозрачным. Проводили экстрагирование DCM с использованием картриджа для фазового сепаратора и очищали неочищенный остаток методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (518 мг, 90%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z: 693,2 [M+H]⁺.

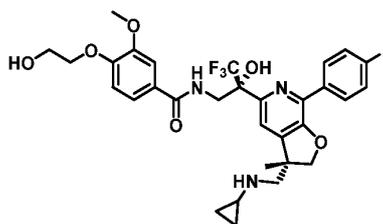
Пример 2, стадия d



Способ С.

Во флакон емкостью 2 драхмы, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли соединение, полученное на стадии с (40 мг, 0,058 ммоль). Твердое вещество растворяли в DCE (0,2 мл, 0,33 М) и добавляли циклопропиламин (раствор в DCE, 3,3 мг, 0,058 ммоль). Одной порцией добавляли триацетоксиборгидрид натрия (18,36 мг, 0,087 ммоль), флакон продували азотом и перемешивали при комнатной температуре. Реакцию отслеживали методом LCMS (4 ч), разбавляли DCM и гасили добавлением воды. Водную фазу корректировали приблизительно до pH 8-9 добавлением насыщенного бикарбоната натрия. Проводили экстрагирование DCM с использованием картриджа для фазового сепаратора, остаток концентрировали. Неочищенный остаток переносили далее на стадию снятия защитных TBS-групп, представленной ниже в способе D. ESI-MS m/z: 734,6 [M+H]⁺.

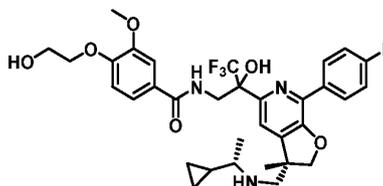
Пример 3



Способ D.

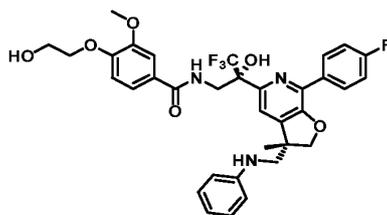
В флакон емкостью 20 мл, содержащий соединение, полученное в примере 2, стадия d (42,4 мг, 0,058 ммоль), добавляли перемешивающий элемент и растворяли твердое вещество в DCM (0,39 мл, 0,15 М). Добавляли HCl в диоксане (4 М, 0,19 мл, 0,74 ммоль) и перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре. После завершения реакции согласно LCMS (2 ч), реакцию смесь разбавляли DCM и гасили приблизительно до pH 8-9 добавлением насыщенного бикарбоната натрия. Проводили экстрагирование DCM с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали органические фазы. Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC для контроля разделения. Смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (5,1 мг, 14%). ESI-MS m/z: 620,4 [M+H]⁺.

Пример 4



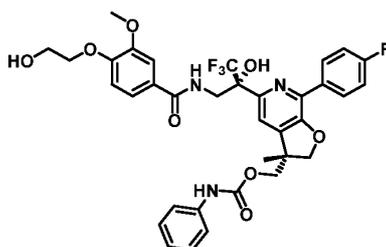
Указанное в заголовке соединение синтезировали в последовательности, аналогичной описанной в способах С и D, с использованием 40 мг соединения, полученного в примере 2, стадия с и (S)-1-циклопропилэтиламина. ESI-MS m/z: 762,4 [M+H]⁺ (TBS спирт). Смесь диастереоизомеров не разделялась хорошо методом HPLC. Смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, R_f = 0,65 в 5% метаноле в дихлорметане, очищали EtOAc/гексаны, затем MeOH/DCM) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (23 мг, 63%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z: 648,4 [M+H]⁺.

Пример 5



Указанное в заголовке соединение синтезировали в последовательности, аналогичной описанной в способах С и D, с использованием 40 мг соединения, полученного в примере 2, стадия с и анилина. ESI-MS m/z : 770,3 $[M+H]^+$ (TBS-спирт). Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC для контроля разделения. Смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (9 мг, 23%). ESI-MS m/z : 656,4 $[M+H]^+$.

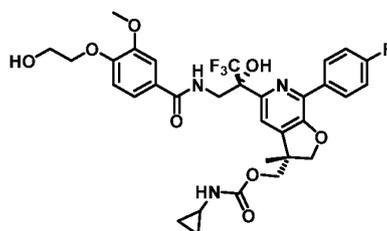
Пример 6



Во флакон емкостью 2 драхмы, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли соединение, полученное в примере 2, стадия b (32,3 мг, 0,046 ммоль). Флакон продували азотом и растворяли твердое вещество в DCM (0,23 мл, 0,2 М). Добавляли основание Хунига (20,30 мкл, 0,116 ммоль), а затем фенилизотиоцианат (6,10 мкл, 0,056 ммоль). Реакцию отслеживали методом LCMS (1 ч). Реакционную смесь разбавляли DCM и гасили добавлением насыщенного бикарбоната натрия. Проводили экстрагирование DCM с использованием картриджа для фазового сепаратора. ESI-MS m/z : 814,4 $[M+H]^+$ (TBS спирт).

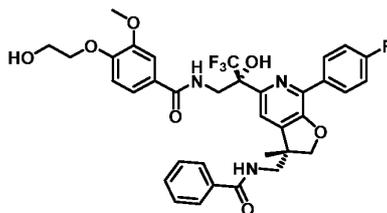
Неочищенный остаток переносили далее на стадию снятия защитных TBS-групп, описанную в способе D. Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC для контроля разделения. Смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (7 мг, 29%) ESI-MS m/z : 700,5 $[M+H]^+$.

Пример 7

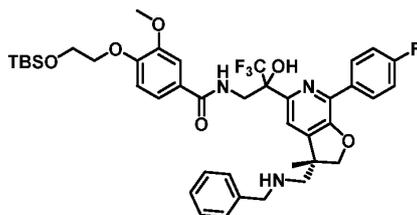


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с описанным выше получением фенилкарбамата (пример 6) с использованием 30 мг соединения, полученного в примере 2, стадия b, но с использованием циклопропилизотиоцианата (ВНИМАНИЕ: летучий). ESI-MS m/z : 778,5 $[M+H]^+$ (TBS-спирт). Защитную TBS-группу удаляли, как описано в способе D. Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC для контроля разделения. Смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (4 мг, 15%) ESI-MS m/z : 664,5 $[M+H]^+$.

Пример 8

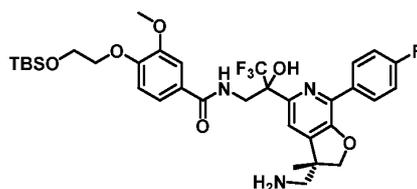


Пример 8, стадия а



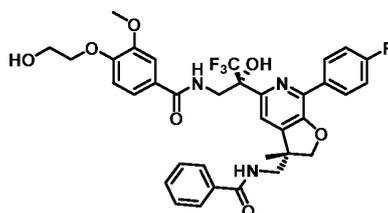
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом С с использованием 137 мг соединения, полученного в примере 2, стадия с, бензиламина (30,0 мкл, 0,27 ммоль, 1,7 эквив.) и 1,7 эквив. триацетоксиборгидрида натрия. Соединение очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f=0,50$ в 50% этилацетате в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (112 мг, 72%, смесь диастереоизомеров ESI-MS m/z : 664,5 $[M+H]^+$).

Пример 8, стадия b



Во флакон емкостью 20 мл, содержащий соединение, полученное на стадии а (100 мг, 0,128 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Твердое вещество растворяли в безводном MeOH (0,85 мл, 0,15 М) и добавляли Pd-C (33,9 мг, 0,032 ммоль). Флакон продували подаваемым из баллона H_2 и поддерживали реакционную смесь в атмосфере подаваемого из баллона H_2 . Реакцию отслеживали методом LCMS (2 ч). Баллон удаляли и фильтровали смесь через слой Celite EtOAc. Органические фазы концентрировали и растирали с DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (75 мг, 84%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z : 694,4 $[M+H]^+$.

Пример 8, стадия с

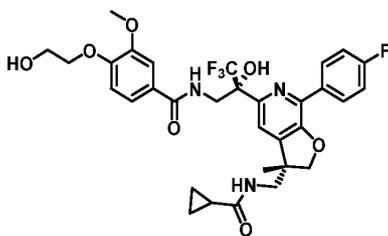


Способ E.

Во флакон емкостью 2 драхмы, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли соединение, полученное на стадии b (28,65 мг, 0,041 ммоль). Флакон продували азотом и растворяли твердое вещество в DCM (0,21 мл, 0,20 М). Добавляли основание Хунига (15,87 мкл, 0,091 ммоль), а затем бензоилхлорид (5,75 мкл, 0,050 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и отслеживали реакцию методом LCMS (1 ч). Реакционную смесь разбавляли DCM и гасили добавлением насыщенного бикарбоната натрия. Проводили экстрагирование DCM с использованием картриджа для фазового сепаратора. Неочищенный остаток анализировали методом Н-ЯМР для наблюдения сдвигов альфа-протонов первичного амина. ESI-MS m/z : 798,3 $[M+H]^+$ (TBS-спирт).

Неочищенный остаток переносили далее на стадию снятия защитных TBS-групп, как описано в способе D. Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC для контроля разделения. Смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (4,9 мг, 16%). ESI-MS m/z : 684,4 $[M+H]^+$.

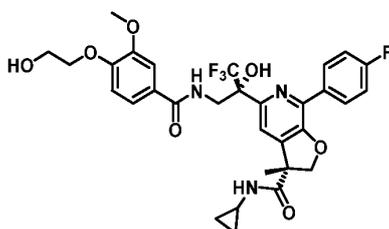
Пример 9



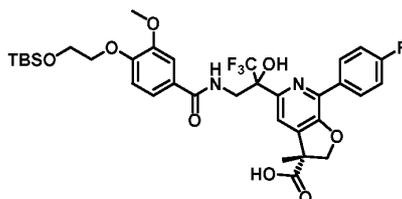
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом E с использованием 30 мг соединения, полученного в примере 8, стадия b и циклопропан-карбонилхлорида. Неочищенный остаток анализировали методом Н-ЯМР для наблюдения сдвигов альфа-протонов первичного амина.

Неочищенный остаток переносили далее на стадию снятия защитных TBS-групп, как описано в способе D. Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC для контроля разделения. Смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (6,1 мг, 19%). ESI-MS m/z : 648,4 $[M+H]^+$.

Пример 10



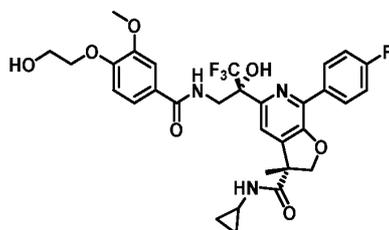
Пример 10, стадия а



Способ F.

Во флакон емкостью 20 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли соединение, полученное в примере 2, стадия с (300 мг, 0,433 ммоль). Твердое вещество растворяли в трет-БуОН (5,8 мл, 0,05 М) и добавляли 2-метил-2-бутен (1,0 М в THF, 6 мл, 12,0 ммоль). Хлорит натрия (490 мг, 4,33 ммоль) и дигидрофосфат натрия (520 мг, 4,33 ммоль) растворяли в воде (2,9 мл) и по каплям добавляли раствор в реакционный флакон. Флакон быстро продували азотом и отслеживали реакцию методом LCMS (30 минут). Перемешивающий элемент удаляли и концентрировали летучие вещества в условиях пониженного давления. Смесь разбавляли EtOAc и водой и проверяли pH для уверенности в его кислых значениях (приблизительно pH=4). Проводили экстрагирование EtOAc и очищали остаток методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f = 0,20$ в 5% метаноле в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (252 мг, 82%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z : 709,4 $[M+H]^+$.

Пример 10, стадия b



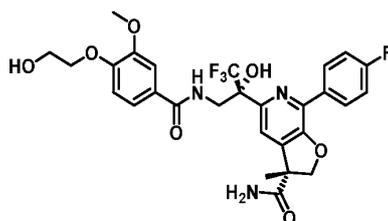
Способ G.

Во флакон емкостью 2 драхмы, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли соединение, полученное на стадии а (52 мг, 0,073 ммоль). Твердое вещество растворяли в DMF (0,37 мл, 0,20 М) и добавляли циклопропиламин (7,76 мкл, 0,110 ммоль). Добавляли основание Хунига (32,0 мкл, 0,183 ммоль), а затем одной порцией NATU (33,5 мг, 0,088 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и отслеживали реакцию методом LCMS до завершения реакции (2,5 ч). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды. Экстрагировали EtOAc с использованием картриджа для фазового сепаратора. ESI-MS m/z : 748,3 $[M+H]^+$ (TBS спирт).

Неочищенный остаток переносили далее на стадию снятия защитных TBS-групп, как описано в способе D.

Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC для контроля разделения. Смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (4 мг, 5%). ESI-MS m/z : 634,4 $[M+H]^+$.

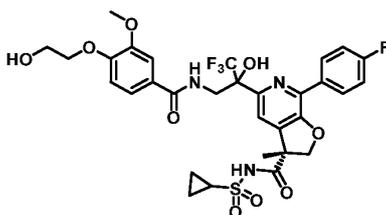
Пример 11



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 50 мг соединения, полученного в примере 10, стадия а, хлорида аммония (15 мг, 0,28 ммоль, 4,0 эквив.) и 6,0 эквив. основания Хунига. ESI-MS m/z: 708,4 [M+H]⁺ (TBS-спирт).

Неочищенный остаток переносили далее на стадию снятия защитных TBS-групп, как описано в способе D. Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC для контроля разделения. Смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (4 мг, 10%). ESI-MS m/z: 594,1 [M+H]⁺.

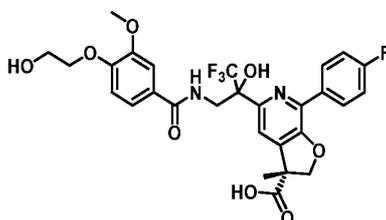
Пример 12



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 50 мг соединения, полученного в примере 10, стадия а, циклопропил-сульфонамида (26 мг, 0,212 ммоль, 3,0 эквив.), 3,0 эквив. основания Хунига и 1,5 эквив. НАТУ. ESI-MS m/z: 812,4 [M+H]⁺ (TBS спирт).

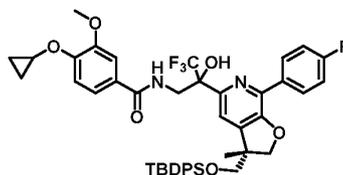
Неочищенный остаток переносили далее на стадию снятия защитных TBS-групп, как описано в способе D. Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC для контроля разделения. Смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (6 мг, 12%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z: 698,1 [M+H]⁺.

Пример 13



44 мг соединения, полученного в примере 10, стадия а, переносили далее на стадию снятия защитных TBS-групп, как описано в способе D. Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC для контроля разделения. Смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, R_f=0,20 в 10% метаноле в дихлорметане) и лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (23 мг, 62%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z: 595,1 [M+H]⁺.

Пример 14



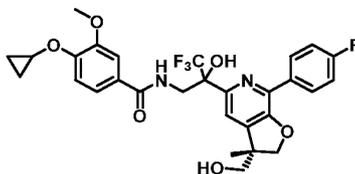
Способ H.

Во флакон емкостью 40 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 4-циклопропокси-3-метоксибензойную кислоту (100 мг, 0,480 ммоль) и продували флакон азотом. Добавляли DCM (3,20 мл, 0,15 М), а затем медленно добавляли реагент Госеза (127 мкл, 0,960 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1,3 ч.

Перемешивающий элемент удаляли и концентрировали реакционную смесь. Помещали в условия высокого вакуума приблизительно на 45 мин для удаления даже малейшего реагента Госеза. Перемешивающий элемент добавляли к хлорангидриду, флакон продували азотом и добавляли DCM (2 мл). Затем добавляли аминспирт, полученный в примере 1, стадия g (300 мг, 0,480 ммоль), в виде раствора в DCM (1,2 мл) и пиридине (252 мкл, 3,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температу-

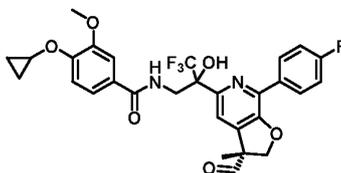
ре и отслеживали реакцию методом LCMS (1 ч). Реакционную смесь гасили добавлением MeOH, а затем воды. Разбавляли DCM и добавляли нас. бикарбонат натрия приблизительно до pH 9. Экстрагировали DCM с использованием картриджа для фазового сепаратора. Концентрировали, а затем помещали в высокий вакуум для удаления пиридина. Твердое вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f=0,21$ в 20% этилацетате в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (343 мг, 88%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z : 815,2 $[M+H]^+$.

Пример 15



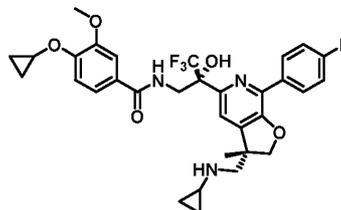
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом А с использованием 343 мг соединения, полученного в примере 14 и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f=0,2, 0,30$ в 50% этилацетате в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (195 мг, 80%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z : 577,4 $[M+H]^+$.

Пример 16



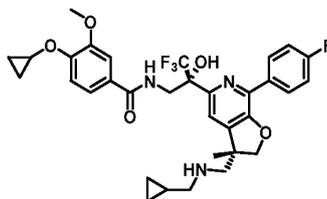
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом В с использованием 195 мг соединения, полученного в примере 15 и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (155 мг, 80%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z : 593,4 $[M+H]^+$ (аддукт воды согласно LCMS).

Пример 17



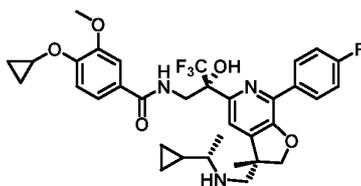
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом С с использованием 50 мг соединения, полученного в примере 16. Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC и методом TLC для контроля разделения. Смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f=0,20$ в 40% этилацетате в гексанах) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (21,3 мг, 39%). ESI-MS m/z : 616,4 $[M+H]^+$.

Пример 18



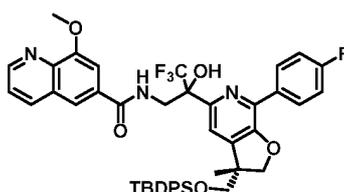
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом С с использованием 50 мг соединения, полученного в примере 16 и циклопропилметиламина. Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC и методом TLC для контроля разделения. Смесь очищали методом преп-НPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (13 мг, 29%). ESI-MS m/z : 630,4 $[M+H]^+$.

Пример 19



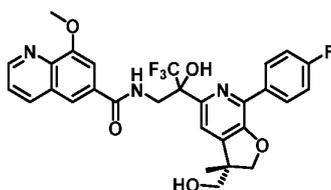
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом С с использованием 50 мг соединения, полученного в примере 16 и (S)-1-циклопропилэтиламина. Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC и методом TLC для контроля разделения. Смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f=0,40$ в 75% этилацетате в гексанах) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (18 мг, 27%). ESI-MS m/z : 644,4 $[M+H]^+$.

Пример 20



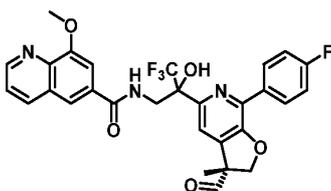
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом Н с использованием 500 мг соединения, полученного в примере 1, стадия g и 163 мг соответствующей кислоты и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f=0,35$ в 70% этилацетате в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (428 мг, 66%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z : 810,3 $[M+H]^+$.

Пример 21



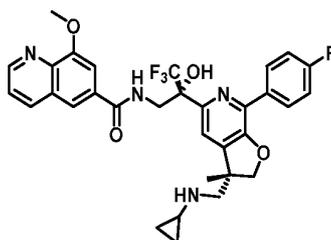
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом А с использованием 428 мг соединения, полученного в примере 20 и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f=0,33$ в 5% метаноле в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (282 мг, 79%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z : 572,2 $[M+H]^+$.

Пример 22



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом В с использованием 282 мг соединения, полученного в примере 21 и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетата в гексанах, затем 0-25% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (260 мг, 93%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z : 570,2 $[M+H]^+$.

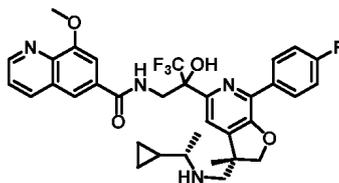
Пример 23



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом С с использованием 50 мг соединения, полученного в примере 22. Использовали по 1,50 эквив. амина и боргидрида и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC

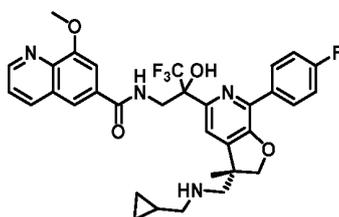
и методом TLC для контроля разделения. Смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (11,7 мг, 21%). ESI-MS m/z: 611,2 [M+H]⁺.

Пример 24



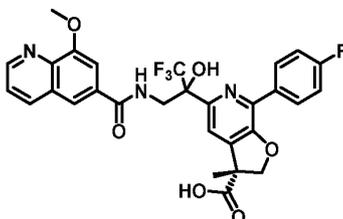
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом С с использованием 50 мг соединения, полученного в примере 22. Использовали по 1,50 эквив. (S)-1-циклопропилэтиламина и триацетоксиборгидрида натрия и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC и методом TLC для контроля разделения. Смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) и лиофилизировали с получением белого рыхлого твердого вещества (40 мг, 72%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z: 639,6 [M+H]⁺.

Пример 25



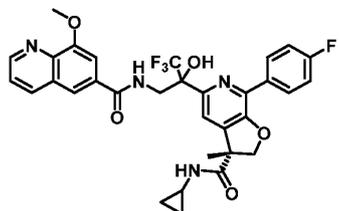
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом С с использованием 50 мг соединения, полученного в примере 22. Использовали по 1,50 эквив. циклопропилметиламина и триацетоксиборгидрида натрия и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC и методом TLC для контроля разделения. Смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин, 0,01% TFA), промывали насыщенным бикарбонатом натрия и лиофилизировали с получением белого рыхлого твердого вещества (31,4 мг, 64%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z: 625,2 [M+H]⁺.

Пример 26



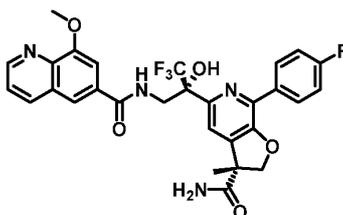
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом F с использованием 100 мг соединения, полученного в примере 22, сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи и переносили на следующую стадию в неочищенном виде. Белое твердое вещество (100 мг, 97%).

Пример 27



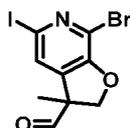
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 50 мг соединения, полученного в примере 26. Смесь диастереоизомеров анализировали методом HPLC и методом TLC для контроля разделения. Смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин, 0,01% TFA), промывали насыщенным бикарбонатом натрия и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (15 мг, 28%, смесь диастереоизомеров). ESI-MS m/z: 625,1 [M+H]⁺.

Пример 28



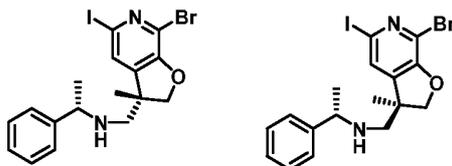
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 56 мг соединения, полученного в примере 26, хлорида аммония (20,46 мг, 0,383 ммоль, 4,0 эквив), 5,0 эквив. основания Хунига и ВОР (50,8 мг, 0,115 ммоль, 1,2 эквив.) в качестве агента сочетания. Смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f=0,31$ в 5% метаноле в дихлорметане) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (7 мг, 13%). ESI-MS m/z : 585,2 $[M+H]^+$.

Пример 29, стадия а



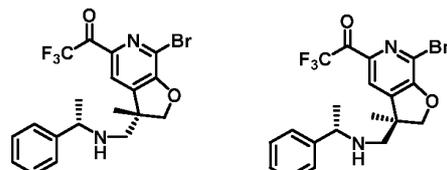
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой способа В с использованием 1,0 г соединения, полученного в примере 1, стадия b и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, $R_f=0,52$ в 50% этилацетате в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого и пенистого твердого вещества (501 мг, 50%). ESI-MS m/z : 384/385,8 $[M+H]^+$.

Пример 29, стадия b



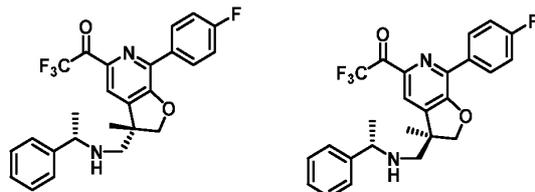
Указанные в заголовке соединения синтезировали в соответствии со способом С с использованием 501 мг соединения, полученного в примере 29, стадия а и (S)-1-фенилэтан-1-амина (176 мкл, 1,362 ммоль). Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, $R_f=0,25$ в 25% этилацетате в гексанах) с получением указанных в заголовке соединений в виде белых твердых веществ и отдельных диастереоизомеров (172 мг пик 1=P1, 184 мг P2, 55%). P1: ESI-MS m/z : 473,4/475,4 $[M+H]^+$; P2: ESI-MS m/z : 473,4/475,4 $[M+H]^+$.

Пример 29, стадия с



Указанные в заголовке соединения синтезировали в соответствии с методикой примера 1, стадия d, с использованием 2,6 эквив. реактива Гриньяра и соединений примера 29, стадия b (172 мг P1 и 184 мг P2, полученных на стадии b, соответственно). Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением указанных в заголовке соединений в виде белых твердых веществ и отдельных диастереоизомеров. (P1: 132 мг, 82%, P2: 141 мг, 82%, соответственно) P1: ESI-MS m/z : 443,0/445,0 $[M+H]^+$; P2: ESI-MS m/z : 443,2/445,4 $[M+H]^+$.

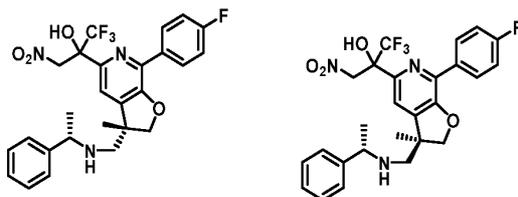
Пример 29, стадия d



Указанные в заголовке соединения синтезировали в соответствии с методикой примера 1, стадия e, с использованием соединений, полученных на стадии с (P1: 132 мг и P2: 144 мг, соответственно). Остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением липких остатков в виде отдельных диастереоизомеров. Остатки дегидратировали путем 3х азеотропной перегонки/растирания с 2 мл толуола (P1: 101 мг, 73%, P2: 141 мг, 80%, соответст-

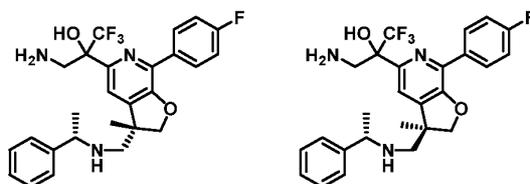
венно). P1: ESI-MS m/z: 477,4 [M+H]⁺ (аддукт воды); P2: ESI-MS m/z: 477,2 [M+H]⁺ (аддукт воды).

Пример 29, стадия e



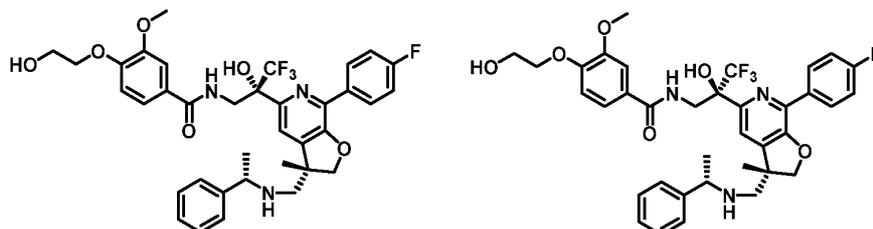
Указанные в заголовке соединения синтезировали в соответствии с методикой примера 1, стадия f, с использованием соединения, полученного на стадии d (P1: 101 мг и P2: 141 мг, соответственно). Неочищенные остатки сушили в условиях высокого вакуума с получением указанных в заголовке соединений в виде белых твердых веществ (P1: 97 мг, 84%, P2: 113 мг, 85%). Неочищенное вещество переносили далее на следующую стадию без дополнительной очистки. P1: ESI-MS m/z: 520,5 [M+H]⁺; P2: ESI-MS m/z: 520,3 [M+H]⁺.

Пример 29, стадия f



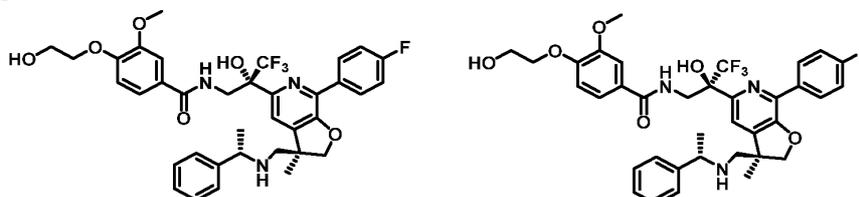
Указанные в заголовке соединения синтезировали в соответствии с методикой примера 1, стадия g, с использованием соединений, полученных на стадии e (P1: 97 мг и P2: 113 мг, соответственно). Неочищенные остатки сушили в условиях высокого вакуума с получением белых рыхлых твердых веществ (P1: 90 мг, 98%, P2: 103 мг, 94%). Неочищенное вещество переносили далее на следующую стадию. P1: ESI-MS m/z: 490,3 [M+H]⁺; P2: ESI-MS m/z: 490,4 [M+H]⁺.

Пример 30a и 30b



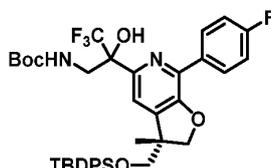
Указанные в заголовке соединения синтезировали в соответствии со способом G с использованием 90 мг P1, полученного в примере 29, стадия f и 39 мг соответствующей кислоты. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) и преп-НPLC (20-90%, 25 мин) с получением чистых образцов двух диастереоизомеров (10 мг P1-A, 11 мг P1-B, 18%) P1-A: ESI-MS m/z: 684,5 [M+H]⁺; P1-B: ESI-MS m/z: 684,4 [M+H]⁺.

Пример 31



Указанные в заголовке соединения синтезировали в соответствии со способом G с использованием 103 мг соединения P2, полученного в примере 29, стадия f и 45 мг соответствующей кислоты. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) и преп-НPLC (20-90%, 25 мин) с получением чистых образцов двух диастереоизомеров (18 мг P2-A, 14 мг P2-B, 22%) P2-A: ESI-MS m/z: 684,5 [M+H]⁺; P2-B: ESI-MS m/z: 684,4 [M+H]⁺.

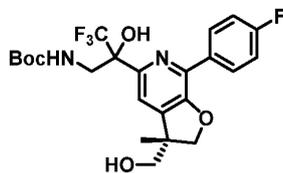
Пример 32, стадия a



В круглодонную колбу емкостью 50 мл, содержащую соединение, полученное в примере 1, стадия g

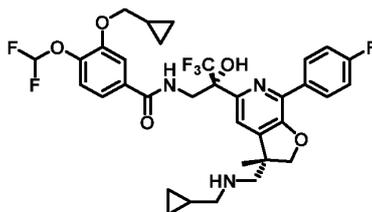
(2,164 г, 3,46 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Колбу продували азотом и добавляли DCM (17 мл, 0,2 М). Добавляли триэтиламин (0,724 мл, 5,20 ммоль), колбу охлаждали до 0°C и добавляли Вос-ангидрид (3,81 мл, 3,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и отслеживали реакцию методом LCMS (5 ч). Перемешивающий элемент удаляли и немедленно концентрировали смесь. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f=0,72$ в 20% этилацетате в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (2,30 г, 93%). ESI-MS m/z : 724,9 $[M+H]^+$.

Пример 32, стадия b



Во флакон емкостью 40 мл, содержащий соединение, полученное на стадии a (2,515 г, 3,47 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Флакон продували азотом и добавляли THF (17 мл, 0,2 М). Флакон охлаждали до 0°C и добавляли TBAF (6,94 мл, 6,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, нагревали до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (1,5 ч, а затем в течение еще 2 ч добавляли еще 3,0 эквив. TBAF). Перемешивающий элемент удаляли и немедленно концентрировали реакцию смесь. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f=0,29$ в 33% этилацетате в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (525 мг неполярный пик P1, 600 мг полярный пик P2, 67%). P1: ESI-MS m/z : 487,2 $[M+H]^+$; P2: ESI-MS m/z : 487,2 $[M+H]^+$.

Пример 33



Пример 33, стадия a



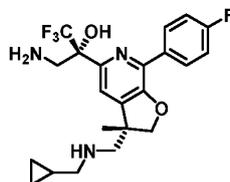
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом В с использованием 472 мг соединения (P1), полученного в примере 32, стадия b. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (387 мг, 82%, отдельный диастереоизомер). ESI-MS m/z : 485,0 $[M+H]^+$.

Пример 33, стадия b



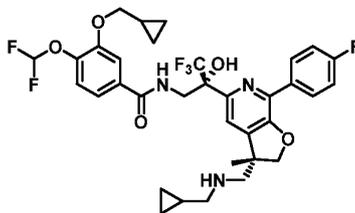
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом С с использованием 200 мг соединения, полученного на стадии a, но с 5,0 эквив. циклопропил-метиламина и 5,0 эквив. гидроксида в течение 14 часов. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (163 мг, 73%). ESI-MS m/z : 540,2 $[M+H]^+$.

Пример 33, стадия c



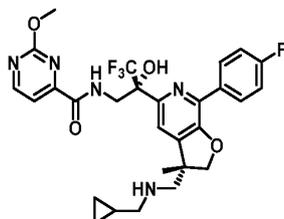
В скнтилляционный флакон емкостью 20 мл, содержащий соединение, полученное на стадии b (193 мг, 0,358 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Добавляли DCM (1,40 мл), а затем MeOH (0,35 мл). Флакон охлаждали до 0°C и добавляли HCl в диоксане (4,0 М, 894 мкл, 3,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, нагревали до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (1,5 ч). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды. Значение pH корректировали до pH 8-9 добавлением нас. бикарбоната натрия. Проводили экстрагирование этилацетатом и лиофилизировали липкий остаток с получением прозрачного липкого твердого вещества (141 мг, 90%). ESI-MS m/z: 440,2 [M+H]⁺.

Пример 33, стадия d



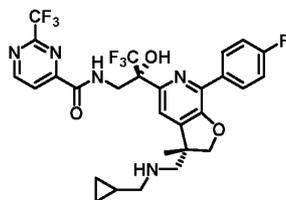
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 15 мг соединения, полученного на стадии с и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 2 ч. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (12,8 мг, 55%). ESI-MS m/z: 680,2 [M+H]⁺.

Пример 34



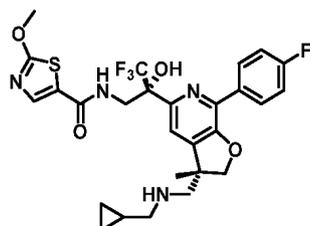
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 15 мг соединения, полученного на стадии с и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 2 ч. Неочищенный остаток очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением белого рыхлого твердого вещества (5 мг, 26%). ESI-MS m/z: 576,2 [M+H]⁺.

Пример 35



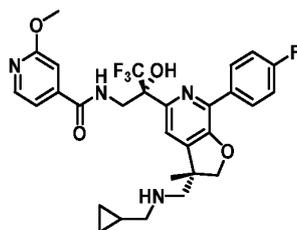
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 15 мг соединения, полученного на стадии с и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 2 ч. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) и лиофилизировали с получением белого рыхлого твердого вещества (10,2 мг, 43%). ESI-MS m/z: 614,2 [M+H]⁺.

Пример 36



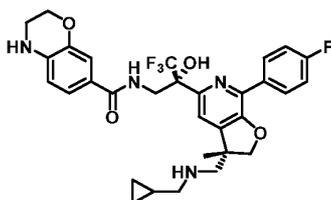
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 15 мг соединения, полученного на стадии с, 1,0 эквив. соответствующей кислоты и RuBOP (21 мг, 1,2 эквив) в качестве агента сочетания в течение 2 ч. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) и лиофилизировали с получением белого рыхлого твердого вещества (9 мг, 42%). ESI-MS m/z: 581,2 [M+H]⁺.

Пример 37



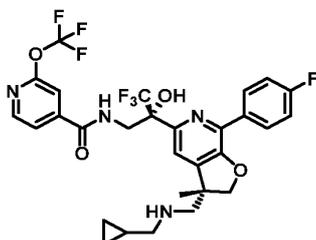
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 15 мг соединения, полученного на стадии с, 1,0 эквив. соответствующей кислоты и PyBOP (21 мг, 1,2 эквив) в качестве агента сочетания в течение 2 ч. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) и лиофилизировали с получением белого рыхлого твердого вещества (14,1 мг, 72%). ESI-MS m/z : 575,2 $[M+H]^+$.

Пример 38



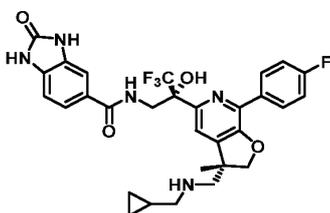
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 15 мг соединения, полученного на стадии с, 1,0 эквив. соответствующей кислоты и PyBOP (21 мг, 1,2 эквив) в качестве агента сочетания в течение 2 ч. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гексанах → 0-20% метанол в дихлорметане) и лиофилизировали с получением белого рыхлого твердого вещества (16,2 мг, 79%). ESI-MS m/z : 601,2 $[M+H]^+$.

Пример 39



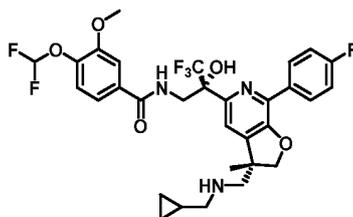
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 15 мг соединения, полученного на стадии с, 1,0 эквив. соответствующей кислоты и PyBOP (21 мг, 1,2 эквив) в качестве агента сочетания в течение 2 ч. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) и лиофилизировали с получением белого рыхлого твердого вещества (8 мг, 37%). ESI-MS m/z : 619,1 $[M+H]^+$.

Пример 40



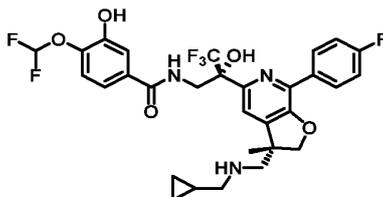
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 15 мг соединения, полученного на стадии с, 1,0 эквив. соответствующей кислоты и PyBOP (21 мг, 1,2 эквив) в качестве агента сочетания в течение 2 ч. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гексанах → 0-20% метанол в дихлорметане) и лиофилизировали с получением белого рыхлого твердого вещества (12 мг, 59%). ESI-MS m/z : 600,2 $[M+H]^+$.

Пример 41



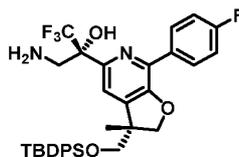
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 16 мг соединения, полученного в примере 33, стадия с, 1,0 эквив. соответствующей кислоты и RuBOP (23 мг, 1,2 эквив) в качестве агента сочетания в течение 2 ч. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) и лиофилизировали с получением белого рыхлого твердого вещества (16,6 мг, 71%). ESI-MS m/z : 640,2 $[M+H]^+$.

Пример 42

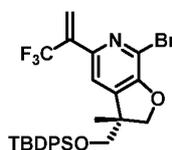


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 16 мг соединения, полученного в примере 33, стадия с, 1,0 эквив. соответствующей кислоты и RuBOP (23 мг, 1,2 эквив) в качестве агента сочетания в течение 2 ч. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) и лиофилизировали с получением белого рыхлого твердого вещества (7,6 мг, 33%). ESI-MS m/z : 626,2 $[M+H]^+$.

Пример 43



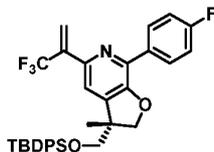
Пример 43, стадия а



Во флаконе соединение, полученное в примере 1, стадия d (1 г, 1,644 ммоль), 4,4,6-триметил-2-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборинан (438 мг, 1,972 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·DCM (81 мг, 0,099 ммоль) и K₂CO₃ (681 мг, 4,93 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (7,40 мл) и воде (0,822 мл). Реакционную смесь продували N₂ и герметизировали. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Водный слой промывали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, после чего сушили над MgSO₄ и концентрировали в условиях вакуума.

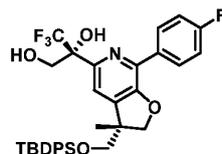
Остаток очищали на колонке с силикагелем (0-20% гексаны/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (816 мг, 86%) в виде прозрачной вязкой жидкости. ESI-MS: 576/578 m/z $[M+H]^+$.

Пример 43, стадия b



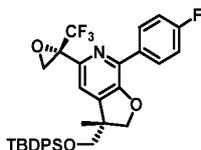
Во флаконе продукт, полученный в примере 43, стадия а (686 мг, 1,190 ммоль), (4-фторфенил)бороновую кислоту (200 мг, 1,428 ммоль), PdCl₂(dppf) (43,5 мг, 0,059 ммоль) и K₂CO₃ (370 мг, 2,68 ммоль) растворяли в диоксане (4,76 мл) и воде (1,190 мл). Реакционную смесь продували N₂ и герметизировали. Флакон нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакцию отслеживали методом LCMS. Флакон охлаждали до к.т. и добавляли воду. Водный слой промывали EtOAc, объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, после чего сушили над MgSO₄ и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на колонке с силикагелем, 0-20% гексаны/этилацетат, с получением указанного в заголовке соединения (584 мг, 83%) в виде прозрачной вязкой жидкости. ESI-MS: 592,2 m/z $[M+H]^+$.

Пример 43, стадия с



Во флаконе соединение, полученное на стадии b (400 мг, 0,676 ммоль), растворяли в трет-БуОН (3,38 мл), а затем воде (3,38 мл) (заставляет олефин начинать преобразование). Раствор охлаждали до 0°C. Добавляли метансульфонамид (64,3 мг, 0,676 ммоль), а затем AD-mix-β (1053 мг, 1,352 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением нас. водн. тиосульфата натрия. Водный слой промывали EtOAc, объединенный органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (0-30% гексаны/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, 78%). ESI-MS: 626,34 m/z [M+H]⁺.

Пример 43, стадия d



Во флаконе соединение, полученное на стадии с (270 мг, 0,431 ммоль), растворяли в THF (4,31 мл). Флакон охлаждали до 0°C и добавляли гидрид натрия (43,1 мг, 1,079 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться по меньшей мере в течение 1 ч при 0°C, после чего добавляли тозилхлорид (99 мг, 0,518 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться 1 ч, а затем нагревали до комнатной температуры. Для гашения добавляли воду и промывали водный слой EtOAc. Объединенный органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остатки очищали на колонке с силикагелем (0-40% гексаны/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (216 мг, 82%). ESI-MS: 608,38 m/z [M+H]⁺.

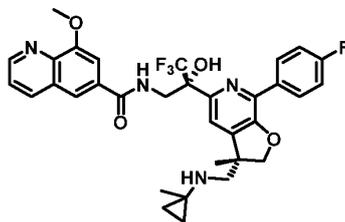
Пример 43, стадия e



Во флаконе соединение, полученное на стадии d (216 мг, 0,355 ммоль), растворяли в DMF (7,11 мл). Добавляли гидроксид аммония (138 мкл, 3,55 ммоль), реакционную смесь герметизировали и оставляли перемешиваться в течение ночи. Добавляли воду и промывали водный слой DCM. Объединенный органический слой промывали H₂O и сушили над MgSO₄, после чего концентрировали с получением пенящегося твердого вещества. Неочищенную реакционную смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS: 625,61 m/z [M+H]⁺.

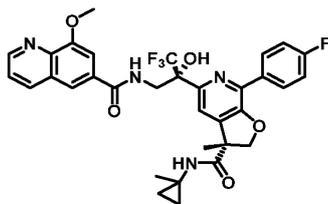
Соединение примера 43 представляет собой ключевое хиральное промежуточное соединение в синтезе соединений формулы (I), (Ia) или (Ib).

Пример 44



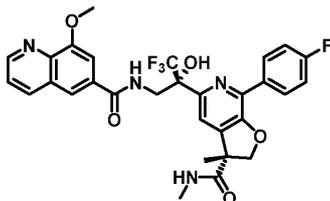
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом С с использованием 20 мг соединения, полученного в примере 22 (в виде отдельного диастереоизомера). Использовали 3,0 эквив. амина гидрохлорида, 3,0 эквив. боргидрида, 4,0 эквив. ТЕА и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-НPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (6,0 мг, 27%). ESI-MS m/z: 625,2 [M+H]⁺.

Пример 45



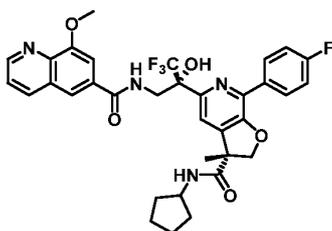
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 26 (в виде отдельного диастереоизомера), 4,0 эквив. амина гидрохлорида и 5,0 эквив. DIPEA. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (9,1 мг, 33%). ESI-MS m/z: 629,2 [M+H]⁺.

Пример 46



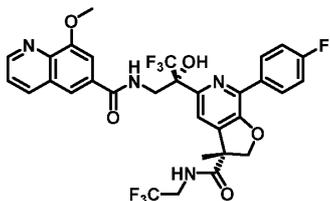
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 26 (в виде отдельного диастереоизомера), 12,0 эквив. амина и 5,0 эквив. DIPEA в течение 48 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (16,1 мг, 63%). ESI-MS m/z: 599,2 [M+H]⁺.

Пример 47



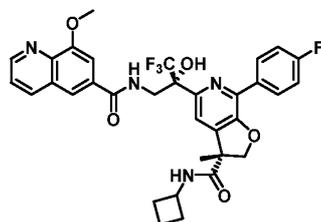
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 26 (в виде отдельного диастереоизомера), 14,0 эквив. амина и 4,0 эквив. DIPEA. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (4,5 мг, 16%). ESI-MS m/z: 653,3 [M+H]⁺.

Пример 48



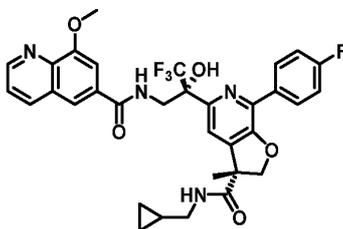
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 26 (в виде отдельного диастереоизомера), 8,0 эквив. амина, 4,0 эквив. DIPEA и спустя 2 ч дополнительно добавляли 4,0 эквив. HATU. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (5,3 мг, 19%). ESI-MS m/z: 667,1 [M+H]⁺.

Пример 49



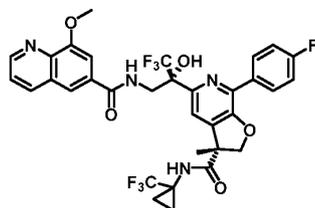
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 26 (в виде отдельного диастереоизомера), 10,0 эквив. амина, 4,0 эквив. DIPEA в течение 14 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (6,0 мг, 22%). ESI-MS m/z: 629,2 [M+H]⁺.

Пример 50



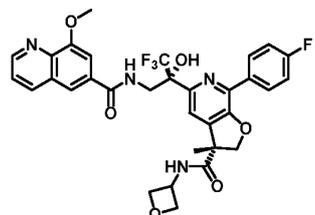
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 26 (в виде отдельного диастереоизомера), 4,0 эквив. амина, 4,0 эквив. DIPEA в течение 14 ч, а затем 10 эквив. амин/DIPEA и 4,0 эквив. HATU в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (6,0 мг, 22%). ESI-MS m/z: 639,2 [M+H]⁺.

Пример 51



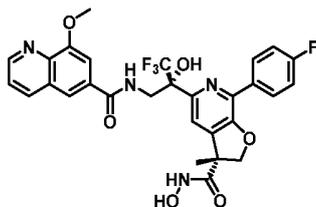
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 26 (в виде отдельного диастереоизомера), 5,0 эквив. амина гидрохлорида, 6,0 эквив. DIPEA в течение 3 ч, затем 5 эквив. амин/DIPEA и 4,0 эквив. HATU в течение 2 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (8,4 мг, 28%). ESI-MS m/z: 693,2 [M+H]⁺.

Пример 52



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 26 (в виде отдельного диастереоизомера), 4,0 эквив. амина, 4,0 эквив. DIPEA в течение 4 ч, а затем 10 эквив. амин/DIPEA и 4,0 эквив. HATU в течение 18 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (11,5 мг, 42%). ESI-MS m/z: 641,2 [M+H]⁺.

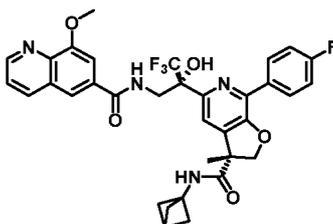
Пример 53



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 26 (в виде отдельного диастереоизомера), 4,0 эквив. амина гидрохлорида, 5,0 эквив. DIPEA в течение 4 ч, а затем 10 эквив. амин/DIPEA и 4,0 эквив. HATU в течение 18 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества

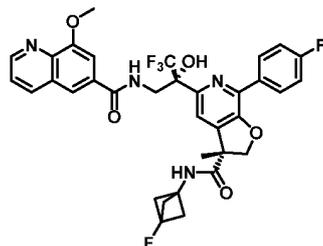
(12,0 мг, 39%). ESI-MS m/z: 601,0 [M+H]⁺.

Пример 54



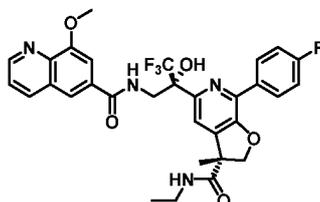
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 26 (в виде отдельного диастереоизомера), 4,0 эквив. амина гидрохлорида, 5,0 эквив. DIPEA в течение 14 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (8,6 мг, 31%). ESI-MS m/z: 651,2 [M+H]⁺.

Пример 55



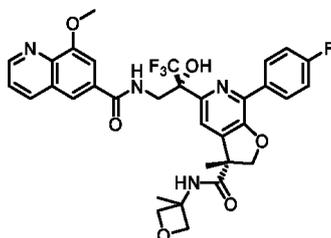
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 26 (в виде отдельного диастереоизомера), 4,0 эквив. амина гидрохлорида, 5,0 эквив. DIPEA в течение 14 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (12,0 мг, 42%). ESI-MS m/z: 669,2 [M+H]⁺.

Пример 56



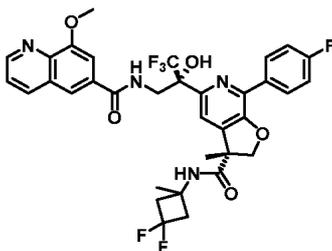
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 26 (в виде отдельного диастереоизомера), 10,0 эквив. амина, 5,0 эквив. DIPEA в течение 14 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (0-10% метанол в дихлорметане) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (15,0 мг, 57%). ESI-MS m/z: 613,0 [M+H]⁺.

Пример 57



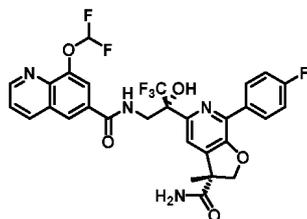
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 26 (в виде отдельного диастереоизомера), 4,0 эквив. амина гидрохлорида, 5,0 эквив. DIPEA в течение 14 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (8,0 мг, 29%). ESI-MS m/z: 655,0 [M+H]⁺.

Пример 58

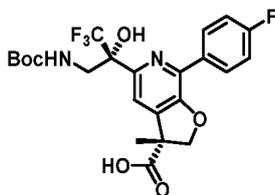


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 26 (в виде отдельного диастереоизомера), 4,0 эквив. амина гидрохлорида, 5,0 эквив. DIPEA в течение 14 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (10,9 мг, 37%). ESI-MS m/z: 689,0 [M+H]⁺.

Пример 59



Пример 59, стадия a



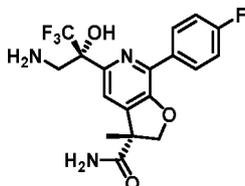
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом F с использованием 380 мг альдегида (в виде отдельного диастереоизомера). Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (354 мг, 90%, ESI-MS m/z: 444,9 [M+H]⁺).

Пример 59, стадия b



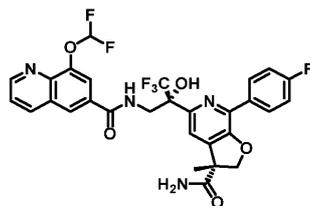
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 354 мг кислоты, полученной на стадии a. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (266 мг, 57%), ESI-MS m/z: 443,9 [M+H]⁺.

Пример 59, стадия c



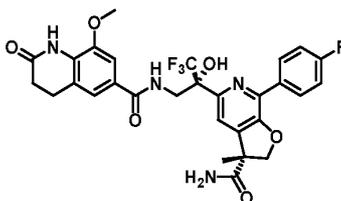
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой удаления защитной группы, описанной в примере 33, стадия c, с использованием 120 мг амида, полученного на стадии b. Неочищенный остаток растирали со смесью дихлорметан/гексаны с получением светло-желтого твердого вещества (95 мг, 99%), ESI-MS m/z: 400,0 [M+H]⁺.

Пример 59, стадия d



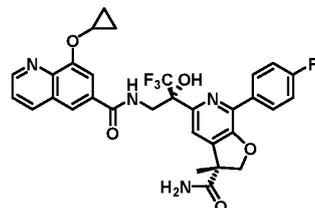
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 20 мг соединения, полученного в примере 59, стадия с (1,0 эквив) и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (6,7 мг, 24%). ESI-MS m/z : 621,1 $[M+H]^+$.

Пример 60



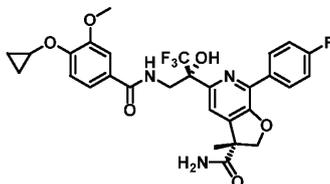
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 20 мг соединения, полученного в примере 59, стадия с (1,0 эквив) и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (19,6 мг, 72%). ESI-MS m/z : 603,1 $[M+H]^+$.

Пример 61



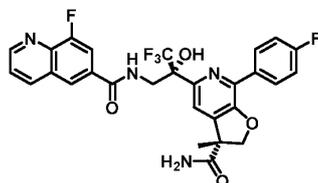
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 20 мг соединения, полученного в примере 59, стадия с (1,0 эквив) и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-20% метанол в дихлорметане) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (20,9 мг, 76%). ESI-MS m/z : 611,1 $[M+H]^+$.

Пример 62



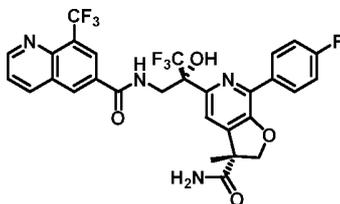
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 23 мг соединения, полученного в примере 59, стадия с (1,0 эквив) и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (16,0 мг, 52%). ESI-MS m/z : 590,0 $[M+H]^+$.

Пример 63



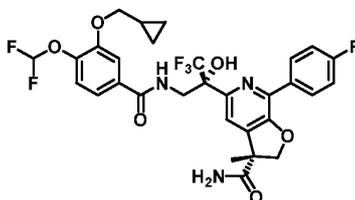
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 20 мг соединения, полученного в примере 59, стадия с (1,0 эквив) и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (10,5 мг, 41%). ESI-MS m/z: 572,9 [M+H]⁺.

Пример 64



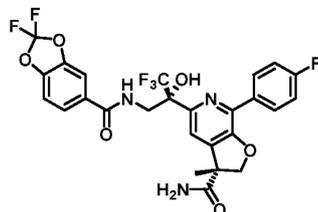
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 20 мг соединения, полученного в примере 59, стадия с (1,0 эквив) и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-НPLC (20-90% MeCN/H₂O, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (6,3 мг, 22%). ESI-MS m/z: 622,9 [M+H]⁺.

Пример 65



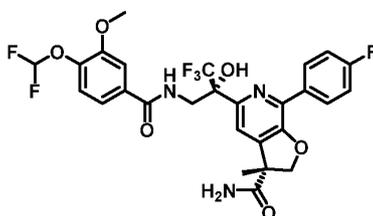
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 20 мг соединения, полученного в примере 59, стадия с (1,0 эквив) и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-НPLC (20-90% MeCN/H₂O, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (10,9 мг, 38%). ESI-MS m/z: 640,0 [M+H]⁺.

Пример 66



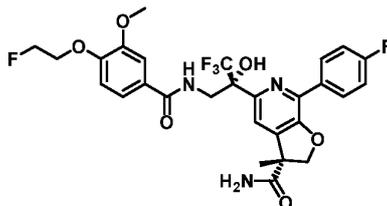
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 20 мг соединения, полученного в примере 59, стадия с (1,0 эквив) и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-НPLC (20-90% MeCN/H₂O, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (9,3 мг, 35%). ESI-MS m/z: 583,9 [M+H]⁺.

Пример 67



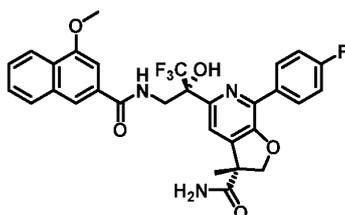
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 20 мг соединения, полученного в примере 59, стадия с (1,0 эквив) и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-НPLC (20-90% MeCN/H₂O, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (11,3 мг, 34%). ESI-MS m/z: 600,0 [M+H]⁺.

Пример 68



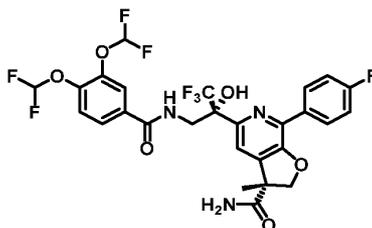
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 59, стадия с (1,0 эквив) и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-НPLC (20-90% MeCN/H₂O, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (10,4 мг, 31%). ESI-MS m/z: 596,0 [M+H]⁺.

Пример 69



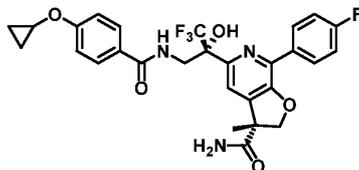
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 59, стадия с (1,0 эквив) и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-НPLC (20-90% MeCN/H₂O, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (10,0 мг, 31%). ESI-MS m/z: 584,1 [M+H]⁺.

Пример 70



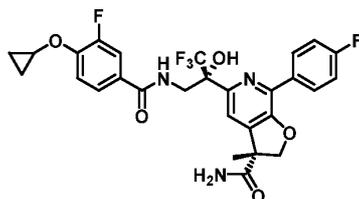
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 20 мг соединения, полученного в примере 59, стадия с (1,0 эквив) и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (10,5 мг, 31%). ESI-MS m/z: 636,2 [M+H]⁺.

Пример 71



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 20 мг соединения, полученного в примере 59, стадия с (1,0 эквив) и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (10,1 мг, 37%). ESI-MS m/z: 560,3 [M+H]⁺.

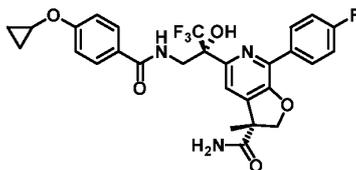
Пример 72



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 20 мг соединения, полученного в примере 59, стадия с (1,0 эквив) и 1,0 эквив. соответствующей кислоты

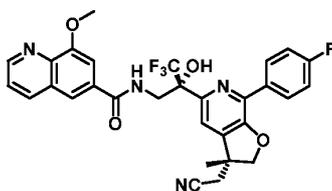
в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (9,8 мг, 29%). ESI-MS m/z : 578,3 $[M+H]^+$.

Пример 73

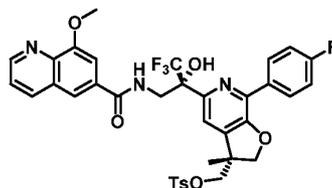


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 20 мг соединения, полученного в примере 59, стадия с (1,0 эквив) и 1,0 эквив. соответствующей кислоты в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (8,6 мг, 25%). ESI-MS m/z : 615,2 $[M+H]^+$.

Пример 74

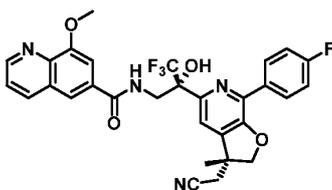


Пример 74, стадия а



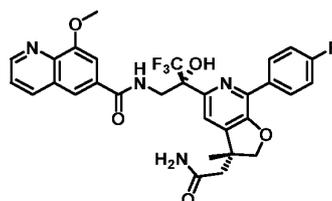
В круглодонную колбу загружали пример 21 (в виде отдельного диастереоизомера) (200 мг, 0,35 ммоль) в DMF (4 мл), а затем медленно добавляли 4-метилбензолсульфонил-хлорид (70,0 мг, 0,37 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (42,8 мг, 0,35 ммоль) и триэтиламин (0,15 мл, 1,05 ммоль). После перемешивания полученной смеси при комнатной температуре в течение 20 ч ее разбавляли DCM (50 мл). Смесь промывали солевым раствором, сушили и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-3% метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, 34%). ESI-MS m/z : 726,1 $[M+H]^+$.

Пример 74, стадия b



Раствор соединения, полученного в примере 74, стадия а (80 мг, 0,11 ммоль) и цианида натрия (10,80 мг, 0,22 ммоль) в DMSO (2 мл) нагревали в герметизированном сосуде при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (150 мл), промывали солевым раствором (50 мл × 3), сушили и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-2% метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 37,5%). ESI-MS m/z : 581,0 $[M+H]^+$.

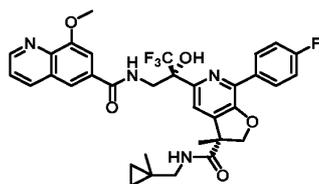
Пример 75



Раствор соединения, полученного в примере 74, стадия b (20 мг, 0,034 ммоль) и катализатора Гаф-фара-Паркинса (гидридо(диметилфосфиновая кислота-кР)[бис-водород(диметилфосфинито-кР)]платина (II)) (2,95 мг, 6,89 мкмоль) в EtOH/H₂O (4:1, 1,75 мл) нагревали в герметизированном сосуде при 85°C в течение 2 ч. После выпаривания растворителей остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-4% метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке

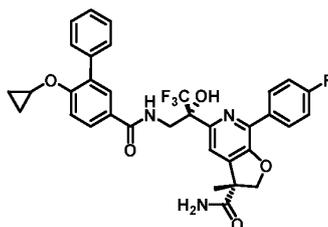
соединения (11 мг, 53,3%). ESI-MS m/z: 599,0 [M+H]⁺.

Пример 76



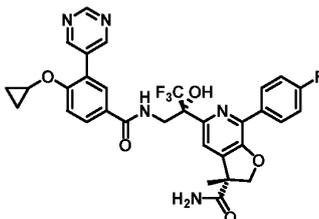
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом G с использованием 25 мг соединения, полученного в примере 26 (в виде отдельного диастереоизомера), 8,0 эквив. амина гидрохлорида, 8,0 эквив. DIPEA в течение 4 ч, а затем 10 эквив. амина гидрохлорид/DIPEA и 4,0 эквив. HATU в течение 2 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом преп-HPLC (20-90%, 25 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого рыхлого твердого вещества (6,2 мг, 22%). ESI-MS m/z: 653,2 [M+H]⁺.

Пример 77



Соединение примера 77 получали с использованием методики, аналогичной использованной для получения примера 59, из соответствующей кислоты на стадии d. ESI-MS m/z: 636,2 [M+H]⁺.

Пример 78



Соединение примера 78 получали с использованием методики, аналогичной использованной для получения примера 59 из соответствующей кислоты на стадии d. ESI-MS m/z: 638,2 [M+H]⁺.

Следующие примеры, представленные в табл. 1, получали способом, аналогичным описанному в примере 59, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

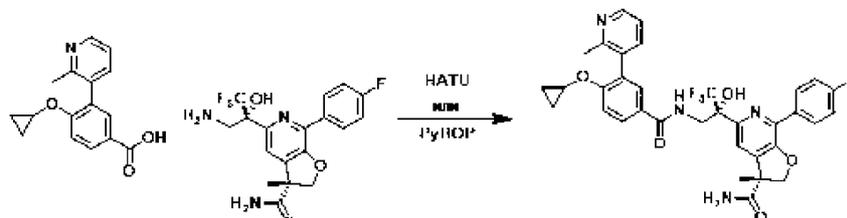
Таблица 1

Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
79		645,10	80		629,10
81		667,10	82		661,15
83		618,15	84		636,10
85		679,05	86		619,05
87		603,10	88		624,05

Раствор соединения, полученного на стадии а (250 мг, 0,98 ммоль), 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 ч при 90°C в атмосфере N₂. Полученный раствор очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeOH/0,1% FA в H₂O) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (180 мг, 68%). ESI-MS m/z: 270,15 [M+H]⁺.

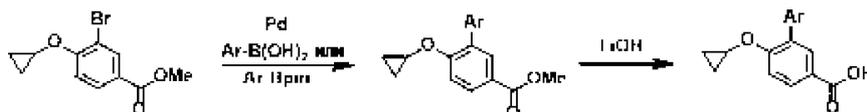
Пример 97, стадия с (способ J).

Способ J

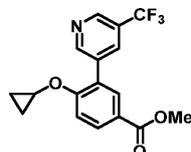


Во флакон емкостью 2 драхмы, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли амин (30 мг, 0,075 ммоль), кислоту (19,18 мг, 0,075 ммоль) и растворяли вещество в DMF (0,2 M). Добавляли основание Хунига (0,053 мл, 0,30 ммоль) и охлаждали флакон до 0°C. Добавляли HATU (43 мг, 0,113 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, нагревали до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (1 ч). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды. Водную фазу экстрагировали EtOAc и DCM/MeOH с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали. Полученное вещество очищали методом преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (23,6 мг, 48%). ESI-MS m/z: 651,25 [M+H]⁺.

Способ K

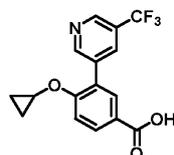


Пример 98, стадия а (способ K)



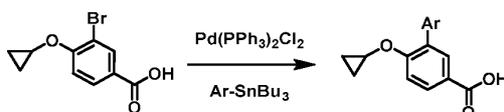
Соединение нижеследующего примера получали способом, аналогичным описанному в способе I, стадия а, с использованием 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)пиридина и метил-3-бром-4-циклопропокси-бензоата. Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ESI-MS m/z: 338,10 [M+H]⁺.

Пример 98, стадия b (способ K)

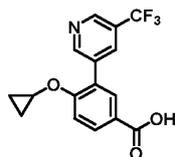


Раствор соединения, полученного на стадии а (неочищенное вещество), LiOH (300 мг, 12,52 ммоль) и H₂O (1 мл) в MeOH (3 мл) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Полученный раствор очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeOH/0,1% FA в H₂O) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (228 мг). ESI-MS m/z: 256,10 [M+H]⁺.

Способ L

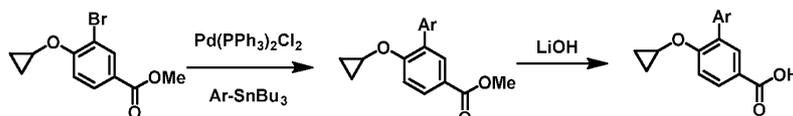


Пример 99 (способ L)

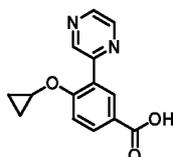


Раствор соединения-бромиды, полученного в примере 97, стадия а (250 мг, 0,98 ммоль), 2-(трибутилстаннил)пиридина (537 мг, 1,46 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (68 мг, 0,09 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали в течение 2 часов при 90°C в атмосфере N_2 . Полученный раствор очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeOH/0,1% FA в H_2O) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (90,6 мг, 37%). ESI-MS m/z : 256,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ М



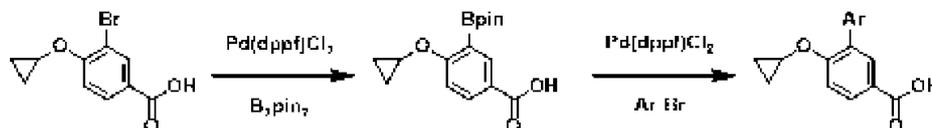
Пример 100, стадии а и b (способ М)



Раствор метил-3-бром-4-циклопропоксибензоата (300 мг, 1,11 ммоль), 2-(трибутилстаннил)пиридина (615 мг, 1,66 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (68 мг, 0,09 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали в течение 2 часов при 90°C в атмосфере N_2 . Полученный раствор очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гексанах) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 271,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

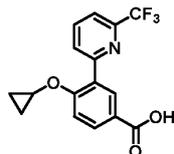
Сложный метиловый эфир гидролизовали способом, аналогичным описанному в способе К и очищали неочищенный раствор методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeOH/0,1% FA в H_2O) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (100 мг, 35%) ESI-MS m/z : 257,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ N



ИСПОЛЬЗОВАНЫ НЕМОДИФИЦИРОВАННЫЕ

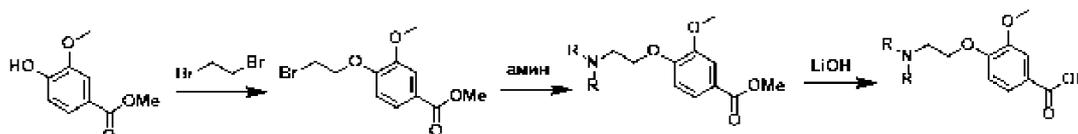
Пример 101, стадии а и b (способ N)



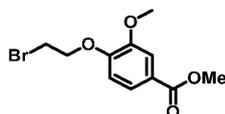
Раствор 3-бром-4-циклопропоксибензойной кислоты (1 г, 3,9 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2 г, 7,78 ммоль), KOAc (1,2 г, 11,67 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2(\text{DCM})$ (635 мг, 0,78 ммоль) в диоксане (6 мл) перемешивали в течение 2 часов при 90°C . ESI-MS m/z : 223,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Раствор соединения, полученного на стадии а (2 мл), 2-бром-6-(трифторметил)-пиридина (611 мг, 2,70 ммоль), Cs_2CO_3 (1,3 г, 4,05 ммоль), H_2O (0,1 мл) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (221 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали в течение 2 часов при 90°C в атмосфере N_2 . Полученный раствор очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeOH/0,1% FA в H_2O) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (130 мг). ESI-MS m/z : 256,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ O

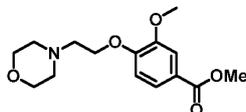


Пример 102, стадия а (способ O)



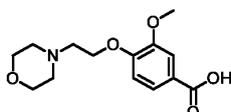
Раствор метил-4-гидрокси-3-метоксибензоата (3 г, 16,47 ммоль), K_2CO_3 (6,8 г, 49,57 ммоль), 1,2-дибромэтана (15,5 г, 82,34 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали в течение 2 ч при 45°C. Полученный раствор гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили, концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeCN/H₂O) с получением целевого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (3 г, 61%).

Пример 102, стадия b (способ O)



Раствор соединения, полученного на стадии a (1 г, 3,64 ммоль), морфолина (0,6 г, 6,88 ммоль) и K_2CO_3 (1 г, 6,95 ммоль) в DMF перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили, концентрировали и очищали неочищенный продукт методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeCN/H₂O) с получением целевого продукта (1 г, 93%). ESI-MS m/z: 296,05 [M+H]⁺.

Пример 102, стадия c (способ O)



Раствор соединения, полученного на стадии b (1 г, 3,55 ммоль) и LiOH (0,8 г, 33,76 ммоль) в MeOH:H₂O (2:1, 60 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Значение pH полученного раствора корректировали до pH=6 добавлением HCl (водн.) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили, концентрировали и очищали неочищенный продукт методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeCN/H₂O, 1% FA) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (1 г, 99%). ESI-MS m/z: 282,05 [M+H]⁺.

Следующие примеры, представленные в табл. 2, получали способом, аналогичным описанному в способе J, с использованием промежуточных соединений-кислот и очищали соединения методом преп-НPLC. Соответствующие кислоты-предшественники синтезировали ранее описанными способами (способ I, способы K-O).

Таблица 2

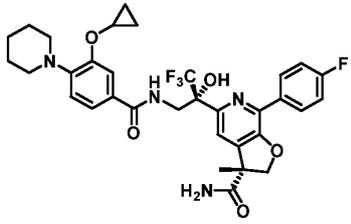
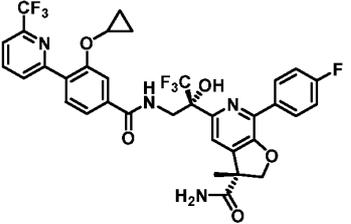
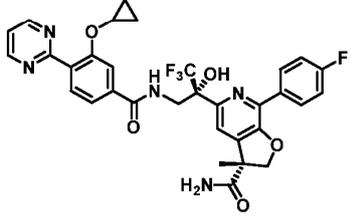
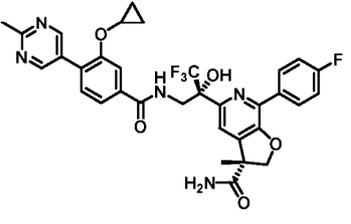
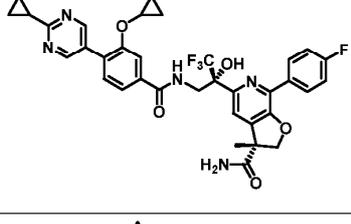
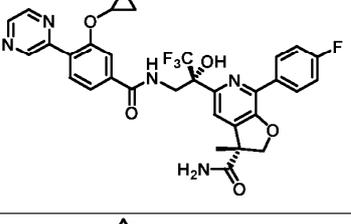
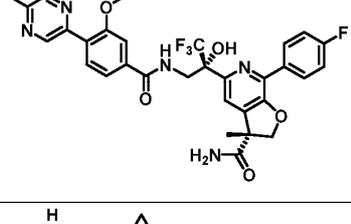
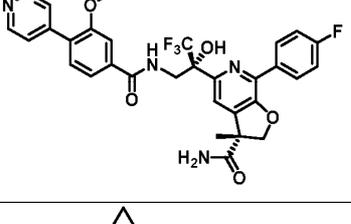
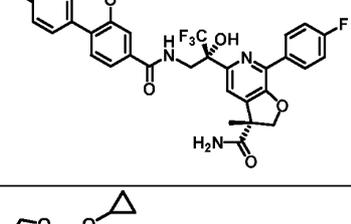
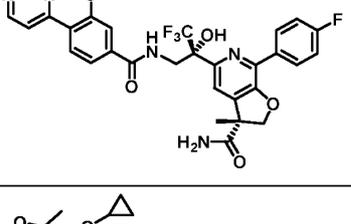
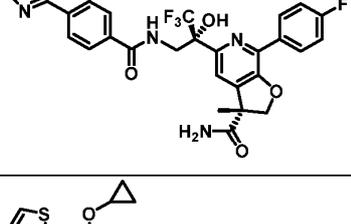
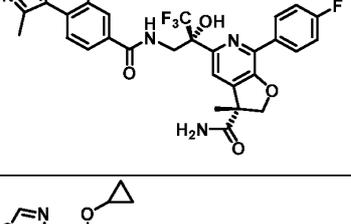
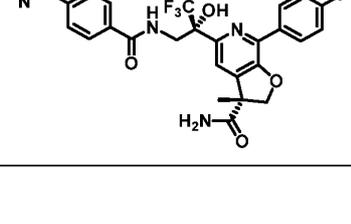
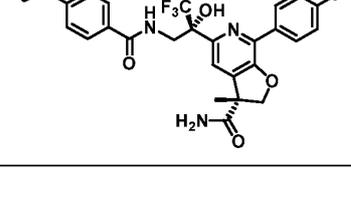
Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
103		651,25	104		705,20
105		705,20	106		637,20
107		651,20	108		705,20
109		651,20	110		705,20

111		706,20	112		678,20
113		705,35	114		638,40
115		652,40	116		638,40
117		651,37	118		705,35
119		637,40	120		651,45
121		655,15	122		642,20

123		600,20	124		627,35
125		643,35	126		657,35
127		638,40	128		643,35
129		643,35	130		673,35
131		666,15	132		653,10
133		645,40	134		643,45

135		638,40	136		615,10
137		652,40	138		705,21
139		705,21	140		615,15
141		637,45	142		651,15
143		705,15	144		651,40
145		705,15	146		651,40

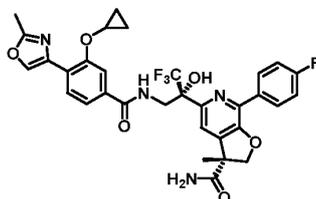
147		705,40	148		651,15
149		705,10	150		637,15
151		651,40	152		705,10
153		651,40	154		705,10
155		637,10	156		705,40
157		651,40	158		651,40
159		615,25	160		645,15

161		643,20	162		705,20
163		638,20	164		652,25
165		678,25	166		638,25
167		652,15	168		638,20
169		653,40	170		638,35
171		627,35	172		655,40
173		643,20	174		643,10

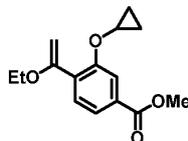
175		643,10	176		657,10
177		673,10	178		642,15
179		641,10	180		641,19
181		641,19	182		615,10
183		615,18	184		601,16
185		615,18	186		615,18
187		601,05	188		663,20
189		661,20	190		676,20

191		691,20	192		689,25
193		704,20	194		627,10
195		601,10			

Пример 196

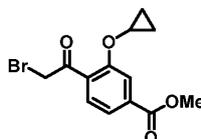


Пример 196, стадия а



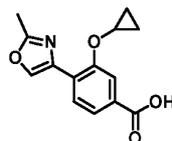
Во флакон емкостью 40 мл при комнатной температуре добавляли метил-4-бром-3-циклопропоксибензоат (1 г, 3,69 ммоль), трибутил(1-этоксипропил)станнан (1,6 г, 4,426 ммоль), Pd(dppf)Cl₂(DCM) (0,6 г, 0,74 ммоль) и DMF (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 110°C в атмосфере азота и отслеживали реакцию методом LCMS. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали водный слой DCM. Полученную смесь концентрировали и очищали методом автоматизированной колонной хроматографии (0-25% EtOAc/гексаны) с получением целевого соединения (450 мг, 47%). ESI-MS m/z: 263,12 [M+H]⁺.

Пример 196, стадия b



В круглодонную колбу емкостью 100 мл при комнатной температуре добавляли соединение, полученное на стадии а (450 мг, 1,91 ммоль), NBS (373 мг, 2,1 ммоль), THF (10 мл) и H₂O (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота и отслеживали реакцию методом LCMS. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии (силикагель C18; 10-70% MeCN/H₂O, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 91%). ESI-MS m/z: 313,10 [M+H]⁺.

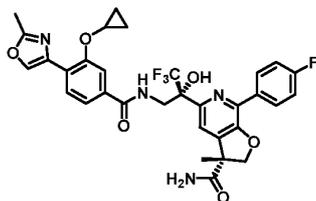
Пример 196, стадии с и d



Во флакон емкостью 20 мл при комнатной температуре добавляли соединение, полученное на стадии b (250 мг, 0,8 ммоль), ацетамид (236 мг, 4 ммоль) и AcOH (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (силикагель C18; 10-70% MeCN/H₂O, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 20%). ESI-MS m/z: 274,10 [M+H]⁺.

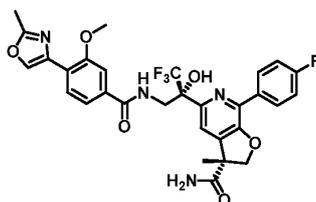
Сложный метиловый эфир гидролизовали способом, аналогичным описанному в способе О и очищали вещество методом обращенно-фазовой хроматографии (силикагель С18; 10-70% MeCN/H₂O, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 99%). ESI-MS m/z: 260,08 [M+H]⁺.

Пример 196, стадия е



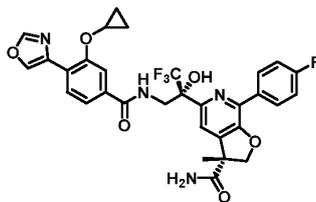
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в способе J, с использованием амина (30 мг, 0,075 ммоль) и очищали вещество методом преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 23%). ESI-MS m/z: 641,10 [M+H]⁺.

Пример 197

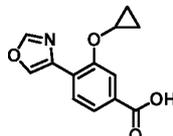


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному выше в примере 196 с использованием амина (30 мг, 0,075 ммоль) и очищали вещество методом преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (30,6 мг, 65%). ESI-MS m/z: 615,18 [M+H]⁺.

Пример 198

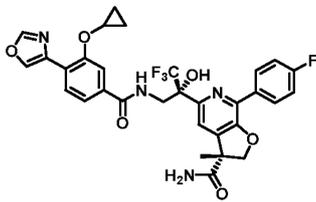


Пример 198, стадии а и b



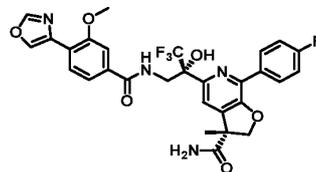
Раствор бромида, полученного в примере 196, стадия b (187 мг, 0,60 ммоль), HCONH₂ (158 мг, 3,5 ммоль) и муравьиной кислоты (5 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (силикагель С18; 10-70%MeCN/H₂O, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 33%). ESI-MS m/z: 260,08 [M+H]⁺.

Пример 198, стадия с



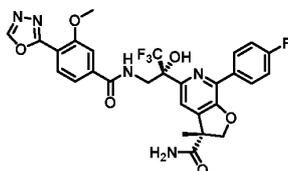
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в способе J, с использованием амина (30 мг, 0,075 ммоль) и очищали вещество методом преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (36,7 мг, 74%). ESI-MS m/z: 627,25 [M+H]⁺.

Пример 199

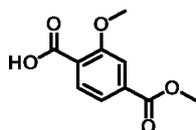


Указанное в заголовке соединение получали в последовательности, аналогичной описанной выше в примере 198, с использованием амина (30 мг, 0,075 ммоль) и очищали вещество методом преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (27,2 мг, 60%). ESI-MS m/z: 601,16 [M+H]⁺.

Пример 200

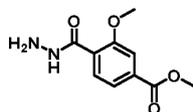


Пример 200, стадия а



Раствор метил-4-бром-3-метоксибензоата (4 г, 16,32 ммоль), Pd(OAc)₂ (733 мг, 3,26 ммоль) и dppf (1,3 г, 3,26 ммоль) в DMF:H₂O:TEA (4:4:1, 20 мл) перемешивали в течение 6 ч при 100°C в атмосфере CO. Полученный раствор экстрагировали EtOAc, органический слой сушили и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeCN/H₂O) с получением целевого продукта (1,8 г, 52%). ESI-MS m/z: 211,10 [M+H]⁺.

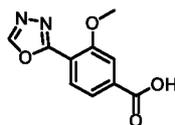
Пример 200, стадии b и c



Раствор соединения, полученного на стадии а (1,7 г, 8,08 ммоль), HATU (4,6 г, 12,12 ммоль), DIPEA (2 г, 16,17 ммоль) и Вос-гидразина (1,4 г, 12,12 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением воды, экстрагировали EtOAc, объединенные органические фазы сушили и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeCN/H₂O) с получением целевого продукта (2,1 г, 80%). ESI-MS m/z 269,10 [M+H-56]⁺.

Раствор соединения, полученного на стадии b (2 г, 6,17 ммоль), в HCl в 1,4-диоксане (30 мл) перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeCN/H₂O) с получением целевого продукта (1 г, 73%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 225,05 [M+H]⁺.

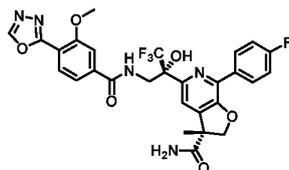
Пример 200, стадии d и e



Раствор соединения, полученного на стадии с (250 мг, 1,11 ммоль) и CH(OEt)₃ (355 мг, 3,34 ммоль) в ксилоле (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Реакционную смесь гасили добавлением воды, экстрагировали EtOAc, объединенные органические фазы сушили и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeCN/H₂O) с получением целевого продукта (130 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 235,10 [M+H]⁺.

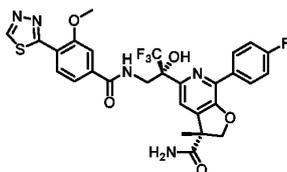
Гидролиз сложного метилового эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе O и очищали полученный раствор методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeOH/0,1% FA в H₂O) с получением целевого продукта (56 мг, 46%). ESI-MS m/z: 221,00 [M+H]⁺.

Пример 200, стадия f

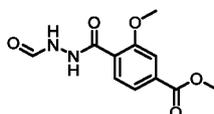


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в способе J, с использованием амина (30 мг, 0,075 ммоль) и очищали вещество методом преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (36,5 мг, 74%). ESI-MS m/z: 602,05 [M+H]⁺.

Пример 201

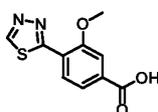


Пример 201, стадия а



Раствор соединения примера 200, стадия b (выше) (300 мг, 1,34 ммоль) и муравьиной кислоты (924 мг, 20,07 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали в течение 4 ч при 120°C. Реакционную смесь гасили добавлением воды, экстрагировали EtOAc, объединенные органические фазы сушили и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (100 мг, 30%). ESI-MS m/z: 253,10 [M+H]⁺.

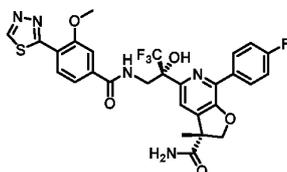
Пример 201, стадии b и c



Раствор соединения, полученного на стадии a (80 мг, 0,32 ммоль) и реагента Лавессона (385 мг, 0,95 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали в течение 30 мин при 90°C. Реакционную смесь гасили добавлением воды, экстрагировали EtOAc, объединенные органические фазы сушили и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (60 мг, 76%). ESI-MS m/z: 251,10 [M+H]⁺.

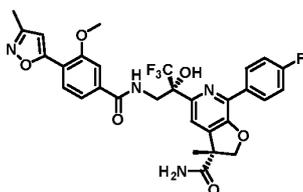
Гидролиз сложного метилового эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе O и очищали полученный раствор методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeOH/0,1% FA в H₂O) с получением целевого продукта (60 мг, 99%). ESI-MS m/z: 236,95 [M+H]⁺.

Пример 201, стадия d

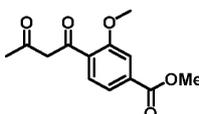


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в способе J, с использованием амина (30 мг, 0,075 ммоль) и очищали вещество методом преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (24,9 мг, 53%). ESI-MS m/z: 618,05 [M+H]⁺.

Пример 202

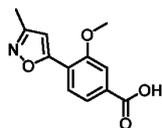


Пример 202, стадия а



К ацетону (691 мг, 11,89 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C добавляли LDA. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при -78°C. Раствор 2-метокси-4-(метоксикарбонил)бензойной кислоты (500 мг, 2,38 ммоль) и (1-хлор-2-метилпроп-1-ен-1-ил)диметиламина (1,6 г, 12,03 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума. Добавляли реакционную смесь с LDA и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением воды, экстрагировали EtOAc, объединенные органические фазы сушили и концентрировали. Полученный раствор очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeCN/H₂O) с получением целевого продукта (80 мг, 13%). ESI-MS m/z 251,15 [M+H]⁺.

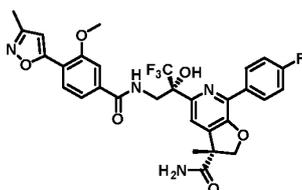
Пример 202, стадии b и c



Раствор соединения, полученного на стадии а (70 мг, 0,28 ммоль) и $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ (97 мг, 1,40 ммоль) в $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 30 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80°C . Реакционную смесь гасили добавлением воды, экстрагировали EtOAc , объединенные органические фазы сушили и концентрировали. Полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc :гексаны) с получением целевого продукта (60 мг, 76%). ESI-MS m/z 248,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

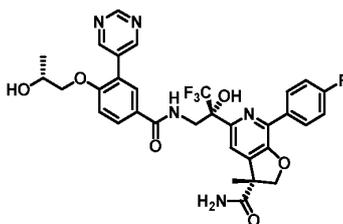
Гидролиз сложного метилового эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе О и очищали полученный раствор методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 ($\text{MeOH}/0,1\% \text{FA}$ в H_2O) с получением целевого продукта (60 мг) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 234,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 202, стадия d

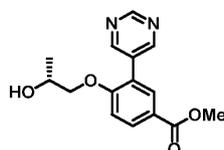


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в способе J, с использованием амина (30 мг, 0,075 ммоль) и очищали вещество методом преп-НPLC (20-90% MeCN /вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (30,8 мг, 67%). ESI-MS m/z : 615,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 203

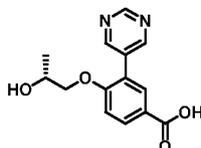


Пример 203, стадия а



Во флаконе метил-(R)-3-бром-4-(2-гидроксипропокси)бензоат (100 мг, 0,346 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (25,3 мг, 0,035 ммоль), K_2CO_3 (120 мг, 0,865 ммоль) и пиримидин-5-илбороновую кислоту (64,3 мг, 0,519 ммоль) растворяли в диоксане (1,383 мл) и воде (0,346 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и добавляли воду. Водный слой промывали EtOAc и сушили объединенный органический слой над MgSO_4 . Неочищенную реакционную смесь очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc /гексаны с получением указанного в заголовке соединения (54 мг, 54%). ESI-MS m/z : 289,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

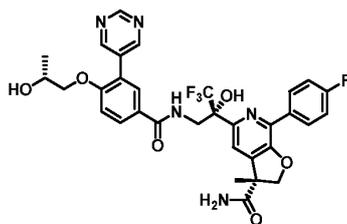
Пример 203, стадия b



Во флаконе метил-(R)-4-(2-гидроксипропокси)-3-(пиримидин-5-ил)бензоат (54 мг, 0,187 ммоль) и гидроксид лития (22,43 мг, 0,937 ммоль) растворяли в THF (0,3 мл), MeOH (0,3 мл) и воде (0,3 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи.

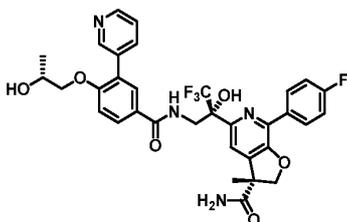
Добавляли воду и добавляли 1 М водн. HCl до pH 2-3. Белый осадок фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением (R)-4-(2-гидроксипропокси)-3-(пиримидин-5-ил)-бензойной кислоты (38 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 275,02 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 203, стадия с



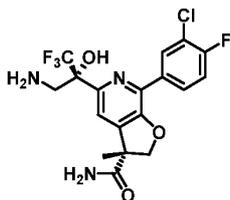
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в способе J, с использованием амина (30 мг, 0,075 ммоль) и очищали вещество методом преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 66%). ESI-MS m/z : 656,24 $[M+H]^+$.

Пример 204

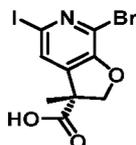


Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом с использованием описанных выше соединения примера 203 и способа J с использованием амина (30 мг, 0,075 ммоль) и очищали вещество методом преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 мг, 3%). ESI-MS m/z : 655,18 $[M+H]^+$.

Пример 205

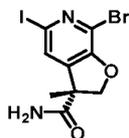


Пример 205, стадия а



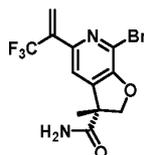
В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение примера 1, стадия b (3,80 г, 10,27 ммоль), ацетон (100 мл), раствор охлаждали до 0°C, а затем по каплям добавляли реагент Джонса (1,9~2,2 М, 10 мл) (с отслеживанием внутренней температуры). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (3 ч). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили добавлением t PrOH и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали, объединенные органические фазы сушили и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (3,95 г, 99%). ESI-MS m/z : 383,80 $[M+H]^+$.

Пример 205, стадия b



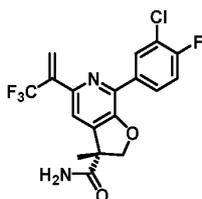
В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение, полученное на стадии а (3,95 г, 10,28 ммоль), NH_4Cl (1,10 г, 20,57 ммоль) и растворяли твердые вещества в DMF (20 мл). Добавляли основание Хунига (5,27 мл, 30,84 ммоль), реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли NATU (7,82 г, 20,56 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (1 ч). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали, объединенные органические фазы сушили и концентрировали. Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 76%). ESI-MS m/z : 382,95 $[M+H]^+$.

Пример 205, стадия c



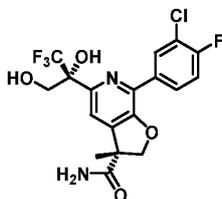
В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение, полученное на стадии b (3,00 г, 7,83 ммоль), 3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-илбороновую кислоту (2,19 г, 15,65 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,15 г, 1,56 ммоль) и растворяли вещество в диоксане (40 мл) и H₂O (5 мл). Затем добавляли K₂CO₃ (3,25 г, 23,50 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 1 ч при 90°C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду, экстрагировали EtOAc и концентрировали объединенные органические фазы в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением целевого продукта в виде коричневого масла (2,3 г, 83%). ESI-MS m/z: 350,90 [M+H]⁺.

Пример 205, стадия d



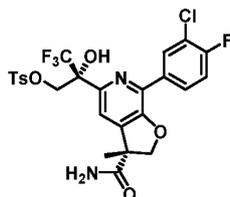
К перемешанному раствору соединения, полученного на стадия с (5,00 г, 14,24 ммоль) и 3-хлор-4-фторфенилбороновой кислоты (3,72 г, 21,33 ммоль) в THF (80 мл) добавляли Na₂CO₃ (3,32 г, 31,33 ммоль), H₂O (20 мл) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,00 г, 1,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 70°C в атмосфере азота. Реакцию отслеживали методами TLC и LCMS. Полученную смесь экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-75% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (5,8 г, 99%). ESI-MS m/z: 401,05 [M+H]⁺.

Пример 205, стадия e



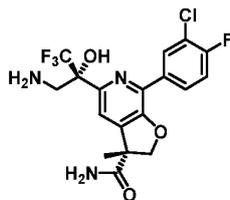
В круглодонную колбу емкостью 500 мл, оснащенную перемешивающим элементом, добавляли AD-mix-P (33,82 г, 43,41 ммоль) и метансульфонамид (1,38 г, 14,47 ммоль). Твердые вещества растворяли в tBuOH (60 мл) и H₂O (100 мл), колбу охлаждали до 0°C и медленно добавляли соединение, полученное на стадии d (5,80 г, 14,47 ммоль), в виде раствора в tBuOH (40 мл). Реакционную смесь оставляли естественным образом нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением сульфита натрия (0,25 г на 1 г AD-mix-β), разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5,48 г, 87%). ESI-MS m/z: 435. [M+H]⁺.

Пример 205, стадия f



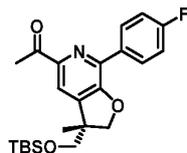
В круглодонную колбу емкостью 250 мл при комнатной температуре добавляли соединение, полученное на стадии e (4,70 г, 10,81 ммоль) и DCM (80 мл). Раствор охлаждали до 0°C, а затем последовательно добавляли DMAP (264 мг, 2,16 ммоль), TEA (3,28 г, 32,43 ммоль) и TsCl (2,47 г, 12,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Смесь подкисляли до pH 4 добавлением 2 M HCl и экстрагировали водный слой DCM. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого твердого вещества (6,2 г, 97%). ESI-MS m/z: 589,15 [M+H]⁺.

Пример 205, стадия g

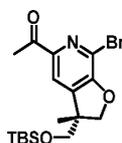


В круглодонную колбу емкостью 100 мл при комнатной температуре добавляли NH_3 в MeOH (35 мл) и медленно добавляли соединение, полученное на стадии g (6,20 г, 10,52 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре и отслеживали реакцию методом LCMS (5 ч). Смесь растворяли в EtOAc, промывали нас. бикарбонатом натрия (3×), соевым раствором, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,93 г, 64%). ESI-MS m/z: 434,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

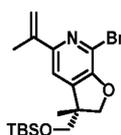
Пример 206



Пример 206, стадия a

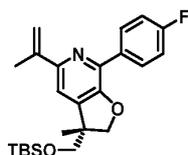


В круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую (R)-7-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-йод-3-метил-2,3-дигидрофуоро[2,3-с]пиридин (4,32 г, 8,94 ммоль), добавляли перемешивающий элемент, N-метокси-N-метилацетамид (1,43 мл, 13,4 ммоль) и THF (45 мл). Колбу продували азотом, охлаждали до -40°C и добавляли этилтрифторацетат (2,317 мл, 19,40 ммоль). Затем медленно добавляли изопропилмагнийхлорид (5,16 мл, 10,3 ммоль), реакцию отслеживали методом LCMS (перемешивали в течение 3 ч при температуре от -40 до -20°C). Реакционную смесь гасили добавлением 5 мл MeOH и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой и EtOAc, фазы разделяли, водный слой промывали EtOAc, объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали методом автоматизированной хроматографии на силикагеле (0-5% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного липкого остатка (3,00 г, 84%). ESI-MS m/z: 400,1/402,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пример 206, стадия b



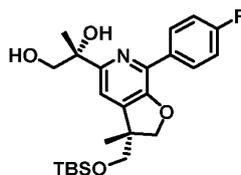
В круглодонную колбу емкостью 250 мл, содержащую метилтрифенилфосфония бромид (5,34 г, 15,0 ммоль), добавляли THF (42 мл), смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли трет-бутоксид калия (1,60 г, 14,2 ммоль) в виде раствора в THF (14 мл). Желтую суспензию перемешивали в течение 30 мин при 0°C , а затем добавляли соединение, полученное на стадии a (4,327 г, 8,94 ммоль), в виде раствора в THF (33 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS до завершения реакции (6,5 ч). Затем, реакционную смесь гасили добавлением 5 мл MeOH и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой и EtOAc, фазы разделяли, водный слой промывали EtOAc, объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали методом автоматизированной хроматографии на силикагеле (0-5% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного липкого остатка (2,88 г, 94%). ESI-MS m/z: 398,2/400,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 206, стадия c



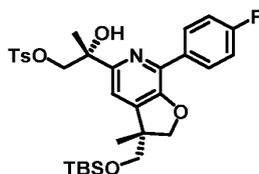
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой примера 205, стадия d, с использованием 1,2 эквив. (4-фторфенил)бороновой кислоты и соединения, полученного на стадии b (2,13 г, 5,36 ммоль). Остаток очищали методом автоматизированной хроматографии на силикагеле (0-5% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. (2,19 г, 99%). ESI-MS m/z: 414,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 206, стадия d



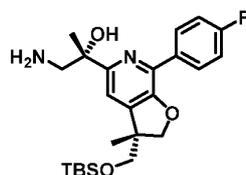
Суспензию AD-mix-β (8,26 г, 10,6 ммоль) и метансульфонамида (0,504 г, 5,30 ммоль) в воде (26,5 мл) и tBuOH (2 мл) охлаждали до 0°C, а затем добавляли соединение, полученное на стадии c (2,19 г, 5,30 ммоль), в виде раствора в tBuOH (24,5 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 16 ч, а затем гасили добавлением сульфита натрия (2,00 г, 15,9 ммоль), разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и промывали водный слой EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали методом автоматизированной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,19 г, 89%) в виде липкого бесцветного масла. ESI-MS m/z: 448,7 [M+H]⁺.

Пример 206, стадия e



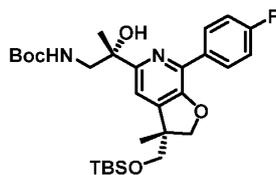
К раствору соединения, полученного на стадии d (2,30 г, 5,13 ммоль), добавляли триэтиламин (2,1 мл, 15 ммоль) и DMAP (627 мг, 5,13 ммоль), смесь охлаждали на бане со льдом, а затем медленно добавляли TsCl (1,1 экв.) в виде твердого вещества. Реакцию отслеживали методом LCMS до завершения реакции (2 ч), а затем реакционную смесь концентрировали и очищали методом автоматизированной хроматографии на силикагеле (0-15% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (2,97 г, 97%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 602,6 [M+H]⁺.

Пример 206, стадия f



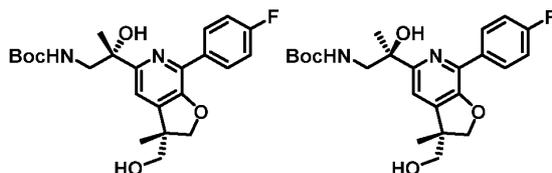
В колбу емкостью 250 мл, оснащенную перемешивающим элементом, добавляли аммиак в MeOH (116 мл, 7 М, 812 ммоль) и добавляли соединение, полученное на стадии e (4,16 г, 6,92 ммоль), в виде раствора в MeOH (10 мл). Реакцию отслеживали методом LCMS до завершения реакции (62 ч), а затем концентрировали, помещали в условия вакуума на 1 ч и немедленно использовали на следующей стадии. ESI-MS m/z: 447,6 [M+H]⁺

Пример 206, стадия g



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной в примере 32, стадия a, с использованием соединения, полученного на стадии f (3,09 г, 6,92 ммоль) и 1,1 эквив. Вос-ангидрида. Реакционную смесь очищали методом автоматизированной хроматографии на силикагеле (0-15% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (3,39 г, 90% после двух стадий) в виде желтого масла. ESI-MS m/z: 547,7 [M+H]⁺.

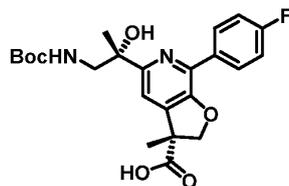
Пример 206, стадия h



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом А с использованием соединения, полученного на стадии g (3,39 г, 6,20 ммоль) и 2,0 эквив. TBAF. После выделения продукта реакции в воде смесь очищали методом автоматизированной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанных в заголовке соединений в виде белых твердых веществ в виде

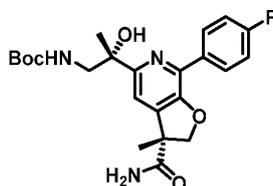
отдельных диастереоизомеров (2,19 г, 82% пика 1=P1, 192 мг, 7% пика 2=P2). Продукт 2 является результатом неидеальной селективности на стадии d, но не обнаруживался и не разделялся до настоящей стадии. ESI-MS m/z: 433,5 [M+H]⁺=P1, ESI-MS m/z: 433,5 [M+H]⁺=P2.

Пример 206, стадия i



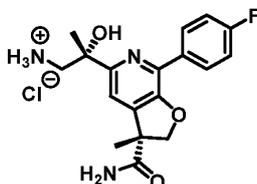
К суспензии соединения P1, полученного на стадии h (220 мг, 0,508 ммоль), в водном гидроксиде натрия (1,2 мл, 5 мас.%, 1,5 ммоль) по каплям добавляли перманганат калия (281 мг 0,778 ммоль) в виде раствора в воде (5,6 мл). Реакцию отслеживали методом LCMS до завершения реакции (42 ч), а затем охлаждали до 0°C и гасили добавлением по каплям сульфита натрия (640 мг, 5,08 ммоль) в виде раствора в воде (6,4 мл). Затем смесь подкисляли до pH 1-3 добавлением 1 М HCl. Твердые вещества собирали на фритте и обильно промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (137 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 447,3 [M+H]⁺.

Пример 206, стадия j



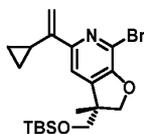
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с примером 205, стадия b, с использованием 137 мг соединения, полученного на стадии i и 10 эквив. NH₄Cl. Соединение очищали методом автоматизированной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (86 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 446,4 [M+H]⁺.

Пример 206, стадия k



Суспензию соединения, полученного на стадии j (259 мг, 0,580 ммоль), в DCM (7,3 мл) охлаждали до 0°C и добавляли HCl в воде (1,5 мл, 4н, 5,8 ммоль). Реакцию отслеживали методами TLC и LCMS до завершения реакции (2 ч), после чего добавляли диэтиловый эфир (20 мл), смесь перемешивали в течение 1 ч и выпадал осадок в виде белых твердых веществ. Твердые вещества собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (184 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 346,3 [M+H]⁺.

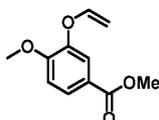
Пример 207



Данное промежуточное соединение использовали для синтеза целого ряда аналогов последовательностью, аналогичной описанной в примерах 205 и 206.

Данный пример получали в последовательности, аналогичной описанной в примере 206, вместо использования N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксамид. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (10% EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта в виде желто-зеленого масла. ESI-MS m/z: 424,10 [M+H]⁺.

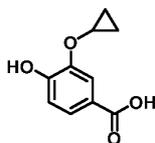
Пример 208, стадия a



Раствор метил-3-гидрокси-4-метоксибензоата (20 г, 0,11 моль), vinylацетата (19 г, 0,22 моль), [Ir(cod)Cl]₂ (62,4 мг, 0,11 моль) и NaHCO₃ (18,44 г, 0,22 моль) в толуоле (500 мл) перемешивали в течение 3 ч при 110°C в атмосфере N₂. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали оста-

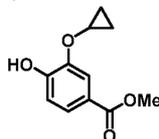
ток методом колоночной хроматографии на силикагеле (20% EtOAc в гексанах, 30 мин) с получением целевого соединения в виде желтого масла (10,4 г, 45%). ESI-MS m/z: 209,10 [M+H]⁺.

Пример 208, стадии b и c



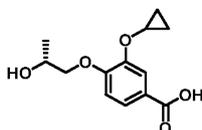
К перемешанному раствору соединения, полученного на стадии a (10,4 г, 47,84 ммоль), в DCE (200 мл) при 0°C в атмосфере азота порциями добавляли CH₂I₂ (25,65 г, 95,69 ммоль) и Et₂Zn (1M, 96 мл, 96 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили добавлением воды/DCM, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeCN/H₂O) с получением целевого соединения в виде желтого твердого вещества (7,8 г, 70%). ESI-MS m/z: 223,10 [M+H]⁺.

К перемешанному раствору соединения, полученного на стадии b (7,8 г, 35,13 ммоль), в DCM (100 мл) при 0°C в атмосфере азота порциями добавляли VBr₃ (22 г, 88 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C и гасили реакционную смесь добавлением NaHCO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагировали DCM, объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeCN/H₂O) с получением целевого соединения в виде желтого твердого вещества (4,6 г, 67%). ESI-MS m/z: 195,05 [M+H]⁺. Пример 208, стадия d



Раствор соединения, полученного на стадии c (4,6 г, 23,59 ммоль), в MeOH (40 мл) и H₂O (3 мл) перемешивали в течение 3 ч при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (20% EtOAc в гексанах, 30 мин) с получением целевого соединения в виде желтого масла (4,7 г, 95,91%). ESI-MS m/z: 209,10 [M+H]⁺.

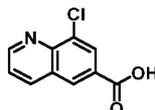
Пример 208, стадии e и f



К перемешанному раствору метил-3-циклопропоксид-4-гидроксибензоата (4,0 г, 20 ммоль) и (+)-пропиленоксида (3,43 г, 60 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли K₂CO₃ (5,4 г, 40 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 16 ч при 80°C. Реакционную смесь гасили добавлением воды при 0°C и экстрагировали полученную смесь EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-75% EtOAc в гексанах) с получением продукта (3 г, 58%). ESI-MS m/z: 262,10 [M+H]⁺.

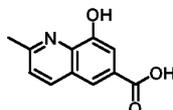
Сложный метиловый эфир гидролизовали способом, аналогичным описанному в способе O и очищали вещество методом обращенно-фазовой преп-HPLC (MeCN/H₂O) с получением целевого соединения в виде желтого твердого вещества (1,95 г, 68%). ESI-MS m/z: 253,10 [M+H]⁺.

Пример 209



Раствор 8-хлорхинолин-6-карбоновой кислоты (5 г, 29,14 ммоль) и акролеина (3,27 г, 58,28 ммоль) в AcOH:HCl (2:3, 20 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100°C в атмосфере N₂. Полученный раствор концентрировали и очищали неочищенное вещество методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeCN/H₂O) с получением целевого продукта (1,088 г, 18%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 208,20 [M+H]⁺.

Пример 210

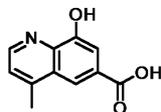


Раствор 4-амино-3-гидроксибензойной кислоты (600 мг, 3,91 ммоль) и кротонового альдегида (824

мг, 11,75 ммоль) в AcOH:HCl (2:3, 10 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100°C в атмосфере N₂. Полученный раствор концентрировали и очищали неочищенное вещество методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (MeCN/H₂O) с получением целевого продукта (600 мг, 75%). ESI-MS m/z: 203,95 [M+H]⁺.

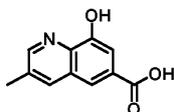
Пример 211

Способ Р



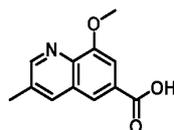
К суспензии 4-амино-3-гидроксibenзойной кислоты (4,6348 г, 30,3 ммоль) в концентрированном водном растворе хлористоводородной кислоты (50,4 мл) добавляли бут-3-ен-2-он (4,88 мл, 60,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и собирали твердые вещества путем фильтрования с получением целевого продукта, 8-гидрокси-4-метилхинолин-6-карбоновой кислоты (5,62 г, 91%), в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 203,9 [M+H]⁺.

Пример 212



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом Р с использованием 493 мг 4-амино-3-гидроксibenзойной кислоты и 533 мкл метакролеина. Твердые вещества собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (195 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 203,9 [M+H]⁺.

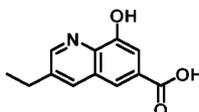
Пример 213



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом Р с использованием 5,00 г 4-амино-3-метоксибензойной кислоты и 5,0 мл метакролеина.

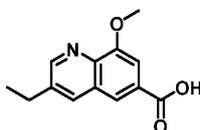
Водный слой промывали EtOAc (4 × 20 мл), в водном слое затем осаждали твердые вещества, которые собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (1,23 г, 19%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 218,0 [M+H]⁺.

Пример 214



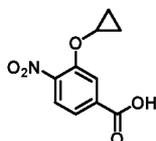
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом Р с использованием 2,00 г 4-амино-3-гидроксibenзойной кислоты и 1,82 г 2-метиленбутанала. Водный слой промывали EtOAc (4×5 мл), в водном слое затем осаждали твердые вещества, которые собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 3%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 218,1 [M+H]⁺.

Пример 215



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом Р с использованием 2,98г 4-амино-3-метоксибензойной кислоты и 3,00 г 2-метиленбутанала. Водный слой промывали EtOAc (4×5 мл), в водном слое затем осаждали твердые вещества, которые собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (811 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 232,1 [M+H]⁺.

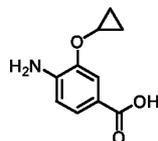
Пример 216, стадия а



К раствору метил-3-фтор-4-нитробензоата (5,66 г, 28,4 ммоль) в DMF (56 мл) добавляли Cs₂CO₃

(13,89 г, 42,6 ммоль) и циклопропанол (2,7 мл, 42,6 ммоль). Смесь нагревали до 75°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×5 мл), затем насыщенным водным NaCl (5 мл) и сушили над Na₂SO₄. Неочищенное вещество переносили непосредственно на следующую стадию. ESI-MS m/z: 237,7 [M+H]⁺.

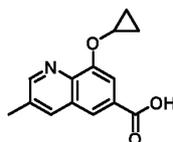
Пример 216, стадии b и c



К раствору соединения, полученного на стадии a (6,74 г, 28,4 ммоль), в EtOH (151 мл) и воде (37,9 мл) добавляли железо (7,93 г, 142 ммоль) и хлорид аммония (15,19 г, 284 ммоль). Смесь нагревали до 75°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через Celite. Значение pH фильтрата корректировали до pH 9-11 добавлением NaHCO₃, а затем разбавляли EtOAc. Фазы разделяли, водный слой промывали EtOAc (4 × 50 мл), объединенные органические фазы промывали насыщенным водным NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄ фильтровали, концентрировали и очищали методом автоматизированной хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (4,25 г, выход 72,2% после двух стадий). ESI-MS m/z: 208,0 [M+H]⁺.

К раствору соединения, полученного на стадии b (6,74 г, 28,4 ммоль), в THF (15 мл) добавляли три-метилсиланолат калия (3,96 г, 28,6 ммоль). Смесь гасили добавлением MeOH, затем концентрировали и использовали непосредственно на следующей стадии. ESI-MS m/z: 193,9 [M+H]⁺.

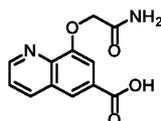
Пример 216, стадия d



Данный пример получали способом P с использованием соединения, полученного на стадии c и метакролеина. После завершения реакции водный слой промывали EtOAc (3 × 15 мл), затем водный слой концентрировали досуха, полученные твердые вещества промывали MeOH (3 мл) и собирали с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (160 мг, 14% после двух стадий). ESI-MS m/z: 244,0 [M+H]⁺.

Пример 217, стадии a и b

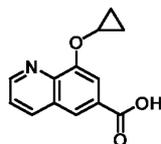
Способ R



В круглодонную колбу емкостью 50 мл, оснащенную перемешивающим элементом, добавляли метил-8-гидроксихинолин-6-карбоксилат (500 мг, 2,461 ммоль), 2-бромацетамид (509 мг, 3,69 ммоль) и карбонат калия (850 мг, 6,15 ммоль). Твердые вещества растворяли в DMF (0,5 M), реакционную смесь перемешивали при 40°C и отслеживали реакцию методом LCMS (3 ч). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды. В осадок выпадало твердое вещество (хинолиновые продукты характеризуются проблемами с растворимостью). Добавляли DCM и гексаны для дальнейшего растворения. Энергично перемешивали. Фильтровали и много раз промывали DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (620 мг, 97%). ESI-MS m/z: 244,0 [M+H]⁺.

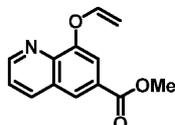
Во флакон емкостью 20 мл, содержащий соединение, полученное на стадии a (400 мг, 1,537 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Соединение растворяли в THF, MeOH и воде (1:2:1, 0,33 M). Затем добавляли гидрат гидроксида лития (129 мг, 3,07 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и отслеживали реакцию методом LCMS (30 мин, ацетамид может гидролизироваться в избытке LiOH). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, подкисляли добавлением 2 M HCl и корректировали приблизительно до pH 4-5. Органические фазы и водную фазу концентрировали (продукт водорастворим). Помещали в условия высокого вакуума. Твердое вещество суспендировали в минимальном объеме MeOH (в осадок выпадало белое твердое вещество) и фильтровали для удаления солей LiCl. Твердое вещество промывали минимальным объемом MeOH, сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого/розового твердого вещества (240 мг, 63%). ESI-MS m/z: 246,994 [M+H]⁺.

Пример 218



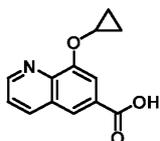
Способ 1:

Пример 218, способ 1, стадия а



Виниловый эфир синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 208, стадия а, с использованием метил-8-гидроксихинолин-6-карбоксилата (5 г, 24,6 ммоль). Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,97 г, 35%). ESI-MS m/z: 230,10 [M+H]⁺.

Пример 218, способ 1, стадии b и c

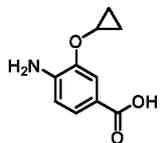


Циклопропанирование проводили в соответствии с примером 208, стадия b, с использованием соединения, полученного на стадии а. Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,67 г, 80%). ESI-MS m/z: 243,08 [M+H]⁺.

Сложный метиловый эфир гидролизовали способом, аналогичным описанному в способе O и очищали вещество методом обращенно-фазовой преп-HPLC (MeCN/H₂O) с получением целевого соединения в виде белого твердого вещества (1,50 г, 95%). ESI-MS m/z: 230,05 [M+H]⁺.

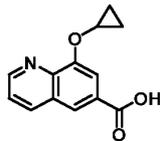
Способ 2.

Пример 218, способ 2, стадии а, b, c



Предшественника продукта циклизации синтезировали способом, аналогичным описанному выше в примере 216, стадии а, b и c. ESI-MS m/z: 194,0 [M+H]⁺.

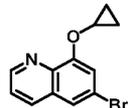
Пример 218, способ 2, стадия d



Соединение нижеследующего примера получали в соответствии со способом P с использованием акролеина (1,5 экв.) и соединения, полученного на стадии с, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (5,2 г, 74%). ESI-MS m/z: 208,0 [M+H]⁺.

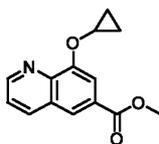
Способ 3.

Пример 218, способ 3, стадия а



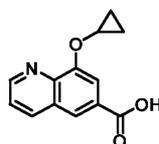
В сосуд емкостью 250 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 6-бромхинолин-8-ол (10 г, 44,64 ммоль). Твердое вещество растворяли в NMP (100 мл), а затем добавляли бромциклопропан (10,8 г, 89,28 ммоль), Cs₂CO₃ (43,52 г, 133,92 ммоль) и KI (29,64 г, 178,56 ммоль). Герметизированный сосуд перемешивали в течение 16 ч при 180°C. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта в виде желтого масла (4,5 г, 38%). ESI-MS m/z: 263,90 [M+H]⁺.

Пример 218, способ 3, стадия b



К перемешанному раствору соединения, полученного на стадии а (4,50 г, 17,03 ммоль), в MeOH (50 мл) добавляли TEA (5,17 г, 51,11 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,25 г, 1,70 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 100°C в атмосфере CO (10 атм). Реакцию отслеживали методом LCMS. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, 70%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 244,05 [M+H]⁺.

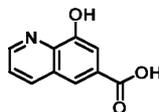
Пример 218, способ 3, стадия с



Сложный метиловый эфир гидролизовали способом, аналогичным описанному в способе O и очищали вещество методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии (MeCN/H₂O) с получением целевого соединения в виде белого твердого вещества (1,30 г, 48%). ESI-MS m/z: 230,15 [M+H]⁺.

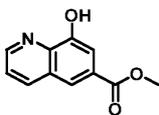
Способ 4

Пример 218, способ 4, стадия а



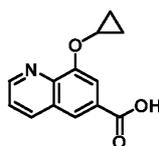
Соединение нижеследующего примера получали в соответствии со способом P с использованием акролеина (2,0 экв.) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (9,0 г, 36%). ESI-MS m/z: 208,0 [M+H]⁺.

Пример 218, способ 4, стадия b



Раствор соединения, полученного на стадии а (9,00 г, 47,57 ммоль), в 98% H₂SO₄ (8 мл) и MeOH (100 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество разбавляли EtOAc, промывали водой и насыщенным NaHCO₃ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (8,9 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 204,05 [M+H]⁺.

Пример 218, способ 4, стадии с и d

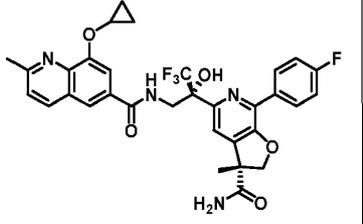
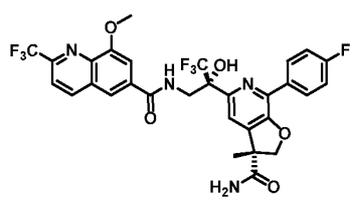
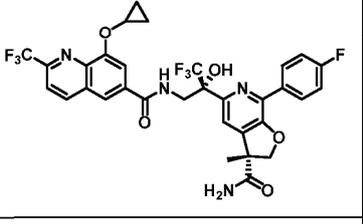
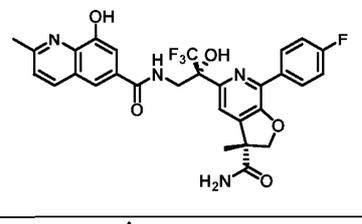
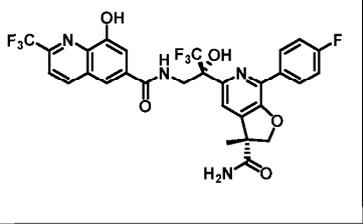
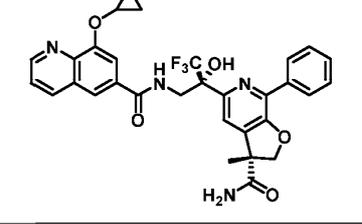
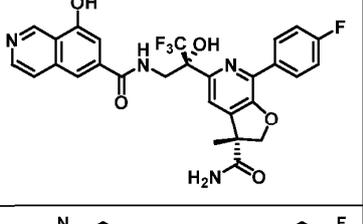
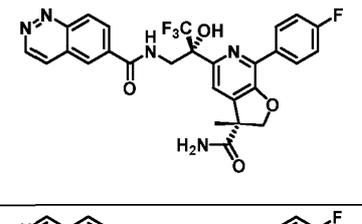
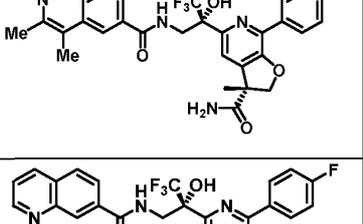
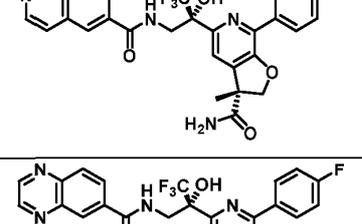
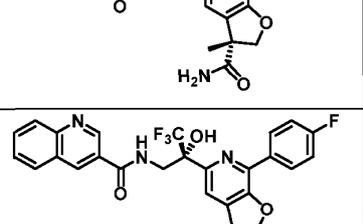
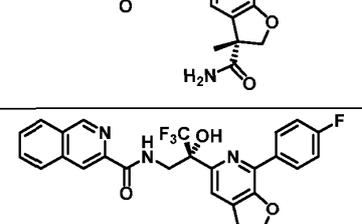
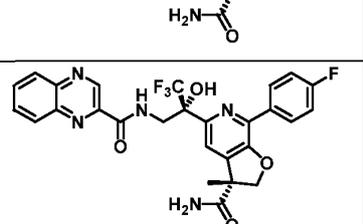
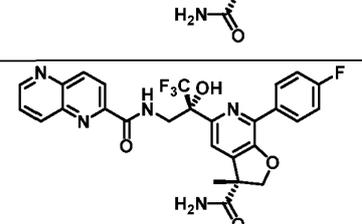
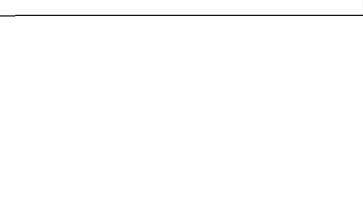


Алкилирование бромциклопропана проводили с использованием соединения, полученного на стадии b, способом, аналогичным описанному в примере 218, способ 3, стадия а. Гидролиз сложного метилового эфира проводили способом, аналогичным описанному в примере 218, способ 3, стадия с.

Следующие примеры, представленные в табл. 3, получали с использованием соответствующих промежуточных соединений, полученных в примерах 205-207, или их производных. Целевые соединения получали в соответствии со способом J с использованием RuBOP (и в некоторых случаях HATU) с использованием либо амина, либо гидрохлорида амина. Неочищенное вещество в большинстве случаев очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин). Партнеры сочетания (ариловые кислоты) получали в соответствии с примерами 208-218 и в случае отсутствия в перечне синтезировали аналогичным способом.

Таблица 3

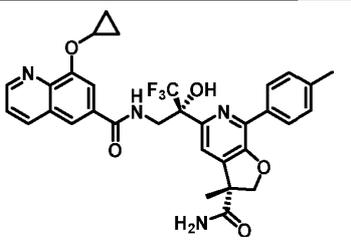
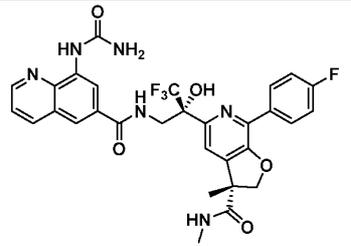
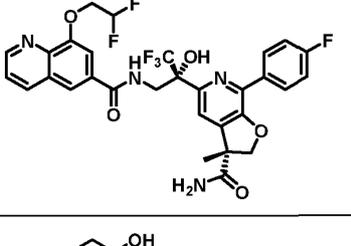
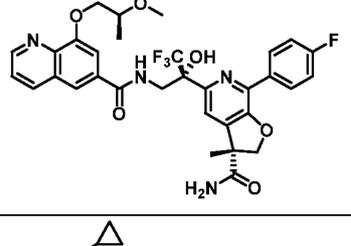
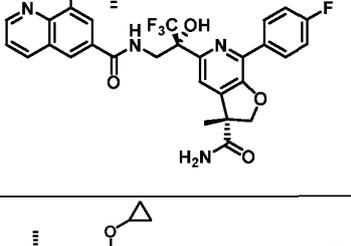
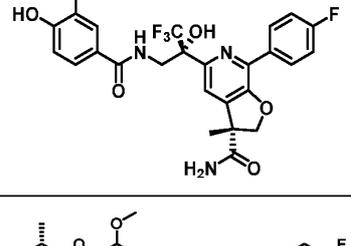
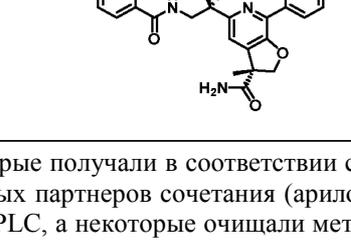
Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
219		531,20	220		623,09
221		589,12	222		599,40

223		625,40	224		653,40
225		679,20	226		585,10
227		639,15	228		593,20
229		571,05	230		556,14
231		584,14	232		555,41
233		555,41	234		556,20
235		555,38	236		555,26
237		556,21	238		556,38

239		556,26	240		589,29
241		589,14	242		556,21
243		555,31	244		556,14
245		561,12	246		573,18
247		589,06	248		556,12
249		557,17	250		585,19
251		599,32	252		585,19
253		619,09	254		557,45

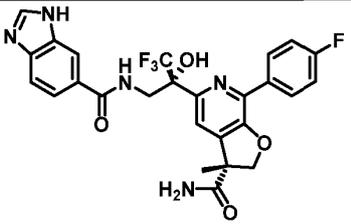
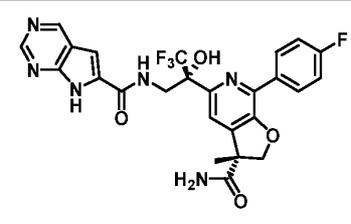
255		599,18	256		571,35
257		633,31	258		605,31
259		594,35	260		633,33
261		599,19	262		613,40
263		625,39	264		554,39
265		557,39	266		542,40
267		580,47	268		555,39

269		555,20	270		643,32
271		575,29	272		599,09
273		613,33	274		580,20
275		598,18	276		642,19
277		617,20	278		639,17
279		570,17	280		583,23
281		561,17	282		645,15

283		607,22	284		627,19
285		635,17	286		643,10
287		629,20	288		572,20
289		634,05	290		608,25

В последующей таблице 4 представлены примеры, которые получали в соответствии со способом J (РуВОР или НАТУ) с использованием коммерчески доступных партнеров сочетания (арильных кислот). Большую часть соединений очищали методом Gilson преп-НPLC, а некоторые очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель).

Таблица 4

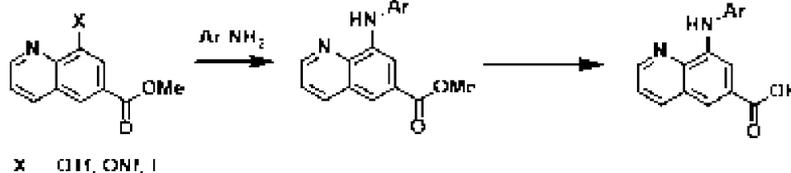
Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
291		544,18	292		545,16

293		545,15	294		578,10
295		548,05	296		548,15
297		587,18	298		506,16
299		506,24	300		558,23
301		574,17	302		545,32
303		544,12	304		573,11
305		535,20	306		544,19
307		545,19	308		504,30

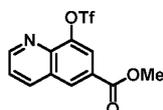
309		534,32	310		550,27
311		543,15	312		591,13
313		575,15	314		629,11
315		559,17	316		552,15
317		596,16	318		559,16
319		559,16	320		547,14
321		560,19	322		588,18

323		561,14	324		547,21
325		574,18	326		574,18
327		572,27	328		575,24
329		568,18	330		568,18
331		574,17	332		603,18
333		558,10	334		558,10

Способ S



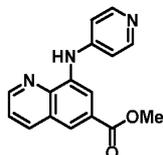
Пример 335, стадия а (способ S)



Суспензию метил-8-гидроксихинолин-6-карбоксилата (3,00 г, 14,76 ммоль) и основания Хунига (5,16 мл, 29,5 ммоль) в DCM (59,1 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали трифтометансульфоновым ангидридом (2,74 мл, 16,24 ммоль). Суспензия немедленно становилась гомогенной, ее нагревали до ком-

натной температуры и отслеживали реакцию методом LC-MS. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водн. NaHCO_3 и трижды экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Путем очистки методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) получали указанное в заголовке соединение (3,85 г, 78%). ESI-MS m/z: 336,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

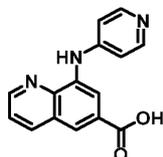
Пример 335, стадия b (способ S)



Смесь пиридин-4-амина (0,047 г, 0,500 ммоль), соединения, полученного на стадии a (0,168 г, 0,500 ммоль), *t*-BuBrettPhos Pd G3 (0,021 г, 0,025 ммоль) и карбоната калия (0,097 г, 0,700 ммоль) в *t*-BuOH (2,0 мл) нагревали до 90°C. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, использовали вещество непосредственно на следующей стадии (нет данных по выходу). ESI-MS m/z: 280,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Примечание: Для способа S дополнительные условия аминирования ($X = \text{I}$), которые хорошо подходят, включают в себя Pd(OAc)₂ (кат.), Xantphos (кат.), Cs₂CO₃, толуол, 130°C, 2 ч.

Пример 335, стадия c (способ S)



Раствор соединения, полученного на стадии b (0,140 г, 0,500 ммоль) и триметилсиланолата калия (0,192 г, 1,500 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением метанола, обрабатывали силикагелем и концентрировали. Полученную свободно текучую смесь немедленно очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле и использовали непосредственно на следующей стадии (19 мг, 14%). ESI-MS m/z: 265,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

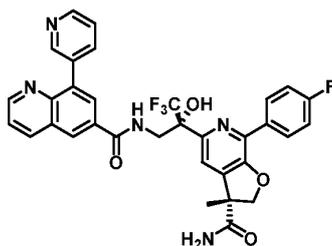
Следующие примеры, представленные в таблице 5, получали способом J с использованием NATU и очищали неочищенное вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения. Партнеры сочетания (ариловые кислоты) получали методикой, аналогичной описанной способом S.

Таблица 5

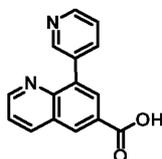
Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
336		647,10	337		648,21
338		647,21	339		647,19
340		649,20	341		648,09

342		648,10	343		648,19
344		676,18	345		708,19
346		662,15	347		648,17
348		648,19	349		666,09

Пример 350



Пример 350, стадии а и б

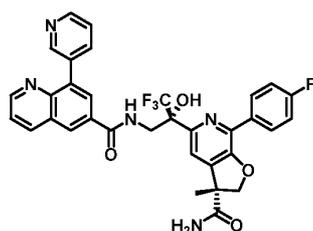


Во флакон емкостью 20 мл загружали магнитный перемешивающий элемент, пиридин-3-илбороновую кислоту (0,160 г, 1,300 ммоль), соединение примера 335, стадия а (способ S) (0,335 г, 1,00 ммоль) и карбонат калия (0,415 г, 3,00 ммоль). Добавляли THF (8 мл) и воду (2 мл), реакционную смесь продували азотом и обрабатывали хлоридом бис(трифенилфосфин)палладия (II) (0,070 г, 0,100 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и отслеживали реакцию методом LC-MS (1 ч). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в делительную воронку, загружали EtOAc и солевой раствор. Органическую фазу сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Путем очистки методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле получали указанное в заголовке соединение (260 мг, 98%) в виде рыжеватого твердого вещества. ESI-MS m/z: 265,26 [M+H]⁺.

Гидролиз сложного метилового эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе S и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-30% MeOH/DCM) с

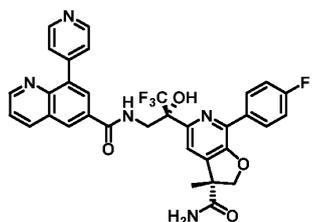
получением указанного в заголовке соединения (61 мг, 25%). ESI-MS m/z: 251,07 [M+H]⁺.

Пример 350, стадия с



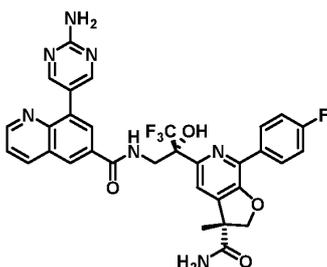
Соединение нижеследующего примера получали с использованием амина гидрохлорида (96 мг, 0,240 ммоль) в соответствии со способом J (HATU). Неочищенное вещество очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (36 мг, 24%). ESI-MS m/z: 632,3 [M+H]⁺.

Пример 351



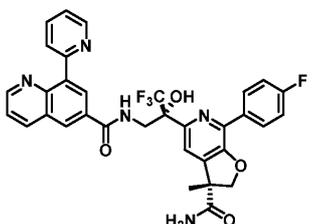
Соединение нижеследующего примера получали способом, аналогичным описанному в примере 350 с использованием амина гидрохлорида (35 мг, 0,08 ммоль) и очищали неочищенное вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 48%). ESI-MS m/z: 632,3 [M+H]⁺.

Пример 352



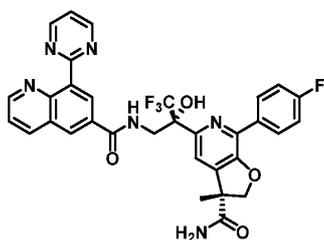
Соединение нижеследующего примера получали способом, аналогичным описанному в примере 350 с использованием амина гидрохлорида (33 мг, 0,075 ммоль) и очищали неочищенное вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (0,5 мг, 1%). ESI-MS m/z: 648,3 [M+H]⁺.

Пример 353



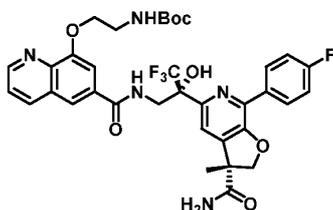
Соединение нижеследующего примера получали способом, аналогичным описанному в примере 350 с использованием амина (52 мг, 0,120 ммоль) и очищали неочищенное вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (6,4 мг, 9%). ESI-MS m/z: 632,2 [M+H]⁺.

Пример 354

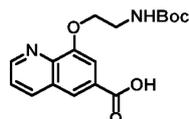


Соединение нижеследующего примера получали способом, аналогичным описанному в примере 350 с использованием амина (78 мг, 0,179 ммоль) и очищали неочищенное вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (82 мг, 72%). ESI-MS m/z: 633,3 [M+H]⁺.

Пример 355



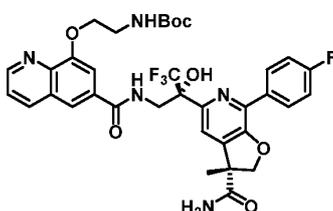
Пример 355, стадии a и b



Смесь метил-8-гидроксихинолин-6-карбоксилата (1,00 г, 4,92 ммоль), трет-бутил-(2-йодэтил)карбамата (2,00 г, 7,38 ммоль) и карбоната цезия (3,21 г, 9,84 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь вливали в солевой раствор и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Путем очистки методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны, затем 0-30% MeOH/DCM) получали оранжево-коричневое масло. Продукт содержал некоторое количество DMF, но в остальном был чистым. В условиях вакуума в течение ночи получали чистое указанное в заголовке соединения (1,36 г, 80%). ESI-MS m/z: 347,21 [M+H]⁺.

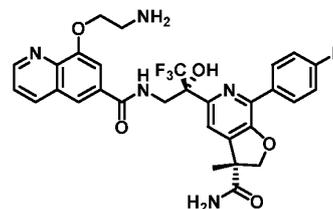
Гидролиз сложного метилового эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе S и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-30% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (505 мг, 53%). ESI-MS m/z: 333,05 [M+H]⁺.

Пример 355, стадия c



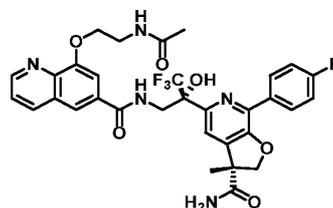
Соединение нижеследующего примера получали в соответствии со способом J (HATU) с использованием амина гидрохлорида (204 мг, 0,511 ммоль) и очищали неочищенное вещество методом автоматизированной колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (262 мг, 72%). ESI-MS m/z: 714,3 [M+H]⁺.

Пример 356

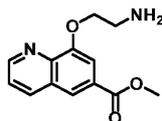


Соединение нижеследующего примера получали в соответствии с примером 355, стадия b и способом J (HATU) с использованием амина гидрохлорида (17 мг, 0,511 ммоль) и Вос-кислоты (14 мг). Неочищенное вещество растворяли в ~1,5 мл DCM и обрабатывали 0,25 мл TFA при комнатной температуре. Спустя 30 мин реакционную смесь концентрировали и немедленно очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 мг, 11%). ESI-MS m/z: 614,1 [M+H]⁺.

Пример 357

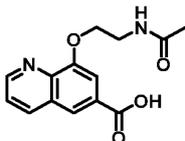


Пример 357, стадия а



Раствор соединения примера 355, стадия а (1,00 г, 2,89 ммоль) в DCM (9 мл) обрабатывали TFA (1,80 мл) при комнатной температуре. После завершения расщепления исходного вещества (14 ч, LCMS) реакционную смесь концентрировали и распределяли между DCM/MeOH (9:1) и нас. водн. NaHCO₃. Водную фазу трижды экстрагировали DCM/MeOH (9:1), объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,7 г, 98%) в виде светло-рыжеватого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ESI-MS m/z: 247,1 [M+H]⁺.

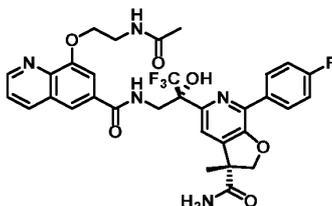
Пример 357, стадии b и c



Раствор соединения, полученного на стадии а (0,100 г, 0,406 ммоль) и триэтиламина (0,170 мл, 1,218 ммоль) в DCM (5 мл) при комнатной температуре обрабатывали ацетилхлоридом (0,029 мл, 0,406 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водн. NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученное неочищенное вещество использовали без дополнительной очистки. ESI-MS m/z: 289,9 [M+H]⁺.

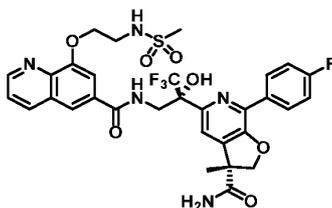
Гидролиз сложного метилового эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе S и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (109 мг, 98%). ESI-MS m/z: 275,06 [M+H]⁺.

Пример 357, стадия d



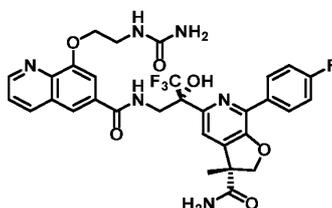
Соединение нижеследующего примера получали в соответствии со способом J (HATU) с использованием амина гидрохлорида (50 мг, 0,125 ммоль). Неочищенное вещество очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 63%). ESI-MS m/z: 656,2 [M+H]⁺.

Пример 358



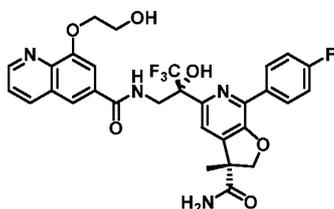
Партнер сочетания (ариловую кислоту) получали с использованием соединения, полученного в примере 357, стадия а (представленный выше амин) и мезилхлорида в той же последовательности с получением указанного в заголовке соединения. ESI-MS m/z: 231,0 [M+H]⁺. Соединение нижеследующего примера получали в соответствии со способом J (HATU) с использованием амина гидрохлорида (27 мг, 0,068 ммоль) и очищали неочищенное вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 64%). ESI-MS m/z: 692,1 [M+H]⁺.

Пример 359

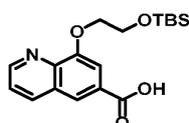


Партнер сочетания (ариловую кислоту) получали с использованием соединения, полученного в примере 357, стадия а (представленный выше амин) и цианата калия в той же последовательности с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 71%). ESI-MS m/z: 311,0 [M+H]⁺. Соединение следующего примера получали в соответствии со способом J (HATU) с использованием амина гидрохлорида (50 мг, 0,125 ммоль) и очищали неочищенное вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (0,5 мг, 6%). ESI-MS m/z: 657,1 [M+H]⁺.

Пример 360



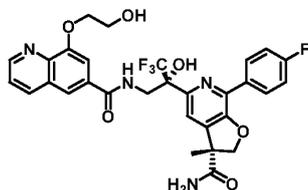
Пример 360, стадии а и b



Смесь метил-8-гидроксихинолин-6-карбоксилата (1,00 г, 4,92 ммоль), трет-бутил-(2-хлорэтокси)диметилсилана (1,43 г, 7,38 ммоль) и карбоната цезия (3,21 г, 9,84 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь вливали в солевой раствор и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Путем неоднократной очистки методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/гексаны) получали указанное в заголовке соединения (0,285 г, 16%) в виде рыжеватого восковидного твердого вещества.

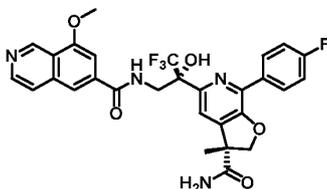
Гидролиз сложного метилового эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе S и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% ацетон/циклогексаны) с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 27%). ESI-MS m/z: 348,16 [M+H]⁺.

Пример 360, стадии с и d

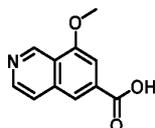


Соединение нижеследующего примера получали в соответствии со способом J (HATU) с использованием амина гидрохлорида (80 мг, 0,201 ммоль). Неочищенное вещество растворяли в THF (2 мл) и обрабатывали TBAF (1M в THF, 2,01 мл, 2,01 ммоль). После полного преобразования реакцию смесь концентрировали и немедленно очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 16%). ESI-MS m/z: 615,3 [M+H]⁺.

Пример 361



Пример 361, стадии а и b

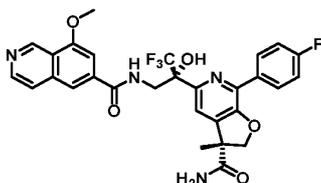


Раствор 6-бром-8-метоксиизохинолина (400 мг, 1,7 ммоль), TEA (510 мг, 5,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (246 мг, 0,3 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100°C в атмосфере CO (10 атм). Смесь фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества (300 мг, 82%). ESI-MS m/z: 218,05 [M+H]⁺.

Сложный метиловый эфир гидролизовали способом, аналогичным описанному в способе O и очи-

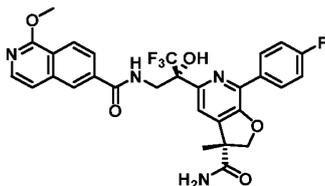
шали вещество методом обращенно-фазовой преп-HPLC (MeCN/H₂O) с получением целевого соединения в виде желтого твердого вещества (265 мг, 94%). ESI-MS m/z: 204,05 [M+H]⁺.

Пример 361, стадия с

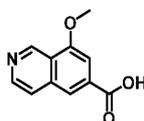


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в способе J, с использованием амина (30 мг, 0,075 ммоль) и очищали вещество методом преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 25%). ESI-MS m/z: 585,35 [M+H]⁺.

Пример 362

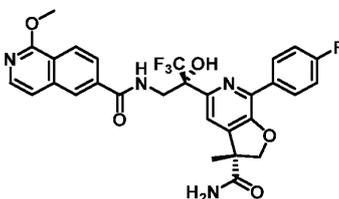


Пример 362, стадия а



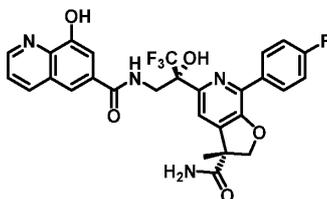
Во флаконе 1-хлоризохинолин-6-карбоновую кислоту (100 мг, 0,482 ммоль) и метоксид натрия (771 мкл, 3,37 ммоль) (25% в MeOH) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и добавляли воду. Водный слой подкисляли добавлением 1 М водн. HCl и промывали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 1-метоксиизохинолин-6-карбоновой кислоты (85 мг, 87%). ESI-MS m/z: 203,93 [M+H]⁺.

Пример 362, стадия b



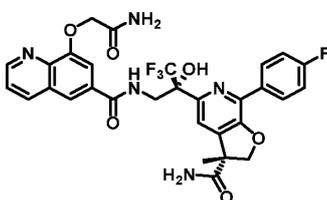
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в способе J, с использованием амина (30 мг, 0,075 ммоль) и очищали вещество методом преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 30%). ESI-MS m/z: 585,10 [M+H]⁺.

Пример 363



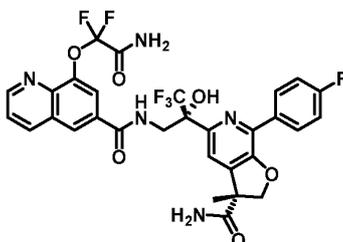
Соединение нижеследующего примера получали с использованием тех же методик, что и описанные в способе J (РуВОР), с использованием партнеров сочетания -соответствующей кислоты и амина гидрохлорида (200 мг) и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения 195 мг (68%). ESI-MS m/z: 571,1 [M+H]⁺.

Пример 364



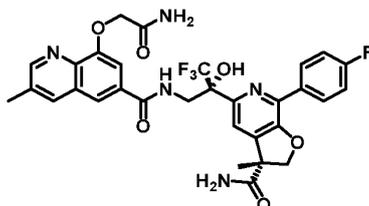
Во флакон емкостью 2 драхмы, содержащий перемешивающий элемент, добавляли соединение примера 363 (25 мг, 0,044 ммоль), 2-бромацетамид (7,25 мг, 0,053 ммоль) и карбонат калия (12,11 мг, 0,088 ммоль). Твердые вещества растворяли в DMF (0,15 М), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и отслеживали реакцию методом LCMS. Спустя 2 часа дополнительно добавляли эквив. бромацетамида для продвижения преобразования. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды. Водную фазу экстрагировали EtOAc с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали объединенные органические фазы. Неочищенный остаток очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) и лиофилизировали с ACN/H₂O с получением белого рыхлого твердого вещества (10,3 мг, 36%). ESI-MS m/z: 628,2.

Пример 365



Соединение данного примера получали способом, аналогичным описанному в примере 364, с использованием 4 эквив. 2-бром-2,2-дифторацетамида при 60°C в течение 16 ч. Полученное вещество очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (8,1 мг, 23%). ESI-MS m/z: 664,1 [M+H]⁺.

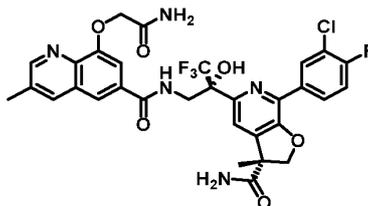
Пример 366



Исходное вещество получали с использованием соединения примера 212 по аналогии с примером 363 с получением предшественника-гидроксихинолина (53 мг, 61%). ESI-MS m/z: 585,2 [M+H]⁺.

Соединение примера 366 получали способом, аналогичным описанному в примере 364, с использованием 1,5 эквив. 2-бромацетамида в течение 3 ч (спустя 2 ч добавляли еще 1,2 эквив.). Полученное вещество очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (25,0 мг, 43%). ESI-MS m/z: 642,1 [M+H]⁺.

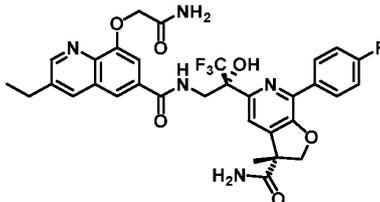
Пример 367



Исходное вещество получали с использованием соединения примера 212 по аналогии с примером 363 с получением предшественника-гидроксихинолина (62 мг, 67%). ESI-MS m/z: 619,2 [M+H]⁺.

Соединение примера 367 получали способом, аналогичным описанному в примере 364. Полученное вещество очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, 44%). ESI-MS m/z: 676,1 [M+H]⁺.

Пример 368

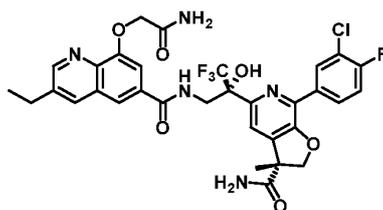


Исходное вещество получали с использованием соединения примера 214 по аналогии с примером 363 с получением предшественника-гидроксихинолина (58 мг, 65%). ESI-MS m/z: 599,1 [M+H]⁺.

Соединение примера 368 получали способом, аналогичным описанному в примере 364, с использованием 1,5 эквив. 2-бромацетамида в течение 3 ч (спустя 2 ч добавляли еще 1,2 эквив.). Полученное вещество очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в

заголовке соединения (31,5 мг, 50%). ESI-MS m/z: 656,2 [M+H]⁺.

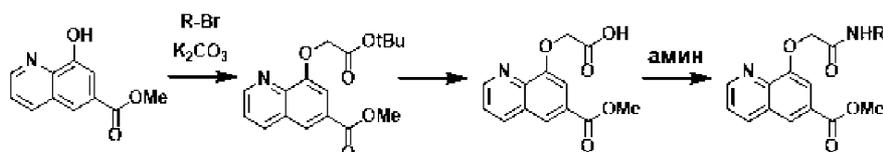
Пример 369



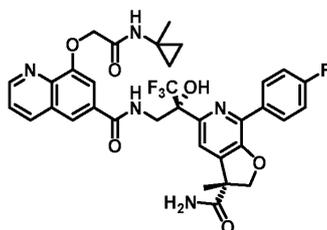
Исходное вещество получали с использованием соединения примера 214 по аналогии с примером 363 с получением предшественника-гидроксихинолина (63 мг, 66%). ESI-MS m/z: 635,3 [M+H]⁺.

Соединение примера 369 получали способом, аналогичным описанному в примере 364. Полученное вещество очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (33,0 мг, 48%). ESI-MS m/z: 690,1 [M+H]⁺.

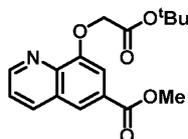
Способ Т



Пример 370

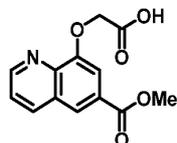


Пример 370, стадия а (способ Т)



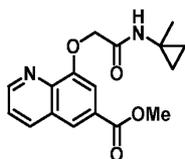
В круглодонную колбу емкостью 50 мл, оснащенную перемешивающим элементом, добавляли метил-8-гидроксихинолин-6-карбоксилат (1,500 г, 7,38 ммоль) и карбонат калия (2,040 г, 14,76 ммоль) и растворяли твердые вещества в DMF (0,5 М). Затем добавляли трет-бутил-2-бромацетат (1,308 мл, 8,86 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 40°C и отслеживали реакцию методом LCMS (2 ч). Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды. Водную фазу экстрагировали EtOAc, объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, R_f = 0,27 в 50% этилацетате в гексанах) с получением белого твердого вещества (1,93 г, 82%). ESI-MS m/z: 262,0 [M+H]⁺.

Пример 370, стадия b (способ Т)



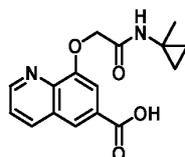
В круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую соединение, полученное на стадии а (1,93 г, 6,08 ммоль), добавляли перемешивающий элемент и растворяли твердое вещество в DCM (0,5 М). Колбу охлаждали до 0°C и добавляли TFA (4,69 мл, 60,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, нагревали до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (спустя 3 ч добавляли еще 5,0 эквив. TFA, всего 5,5 ч). Смесь гасили добавлением воды и разбавляли DCM. В осадок выпадало твердое вещество. Дополнительно разбавляли DCM и энергично перемешивали в течение 10 мин. Твердое вещество собирали путем фильтрования, много раз промывали DCM и сушили в условиях высокого вакуума с получением светло-коричневого рыхлого твердого вещества (2,21 г, 97%). ESI-MS m/z: 262,0 [M+H]⁺.

Пример 370, стадия c (способ Т)



Во флакон емкостью 40 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли соединение, полученное на стадии b (125 мг, 0,333 ммоль). Твердое вещество растворяли в DMF и охлаждали до 0°C. Добавляли DIPEA (407 мкл, 2,332 ммоль), а затем 1-метилциклопропан-1-амин гидрохлорид (124 мг, 1,148 ммоль). Затем одной порцией добавляли PyBOP (260 мг, 0,500 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, нагревали до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (1,5 ч). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды. Водный слой экстрагировали EtOAc с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали объединенные органические фазы. Остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-20% метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (98 мг, 82%). ESI-MS m/z: 216,0 [M+H]⁺.

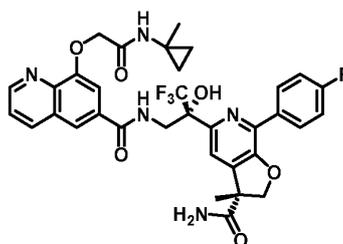
Пример 370, стадия d (способ T)



Общие замечания по гидролизу: В некоторых случаях реакционную смесь нагревали до 45°C для форсирования перехода вещества в раствор и ускорения гидролиза. После гидролиза продукт выделяли путем осаждения. При отсутствии осадка, продукт либо экстрагировали, либо концентрировали водную фазу (вещество сушили и использовали неочищенным). Основной пик MS⁺ m/z для всех указанных соединений представляет собой результат расщепления C-C: ESI-MS m/z: 202,0 [M+H]⁺.

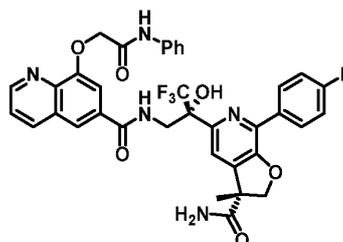
Во флакон емкостью 20 мл, содержащий соединение примера 370, стадия c (9 мг, 0,312 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Соединение растворяли в MeOH, THF и воде (0,2 M, 2:1:1). Добавляли гидрат гидроксида лития (62 мг, 1,56 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и отслеживали реакцию методом LCMS. Перемешивающий элемент удаляли и охлаждали флакон до 0°C. Реакционную смесь подкисляли добавлением 2 M HCl и корректировали приблизительно до pH 4-5 (при более кислых значениях использовали 1 M NaOH). Продукт экстрагировали (3×) 10% MeOH/DCM с использованием фазового сепаратора и концентрировали. Сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 50%). ESI-MS m/z: 202,0 [M+H]⁺.

Пример 370, стадия e



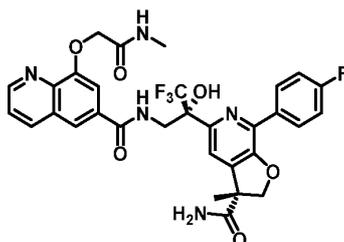
Соединение нижеследующего примера получали с использованием тех же методик, что и описанные в способе J (PyBOP), с использованием партнеров сочетания -соответствующей кислоты, полученной на стадии d и амина гидрохлорида (25 мг). Остаток очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 20%) ESI-MS m/z: 682,2

Пример 371



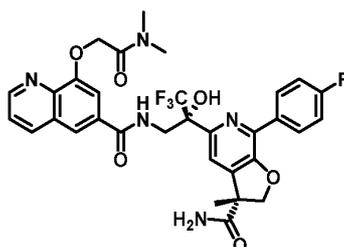
Соединение нижеследующего примера получали с использованием методик, аналогичных описанным в способе J (PyBOP). Кислоту (предшественник) получали в соответствии со способом T и выделяли путем экстрагирования (32 мг, 50%). Для финального амидного сочетания использовали 20 мг амина гидрохлорида. Остаток очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 40%) ESI-MS m/z: 704,2 [M+H]⁺.

Пример 372



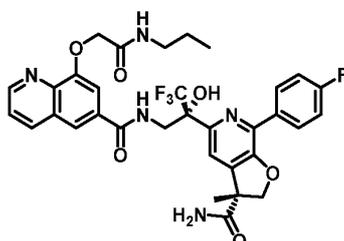
Соединение нижеследующего примера получали с использованием методик, аналогичных описанным в способе J (РуВОР). Кислоту (предшественник) получали в соответствии со способом Т и выделяли путем экстрагирования (14 мг, 40%) и использовали 25 мг амина гидрохлорида для финального амидного сочетания. Остаток очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 41%) ESI-MS m/z: 642,2 [M+H]⁺.

Пример 373



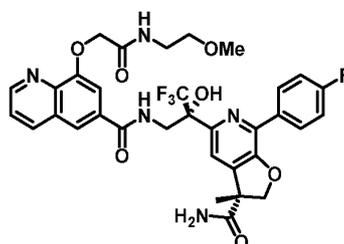
Соединение нижеследующего примера получали с использованием методик, аналогичных описанным в способе J (РуВОР). Кислоту (предшественник) получали в соответствии со способом Т и выделяли путем концентрирования водной фазы (использовали неочищенное вещество) и использовали 25 мг амина гидрохлорида для финального амидного сочетания. Остаток очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (4,3 мг, 11%) ESI-MS m/z: 656,2 [M+H]⁺.

Пример 374



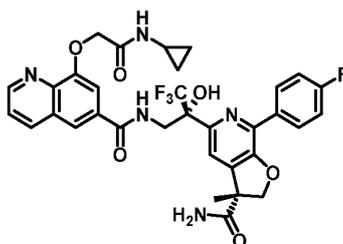
Соединение нижеследующего примера получали с использованием методик, аналогичных описанным в способе J (РуВОР). Кислоту (предшественник) получали в соответствии со способом Т и выделяли путем экстрагирования (41 мг, 69%) и использовали 25 мг амина гидрохлорида для финального амидного сочетания. Остаток очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (18,8 мг, 49%) ESI-MS m/z: 670,3 [M+H]⁺.

Пример 375



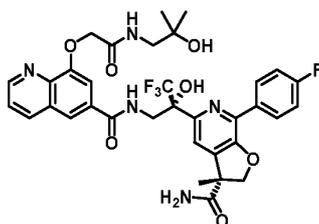
Соединение нижеследующего примера получали с использованием методик, аналогичных описанным в способе J (РуВОР). Кислоту (предшественник) получали в соответствии со способом Т и выделяли путем осаждения (42 мг, 70%) и использовали 25 мг амина гидрохлорида для финального амидного сочетания. Остаток очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (13,4 мг, 35%) ESI-MS m/z: 686,3 [M+H]⁺.

Пример 376



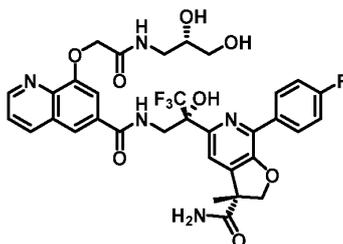
Соединение нижеследующего примера получали с использованием методик, аналогичных описанным в способе J (РуВОР). Кислоту (предшественник) получали в соответствии со способом Т и выделяли путем осаждения из водной фазы (использовали неочищенное вещество) и использовали 25 мг амина гидрохлорида для финального амидного сочетания. Остаток очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (13,0 мг, 34%) ESI-MS m/z: 668,2 [M+H]⁺.

Пример 377



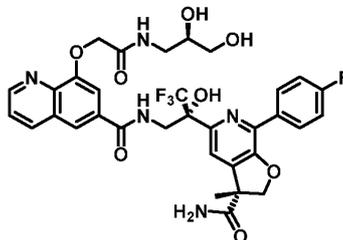
Соединение нижеследующего примера получали с использованием методик, аналогичных описанным в способе J (РуВОР). Кислоту (предшественник) получали в соответствии со способом Т и выделяли путем очистки методом Gilson HPLC (35 мг, 49%). Для финального амидного сочетания использовали 25 мг амина гидрохлорида. Остаток очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (23,9 мг, 54%) ESI-MS m/z: 700,2 [M+H]⁺.

Пример 378



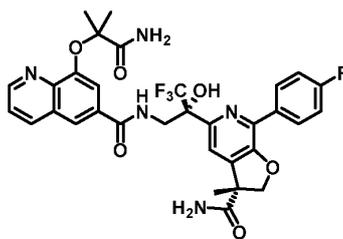
Соединение нижеследующего примера получали с использованием методик, аналогичных описанным в способе J (РуВОР). Кислоту (предшественник) получали в соответствии со способом Т и выделяли путем концентрирования водной фазы (использовали неочищенное вещество) и использовали 25 мг амина гидрохлорида для финального амидного сочетания. Остаток очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (8,0 мг, 29%) ESI-MS m/z: 702,2 [M+H]⁺.

Пример 379

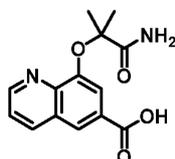


Соединение нижеследующего примера получали с использованием методик, аналогичных использованным в соответствии со способом J (РуВОР). Кислоту (предшественник) получали в соответствии со способом Т и выделяли путем концентрирования водной фазы (использовали неочищенное вещество) и использовали 25 мг амина гидрохлорида для финального амидного сочетания. Остаток очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (6,0 мг, 15%) ESI-MS m/z: 702,2 [M+H]⁺.

Пример 380



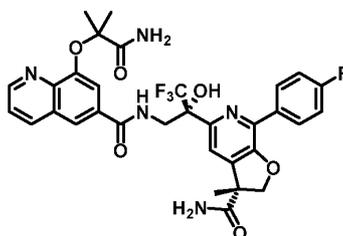
Пример 380, стадии а и b



Сложный метиловый эфир получали с использованием методик, аналогичных описанным в способе R, с использованием 2,5 эквив. K_2CO_3 и 1,5 эквив. 2-бром-2-метил-пропионамида при $80^\circ C$ в течение 16 ч. Остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах), а затем Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (42,1 мг, 6%). ESI-MS m/z: 244,0 $[M+H]^+$.

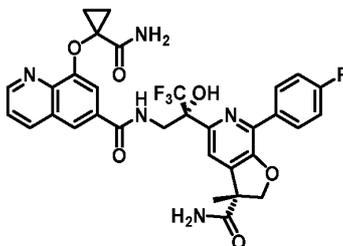
Кислоту (предшественник) получали в соответствии со способом T и выделяли вещество методом концентрирования водной фазы (использовали неочищенное вещество).

Пример 380, стадия с

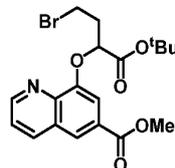


Соединение нижеследующего примера получали в соответствии со способом J (PyBOP) с использованием 25 мг амина гидрохлорида и 1,2 эквив. кислоты для финального амидного сочетания. Остаток очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (17,6 мг, 46%) ESI-MS m/z: 656,2 $[M+H]^+$.

Пример 381

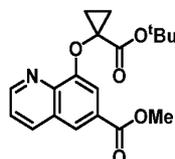


Пример 381, стадия а



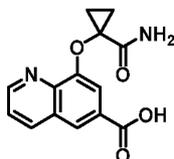
Соединение нижеследующего примера получали в соответствии со способом T, стадия а, с использованием 2,5 эквив. K_2CO_3 и 1,2 эквив. трет-бутил 2,4-дибромбутаноата при $40^\circ C$ в течение 4 ч (добавляли еще 1,0 эквив. бромида спустя 3 ч). Вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-70% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (1,23 г, 59%). ESI-MS m/z: 370,1 $[M+H]^+$.

Пример 381, стадия b



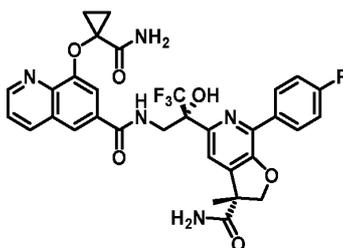
В круглодонную колбу емкостью 100 мл, оснащенную перемешивающим элементом, добавляли соединение, полученное на стадии а (1,236 г, 2,91 ммоль), в виде раствора в THF (0,1 М). Колбу охлаждали до 0°C и одной порцией добавляли трет-бутоксид калия (0,572 г, 5,10 ммоль). Колбу продували азотом, перемешивали в течение 15 мин, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (3,5 ч при к.т., 1 ч при 40°C). Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды. Водную фазу экстрагировали EtOAc, объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали. Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (82 мг, 8%). ESI-MS m/z: 344,2 [M+H]⁺.

Пример 381, стадии с, d, e



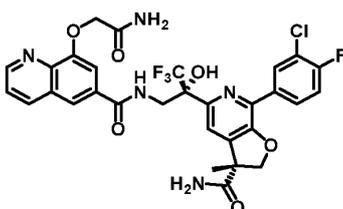
Удаление t-Бу-сложноэфирной защитной группы проводили по аналогии со способом Т, стадия b (95 мг, 100%). ESI-MS m/z: 288,0 [M+H]. Формирование первичного амида проводили с использованием PyBOP (2 экв.) и хлорида аммония (3 экв.) в соответствии со способом J и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc/гексаны → 0-10% DCM/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (104 мг, 35 мас.%, 69%). ESI-MS m/z: 270,0 [M+H]. Гидролиз сложного метилового эфира проводили в соответствии со способом Т, стадия d и выделяли путем осаждения (17 мг, 50%). ESI-MS m/z: 256,0 [M+H].

Пример 381, стадия f



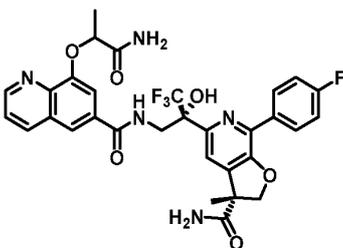
Соединение нижеследующего примера получали с использованием 25 мг амина гидрохлорида в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали остаток методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 48%). ESI-MS m/z: 654,3 [M+H]⁺.

Пример 382



Использовали кислоту-предшественник, полученную способом R и использовали 20 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (12,4 мг, 41%). ESI-MS m/z: 662,1 [M+H]⁺.

Пример 383

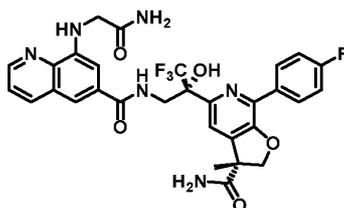


Сложный метиловый эфир-предшественник получали по аналогии со способом R с использованием 1,5 эквив. (±)-2-бромпропанамида при 40°C в течение 16 ч (109 мг, 32%). ESI-MS m/z: 230,0 [M+H]⁺. Гидролиз сложного метилового эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе R и выделяли путем осаждения (50 мг, 48%). ESI-MS m/z: 260,9 [M+H]⁺.

Соединение примера 383 получали с использованием 60 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90%

MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров (34,3 мг, 38%). ESI-MS m/z : 642,1 $[M+H]^+$.

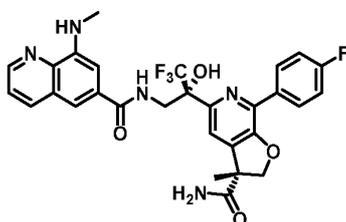
Пример 384



Сложный метиловый эфир получали способом, аналогичным описанному в способе R, с использованием метил-8-аминохинолин-6-карбоксилата (200 мг), 4,0 эквив. 2-бромацетамида при 40°C в течение 16 ч (78 мг, 30%). ESI-MS m/z : 215,0 $[M+H]^+$. Гидролиз сложного метилового эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе T, стадия d и выделяли путем осаждения (38 мг, 52%). ESI-MS m/z : 246,0 $[M+H]^+$.

Соединение примера 384 получали с использованием 25 мг амина гидрохлорида и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (14,0 мг, 39%). ESI-MS m/z : 627,2 $[M+H]^+$.

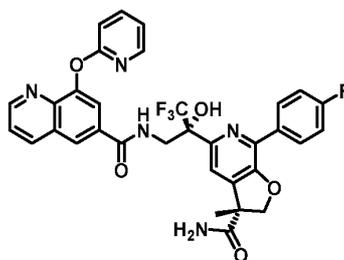
Пример 385



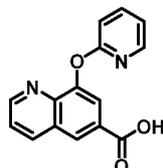
Сложный метиловый эфир получали способом, аналогичным описанному в способе R, с использованием метил-8-аминохинолин-6-карбоксилата (300 мг), 1,2 эквив. йодметана при к.т. в течение 48 ч (150 мг, 47%). ESI-MS m/z : 217,1 $[M+H]^+$. Гидролиз сложного метилового эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе T, стадия d и выделяли путем осаждения (75 мг, 65%). ESI-MS m/z : 203,0 $[M+H]^+$.

Соединение примера 385 получали с использованием 20 мг амина гидрохлорида и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (19,6 мг, 72%). ESI-MS m/z : 585,2 $[M+H]^+$.

Пример 386



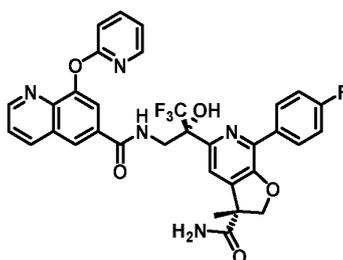
Пример 386, стадии a и b



Во флакон емкостью 20 мл, оснащенный перемешивающим элементом и септой для сбрасывания давления, добавляли метил-8-гидроксихинолин-6-карбоксилат (116 мг, 0,570 ммоль), пиколиновую кислоту (11,69 мг, 0,095 ммоль), ортофосфат калия (202 мг, 0,949 ммоль) и йодид меди (I) (9,04 мг, 0,047 ммоль). Твердые вещества растворяли в DMSO (0,33 M) и добавляли 2-бромпиридин (45,3 мкл, 0,475 ммоль). Колбу продували N_2 и нагревали до 90°C в течение ночи в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды. Соли меди отфильтровывали через Celite, водную фазу экстрагировали 10% MeOH/DCM с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали объединенные органические фазы. Остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 8%). ESI-MS m/z : 281,1 $[M+H]^+$. Гидролиз сложного метилового эфира проводили в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем концентрирования водной фазы (использовали неочищенное веще-

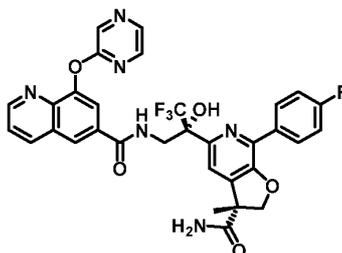
ство). ESI-MS m/z : 267,0 $[M+H]^+$.

Пример 386, стадия с



Соединение данного примера получали в соответствии со способом J (РуВОР) с использованием 10 мг амина гидрохлорида (предшественник). Полученное вещество очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 мг, 11%). ESI-MS m/z : 648,2 $[M+H]^+$.

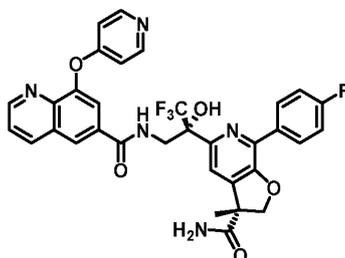
Пример 387



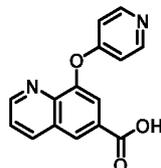
Соединение данного примера получали в последовательности, аналогичной описанной в примере 386. Сочетание Ульмана с 2-бромпиразином (32 мг, 25%). ESI-MS m/z : 282,0 $[M+H]^+$. Гидролиз кислоты проводили в соответствии со способом Т, стадия d и выделяли путем экстрагирования водной фазы (15 мг, 50%). ESI-MS m/z : 268,0 $[M+H]^+$.

Соединение примера 387 получали с использованием 25 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (РуВОР) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 мг, 27%). ESI-MS m/z : 649,1 $[M+H]^+$.

Пример 388



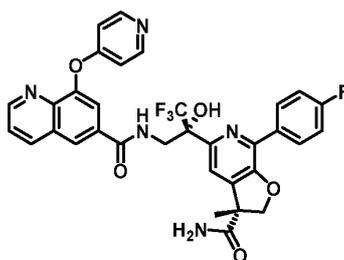
Пример 388, стадии а и b



Во флакон емкостью 20 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли метил-8-гидроксихинолин-6-карбоксилат (100 мг, 0,492 ммоль), карбонат цезия (481 мг, 1,476 ммоль) и 4-фторпиридина гидрохлорид (526 мг, 3,94 ммоль). Твердые вещества растворяли в DMA (0,4 М) и добавляли DIPEA (688 мкл, 3,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и нагревали до 100°C в течение 22 ч. Реакционную смесь гасили добавлением нас. хлорида аммония, водную фазу экстрагировали 10% MeOH/DCM с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали. Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах, затем 0-20% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 7%). ESI-MS m/z : 281,0 $[M+H]^+$.

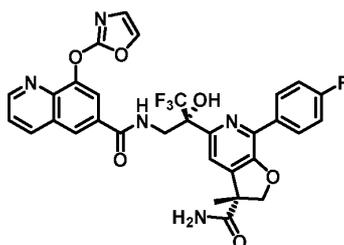
Гидролиз сложного метилового эфира проводили в соответствии со способом Т, стадия d и выделяли путем концентрирования водной фазы (использовали неочищенное вещество). ESI-MS m/z : 266,9 $[M+H]^+$.

Пример 388, стадия с



Соединение данного примера получали в соответствии со способом J (PyBOP) с использованием 15 мг амина гидрохлорида (предшественник) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 мг, 7%). ESI-MS m/z : 649,1 $[M+H]^+$.

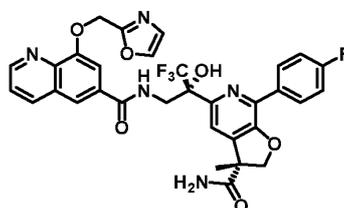
Пример 389



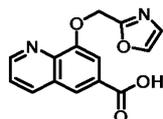
Соединение данного примера получали в последовательности, аналогичной описанной в примере 388. Реакцию S_NAr проводили при 60°C с использованием 3 эквив. 2-бромоксазола в DMF (0,33 M) и без DIPEA (57 мг, 29%). ESI-MS m/z : 271,0 $[M+H]^+$. Кислоту (предшественник) получали в соответствии со способом T и выделяли путем осаждения (16 мг, 30%). ESI-MS m/z : 257,0 $[M+H]^+$.

Соединение примера 389 получали с использованием 20 мг амина гидрохлорида в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 40%). ESI-MS m/z : 638,1 $[M+H]^+$.

Пример 390

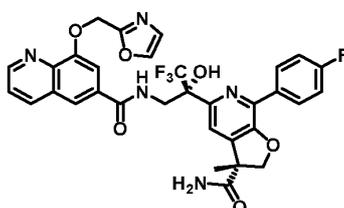


Пример 390, стадии a и b



Во флакон емкостью 2 драхмы, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли оксазол-2-илметанол (58,5 мг, 0,591 ммоль) и растворяли масло в THF. Затем добавляли метил-8-гидроксихинолин-6-карбоксилат (100 мг, 0,492 ммоль) и 2-пиридил-дифенилфосфин (155 мг, 0,591 ммоль) и охлаждали флакон до 0°C. Добавляли DIAD (115 мкл, 0,591 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, нагревали до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (2 ч). Реакционную смесь гасили добавлением MeOH, перемешивающий элемент удаляли и концентрировали реакционную смесь. Реакционную смесь очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах, а затем 0-20% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 99%). ESI-MS m/z : 285,0 $[M+H]^+$. Гидролиз сложного метилового эфира проводили в соответствии со способом T, стадия d и очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 17%). ESI-MS m/z : 271,0 $[M+H]^+$.

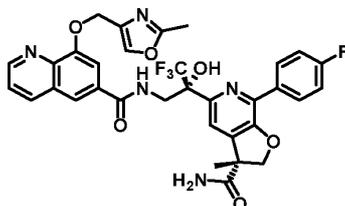
Пример 390, стадия c



Соединение данного примера получали в соответствии со способом J (PyBOP) с использованием 25

мг амина гидрохлорида (предшественник). Полученное вещество очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (15,7 мг, 41%). ESI-MS m/z: 652,2 [M+H]⁺.

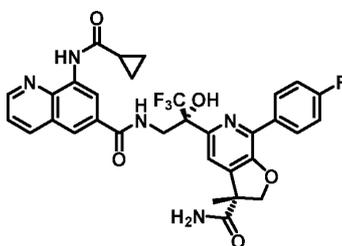
Пример 391



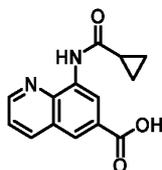
Соединение данного примера получали в последовательности, аналогичной описанной в примере 390. Реакция Митцунобу (162 мг, 110%, содержит примеси). ESI-MS m/z: 299,1 [M+H]⁺. Гидролиз сложного эфира проводили в соответствии со способом Т, стадия d и выделяли путем осаждения (17 мг, 12%). ESI-MS m/z: 285,0 [M+H]⁺.

Соединение примера 391 получали с использованием 25 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (13,8 мг, 36%). ESI-MS m/z: 666,2 [M+H]⁺.

Пример 392

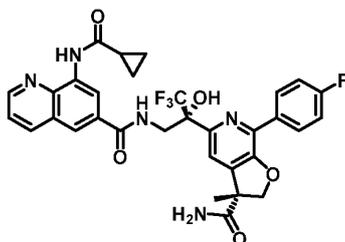


Пример 392, стадии a и b



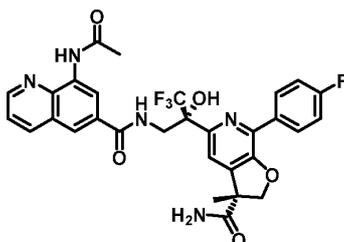
Во флакон емкостью 40 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли метил-8-аминохиолин-6-карбоксилат (100 мг, 0,495 ммоль). Твердое вещество растворяли в DCM (0,2 М) и охлаждали до 0°C. Добавляли DIPEA (216 мкл, 1,236 ммоль), а затем циклопропанкарбонилхлорид (49,4 мкл, 0,544 ммоль). Реакционную смесь оставляли естественным образом нагреваться до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (1 ч). Реакционную смесь разбавляли DCM и гасили добавлением воды и нас. бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали 10% MeOH/DCM с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали. Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 89%). ESI-MS m/z: 271,2 [M+H]⁺. Гидролиз сложного метилового эфира проводили в соответствии со способом Т, стадия d и выделяли путем осаждения (73 мг, 64%). ESI-MS m/z: 257,0 [M+H]⁺.

Пример 392, стадия c



Соединение данного примера получали в соответствии со способом J (PyBOP) с использованием 25 мг амина гидрохлорида (предшественник) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (22,2 мг, 60%). ESI-MS m/z: 628,2 [M+H]⁺.

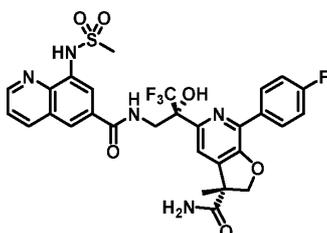
Пример 393



Соединение данного примера получали в последовательности, аналогичной описанной в примере 392. Ацилирование аминохинолина (99 мг, 82%). ESI-MS m/z : 245,1 $[M+H]^+$. Кислоту (предшественник) нагревали до 55°C для гидролиза (способ Т, стадия d) и выделяли путем осаждения (69 мг, 74%). ESI-MS m/z : 230,9 $[M+H]^+$.

Использовали 25 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 53%). ESI-MS m/z : 612,1 $[M+H]^+$.

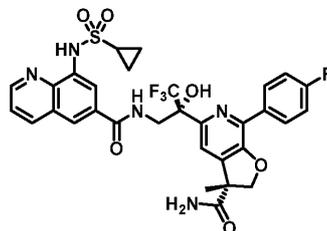
Пример 394



Соединение данного примера получали в последовательности, аналогичной описанной в примере 392. Мезилирование аминохинолина (98 мг, 71%). ESI-MS m/z : 281,2 $[M+H]^+$. Кислоту (предшественник) получали в соответствии со способом Т, стадия d и выделяли путем осаждения (51 мг, 55%). ESI-MS m/z : 266,8 $[M+H]^+$.

Использовали 25 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (25,2 мг, 67%). ESI-MS m/z : 648,1 $[M+H]^+$.

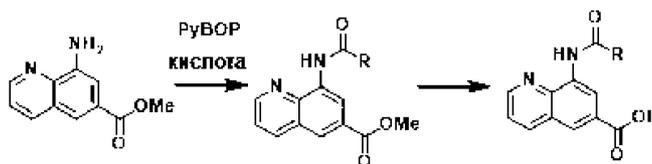
Пример 395



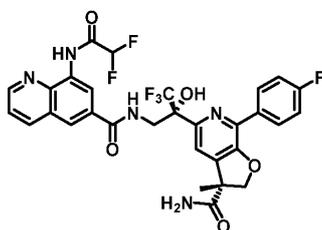
Соединение данного примера получали в последовательности, аналогичной описанной в примере 392. Сульфонилирование аминохинолина требовало добавления еще 10 эквив. сульфонилхлорида и 16 ч (36 мг, 24%). ESI-MS m/z : 307,3 $[M+H]^+$. Кислоту (предшественник) получали в соответствии со способом Т, стадия d и выделяли путем осаждения (16 мг, 47%). ESI-MS m/z : 292,9 $[M+H]^+$.

Использовали 25 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (12,0 мг, 30%). ESI-MS m/z : 674,1 $[M+H]^+$.

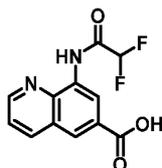
Способ U



Пример 396



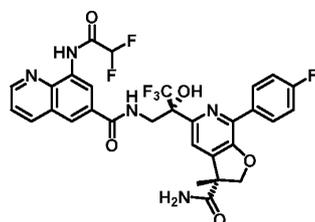
Пример 396, стадии а и в (способ U)



Во флакон емкостью 20 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли метил-8-аминохинолин-6-карбоксилат (75 мг, 0,371 ммоль), DIPEA (486 мкл, 2,78 ммоль) и растворяли вещество в DMF (0,2 М). Затем для забуферивания добавляли 2,2-дифторуксусную кислоту (46,7 мкл, 0,742 ммоль) и охлаждали флакон до 0°C. Затем добавляли PyBOP (290 мг, 0,556 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, нагревали до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (16 ч). Реакционную смесь разбавляли DCM и гасили добавлением воды и нас. бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали 10% MeOH/DCM с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали. Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 36%). ESI-MS m/z: 263,0 [M+H]⁺.

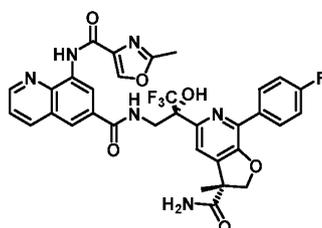
Гидролиз сложного метилового эфира проводили в соответствии со способом T, стадия d, с использованием 2,5 эквив. LiOH (происходит гидролиз ацетамида) и выделяли путем осаждения (12 мг, 50%). ESI-MS m/z: 265,0 [M-H]⁻.

Пример 396, стадия с



Соединение данного примера получали в соответствии со способом J (PyBOP) с использованием 25 мг амина гидрохлорида (предшественник) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, 13%). ESI-MS m/z: 648,1 [M+H]⁺.

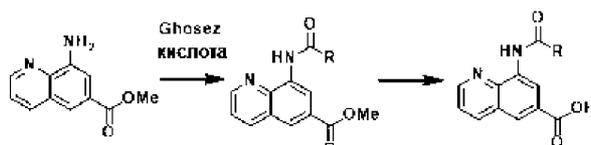
Пример 397



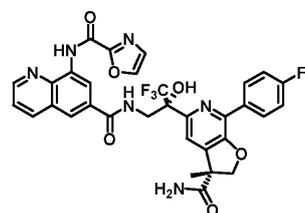
Кислоту (предшественник) получали в последовательности, аналогичной описанной в способе U. Формирование аминохинолиламида (19 мг, 17%). ESI-MS m/z: 312,0 [M+H]⁺. Сложный метиловый эфир гидролизовали в соответствии со способом T, стадия d (нагревали до 45°C) и выделяли путем концентрирования водной фазы (использовали неочищенное вещество). ESI-MS m/z: 298,0 [M+H]⁺.

Использовали 20 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (14,7 мг, 47%). ESI-MS m/z: 679,1 [M+H]⁺.

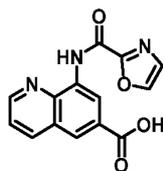
Способ V



Пример 398



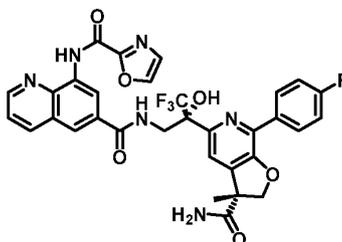
Пример 398, стадии а и b (способ V)



Во флакон емкостью 20 мл, содержащий перемешивающий элемент, добавляли оксазол-2-карбоновую кислоту (41,9 мг, 0,371 ммоль). Твердое вещество суспендировали в DCM и охлаждали флакон до 0°C. Добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (58,9 мкл, 0,445 ммоль), реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и нагревали до комнатной температуры (твердое вещество переходило в раствор спустя 1,5 ч). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли пиридин (225 мкл, 2,78 ммоль), а затем одной порцией метил-8-аминохинолин-6-карбоксилат (75 мг, 0,371 ммоль). Реакционную смесь оставляли естественным образом нагреваться до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (на 2 ч дольше). Реакционную смесь разбавляли DCM и гасили добавлением воды и нас. бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали 10% MeOH/DCM с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали. Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, 57%). ESI-MS m/z: 298,0 [M+H]⁺.

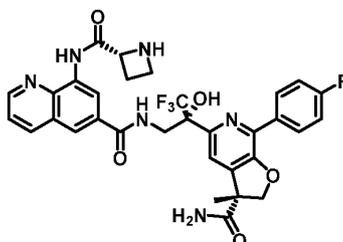
Гидролиз сложного метилового эфира проводили в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем осаждения (17 мг, 80 мас.%, 23%). ESI-MS m/z: 214,8 [M+H]⁺.

Пример 398, стадия с

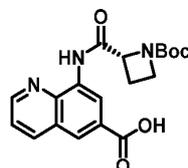


Соединение данного примера получали в соответствии со способом J (PyBOP) с использованием 20 мг амина гидрохлорида (предшественник) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (12,0 мг, 35%). ESI-MS m/z: 665,1 [M+H]⁺.

Пример 399

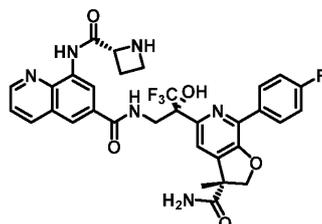


Пример 399, стадии а и b



Кислоту в качестве промежуточного соединения получали в соответствии со способом V. Сочетание по Госсезу проводили в течение 14 ч (134 мг, 94%). ESI-MS m/z: 330,0 [M+H]⁺. Гидролиз сложного метилового эфира проводили в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем экстрагирования водной фазы (115 мг, 89%). ESI-MS m/z: 316,0 [M+H]⁺.

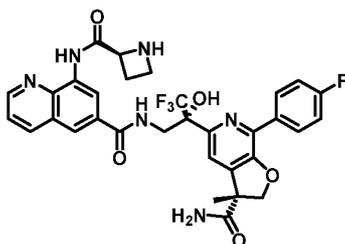
Пример 399, стадии с и d



Формирование амида проводили в соответствии со способом J (PyBOP) с использованием соединения, полученного на стадии b и 40 мг амина гидрохлорида (предшественник). Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 94%). ESI-MS m/z : 753,2 $[M+H]^+$.

Во флакон емкостью 20 мл, содержащий соединение примера 399, стадия с (65 мг, 0,086 ммоль), добавляли перемешивающий элемент и растворяли вещество в DCM. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли TFA (66,5 мкл, 0,864 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, нагревали до комнатной температуры и отслеживали реакцию методом LCMS (3 ч). Реакционную смесь разбавляли DCM и гасили добавлением воды и нас. бикарбоната натрия. Значение pH корректировали приблизительно до pH=9, экстрагировали DCM/MeOH с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали. Полученное вещество очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (13,0 мг, 23%). ESI-MS m/z : 653,2 $[M+H]^+$.

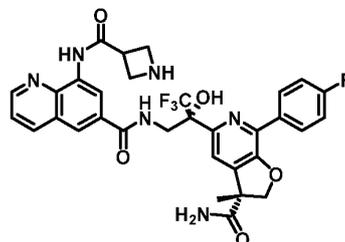
Пример 400



Соединение нижеследующего примера получали в последовательности, аналогичной описанной в примере 399. Сочетание по Госезу Вос-азетидина, способ V (131 мг, 92%). ESI-MS m/z : 330,0 $[M+H]^+$. Гидролиз сложного метилового эфира проводили в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем экстрагирования водной фазы (120 мг, 95%). ESI-MS m/z : 316,0 $[M+H]^+$.

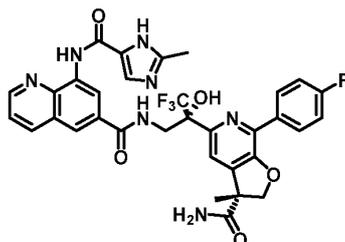
Формирование амида их хинолина и кислоты с использованием 40 мг амина гидрохлорида (предшественник) проводили в соответствии со способом J (PyBOP) (65 мг, 94%). ESI-MS m/z : 753,2 $[M+H]^+$. Проводили удаление TFA защитных групп и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (21,0 мг, 37%). ESI-MS m/z : 653,2 $[M+H]^+$.

Пример 401

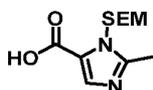


Соединение нижеследующего примера получали в последовательности, аналогичной описанной в примере 399. Сочетание по Госезу Вос-азетидина, способ V (119 мг, 83%). ESI-MS m/z : 330,0 $[M+H]^+$. Гидролиз сложного метилового эфира проводили в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем экстрагирования водной фазы (80 мг, 70%). ESI-MS m/z : 316,0 $[M+H]^+$. Формирование амида способом J (PyBOP) с использованием 40 мг амина гидрохлорида (предшественник) и удаление TFA защитных групп проводили в одном реакторе: вещество очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,6 мг, 8%). ESI-MS m/z : 653,2 $[M+H]^+$.

Пример 402

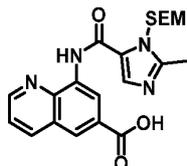


Пример 402, стадии a и b



Во флакон емкостью 40 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли этил-2-метил-1Н-имидазол-4-карбоксилат (500 мг, 3,24 ммоль) и растворяли вещество в DMF. Флакон охлаждали до 0°C и одной порцией добавляли NaH (136 мг, 5,68 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин при к.т. Затем флакон охлаждали до 0°C и медленно добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (861 мкл, 4,86 ммоль). Реакционную смесь оставляли естественным образом нагреваться до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды и нас. хлорида аммония. Водную фазу экстрагировали EtOAc с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали. Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 56 мас.%, 35%). ESI-MS m/z: 285,1 [M+H]⁺. Гидролиз сложного этилового эфира проводили в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем осаждения (233 мг, 80%). ESI-MS m/z: 199,0 [M+H]⁺.

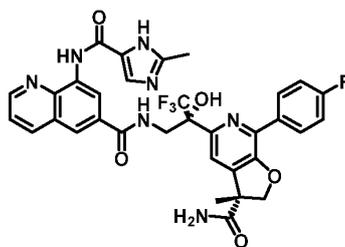
Пример 402, стадии с и d



Соединение нижеследующего примера получали в соответствии со способом V: сочетание по Гессе-зу SEM-имидазола и аминохинолина (81 мг, 50%). ESI-MS m/z: 441,1 [M+H]⁺.

Гидролиз сложного метилового эфира проводили в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем осаждения (25 мг, 31%). ESI-MS m/z: 427,1 [M+H]⁺.

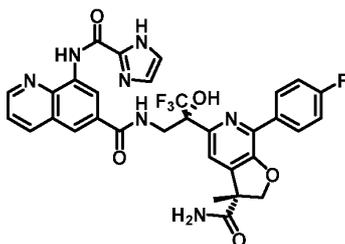
Пример 402, стадии е и f



Формирование амида SEM-имидазола проводили в соответствии со способом J (PyBOP) с использованием 25 мг амина гидрохлорида (предшественник), очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 100%). ESI-MS m/z: 808,2 [M+H]⁺.

Снятие TFA защитных групп проводили с использованием 60 эквив. TFA (20 эквив. каждые 3 ч): вещество очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 35%). ESI-MS m/z: 678,1 [M+H]⁺.

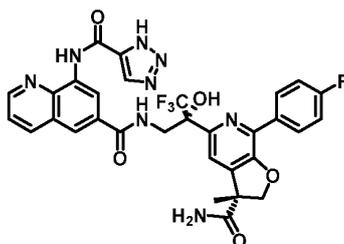
Пример 403



Соединение нижеследующего примера получали в последовательности, аналогичной описанной в примере 402. SEM-защита этилимидазолкарбоксилата (872 мг, 90%). ESI-MS m/z: 199,0 [M+H]⁺. Гидролиз SEM-этилимидазолкарбоксилата (способ T, стадия d), выделение путем экстрагирования (320 мг, 89%). ESI-MS m/z: 185,0 [M+H]⁺. Формирование амида аминохинолином и SEM-имидазолкарбоновой кислотой в соответствии со способом U (158 мг, 60 мас.%, 45%). ESI-MS m/z: 427,0 [M+H]⁺. Проводили гидролиз сложного метилового эфира хинолина в соответствии со способом T, стадия d (при 45°C) и выделяли путем осаждения (86 мг, 61%). ESI-MS m/z: 265,0 [M+H]⁺.

Формировали амид в соответствии со способом J (PyBOP) с использованием 30 мг амина гидрохлорида (предшественник), очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 100%). ESI-MS m/z: 894,2 [M+H]⁺. Снятие TFA защиты проводили с использованием 60 эквив. TFA (20 эквив. каждые 3 ч): вещество очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (17,4 мг, 37%). ESI-MS m/z: 664,1 [M+H]⁺.

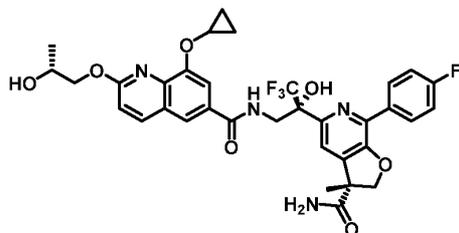
Пример 404



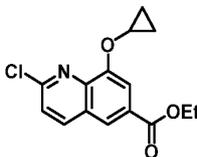
Соединение нижеследующего примера получали в последовательности, аналогичной описанной в примере 402. SEM-защита этилтриазолкарбоксилата (800 мг, 83%). ESI-MS m/z : 272,2 $[M+H]^+$. Гидролиз SEM-этилтриазолкарбоксилата (способ T, стадия d), выделение путем экстрагирования (310 мг, 86%). ESI-MS m/z : 186,0 $[M+H]^+$. Формирование амида аминокинолином и SEM-триазолкарбоновой кислотой в соответствии со способом U (150 мг, 40 мас.%, 28%). ESI-MS m/z : 428,1 $[M+H]^+$. Гидролиз сложного метилового эфира проводили в соответствии со способом T, стадия d, выделение путем экстрагирования (82 мг, 57%). ESI-MS m/z : 414,1 $[M+H]^+$.

Формировали амид в соответствии со способом J (PyBOP) с использованием 40 мг амина гидрохлорида (предшественник), очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, 88%). ESI-MS m/z : 795,2 $[M+H]^+$. Снятие TFA защиты проводили с использованием 40 эквив. TFA (20 эквив. каждые 2 ч): вещество очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (19,0 мг, 35%). ESI-MS m/z : 665,1 $[M+H]^+$.

Пример 405



Пример 405, стадии a и b

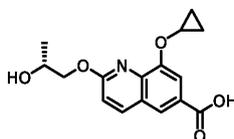


В круглодонную колбу емкостью 50 мл, оснащенную перемешивающим элементом, добавляли этил-8-циклопропоксихинолин-6-карбоксилат (10,29 г, 40,0 ммоль) и растворяли твердое вещество в $CHCl_3$ (0,33 M). Колбу охлаждали до $0^\circ C$ и порциями добавляли mCPBA (19,72 г, 80 ммоль) в течение 5-10 мин (отслеживая внутреннюю температуру $3^\circ C$). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и нагревали до комнатной температуры в течение 20 мин. Затем, реакционную смесь нагревали до $45^\circ C$ (с отслеживанием внутренней температуры) и отслеживали реакцию методом LCMS (2 ч)

Реакционную смесь разбавляли DCM и гасили добавлением воды и нас. тиосульфатом натрия. Водную фазу экстрагировали DCM, сушили, фильтровали и концентрировали. Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc/гексаны, затем 0-20% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (4,14 г, 38%). ESI-MS m/z : 274,1 $[M+H]^+$.

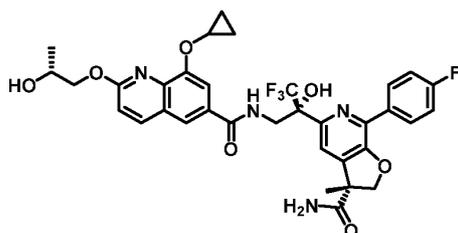
Во флакон емкостью 50 мл, содержащий перемешивающий элемент, добавляли этил-2-хлор-8-циклопропоксихинолин-6-карбоксилат (2,8 г, 9,60 ммоль, 63%) и растворяли твердое вещество в DCM. Добавляли $POCl_3$ (2,83 мл, 30,3 ммоль), колбу оснащали обратным холодильником и нагревали реакционную смесь до $45^\circ C$. Реакцию отслеживали методом LCMS и она завершалась через 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до $0^\circ C$, разбавляли EtOAc и гасили медленным добавлением воды. Оставляли для гашения на 30 мин, медленно добавляли дополнительно воду и нас. бикарбонат натрия. Водную фазу экстрагировали DCM, сушили, фильтровали и концентрировали. Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-50% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (2,80 г, 63%). ESI-MS m/z : 292,0 $[M+H]^+$.

Пример 405, стадии c и d



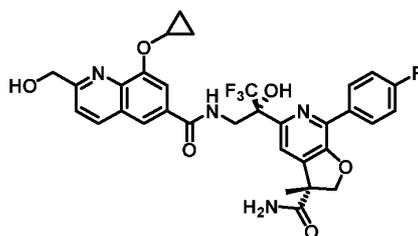
Во флакон емкостью 20 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли (R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-ол (362 мг, 1,902 ммоль) и растворяли масло в DMF. Флакон охлаждали до 0°C и добавляли NaN (116 мг, 2,66 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли этил-2-хлор-8-циклопропоксихинолин-6-карбоксилат (111 мг, 0,380 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды и 2 М HCl. Водную фазу экстрагировали EtOAc с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали. Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 32%) ESI-MS m/z: 418,2 [M+H]⁺. (Примечание: сложный метиловый эфир гидролизовался при гашении HCl). TBS-группу удаляли добавлением TBAF в течение 1 ч и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc/гексаны, затем 0-20% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 42%). ESI-MS m/z: 304,1 [M+H]⁺.

Пример 405, стадия e

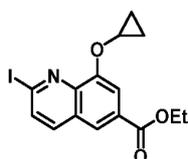


Соединение данного примера получали в соответствии со способом J (PyBOP) с использованием 20 мг амина гидрохлорида (предшественник) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (12,0 мг, 37%). ESI-MS m/z: 685,2 [M+H]⁺.

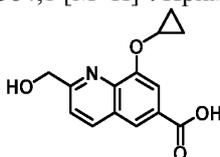
Пример 406



Пример 406, стадия a



В круглодонную колбу емкостью 50 мл, оснащенную перемешивающим элементом, добавляли этил-2-хлор-8-циклопропоксихинолин-6-карбоксилат (300 мг, 1,028 ммоль) и растворяли твердое вещество в ACN (0,5 М). Добавляли йодид натрия (231 мг, 1,543 ммоль), а затем ацетилхлорид (146 мкл, 2,057 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин (становилась мутной и оранжевой), нагревали до 100°C и отслеживали реакцию методом LCMS (4 ч, преобразование на 80%). Колбу охлаждали до к.т. и разбавляли EtOAc. Реакционную смесь гасили добавлением 5 мл 10% раствора K₂CO₃ и 5 мл нас. тиосульфата натрия. Водную фазу экстрагировали EtOAc и 2× DCM/MeOH с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали. Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-30% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (341 мг, 78%). ESI-MS m/z: 384,1 [M+H]⁺. Пример 406, стадии b, c, d



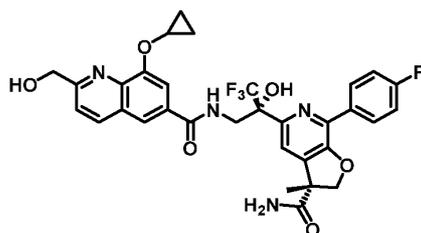
Промежуточное соединение-альдегид: Во флакон емкостью 20 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли соединение, полученное на стадии a (100 мг, 0,261 ммоль) и растворяли твердое вещество в THF (0,33 М). Флакон охлаждали до -15°C и добавляли изопротилмагнийхлорид (261 мкл, 0,522 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли N,N-диметилформамид (404 мкл, 5,22 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C и дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды и

нас. хлорида аммония. Водную фазу экстрагировали EtOAc с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали. Полученное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 35%) ESI-MS m/z: 286,1 [M+H]⁺.

Спирт: Во флакон емкостью 20 мл, содержащий этил-8-циклопропокси-2-формилхинолин-6-карбоксилат, полученный на стадии b (26 мг, 0,091 ммоль), добавляли перемешивающий элемент и растворяли твердое вещество в EtOH (0,2 М). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли NaBH₄ (5,17 мг, 0,137 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при 0°C в течение 1 ч, разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды и нас. хлорида аммония. Водную фазу экстрагировали EtOAc с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали (25 мг, 95%).

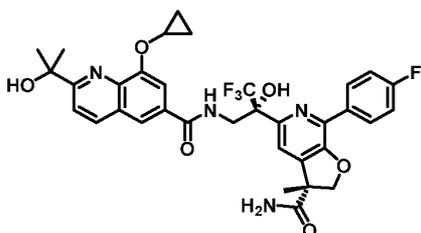
Гидролиз сложного этилового эфира хинолина проводили в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем концентрирования водной фазы (использовали неочищенное вещество) ESI-MS m/z: 260,0 [M+H]⁺.

Пример 406, стадия e



Соединение данного примера получали в соответствии со способом J (PyBOP) с использованием соединения, полученного на стадии d и 30 мг амина гидрохлорида (предшественник) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения. (15,0 мг, 33%). ESI-MS m/z: 641,2 [M+H]⁺.

Пример 407

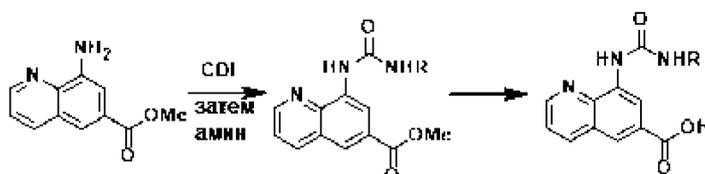


Соединение нижеследующего примера получали по аналогии с примером 406, стадии b и d (обмен с реагентом Гриньяра и присоединение). Проводили гашение реагента Гриньяра ацетоном (20 экв.) и оставляли для протекания реакции на 16 ч (14 мг, 11%). ESI-MS m/z: 316,1 [M+H]⁺.

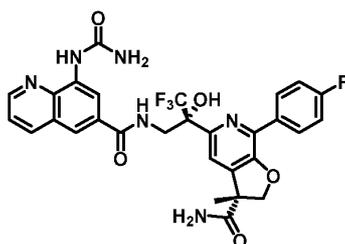
Гидролиз сложного этилового эфира хинолина проводили в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем концентрирования водной фазы (использовали неочищенное вещество) ESI-MS m/z: 288,1 [M+H]⁺.

Проводили амидное сочетание согласно способу J (PyBOP) с использованием 20 мг амина гидрохлорида (предшественник): вещество очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 61%). ESI-MS m/z: 669,2 [M+H]⁺.

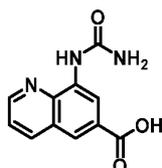
Способ W



Пример 408



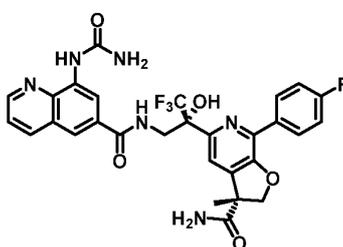
Пример 408, стадии a и b (способ W)



Во флакон емкостью 20 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли метил-8-аминохинолин-6-карбоксилат (300 мг, 1,484 ммоль) и CDI (289 мг, 1,780 ммоль). Твердые вещества растворяли в DCM (0,5 М) и добавляли DIPEA (518 мкл, 2,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч (в осадок выпадало промежуточное соединение с CDI). Добавляли аммиак (1060 мкл, 7,42 ммоль) и отслеживали реакцию методом LCMS (1,5 ч). Реакционную смесь гасили добавлением воды и дополнительно разбавляли DCM (продукт выпадал в осадок). Флакон перемешивали на вортексе для индукции осаждения, твердое вещество собирали путем вакуум-фильтрации и сушили в условиях высокого вакуума с получением целевого продукта (220 мг, 61%). ESI-MS m/z : 245,9 $[M+H]^+$.

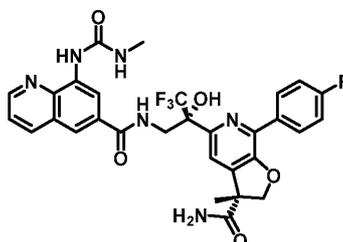
Гидролиз сложного метилового эфира проводили в течение 1 ч при 45°C в соответствии со способом Т, стадия d и выделяли путем осаждения (184 мг, 89%).

Пример 408, стадия с



Соединение данного примера получали в соответствии со способом J (PyBOP) с использованием 25 мг амина гидрохлорида (предшественник) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (21,8 мг, 61%). ESI-MS m/z : 613,1 $[M+H]^+$.

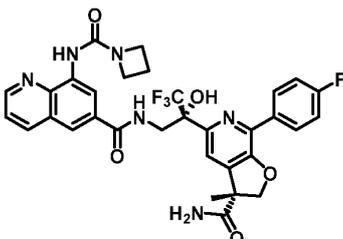
Пример 409



Кислоту (предшественник) получали, следуя примеру получали в соответствии со способом W. Сформировавшуюся метилмочевину экстрагировали и очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 13%). ESI-MS m/z : 260,2. $[M+H]^+$. Гидролиз сложного метилового эфира проводили при 45°C в течение 1 ч в соответствии со способом Т, стадия d и выделяли путем концентрирования водной фазы (использовали неочищенное вещество). ESI-MS m/z : 245,9 $[M+H]^+$.

Использовали 25 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 33%). ESI-MS m/z : 627,2 $[M+H]^+$.

Пример 410

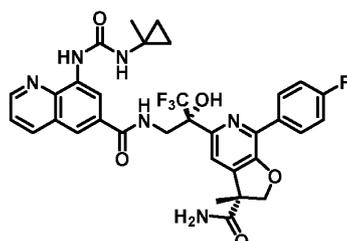


Кислоту (предшественник) получали, следуя примеру получали в соответствии со способом W. Сформировавшуюся мочевины экстрагировали и использовали неочищенной (91 мг, 100%). ESI-MS m/z : 286,0. $[M+H]^+$. Гидролиз сложного метилового эфира проводили в соответствии со способом Т, стадия d и выделяли путем осаждения (60 мг, 69%). ESI-MS m/z : 271,9 $[M+H]^+$.

Использовали 20 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и

очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, 65%). ESI-MS m/z: 653,2 [M+H]⁺.

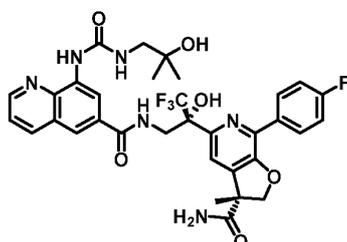
Пример 411



Кислоту (предшественник) получали, следуя примеру получали в соответствии со способом W. Формирование мочевины (40 мг, 36%). ESI-MS m/z: 258,1 [M+H]⁺. Гидролиз сложного метилового эфира проводили при 45°C в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем осаждения (23 мг, 60%). ESI-MS m/z: 189,0 [M+H]⁺.

Использовали 20 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения. (15,7 мг, 50%). ESI-MS m/z: 667,2 [M+H]⁺.

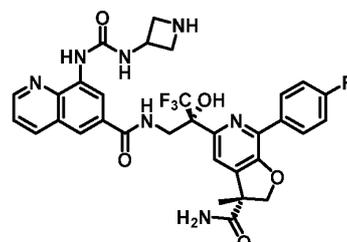
Пример 412



Кислоту (предшественник) получали, следуя примеру получали в соответствии со способом W. Формирование мочевины (86 мг, 73%). ESI-MS m/z: 318,1 [M+H]⁺. Гидролиз сложного метилового эфира проводили при 45°C в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем осаждения (59 мг, 70%). ESI-MS m/z: 304,1 [M+H]⁺.

Использовали 25 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (20,7 мг, 52%). ESI-MS m/z: 685,2 [M+H]⁺.

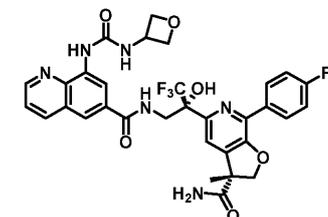
Пример 413



Кислоту (предшественник) получали, следуя примеру получали в соответствии со способом W с дополнительным снятием Вос-защиты в конце. Сформированную мочевины экстрагировали и очищали (127 мг, 86%). ESI-MS m/z: 401,1 [M+H]⁺. Гидролиз сложного метилового эфира проводили при 45°C в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем осаждения (97 мг, 79%). ESI-MS m/z: 331,1 [M+H]⁺.

Использовали 35 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 97%). Проводили снятие Вос-защиты с использованием TFA и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, 37%). ESI-MS m/z: 668,2 [M+H]⁺.

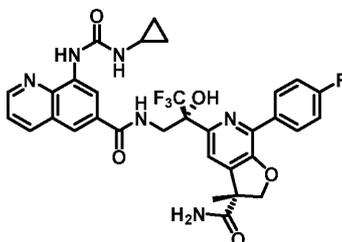
Пример 414



Кислоту (предшественник) получали, следуя примеру получали в соответствии со способом W. Формирование мочевины (56 мг, 50%). ESI-MS m/z: 302,0 [M+H]⁺. Гидролиз сложного метилового эфира проводили при 45°C в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем осаждения (26 мг, 50%). ESI-MS m/z: 288,0 [M+H]⁺.

Использовали 25 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (15,0 мг, 38%). ESI-MS m/z: 669,2 [M+H]⁺.

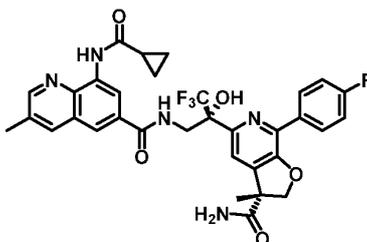
Пример 415



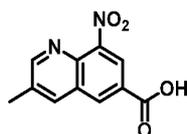
Кислоту (предшественник) получали, следуя примеру получали в соответствии со способом W. Сформированную мочевины экстрагировали и использовали неочищенной (106 мг, 100%). ESI-MS m/z: 286,0 [M+H]⁺. Гидролиз сложного метилового эфира проводили при 45°C в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем осаждения (26 мг, 26%). ESI-MS m/z: 271,8 [M+H]⁺.

Использовали 25 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, 52%). ESI-MS m/z: 653,2 [M+H]⁺.

Пример 416

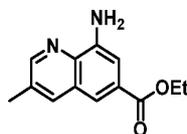


Пример 416, стадия a



В круглодонную колбу емкостью 50 мл загружали 4-амино-3-нитробензойную кислоту (3,26 г, 17,90 ммоль), затем 30 мл конц. HCl, а затем метакриальдегид (2,95 мл, 35,8 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 5 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали через Celite. Водный слой концентрировали с получением коричневой массы, которую перемешивали с MeOH в течение 1 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрования и обнаруживали, что их большая часть представляет собой целевой продукт (349,4 мг, 8%). ESI-MS m/z: 233,1 [M+H]⁺.

Пример 416, стадии b и c

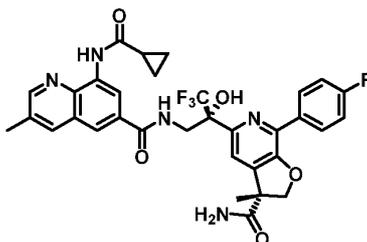


Во флакон емкостью 20 мл, содержащий 3-метил-8-нитрохинолин-6-карбоновую кислоту (357 мг, 1,538 ммоль), добавляли перемешивающий элемент и растворяли твердое вещество в DMF. Добавляли карбонат калия (531 мг, 3,84 ммоль), а затем йодэтан (373 мкл, 4,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили добавлением воды и нас. хлоридом натрия-аммония. Водную фазу экстрагировали EtOAc и DCM/MeOH с использованием картриджа для фазового сепаратора и концентрировали (168 мг, 42%). ESI-MS m/z: 261,0 [M+H]⁺.

К неочищенному веществу, полученному на стадии b (168 мг, 0,646 ммоль в 40 мл), добавляли перемешивающий элемент и растворяли твердые вещества в EtOH и воде (2:1, 0,15 M). Добавляли железо (180 мг, 3,23 ммоль) и хлорид аммония (345 мг, 6,46 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли EtOAc. Смесь фильтровали через Celite и промывали EtOAc и MeOH. Органические фазы концентрировали. Затем добавляли EtOAc и подщелачивали

водную фазу добавлением нас. бикарбоната натрия. Проводили экстрагирование EtOAc и DCM/MeOH, объединяли, сушили и концентрировали (115 мг, 77%). ESI-MS m/z: 231,1 [M+H]⁺.

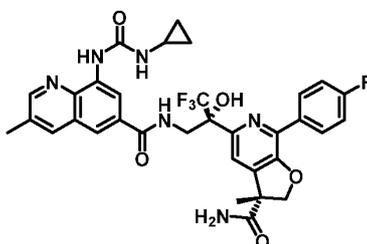
Пример 416, стадии d, e и f



Кислоту (предшественник) получали способом, аналогичным описанному в примере 392, с использованием соединения, полученного выше на стадии с. Ацилированный метиламинохинолин экстрагировали и использовали неочищенным (39 мг, 100%). ESI-MS m/z: 299,1 [M+H]⁺. Гидролиз сложного этилового эфира проводили при 45°C в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем осаждения (26 мг, 68%). ESI-MS m/z: 271,0 [M+H]⁺.

Использовали 25 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (21,0 мг, 55%). ESI-MS m/z: 652,2 [M+H]⁺.

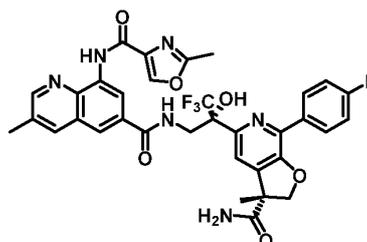
Пример 417



Кислоту (предшественник) получали, следуя примеру получали в соответствии со способом W с использованием аналога 3-метилхинолина, полученного в примере 416, стадия с. Сформировавшуюся мочевины экстрагировали и использовали неочищенной (54 мг, 99%). ESI-MS m/z: 314,0 [M+H]⁺. Гидролиз сложного этилового эфира проводили при 45°C в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем осаждения (26 мг, 53%). ESI-MS m/z: 285,8 [M+H]⁺.

Использовали 25 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения. (15,0 мг, 38%). ESI-MS m/z: 667,2 [M+H]⁺.

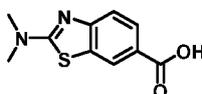
Пример 418



Следующую кислоту-предшественник получали в соответствии со способом V с использованием аналога 3-метилхинолина, полученного в примере 416, стадия с. Полученный путем сочетания по Гессу амид очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (58 мг, 99%). ESI-MS m/z: 340,1 [M+H]⁺. Гидролиз сложного этилового эфира проводили при 45°C в соответствии со способом T, стадия d и выделяли путем осаждения (25 мг, 47%). ESI-MS m/z: 312,2 [M+H]⁺.

Использовали 25 мг амина гидрохлорида (предшественник) в соответствии со способом J (PyBOP) и очищали вещество методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 мг, 24%). ESI-MS m/z: 693,2 [M+H]⁺.

Пример 419, стадии a и b

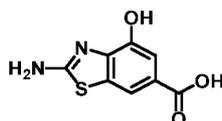


Во флаконе этил-2-хлорбензо[d]тиазол-6-карбоксилат (250 мг, 1,034 ммоль) и диметиламина гидрохлорид (101 мг, 1,241 ммоль) растворяли в DMF (2,96 мл). Добавляли триэтиламин (721 мкл, 5,17 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакцион-

ную смесь разбавляли водой и промывали водный слой EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, после чего сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенную реакционную смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 97%).

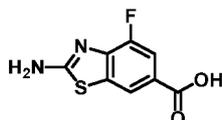
Во флаконе соединение, полученное на стадии а (250 мг, 0,999 ммоль) и гидроксид лития (239 мг, 10 эквив) растворяли в THF (2,335 мл), MeOH (0,259 мл) и воде (0,259 мл). Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и корректировали до pH 3-4 добавлением 1 М водн. HCl. Водный слой промывали DCM и 9:1 DCM/MeOH, объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 99%). ESI-MS m/z: 223,16 $[M+H]^+$.

Пример 420



К суспензии 4-амино-3-гидроксибензойной кислоты (500 мг, 3,27 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл, 105 ммоль) добавляли тиоцианат калия (1586 мг, 16,33 ммоль). Смесь охлаждали и по каплям добавляли раствор брома (0,336 мл, 6,53 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл, 3,27 ммоль), поддерживая температуру ниже 10°C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды, кипятили в течение 15 мин и фильтровали горячей. Фильтрат охлаждали на бане со льдом и удаляли кристаллизовавшееся твердое вещество путем фильтрования. Значение pH водной фазы корректировали до pH 4 и собирали выпавшее в осадок твердое вещество путем фильтрования. Твердое вещество промывали водой и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, 0,595 ммоль, 18%). ESI-MS m/z: 210,83 $[M+H]^+$.

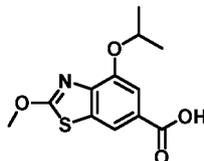
Пример 421, стадии а и b



К метил-4-амино-3-фторбензоату (45 г, 266 ммоль) и тиоцианату натрия (86 г, 1064 ммоль) в уксусной кислоте (350 мл) при 0°C через капельную воронку в течение 1 ч добавляли бром (13,57 мл, 263 ммоль) в AcOH (100 мл), смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 суток. Смесь фильтровали, осадок промывали водой, сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения и переносили на следующую стадию в виде неочищенной смеси.

Взвесь соединения, полученного на стадии а (0,8 г, 3,54 ммоль), в THF:EtOH (1:1, 12 мл) смешивали с раствором гидроксида калия (2,98 г, 53,0 ммоль) в воде (6 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 4 ч, охлаждали до к.т., а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Значение pH корректировали до pH 5 добавлением 3 М HCl и 3% лимонной кислоты. Бледно-желтое твердое вещество выпадало в осадок и его собирали путем фильтрования, промывали водой, сушили. Водный слой экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 33%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

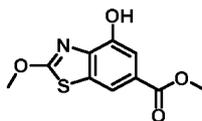
Пример 422, стадии а и b



Во флаконе метил-2-бром-4-изопропоксибензо[d]тиазол-6-карбоксилат (500 мг, 1,514 ммоль) растворяли в MeOH (1,514 мл). Добавляли метоксид натрия (1039 мкл, 4,54 ммоль) (25% в MeOH) и нагревали реакционную смесь до 65°C. Спустя 5 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Осадок фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 94%). ESI-MS m/z: 282,15 $[M+H]^+$.

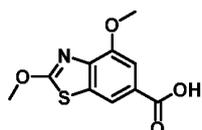
Во флаконе соединение, полученное на стадии а (100 мг, 0,355 ммоль) и гидроксид лития (85 мг, 3,55 ммоль) растворяли в THF (2,91 мл), воде (0,323 мл) и MeOH (0,323 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и подкисляли реакционную смесь до pH 2-3 добавлением 1 М водн. HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc, объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 95%). ESI-MS m/z: 267,92 $[M+H]^+$.

Пример 423, стадия а



Во флаконе метил-4-изопропокси-2-метоксибензо[d]тиазол-6-карбоксилат (180 мг, 0,640 ммоль) растворяли в DCM (8 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Медленно добавляли трихлорид бора (2559 мкл, 2,56 ммоль), реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1н HCl. Водный слой промывали DCM, объединенный органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенную смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя (0-50% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 98%). ESI-MS m/z: 240,07 [M+H]⁺.

Пример 423, стадии b и c



Во флаконе соединение, полученное на стадии a (150 мг, 0,627 ммоль), растворяли в THF (4,18 мл) и MeOH (2,090 мл). Раствор охлаждали до 0°C, медленно добавляли триметилсилилдиазометан (940 мкл, 1,881 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Спустя 4 ч, добавляли триметилсилилдиазометан (940 мкл, 1,881 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться дополнительно в течение 12 ч. Добавляли воду и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенный органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенную смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 66%).

Во флаконе соединение, полученное на стадии b (50 мг, 0,197 ммоль) и гидроксид лития (47,3 мг, 1,974 ммоль) растворяли в THF (1,615 мл), MeOH (0,179 мл) и воде (0,179 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться 4 ч. Затем добавляли воду и корректировали до pH 2-3 добавлением 4 M водн. HCl. Водный слой промывали DCM, объединенный органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, 100%). ESI-MS m/z: 239,87 [M+H]⁺.

Следующие примеры, представленные в табл. 6, получали с использованием соответствующих промежуточных соединений, полученных в примерах 205-207 и их производных. Соединения получали в соответствии со способом J с использованием RuBOP и, в некоторых случаях, HATU. Соединения в большинстве случаев очищали методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин). Если ариловые кислоты не были коммерчески доступными, то их получали в соответствии с примерами 419-423. В случае отсутствия в перечне, кислоты синтезировали способом, аналогичным описанному в указанных выше примерах.

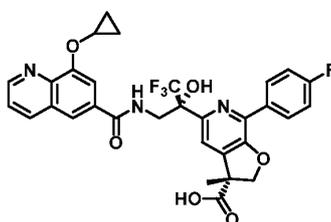
Таблица 6

Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
424		559,16	425		560,15
426		594,12	427		588,19

428		622,15	429		576,07
430		575,25	431		606,06
432		609,97	433		640,15
434		640,03	435		602,20
436		610,17	437		572,42
438		604,38	439		590,38
440		616,41	441		548,21
442		592,30	443		593,96

444		649,26	445		621,13
446		559,19	447		573,25
448		592,10			

Пример 449



Соединение примера 449 получали диастереоизомерно чистым с использованием способов, описанных в примере 206 (с CF₃ oleфином и TBS-спиртом). TBS-спирт преобразовывали в кислоту в соответствии со способами А, В и F (1,34 г, 58%). ESI-MS m/z: 612,17 [M+H]⁺.

В последующей табл. 7 представления примеры, синтезированные с использованием соединения, полученного в примере 449 (или метокси-аналога), способом J (PyBOP). Соединения очищали либо методом автоматизированной колоночной хроматографии, либо методом Gilson преп-HPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин).

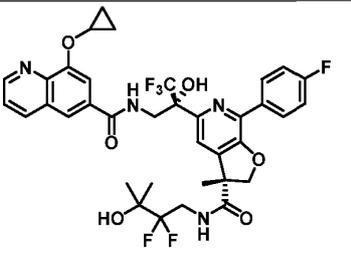
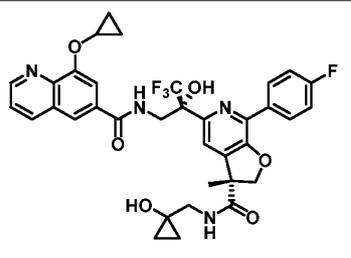
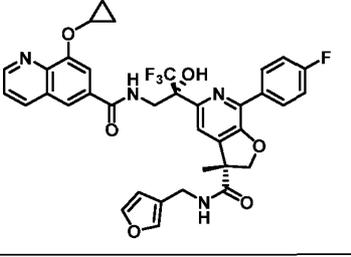
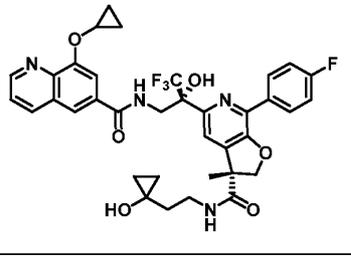
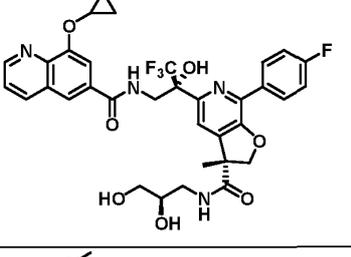
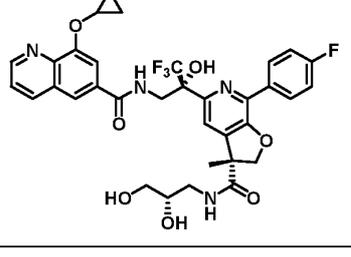
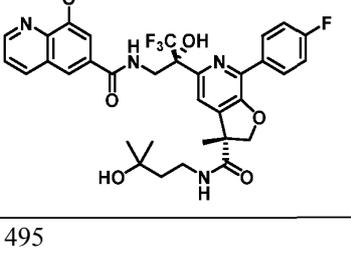
Таблица 7

Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
450		676,23	451		650,21

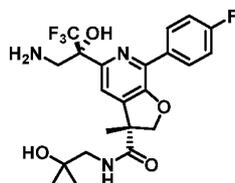
452		645,10	453		667,26
454		696,26	455		710,26
456		653,24	457		712,24
458		653,21	459		715,26
460		698,23	461		711,25
462		724,27	463		654,23

464		668,25	465		655,22
466		681,23	467		681,24
468		681,23	469		681,23
470		667,22	471		699,26
472		681,27	473		682,23
474		696,25	475		691,22

476		668,21	477		682,23
478		697,24	479		711,26
480		690,23	481		697,26
482		683,25	483		697,27
484		683,25	485		669,24
486		715,26	487		729,27

488		733,25	489		681,23
490		691,22	491		695,25
492		685,23	493		685,23
494		671,25			

Пример 495

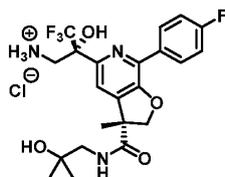


Пример 495, стадия а



Соединение, полученное в примере 59, стадия а (400 мг, 0,80 ммоль) и 1-амино-2-метилпропан-2-ол (142 мг, 1,60 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) в круглодонной колбе, охлаждали до 0°C, а затем медленно добавляли основание Хунига (698 мкл, 4,00 ммоль). Спустя 5 мин, медленно добавляли РуВОР (832 мг, 1,60 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Затем, реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл × 2) и сушили над Na₂SO₄. Остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (элюируя 0-70% EtOAc/гексаны) с получением целевого соединения (380 мг, выход 83%). ESI-MS m/z = 572,20 [M+H]⁺.

Пример 495, стадия b



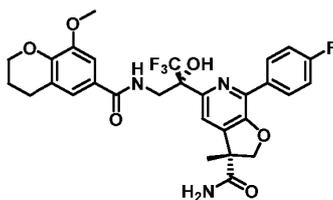
Соединение, полученное на стадии а (360 мг, 0,63 ммоль) растворяли в DCM (2 мл), а затем медленно добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (2 мл). После перемешивания при к.т. в течение 2 ч реакция была завершена. После выпаривания растворителя и сушки в условиях вакуума получали целевое соединение (310 мг, 97%) в виде гидрохлорида. ESI-MS $m/z = 472,20 [M+H]^+$.

В последующей табл. 8 представлены соединения, которые синтезировали в соответствии со способом J (РубОР). Большую часть соединений очищали методом Gilson преп-HPLC, а некоторые очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель).

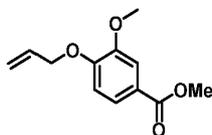
Таблица 8

Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
496		661,18	497		648,19
498		632,21	499		697,27
500		682,15	501		719,23
502		678,25	503		685,39
504		697,30	505		662,18
506		700,24	507		714,25

Пример 508

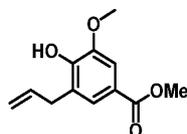


Пример 508, стадия а



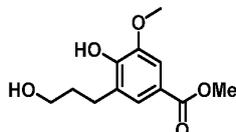
Раствор метил-4-гидрокси-3-метоксибензоата (2,0 г, 10,98 ммоль), аллилоксибромида (1,58 г, 13,18 ммоль) и K_2CO_3 (3,10 г, 22,50 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при 40°C. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (MeCN/ H_2O , 0% → 100%, 30 мин) с получением целевого соединения в виде желтого масла (2,3 г, 95%). ESI-MS m/z: 223,10 [M+H]⁺.

Пример 508, стадия b



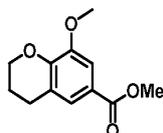
Раствор соединения, полученного на стадии а (2,3 г, 10,08 ммоль), в NMP (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при 200°C. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (MeCN/ H_2O , 0% → 100%, 30 мин) с получением целевого соединения в виде желтого масла (2,0 г, 87%). ESI-MS m/z: 223,10 [M+H]⁺.

Пример 508, стадия с



К перемешанному раствору соединения, полученного на стадии b (2,0 г, 9 ммоль), в THF (20 мл) при 0°C в атмосфере азота порциями добавляли H_2O_2 (30%) (2,00 мл) и $VH_3 \cdot THF$ (1н.) (1,7 мл, 18 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением NaOH (0,02 М) и нагревали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали DCM, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенную смесь немедленно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS m/z: 241,10 [M+H]⁺.

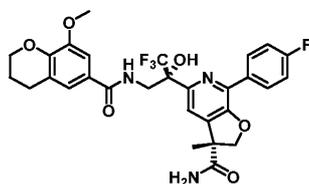
Пример 508, стадии d и e



К перемешанной смеси соединения, полученного на стадии с (1,8 г, 7,3 ммоль) и PPh_3 (2,9 г, 11 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C порциями добавляли DIAD (2,95 г, 15 ммоль). Полученную смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением воды/льда при 0°C и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное вещество очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (1,4 г, 86%). ESI-MS m/z: 223,09 [M+H]⁺.

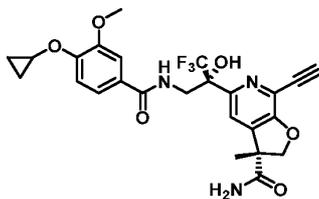
Сложный метиловый эфир гидролизovali способом, аналогичным описанному в способе O и очищали вещество методом обращенно-фазовой преп-HPLC (MeCN/ H_2O) с получением указанного в заголовке соединения (720 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 248,25 [M+H]⁺.

Пример 508, стадия f

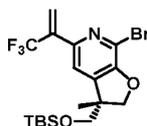


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в способе J, с использованием амина (30 мг, 0,075 ммоль) и очищали вещество методом преп-НPLC (20-90%, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (23,4 мг, 53%). ESI-MS m/z: 590,40 [M+H]⁺.

Пример 509

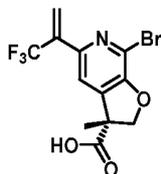


Пример 509, стадия а



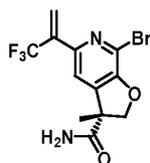
Соединение данного примера получали методикой, аналогичной описанной в примере 205, с использованием вместо этого TBS-спиртового предшественника. Полученное вещество получали с использованием 3,05 г (R)-7-бром-3-((трет-бутил-диметилсилил)окси)метил)-5-йод-3-метил-2,3-дигидрофу-ро[2,3-с]пиридина для кросс-сочетания с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного желтого масла. (2,37 г, 83%). ESI-MS m/z: 452,0/454,0 [M+H]⁺.

Пример 509, стадия b



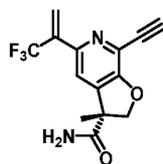
Раствор соединения, полученного на стадии а (4,75 г, 10,50 ммоль), в ацетоне (105 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали реагентом Джонса (2M в водн. H₂SO₄, 13,12 мл, 26,2 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь гасили добавлением изопропанола и удаляли большую часть ацетона методом ротационного выпаривания. Оставшееся вещество поглощали водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Путем очистки методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель) получали указанное в заголовке соединение (3,024 г, 82%) в виде липкого сиропа. ESI-MS m/z: 351,8/353,8 [M+H]⁺.

Пример 509, стадия с



Соединение данного примера получали в соответствии с методикой примера 97, стадия b (новый путь), с использованием соединения, полученного на стадии b (3,024 г) и очищали вещество методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного желтого масла (2,97 г, 98%). ESI-MS m/z: 352,8 [M+H]⁺.

Пример 509, стадия d

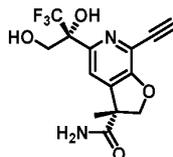


В круглодонную колбу емкостью 500 мл загружали соединение, полученное на стадии с (2,87 г, 8,17 ммоль), добавляли магнитный перемешивающий элемент, хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (0,287 г, 0,409 ммоль) и йодид меди (I) (0,078 г, 0,409 ммоль). Колбу трижды вакуумировали и обратно заполняли азотом и добавляли шприцем безводный диизопропиламин (40,9 мл). Полученную смесь при комнатной температуре обрабатывали этилнитриметилсиланом (2,83 мл, 20,43 ммоль). Спустя 6 ч, реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления.

Полученное неочищенное вещество поглощали MeOH (50 мл) и обрабатывали карбонатом калия (1,130 г, 8,17 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, фильтровали через тонкий слой силикагеля и концентрировали. Путем очистки

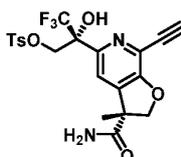
методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле получали указанное в заголовке соединение (1,3 г, 53%) в виде светло-коричневой пены. ESI-MS m/z : 297,2 $[M+H]^+$.

Пример 509, стадия e



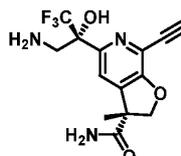
Представленное выше соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 205, стадия e, с использованием соединения, полученного на стадии d (1,3 г). Реакцию оставляли протекать в течение 53 ч и очищали неочищенное вещество методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (0,643 г, 44%). ESI-MS m/z : 331,0 $[M+H]^+$.

Пример 509, стадия f



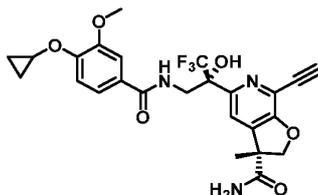
Представленное выше соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 205, стадия f, с использованием соединения, полученного на стадии e (0,643 г). Реакцию оставляли протекать в течение 53 ч и очищали неочищенное вещество методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (0,712 г, 76%) в виде белой пены. ESI-MS m/z : 485,1 $[M+H]^+$.

Пример 509, стадия g



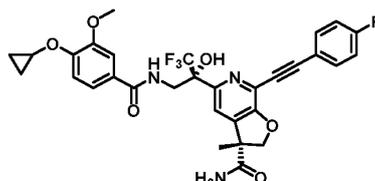
Представленное выше соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 205, стадия g, с использованием соединения, полученного на стадии f (0,712 г). Неочищенное вещество растворяли в EtOAc и трижды промывали нас. бикарбонатом натрия с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены, которую использовали без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 330,1 $[M+H]^+$.

Пример 509, стадия h



Соединение примера 509 получали в соответствии со способом J с использованием соединения, полученного на стадии g (0,494 г) и HATU. Неочищенное вещество очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,150 г, 19%). ESI-MS m/z : 520,3 $[M+H]^+$.

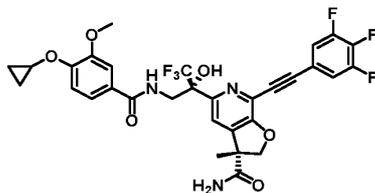
Пример 510



Во флакон емкостью 1 драхма загружали перемешивающий элемент, соединение примера 509, стадия h (0,025 г, 0,048 ммоль), 1-фтор-4-йодбензол (0,014 мл, 0,120 ммоль), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (6,76 мг, 9,63 мкмоль) и йодид меди (I) (1,833 мг, 9,63 мкмоль). Флакон продували азотом и добавляли 1 мл безводного диизопропиламина. Желтую суспензию энергично перемешивали при комнатной температуре и отслеживали реакцию методом LC-MS. Реакционную смесь переносили в сцинтилляционный флакон емкостью 20 мл с EtOAc и концентрировали. Полученное неочищенное ве-

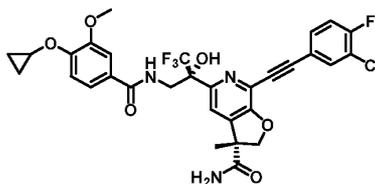
шество немедленно очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 67%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 614,2 [M+H]⁺.

Пример 511



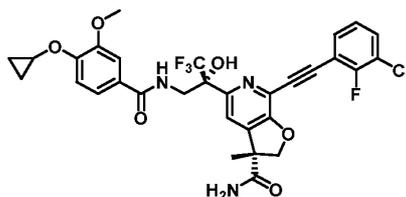
Соединение примера 511 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 510. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле и дополнительно очищали методом преп-НPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 650,1 [M+H]⁺.

Пример 512



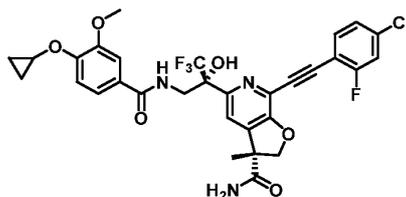
Пример 512 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 510. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле и дополнительно очищали методом преп-НPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 648,2 [M+H]⁺.

Пример 513



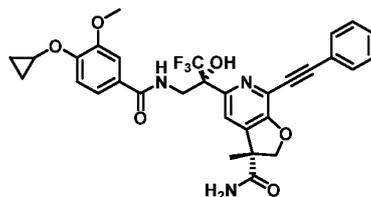
Соединение примера 513 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 510. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле и дополнительно очищали методом преп-НPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 648,2 [M+H]⁺.

Пример 514



Соединение примера 514 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 510. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле и дополнительно очищали методом преп-НPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 648,2 [M+H]⁺.

Пример 515



Соединение примера 515 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 510. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле и дополнительно очищали методом преп-НPLC (20-90% MeCN/вода, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 596,2 [M+H]⁺.

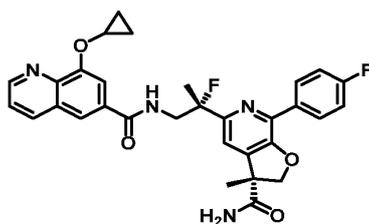
Таблица 9

Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
518		603,10	519		625,30
520		619,10	521		645,10
522		597,35	523		631,30
524		569,25	525		595,25
526		589,20	527		573,10
528		591,10	529		625,10
530		617,15	531		651,15
532		659,05	533		613,15

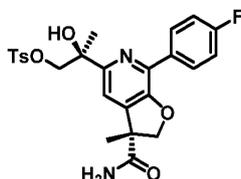
534		647,10	535		625,10
536		659,05	537		642,05
538		634,10	539		614,05
540		648,05	541		660,05
542		694,05	543		632,10
544		666,10	545		559,30
546		559,15	547		662,15

548		662,15	549		697,30
550		681,15	551		699,15
552		666,15	553		670,15
554		680,10	555		690,25
556		679,23	557		653,05
558		687,00	559		683,15
560		662,05	561		679,10
562		605,20	563		653,05

Пример 545 (в таблице)

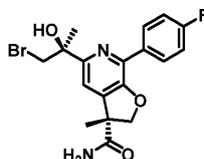


Пример 545, стадия а



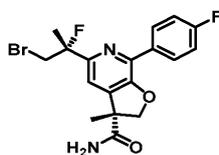
Указанное в заголовке соединение получали в последовательности, аналогичной описанной в примере 205. Остаток концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS m/z : 501,15 $[M+H]^+$.

Пример 545, стадия b



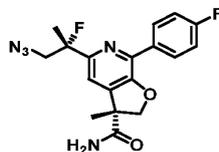
Смесь соединения, полученного на стадии а (1,30 г, 2,59 ммоль) и LiBr (676 мг) в ацетоне (50 мл) перемешивали в течение 3 суток при 60°C. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением целевого продукта (630 мг, 59%) в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS m/z : 409,00 $[M+H]^+$.

Пример 545, стадия с



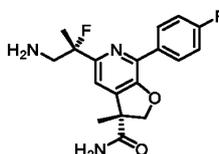
В круглодонную колбу емкостью 100 мл при комнатной температуре добавляли соединение, полученное на стадии b (620 мг, 1,51 ммоль) и DCM (15 мл). Смесь охлаждали до 0°C, добавляли DAST (488 мг, 3,03 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин при той же температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 5 мин при комнатной температуре и гасили добавлением холодного водн. раствора NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом преп-TLC (EtOAc/гексаны, 1:1) с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 411,10 $[M+H]^+$.

Пример 545, стадия d



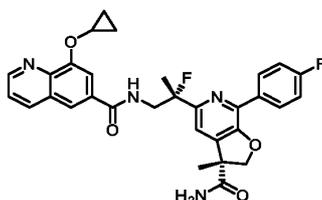
Смесь соединения, полученного на стадии с (545 мг, 1,32 ммоль), NaN_3 (1,39 г, 21,38 ммоль) и TBAI (244 мг, 0,66 ммоль) в DMSO (25 мл) перемешивали в течение 4 ч при 100°C. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением неочищенного продукта (370 мг) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 374,15 $[M+H]^+$.

Пример 545, стадия е



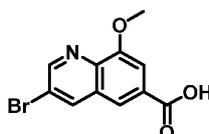
Смесь соединения, полученного на стадии d (370 мг, 0,99 ммоль), PPh_3 (2,60 г, 9,91 ммоль), THF (20 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали в течение 1 ч при 70°C в атмосфере азота. Смесь очищали методом преп-TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/7 \text{ N NH}_3$ в MeOH, 15:1) с получением целевого продукта (200 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 348,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 545, стадия f



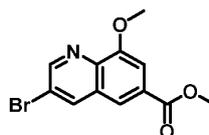
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом J. Смесь очищали методом преп-HPLC с получением целевого продукта (32,5 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 559,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 564



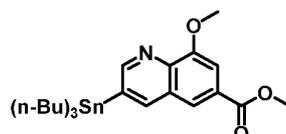
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 210, с использованием 2-бромакролеина. 2-Бромакролеин получали в соответствии с данными литературы (дибромирование акролеина, а затем ТЕА-промотированная элиминация). Неочищенное соединение очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии на силикагеле C18 (MeOH/ H_2O) с получением указанного в заголовке соединения в виде красного твердого вещества (240 мг, 14%). ESI-MS m/z: 282,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 565, стадия a



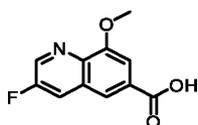
Раствор соединения примера 564 (1,30 г, 4,61 ммоль) в H_2SO_4 (2 мл) и MeOH (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80°C . Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением целевого продукта (1,2 г, 88%) в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS m/z: 296,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 565, стадия b



Раствор соединения, полученного на стадии a (1,00 г, 3,38 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (585 мг, 0,51 ммоль) и $\text{Sn}_2(\text{nBu})_6$ (3,92 г, 6,76 ммоль) в диоксане (20,00 мл) перемешивали в течение 8 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 20% этилацетата в гексанах) с получением целевого продукта (910 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 508,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

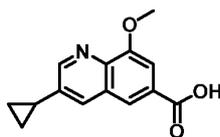
Пример 565, стадии с и d



Раствор соединения, полученного на стадии b (850 мг, 1,68 ммоль), Ag_2O (155 мг, 0,67 ммоль), F-TEDA- BF_4 (892 мг, 2,52 ммоль), MeOH (269 мг, 8,40 ммоль) и NaHCO_3 (282 мг, 3,36 ммоль) в ацетоне (20 мл) перемешивали в течение 48 ч при 65°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали 50% этилацетата в гексанах) с получением целевого продукта (110 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 236,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Гидролиз сложного эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе T (стадия d), с получением целевого продукта-кислоты. ESI-MS m/z: 222,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

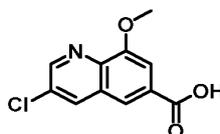
Пример 566, стадии a и b



Раствор соединения примера 565, стадия а (300 мг, 1,01 ммоль), циклопропил-бороновой кислоты (261 мг, 3,04 ммоль), PCu_3 (284 мг, 1,01 ммоль), трициклогексил-фосфина (9 мг, 0,03 ммоль) и K_3PO_4 (645 мг, 3,04 ммоль) в смеси толуол/ H_2O (6 мл, 5:1) перемешивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученный раствор разбавляли водой, экстрагировали EtOAc , органический слой сушили и концентрировали. Полученный раствор очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 258,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

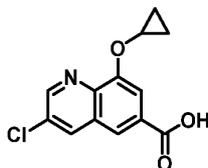
Гидролиз сложного эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе Т (стадия d). Полученный раствор очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 ($\text{MeOH}/0,1\% \text{FA}$ в H_2O) с получением целевого продукта (120 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 244,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 567



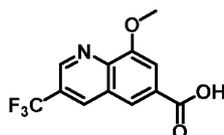
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 210, с использованием 2-хлоракролеина. 2-Хлоракролеин получали в две стадии из 2,3-дихлорпропета в соответствии с данными литературы (Eur. J. Org. Chem. 2018, 45, 6256). Полученный раствор очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) с получением целевого продукта (300 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 238,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 568



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 567, с получением целевого продукта (350 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 264,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

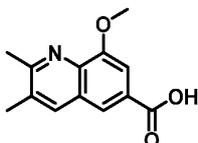
Пример 569, стадии а и b



Раствор метил-3-йод-8-метоксихинолин-6-карбоксилата (400 мг, 1,16 ммоль), CuI (444 мг, 2,33 ммоль), KF (135 мг, 2,33 ммоль) и метил-2,2-дифтор-2-сульфоацетата (1,1 г, 5,83 ммоль) в NMP (3 мл) перемешивали в течение 4 ч при 120°C в атмосфере азота. Полученный раствор разбавляли водой, экстрагировали EtOAc , органический слой сушили и концентрировали. Полученный раствор очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) с получением целевого продукта (200 мг, 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 286,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

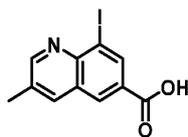
Гидролиз сложного эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе Т (стадия d). Полученный раствор очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) с получением целевого продукта (120 мг, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 271,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 570



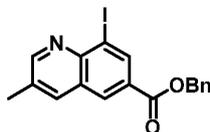
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 210 и способом Р с использованием 2-метил-2-бутеналя (коммерчески доступный). ESI-MS m/z : 232,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 571



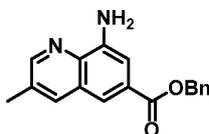
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 210 и способом Р с использованием метакролеина и метил-4-амино-3-йодбензоата. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из EA/H₂O с получением целевого продукта (7 г, 62%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 313,85 [M+H]⁺.

Пример 572, стадия а



Раствор неочищенного вещества, полученного выше в примере 571, бензилбромида (6,56 г, 38,35 ммоль) и DIEA (0,50 мг, 2,87 ммоль) в DMSO (20 мл) перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гексанах) с получением целевого продукта (20 г) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 404,00 [M+H]⁺.

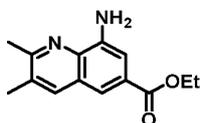
Пример 572, стадии b и c



Раствор соединения, полученного на стадии а (9 г, 22,32 ммоль), BocNH₂ (3,66 г, 31,24 ммоль), Pd(OAc)₂ (100 мг, 0,45 ммоль), BINAP (417 мг, 0,67 ммоль) и Cs₂CO₃ (10 г, 31,24 ммоль) в толуоле перемешивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере N₂. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением целевого продукта (6 г, 68%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 393,05 [M+H]⁺.

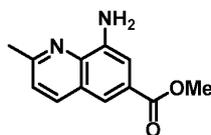
Раствор соединения, полученного на стадии b (8 г, 20,39 ммоль), в HCl (8 мл) и EtOAc (50 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (3 г, 50%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 293,05 [M+H]⁺.

Пример 573



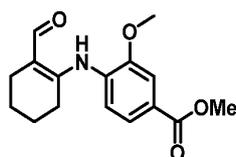
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примерах 571 и 572. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии (10-50% MeOH/H₂O) с получением целевого продукта в виде не совсем белого твердого вещества (1,62 г, 67%). ESI-MS m/z: 245,12 [M+H]⁺.

Пример 574



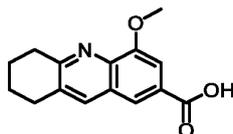
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примерах 571 и 572. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением целевого продукта (1,2 г) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 217,05 [M+H]⁺.

Пример 575, стадия а



К раствору метил-4-амино-3-метоксибензоата (2,00 г, 11,1 ммоль) и 2-хлорциклогекс-1-енкарбальдегида (4,32 г, 0,1 ммоль) в толуоле при 90°C в атмосфере азота в течение 3 ч по каплям добавляли BINAP (1,37 г, 2,2 ммоль), Pd(OAc)₂ (495 мг, 2,2 ммоль) и Cs₂CO₃ (10,79 г, 33,1 ммоль). Полученный раствор экстрагировали EtOAc, органический слой сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гексанах) с получением целевого продукта (2,6 г, 86%). ESI-MS m/z: 290,05 [M+H]⁺.

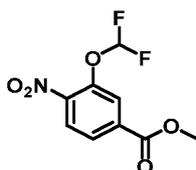
Пример 575, стадии b и c



Раствор соединения, полученного на стадии a (2,6 г, 8,9 ммоль), в TFA (10 мл) перемешивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере N₂. Полученный раствор экстрагировали EtOAc, органический слой сушили и концентрировали с получением целевого продукта (300 мг) в виде желтого масла. ESI-MS m/z: 272,05 [M+H]⁺.

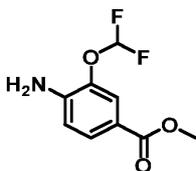
Гидролиз сложного эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе T (стадия d). Полученный раствор очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (CH₃CN/H₂O) с получением целевого продукта (106 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: 258,05 [M+H]⁺.

Пример 576, стадия a



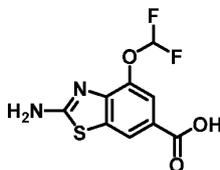
В круглодонную колбу емкостью 100 мл при комнатной температуре добавляли метил-4-амино-3-гидроксibenзоат (5 г, 30 ммоль), метил-2-хлор-2,2-дифторацетат (6,5 г, 45 ммоль), K₂CO₃ (8,3 г, 60 ммоль) и DMF (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C в атмосфере азота. Реакцию отслеживали методом TLC. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали водный слой CH₂Cl₂. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в гексанах) с получением целевого соединения (4,2 г, 65%) в виде не совсем белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 248,05 [M+H]⁺.

Пример 576, стадия b



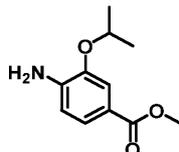
В круглодонную колбу емкостью 250 мл при комнатной температуре добавляли соединение, полученное на стадии a (1,7 г, 6,9 ммоль), Fe (3,07 г, 55,03 ммоль), NH₄Cl (2,94 г, 55,03 ммоль), EtOH (30 мл) и H₂O (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOH и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-33% EtOAc в гексанах) с получением целевого соединения (1,2 г, 80%) в виде не совсем белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 218,00 [M+H]⁺.

Пример 576, стадии c и d



Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 421. Гидролиз сложного эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе T (стадия d). Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-50% MeOH/H₂O, 25 мин) с получением целевого соединения (105 мг, 55%). ESI-MS m/z: 260,95 [M+H]⁺.

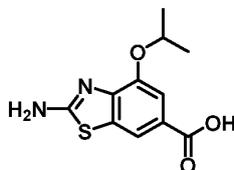
Пример 577, стадия a



В круглодонную колбу емкостью 100 мл при комнатной температуре добавляли метил-4-амино-3-гидроксibenзоат (2 г, 11,96 ммоль), 2-йодпропан (3,05 г, 17,95 ммоль), Cs₂CO₃ (7,8 г, 23,93 ммоль) и ацетон (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом

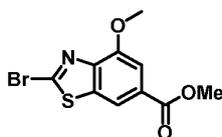
колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в гексанах) с получением целевого соединения (2,54 г, 100%). ESI-MS m/z: 210,15 [M+H]⁺.

Пример 577, стадии b и c



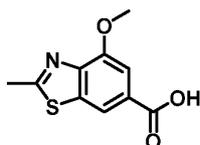
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 421. Гидролиз сложного эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе Т (стадия d). Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-50% MeOH/H₂O, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, 60%) в виде не совсем белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 252,95 [M+H]⁺.

Пример 578, стадия a



Раствор метил-2-амино-4-метоксибензо[d]тиазол-6-карбоксилата (2 г), CuBr₂ (3,7 г, 16,78 ммоль) и t-BuNO₂ (1,7 г, 16,77 ммоль) в CH₃CN перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученный раствор разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, органический слой сушили, концентрировали. Полученный раствор очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гексанах) с получением целевого продукта (1,6 г, 63%) в виде оранжевого твердого вещества. ESI-MS m/z: 301,90 [M+H]⁺.

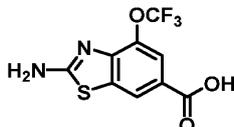
Пример 578, стадии b и c



Раствор соединения, полученного на стадии a (1,6 г), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,9 г, 1,06 ммоль), Na₂CO₃ (1,7 г, 23,50 ммоль), H₂O (1 мл) и метилбороновую кислоту (0,48 г, 7,94 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100°C в атмосфере N₂. Полученный раствор разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, органический слой сушили, концентрировали. Полученный раствор очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гексанах) с получением целевого продукта (700 мг, 56%) в виде оранжевого твердого вещества. ESI-MS m/z: 237,95 [M+H]⁺.

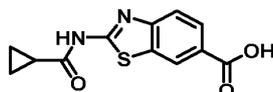
Гидролиз сложного эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе Т (стадия d). Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии (MeCN/H₂O) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг) в виде белого твердого вещества ESI-MS m/z: 223,90 [M+H]⁺.

Пример 579, стадии a и b



Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 421, с использованием метил-4-амино-3-(трифторметокси)бензоата (1,50 г, 6,4 ммоль). Гидролиз сложного эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе Т (стадия d). Указанное в заголовке соединение выделяли путем осаждения и промывали твердые вещества MeCN с получением целевого продукта (370 мг, 74,74%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 279,05 [M+H]⁺.

Пример 580, стадии a и b

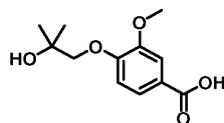


Во флаконе метил-2-аминобензо[d]тиазол-6-карбоксилат (350 мг, 1,681 ммоль) растворяли в DCM (8,40 мл). Добавляли циклопропанкарбонилхлорид (183 мкл, 2,017 ммоль), а затем пиридин (408 мкл, 5,04 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Добавляли воду и промывали водный слой DCM.

Объединенный органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенную реакционную смесь очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-60% EtOAc/гексаны, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого веще-

перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и корректировали до pH 3-4 добавлением 1 М водн. HCl. Водный слой промывали DCM и 9:1 DCM/MeOH. Объединенный органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 48%). ESI-MS m/z: 188,68 [M+H]⁺.

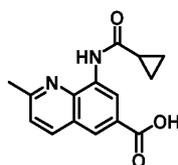
Пример 582, стадии а и б



Раствор метилваниллата (3 г, 16,47 ммоль), 1-хлор-2-метил-2-пропанола (3,58 г, 32,97 ммоль) и Cs₂CO₃ (6,81 г, 20,90 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в течение 4 ч при 80°C. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением целевого продукта (3,2 г, 76%) в виде желтого твердого вещества.

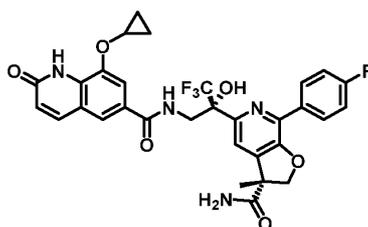
Гидролиз сложного эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе Т (стадия d). Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением целевого продукта (3 г) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: 241,10 [M+H]⁺.

Пример 583

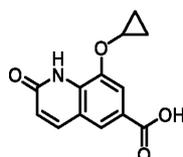


Указанное в заголовке соединение получали методикой, аналогичной описанной в примере 392, стадии а и б. Соединение выделяли путем осаждения с получением целевого соединения (19 мг, 47%). ESI-MS m/z: 270,95 [M+H]⁺.

Пример 584



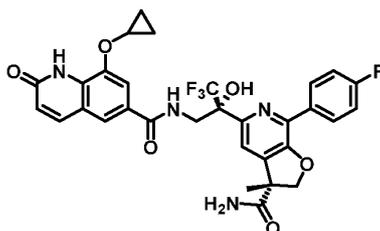
Пример 584, стадии а и б



Во флакон, содержащий N-оксид соединения примера 405, стадия а (100 мг) добавляли воду (3,7 мл, 0,1 М) и медленно добавляли Ms-Cl (0,057 мл, 0,732 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и отслеживали реакцию методом LCMS. Реакционную смесь разбавляли DCM и гасили добавлением нас. бикарбонат натрия. Водную фазу экстрагировали DCM/MeOH с использованием картриджа для фазового сепаратора. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колонной хроматографии (элюировали 75% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, 62%). ESI-MS m/z: 273,86 [M+H]⁺.

Гидролиз сложного эфира проводили способом, аналогичным описанному в способе Т (стадия d). Указанное в заголовке соединение выделяли путем осаждения в кислоте (40 мг, 72%). ESI-MS m/z: 246,07 [M+H]⁺.

Пример 584, стадия с



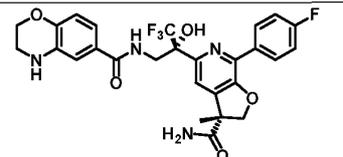
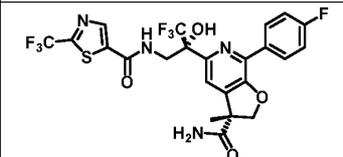
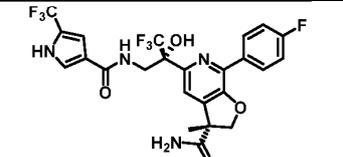
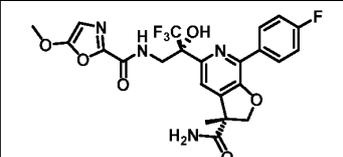
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом J и очищали указанное в заголовке соединение методом Gilson преп-HPLC (20-90%, 25 мин) с получением целевого продукта (23

мг, 46%). ESI-MS m/z: 627,20 $[M+H]^+$. В последующей таблице 10 представлены соединения, которые получали в соответствии со способом J (PyBOP или HATU) с коммерчески доступными партнерами сочетания (ариловыми кислотами). Большую часть соединений очищали методом Gilson преп-HPLC, а некоторые очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель).

Таблица 10

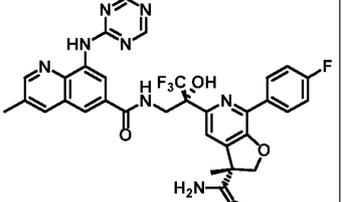
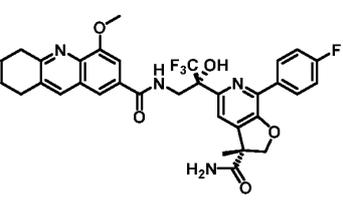
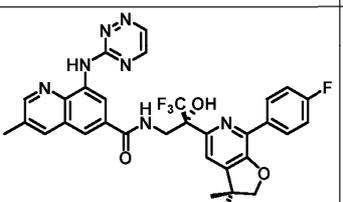
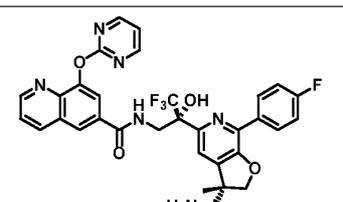
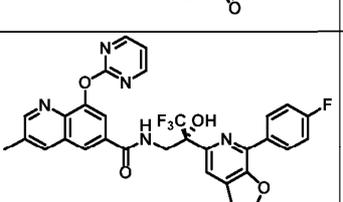
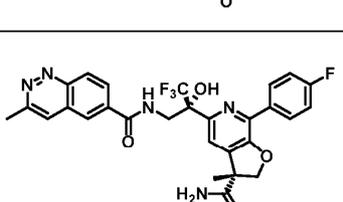
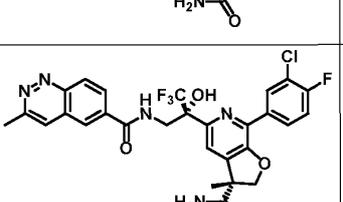
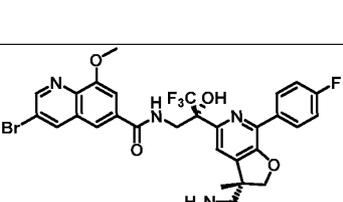
Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
585		544,10	586		574,00
587		543,90	588		544,0
589		576,8	590		648,2

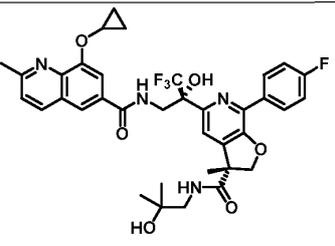
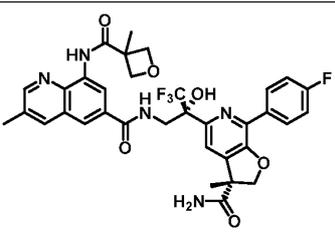
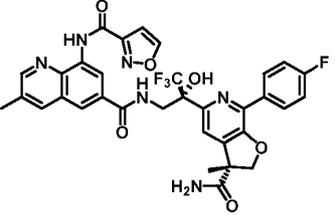
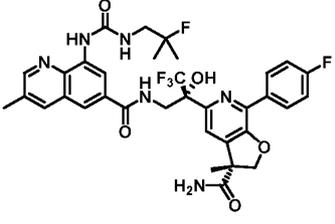
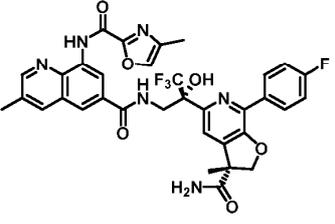
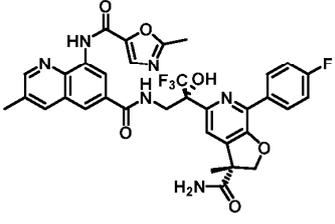
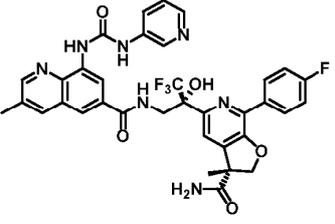
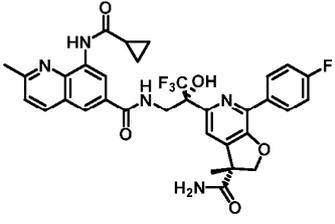
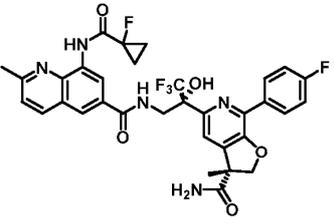
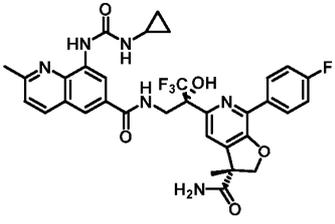
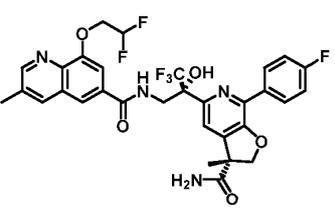
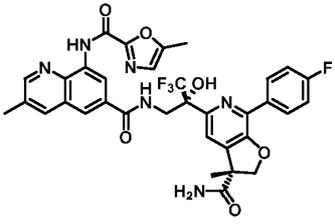
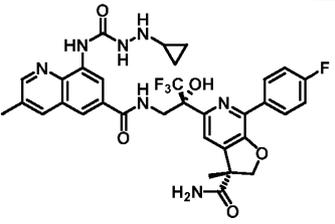
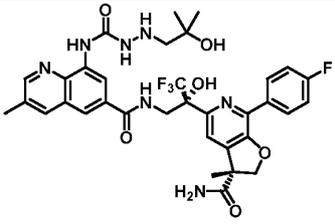
591		558,1	592		578,19
593		548,19	594		548,19
595		573,18	596		579,15
597		595,12	598		573,18
599		543,17	600		558,18
601		561,15	602		577,12
603		573,17	604		561,16
605		577,12	606		575,16

607		561,18	608		579,10
609		561,13	610		525,14

В последующей табл. 11 представлены соединения, которые получали в соответствии со способом J (PyVOP или HATU). Большую часть соединений очищали методом Gilson преп-HPLC, а некоторые очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель). Партнеры сочетания (арил-овые кислоты) получали в соответствии со способами S, U, V, W или ранее описанными способами.

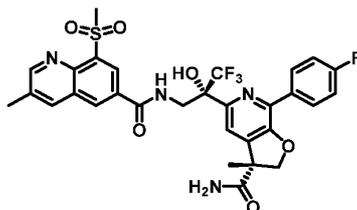
Таблица 11

Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
611		663,05	612		639,15
613		663,10	614		648,90
615		663,10	616		570,06
617		603,96	618		664,80

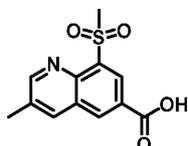
619		669,31	620		682,23
621		679,19	622		701,25
623		693,21	624		693,21
625		704,29	626		652,22
627		670,21	628		667,23
629		649,20	630		693,21
631		682,24	632		714,27

В последующей табл. 12 представлены соединения, которые получали в соответствии со способом J (PyBOP или HATU). Большую часть соединений очищали методом Gilson преп-HPLC, а некоторые очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель). Партнеры сочетания (арилловые кислоты) получали в соответствии с ранее описанными методиками.

Пример 648

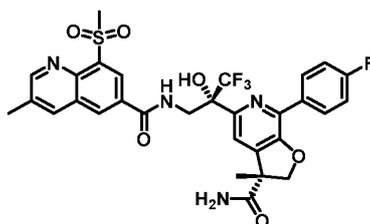


Пример 648, стадия а (способ X)



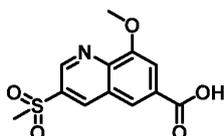
Во флакон емкостью 4 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 8-йод-3-метилхинолин-6-карбоновую кислоту (196,0 мг, 0,626 ммоль), (2S,4R)-N-(2,6-диметилфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (58,7 мг, 0,250 ммоль), CuI, фосфат калия (133 мг, 0,626 ммоль), метансульфинат натрия (77 мг, 0,751 ммоль), твердые вещества растворяли в DMSO (1,6 M) и перемешивали смесь при 100°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через Celite и концентрировали. Остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель $R_f = 0,20$ в этилацетате) с получением коричневого твердого вещества (53 мг, 32%). ESI-MS m/z : 265,7 $[M+H]^+$.

Пример 648, стадия b



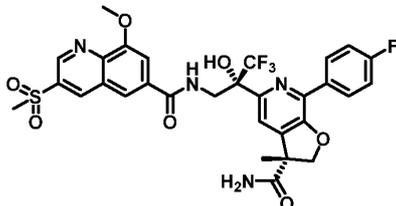
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом J с использованием соединения, полученного на стадии а (25 мг) и PyBOP. Неочищенное вещество очищали методом Shimadzu преп-HPLC (20-95% MeCN/вода, 0,1% муравьиная кислота, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (23 мг, 38%). ESI-MS m/z : 647,2 $[M+H]^+$.

Пример 649, стадия а (способ X)



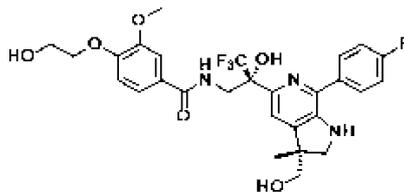
Соединение получали в соответствии со способом X и очищали полученный остаток методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель $R_f = 0,20$ в этилацетате) с получением коричневого твердого вещества (32 мг, 32%). ESI-MS m/z : 281,7, 283,6 $[M+H]^+$.

Пример 649, стадия b

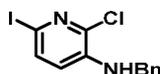


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом J с использованием соединения, полученного на стадии а (16 мг) и PyBOP. Неочищенное вещество очищали методом Shimadzu преп-HPLC (20-95% MeCN/вода, 0,1% муравьиная кислота, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (7 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 663,1 $[M+H]^+$.

Пример 650

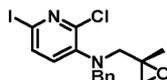


Пример 650, стадия а



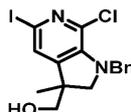
В круглодонную колбу емкостью 50 мл, оснащенный перемешивающим элементом, загружали 2,6-дихлорпиридин-3-амин (0,489 г, 3 ммоль) и бензальдегид (0,350 г, 3,30 ммоль), а затем этилацетат (6 мл). Затем при комнатной температуре по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (0,462 мл, 6,00 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,763 г, 3,60 ммоль) в виде твердого вещества в течение 1 мин, что сопровождалось повышением температуры до ~ 40°C. После 30 мин перемешивания смесь была гомогенной и методом LC-MS анализа обнаруживали полное расходование ариламина. К реакционной смеси добавляли водный раствор NaOH (20%) для корректировки до pH 8-9, а затем экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, R_f = 0,75 в 50% этилацетате в гексанах) и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,54 г, 71%). ESI-MS m/z: 254,0 [M+H]⁺.

Пример 650, стадия b



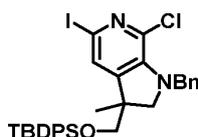
В круглодонную колбу емкостью 50 мл, содержащую соединение, полученное на стадии а (3600 мг, 10,45 ммоль в DMF (10 мл), добавляли перемешивающий элемент. Колбу охлаждали до 0°C и в течение 2 мин добавляли гидрид натрия (627 мг, 15,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и добавляли (R)-(2-метилоксиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (2531 мг, 10,45 ммоль) (в виде 30 мл раствора в DMF). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем, реакционную смесь гасили добавлением NaHCO₃ (водн.) и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, R_f = 0,5 в 40% этилацетате в гексанах) и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (2,80 г, 65%). ESI-MS m/z: 414,6/415,6 [M+H]⁺.

Пример 650, стадия с



В круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую соединение, полученное на стадии b (1130 мг, 2,73 ммоль), в THF (27,3 мл) добавляли перемешивающий элемент и продували колбу азотом. Колбу охлаждали при 0°C и по каплям добавляли LDA (1998 мкл, 3,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, а затем перемешивали при 35°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением EtOAc/воды и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, R_f = 0,5 в 60% этилацетате в гексанах) и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (360 мг, 32%, e.r. = 2:1). ESI-MS m/z: 414,6/415,6 [M+H]⁺.

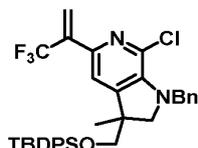
Пример 650, стадия d



В круглодонную колбу емкостью 250 мл, содержащую соединение, полученное на стадии с (1780 мг, 4,29 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Остаток растворяли в DMF (10,73 мл), затем добавляли 1H-имидазол (701 мг, 10,30 ммоль), а затем трет-бутил-хлордифенилсилан (1416 мг, 5,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем, реакционную смесь гасили добавлением NaHCO₃ (водн.) и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной

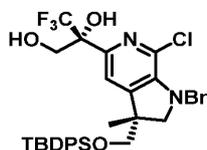
колоночной хроматографии (силикагель, $R_f = 0,5$ в 20% этилацетате в гексанах) и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,70 г, 61%, e.g. = 2:1). ESI-MS m/z : 653,1 $[M+H]^+$.

Пример 650, стадия e



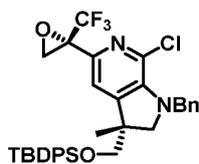
Во флакон для микроволновой обработки емкостью 30 мл, содержащий соединение, полученное на стадии d (817 мг, 1,25 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Остаток растворяли в DME/воде (12,5 мл, 4:1) и добавляли карбонат цезия (812 мг, 2,50 ммоль), $PdCl_2(dppf)$ (92 мг, 0,125 ммоль), а затем 2-(4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (557 мг, 2,50 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 90°C в течение 40 мин в условиях обработки микроволнами. Затем реакционную смесь разбавляли водой/EtOAc и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f = 0,5$ в 20% этилацетате в гексанах) и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (735 мг, 90%, e.g. = 2 : 1). ESI-MS m/z : 622,0 $[M+H]^+$.

Пример 650, стадия f



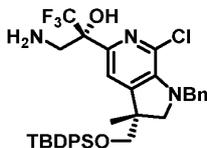
В круглодонную колбу емкостью 50 мл, содержащую соединение, полученное на стадии e (400 мг, 0,644 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Остаток растворяли в трет-бутаноле (5,37 мл) и воде (5,37 мл) при комнатной температуре. Добавляли метансульфонамид (61,2 мг, 0,644 ммоль), а затем AD-mix- β (1003 мг, 1,288 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч (методом LC-MS обнаруживали преобразование >50%). Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора Na_2SO_3 и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f = 0,5$ в 50% этилацетате в гексанах) и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (100 мг, 24%). ESI-MS m/z : 656,1 $[M+H]^+$.

Пример 650, стадия g



В круглодонную колбу емкостью 25 мл, содержащую соединение, полученное на стадии f (400 мг, 0,610 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Остаток растворяли в THF (6,10 мл) и охлаждали колбу до 0°C. К реакционной смеси добавляли гидрид натрия (61,0 мг, 1,526 ммоль) (выделение газа) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение 1 ч при 0°C, после чего добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (140 мг, 0,733 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f = 0,5$ в 30% этилацетате в гексанах) и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (330 мг, 85%). ESI-MS m/z : 638,1 $[M+H]^+$.

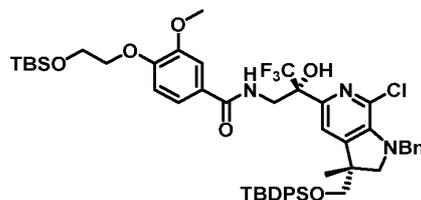
Пример 650, стадия h



В круглодонную колбу емкостью 25 мл, содержащую соединение, полученное на стадии g (330 мг, 0,518 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Остаток растворяли в DMF (8,63 мл) при комнатной температуре. Добавляли гидроксид аммония (626 мкл, 5,18 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали DCM. Объединенный ор-

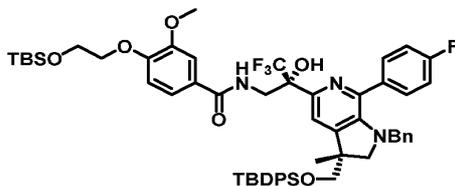
ганический слой промывали DCM, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток (300 мг) переносили в последующую реакцию без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 655,1 $[M+H]^+$.

Пример 650, стадия i



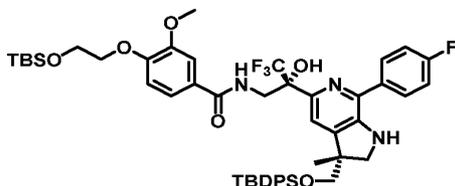
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием соединения, полученного на стадии h (300 мг, 0,459 ммоль), в соответствии со способом J. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f = 0,5$ в 50% этилацетате в гексанах) и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (250 мг, 57%). ESI-MS m/z : 963,4 $[M+H]^+$.

Пример 650, стадия j



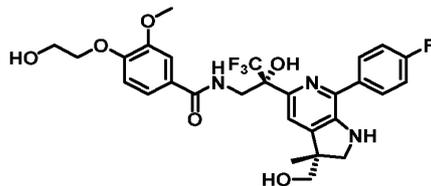
Во флакон для микроволновой обработки емкостью 5 мл, содержащий соединение, полученное на стадии i (57 мг, 0,059 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Остаток растворяли в смеси 1,4-диоксан/вода (9:1, 0,8 мл) и добавляли во флакон (4-фторфенил)бороновую кислоту (41 мг, 0,390 ммоль), карбонат цезия (39 мг, 0,156 ммоль), а затем $PdCl_2(dppf)$ (6 мг, 0,01 ммоль). Смесь дегазировали в течение 5 мин с использованием азота. Затем флакон герметизировали и нагревали при $130^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали $EtOAc$. Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f = 0,5$ в 50% этилацетате в гексанах) и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (30 мг, 50%). ESI-MS m/z : 1023,0 $[M+H]^+$.

Пример 650, стадия k



В круглодонную колбу емкостью 10 мл, содержащую соединение, полученное на стадии j (30 мг, 0,029 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. Остаток растворяли в смеси $MeOH/EtOH$ (1:1, 2,0 мл) и добавляли в колбу гидроксид палладия (4 мг, 0,003 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере подаваемого из баллона водорода (1 атм) в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли $EtOAc$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного остатка, который переносили на следующую стадию без очистки. ESI-MS m/z : 818,3 $[M+H]^+$.

Пример 650, стадия l



Во флакон емкостью 4 мл, содержащий соединение, полученное на стадии k (25 мг, 0,030 ммоль), добавляли перемешивающий элемент. К остатку при $0^\circ C$ добавляли TBAF (1,0 М раствор в THF, 0,3 мл, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили добавлением водного раствора хлорида аммония и экстрагировали $EtOAc$. Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель, $R_f = 0,8$ в 10% $MeOH$ в CH_2Cl_2) и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (7,0 мг, 40% после 2 стадий). ESI-MS m/z : 580,1 $[M+H]^+$.

В последующей табл. 13 представлены соединения, которые получали в соответствии со способом J (РyBOP или HATU). Большую часть соединений очищали методом Gilson преп-HPLC, а некоторые очищали методом автоматизированной колоночной хроматографии (силикагель). Партнеры сочетания (арил-овые кислоты) получали в соответствии со способами S, U, V, W или ранее описанными способами.

Таблица 13

Пример	Структура	MS ⁺ m/z	Пример	Структура	MS ⁺ m/z
651		623,05	652		652,22
653		686,18	654		576,16
655		572,19	656		582,21
657		533,10	658		558,21
659		653,32	660		697,24
661		713,28	662		684,22

Следующие примеры, представленные в табл. 14, получали с использованием методик, аналогичных описанным выше:

Элемент	Соединение	Элемент	Соединение
P-1		P-2	
P-3		P-4	
P-5		P-6	
P-7		P-8	
P-9		P-10	
P-11		P-12	

P-13		P-14	
P-15		P-16	
P-17		P-18	
P-19		P-20	
P-23		P-24	
P-25		P-26	

Методы анализа.

Методы анализа RSV-A.

Для культивирования "длинного" штамма RSV генотипа А использовали клетки Нер-2 (изначально полученные из опухолей, выращенных в облученных-кортизонированных крысах-отъемышах, которым инъекционно вводили ткань эпидермоидной карциномы, полученную из гортани мужчины возраста 56 лет, но, как было обнаружено позднее, не отличимых от HeLa клеток согласно результатам анализа ДНК методом PCR). Флаконы инокулировали RSV и собирали биомассу вируса, как только цитопатический эффект (CPE) превышал значение 90%. Биомассу вируса в среде с 25% сахарозы быстро замораживали с использованием жидкого азота для увеличения стабильности вируса. Титры биомассы вируса количественно оценивали по 50% инфицирующей дозе для культуры ткани (TCID₅₀) путем внесения 8000 клеток на лунку, 3-кратного разбавления вируса в 96-луночном планшете и культивирования в течение 4 суток.

Титры биомассы вируса также количественно оценивали методом анализа бляшкообразующих единиц, описанным в каком-либо другом документе.

После подробного тестирования параметров конечный метод анализа проводили следующим образом: клетки Her-2 высевали во внутренние 60 лунок 96-луночного планшета в количестве 8000 клеток на лунку в объеме 50 мкл с использованием ростовой среды (DMEM без фенолового красного, 1% L-глутамин, 1% пенициллина/стрептавидина, 1% заменимых аминокислот, 10% термоинактивированной FBS). В лунки в двух параллелях добавляли 2-кратные серийные разведения контрольных и тестируемых соединений в суммарном объеме 25 мкл. Затем в лунки добавляли биомассу вируса со множественностью заражения (МОИ), равной 0,1 в объеме 25 мкл, что доводило суммарный объем в каждой лунке до 100 мкл. МОИ рассчитывали с использованием PFU/мл, или TCID₅₀ в случае недоступности. В каждом 96-луночном планшете находились 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 (фоновая калибровка/контроль с реагентом). Для сохранения постоянства условий среды и объема в контрольные лунки с клетками, но без вируса, дополнительно добавляли 25 мкл ростовой среды, содержащей количество сахарозы, равное количеству в лунках, в которые добавляли биомассу вируса. Внешние лунки планшета заполняли изолирующей средой (DMEM, 1% пенициллина/стрептавидина) в количестве 125 мкл, чтобы она действовала в качестве регулятора температуры и испарения вокруг тестируемых лунок. После инкубационного периода длительностью 5 суток планшеты считывали с использованием ATPlite (добавляли 50 мкл на лунку), который количественно оценивает АТФ (критерий здорового состояния клетки), присутствующий в каждой лунке. Аналитические планшеты считывали с использованием люминометра Envision. Указанные данные использовали для расчета ЕС₅₀ для каждого соединения (табл. 15). Диапазон значений ЕС₅₀ выглядит следующим образом: А < 0,2 мкМ; В > 0,2 мкМ.

Таблица 15. Сводные данные по активности в отношении RSV-A

Соединение	EC ₅₀ RSV-A человека («длинный» штамм)	Соединение	EC ₅₀ RSV-A человека («длинный» штамм)
3	A	4	A
5	B	6	B
7	B	8	B
9	A	10	A
11	A	12	B
13	B	17	A
18	A	19	A
23	A	24	A
25	A	27	A
28	A	30a	B
30b	B	31a	B
31b	B	33	B
34	B	35	B
36	B	37	B
38	B	39	B
40	B	41	B
42	B	44	A
45	A	46	A
47	B	48	A
49	A	50	A
51	B	52	A
53	A	54	A
55	A	56	A
57	A	58	B
59	A	60	A
61	A	62	A

63	A	64	A
65	B	66	B
67	A	68	A
69	B	70	A
71	A	72	A
73	A	74	A
75	A	76	A
77	A	78	A
79	A	80	A
81	A	82	A
83	A	84	B
85	A	86	A
87	A	88	A
89	A	90	A
91	A	92	A
93	A	94	A
95	A	96	A
97	B	103	A
104	B	105	B
106	A	107	B
108	B	109	A
110	A	111	B
112	A	113	B
114	A	115	A
116	A	117	B
118	B	119	B
120	A	121	B
122	A	123	A
124	A	125	A
126	A	127	A
128	A	129	A
130	B	131	A

132	B	133	A
134	B	135	A
136	A	137	A
138	A	139	B
141	A	142	B
143	B	144	B
145	B	146	B
147	B	148	B
149	B	150	A
151	A	152	B
153	B	154	B
155	B	156	B
157	B	158	B
159	A	160	B
161	B	162	B
163	B	164	B
165	B	166	A
167	B	168	A
169	B	170	B
171	A	172	B
173	B	174	B
175	A	176	B
177	B	178	B
179	A	180	A
181	A	182	A
183	A	184	A
185	A	186	A
187	A	188	B
189	B	190	B
191	B	192	B
193	B	196	B
197	B	198	A

199	A	200	A
201	A	203	B
204	B	219	A
220	A	221	A
222	A	223	A
224	B	225	B
226	A	227	B
228	A	229	B
230	A	231	B
232	A	233	B
234	B	235	B
236	B	237	B
238	B	239	A
240	B	241	B
242	B	243	B
244	B	247	A
248	A	249	A
250	B	251	B
252	A	253	A
254	A	255	A
256	A	257	A
258	A	259	A
260	A	261	A
262	A	263	A
264	A	265	A
266	A	267	A
268	A	269	A
270	B	271	B
272	B	273	A
274	A	275	A
276	A	277	A
278	A	279	A

280	A	281	A
282	A	283	A
284	A	285	A
286	B	287	B
288	A	289	A
290	A	291	A
292	B	293	B
294	A	295	B
296	B	297	B
298	B	299	B
300	A	301	B
302	B	303	A
304	A	305	B
306	B	307	B
308	B	309	B
310	A	311	A
312	A	313	B
314	A	315	B
316	B	317	B
318	B	319	A
320	B	321	B
322	B	323	B
324	B	325	B
326	B	327	B
328	B	329	A
330	A	331	B
332	A	333	B
334	B	336	A
337	A	338	A
339	A	340	A
341	A	342	A
343	A	344	A

345	B	346	A
347	A	348	A
349	A	350	A
351	A	352	A
353	A	354	B
355	B	356	B
357	B	358	B
359	B	360	B
361	A	362	B
363	A	364	A
365	A	366	A
367	A	368	A
369	A	370	B
371	A	372	A
373	A	374	A
375	B	376	B
377	B	378	B
379	B	380	A
381	B	382	A
383	B	384	A
385	A	386	B
387	A	388	A
389	A	390	A
391	B	392	A
393	A	394	B
395	B	396	A
397	A	398	A
399	B	400	B
401	B	402	A
403	A	404	B
405	B	406	A
407	B	408	A

047132

409	A	410	A
411	A	412	A
413	B	414	A
415	A	416	A
417	A	418	A
424	A	425	A
426	A	427	A
428	A	429	A
430	A	431	A
432	A	433	A
434	A	435	A
436	A	437	A
438	A	439	A
440	A	441	A
442	A	443	A
444	A	445	A
446	A	447	B
448	A	450	A
451	A	452	A
453	A	454	B
455	A	456	A
457	A	458	B
459	A	460	A
461	B	462	B
463	B	464	A
465	A	466	A
467	A	468	B
469	B	470	B
471	A	472	B
473	A	474	A
475	A	476	A
477	A	478	B

479	A	480	A
481	A	482	A
483	A	484	A
485	A	486	B
487	B	488	A
489	A	490	A
491	A	492	A
493	A	494	A
496	A	497	A
498	A	499	A
500	A	501	A
502	A	503	A
504	B	505	A
506	A	507	A
508	B	509	B
510	B	511	B
512	B	513	B
514	B	515	B
516	B	517	B
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	B
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
584	A	585	B
586	B	587	B
588	A	589	B
590	B	591	A
592	B	593	B
594	B	595	A
596	A	597	A
598	A	599	B
600	A	601	B
602	B	603	B
604	A	605	A
606	B	607	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	A	624	A
625	A	626	A
627	A	628	B
629	A	630	A

631	A	632	A
633	A	635	A
636	A	637	A
638	A	639	A
640	A	641	A
642	A	643	A
644	A	645	A
646	A	647	A
648	A	649	B
650	A	651	A
652	B	653	B
654	A	655	A
656	A	657	B
658	A	659	A
660	A	661	A
662	A		

Методы анализа противовирусной активности в отношении НМРВ Противовирусную активность в отношении НМРВ оценивали с использованием рекомбинантной версии НМРВ CAN97-83, сконструированной с содержанием кодирующей последовательности усиленного зеленого флуоресцентного белка (eGFP) на 3'-конце вирусного генома (MPV-GFP1, ViraTree). За сутки до анализа клетки Vero E6 (ATCC # CCL-7) высевали с плотностью 12000 клеток/100 мкл на лунку в 96-луночные культуральные планшеты. В день скрининга культуральную среду удаляли из лунок путем аспирации и дважды промывали клетки модифицированной эссенциальной средой Игла без сыворотки (EMEM, ATCC #), содержащей 1% пенициллина-стрептомицина (Invitrogen) (SF-EMEM). Промывание клеток осуществляли путем дозированного внесения 100 мкл SF-EMEM в лунку и немедленного удаления промывочной среды из лунки путем аспирации. После второго этапа промывания к клеткам в количестве 50 мкл на лунку добавляли OptiMEM без сыворотки (Invitrogen, кат. № SF-OptiMEM), содержащую 0,5 мкг/мл ТРСК-трипсина (VENDOR), 1% пенициллина-стрептомицина. Соединения добавляли в 96-луночные планшеты с использованием автоматизированной рабочей станции дозирования жидкостей JANUS (VENDOR). До переноса в аналитический планшет (25 мкл на лунку) соединения сначала разбавляли 1:50 в промежуточном 96-луночном планшете, содержащем SF-OptiMEM. Каждое из тестируемых соединений тестировали в двух параллельных лунках в конечных концентрациях, начиная с 8 мкМ или с 2 мкМ, с использованием двукратных последовательных разведений, всего по 8 точкам. Инфицирование вирусом осуществляли путем приготовления рабочего образца культуры MPV-GFP1 со множественностью заражения (MOI), равной 0,1 в объеме 25 мкл и внесения аликвот вирусного инокулята объемом 25 мкл в лунки с соединением и положительным контролем. В соответствующие лунки добавляли SF-OptiMEM (25 мкл на лунку), служащий в данном методе анализа в качестве отрицательного контроля без вируса. Конечная концентрация DMSO во всех лунках составляла 0,5%. Планшеты инкубировали при температуре 32°C, 5% CO₂ в течение 5 суток.

После инкубирования в течение 5 суток измеряли интенсивность флуоресценции eGFP при длине волны (X) нм с применением планшет-ридера Spectramax i3X (VENDOR). Процент ингибирования вируса вычисляли с использованием следующего уравнения:

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

где X_Q представляет собой интенсивность флуоресценции, измеренную в лунке с рекомбинантными инфицированными MPV-GFP1 клетками, обработанными соединением и X_P представляет собой среднюю интенсивность флуоресценции, измеренную в лунках с необработанными клетками, инфицированными рекомбинантным вирусом. Затем методом нелинейной регрессии с применением логистического уравнения четырех-параметрической кривой рассчитывали значение EC₅₀. Используемая модель аппроксимации кривой представляла собой XLFit Dose Response One Site Model 200:

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

где A представляет собой минимальное значение y, B представляет собой максимальное значение y, C представляет собой значение logEC₅₀ и D представляет собой угловой коэффициент. Указанные данные использовали для вычисления EC₅₀ каждого соединения (табл. 16). Диапазон значений EC₅₀ выгля-

дит следующим образом: $A < 0,5 \text{ мкМ}$; $B > 0,5 \text{ мкМ}$.

Таблица 16. Сводные данные по активности в отношении HMPV

Соединение	EC ₅₀ HMPV	Соединение	EC ₅₀ HMPV
27	A	34	B
35	B	36	B
37	B	44	B
45	B	46	A
49	B	52	A
53	B	56	A
61	A	62	A
69	B	73	A
74	A	75	B
79	A	80	A
81	A	82	B
83	B	84	B
85	A	86	A
87	B	88	A
89	A	90	A
91	A	92	A
93	B	94	A
95	B	96	A
103	B	104	B
110	B	114	B
116	B	123	B
124	B	126	B
127	B	136	B
137	A	179	B
180	B	183	B
196	B	219	B
221	A	222	A
223	A	228	B
230	B	232	B
252	B	255	A
256	A	257	A
262	B	265	A
266	B	269	A
280	A	281	A
287	B	289	B
290	A	336	B
337	B	339	B
340	B	341	B

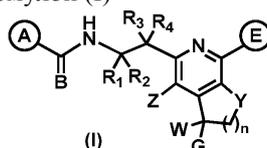
342	B	350	B
361	B	363	A
364	B	366	B
373	B	374	A
380	B	384	B
387	B	388	B
390	B	393	A
397	B	398	A
406	B	408	B
411	A	416	B
417	A	418	A
424	A	429	B
430	A	431	A
433	A	444	B
445	A	451	A
459	B	460	B
464	B	465	A
466	A	467	A
473	B	475	A
477	B	479	B
482	B	484	A
485	A	492	B
493	B	497	B
508	A	518	B
519	A	520	A
521	A	522	A
523	A	524	A
526	A	527	B
528	A	529	A
530	A	531	A
532	A	533	A
534	A	535	A
536	A	537	B

538	B	539	A
540	A	541	B
542	A	543	A
544	A	546	B
547	B	548	B
549	B	550	A
551	B	552	A
553	A	557	A
558	A	560	A
561	A	562	A
588	B	595	A
600	B	611	B
613	A	615	B
616	A	617	A
619	A	621	B
622	A	623	B
624	A	626	B
627	B	633	A
635	A	636	A
638	A	640	B
641	B	642	B

Хотя изобретение было конкретно представлено и описано со ссылкой на его предпочтительные варианты осуществления, специалисту в данной области техники следует понимать, что в нем могут быть сделаны различные изменения по форме и в деталях, не отступающие от объема настоящего изобретения, охватываемого прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

A выбран из группы, состоящей из:

1) замещенного фенила, необязательно замещенного одним или двумя радикалами, независимо выбранными из метокси; этокси; 2-фторэтокси; циклопропокси; дифторметокси; циклопропилметокси; галогена; метила; трифторметила; трифторметокси; дифторметокси; гидрокси; этила; гидрокси-С₂-С₄-алкокси; метокси-С₂-С₄-алкокси; циано; NH₂C(O)-; 1-морфолила; 1-пиперидила; 1-азетидинила; 1-(4-метилпиперазинила); 1-морфолил-С₁-С₄-алкокси; 1-пиперидил-С₁-С₄-алкокси; 1-(4-метилпиперазинил)-С₁-С₄-алкокси; фенила; и 5- или 6-членного гетероарила, имеющего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S и необязательно замещенного одним или двумя радикалами, выбранными из метила, трифторметила, циклопропила, этила и гидрокси;

2) фенила, конденсированного с морфолином, 2,2-дифтор-1,3-диоксоланом, имидазолин-2-оном, N,N-диметилимидазолин-2-оном, N-метилимидазолин-2-оном, 2-пиперидоном или 1-(2-морфоолоном); и

3) 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенного одним или двумя радикалами, независимо выбранными из амина; метокси; этокси; 2-фторэтокси; 2,2-дифторэтокси; циклопропила; циклопропокси; дифторметокси; циклопропилметокси; галогена; метила; трифторметила; трифторметокси; дифторметокси; гидрокси; этила; гидрокси-С₂-С₄-алкокси; циано; NH₂C(O)-; метокси-С₂-С₄-алкокси; NH₂C(O)NH-; 6-членного гетероарила-NH-, где гетероарил имеет от одного до трех атомов азота и необязательно замещен одним или двумя радикалами, выбранными из метокси и метила; и 6-членного гетероарила, где гетероарил имеет от одного до трех атомов азота и необя-

зательно замещен amino или X-C₁-C₂-алкил-О-,

где X представляет собой NH₂C(O)NH- или NH(R)C(O)-, где R представляет собой водород или C₁-C₄-алкил, необязательно замещенный одним или двумя гидроксидными или метоксидными;

В представляет собой O;

каждый из R₁ и R₂ независимо представляет собой водород;

Z представляет собой водород;

W представляет собой метил или гидроксиметил;

G выбран из группы, состоящей из циклопропилкарбамоилоксиметила, фенилкарбамоилоксиметила, гидроксиметила, цианометила, -CONR¹¹R¹², -CH₂CONR¹¹R¹² и -CH₂NHR¹³;

R¹¹ представляет собой водород;

R¹² выбран из группы, состоящей из водорода; гидроксидной; C₁-C₅-алкила, необязательно замещенного одним-тремя радикалами, выбранными из фтора, гидроксидной, амино, ацетамидной, карбамоилой, карбамоиламиной и метилкарбамоиламиной; фенил-C₀-C₃-алкила; C₃-C₆-циклоалкила, необязательно замещенного в 1-м положении одним радикалом, выбранным из метила, циано, трифторметила, фтора; 1-циклопропилэтила, оксетан-3-ила, необязательно замещенного в 1-м положении метилом, циклопропилметилом, необязательно замещенным в 1-м положении метилом, 1-метил-3,3-дифторциклобутилом, 4-фторбицикло[1.1.1]пент-2-илом, 3-гидроксициклобутилом, фуран-2-ил-метилом, пиррол-2-илметилом и (1-гидроксициклопропил)(CH₂)_m-;

R¹³ выбран из группы, состоящей из водорода; гидроксидной; C₁-C₅-алкила, необязательно замещенного одним-тремя радикалами, выбранными из фтора, гидроксидной, амино, ацетамидной, карбамоилой, карбамоиламиной и метилкарбамоиламиной; фенил-C₀-C₃-алкила; C₃-C₆-циклоалкила, необязательно замещенного в 1-м положении одним радикалом, выбранным из метила, циано, трифторметила, фтора; 1-циклопропилэтила, оксетан-3-ила, необязательно замещенного в 1-м положении метилом, циклопропилметилом, необязательно замещенным в 1-м положении метилом, 1-метил-3,3-дифторциклобутилом, 4-фторбицикло[1.1.1]пент-2-илом, 3-гидроксициклобутилом, фуран-2-ил-метилом, пиррол-2-илметилом и (1-гидроксициклопропил)(CH₂)_m-; циклопропилкарбонила; циклопропилсульфонила; и бензолила;

альтернативно, R¹² и R¹³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-гидроксиазетин-1-ил или пирролидин-1-ил, замещенный в 3-м положении циано, гидроксидной или оксо;

m равно 1 или 2;

n равен 1;

Y представляет собой O;

E представляет собой:

(a) фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из хлора, фтора, метила, циано и трифторметила;

(b) этинил;

(c) 1-(фторфенил)-1,2,3-триазол-4-ил; или

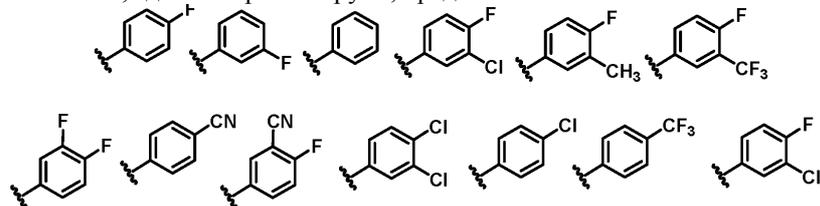
(d) фенилэтинил, который необязательно замещен на кольце одним или двумя заместителями, выбранными из фтора, хлора и 7-фторбензотиазол-3-ила;

R₃ представляет собой гидроксидной;

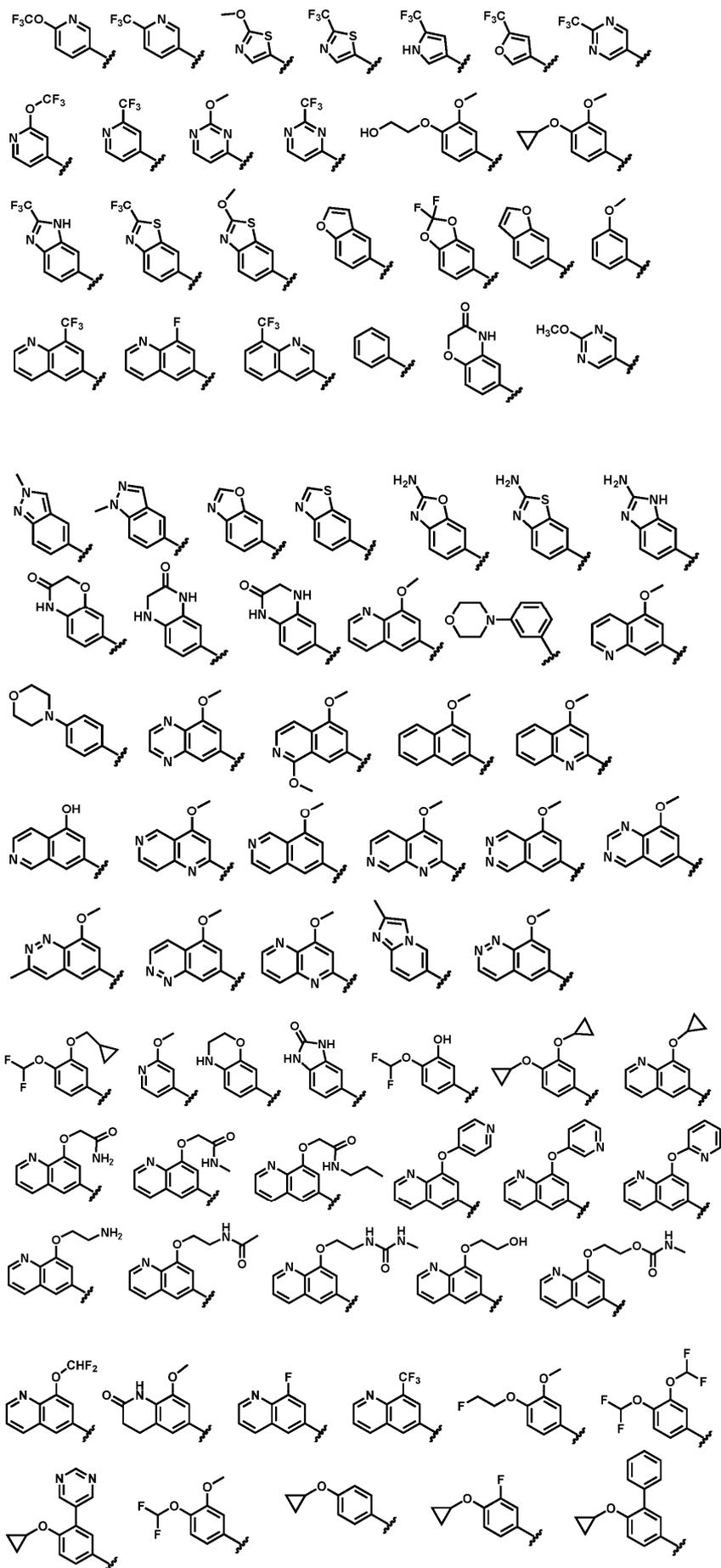
R₄ представляет собой метил, трифторметил или циклопропил.

2. Соединение по п.1, где G представляет собой -C(O)NR₁₁R₁₂ и R₁₂ представляет собой водород.

3. Соединение по п.1, где E выбран из групп, представленных ниже:

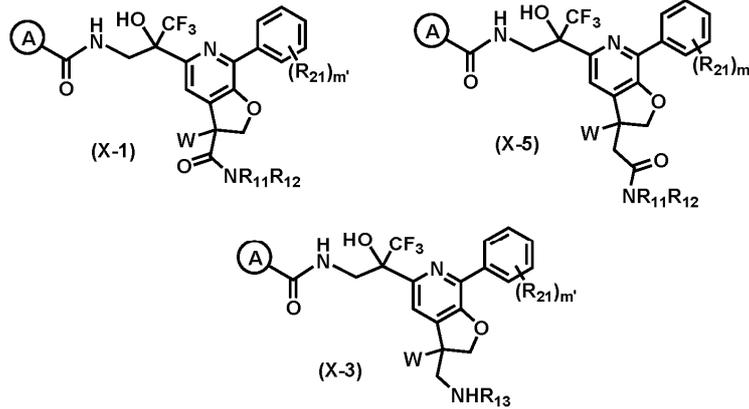


4. Соединение по п.1, где A представляет собой



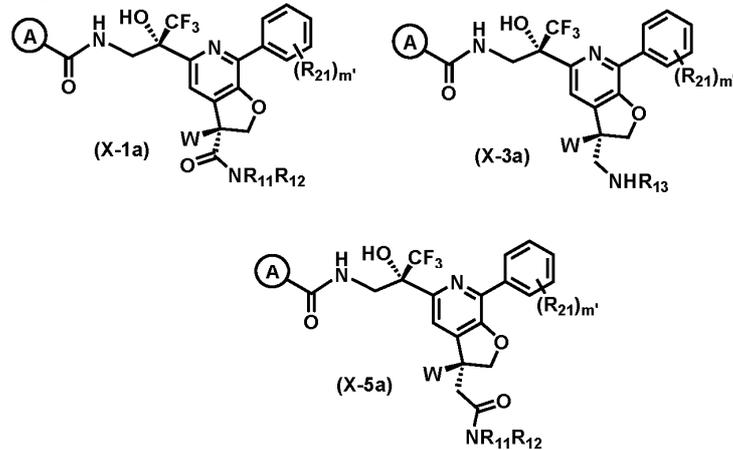
5. Соединение по п.1, представленное одной из формулой (X-1), формулой (X-3) или формулой

(X-5) или его фармацевтически приемлемая соль



где R_{21} представляет собой метил, трифторметил, галоген или CN; m' равен 0, 1 или 2; и значения A, W, R_{11} , R_{12} и R_{13} определены по п. 1.

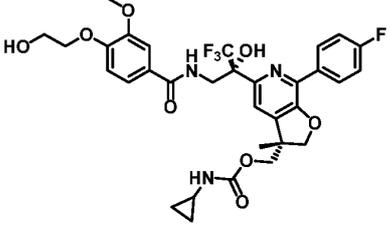
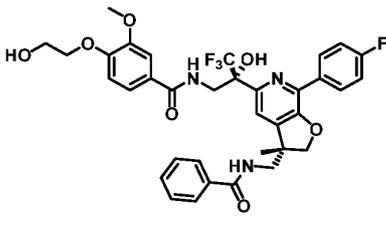
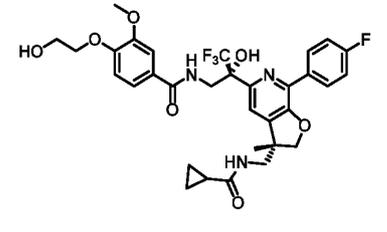
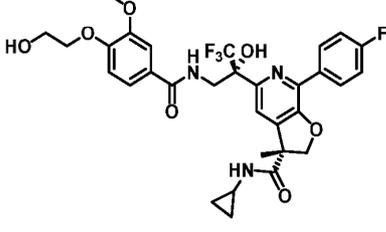
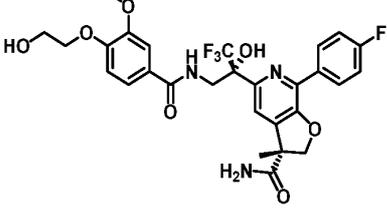
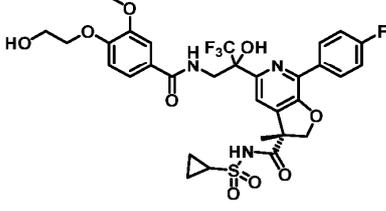
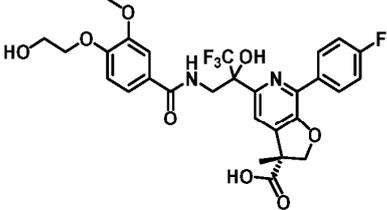
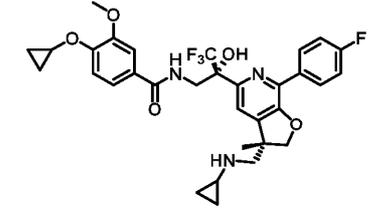
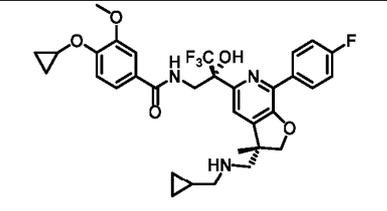
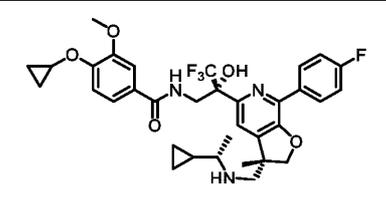
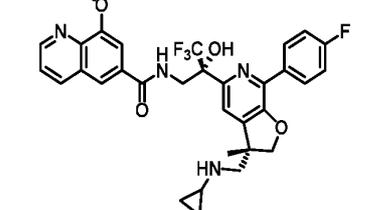
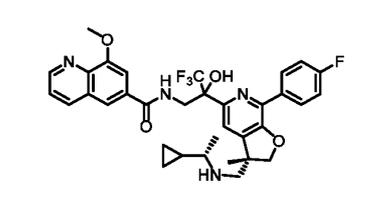
6. Соединение по п. 1, представленное формулой (X-1a), формулой (X-3a) или формулой (X-5a), или его фармацевтически приемлемая соль

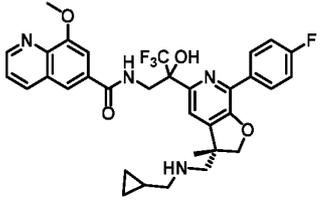
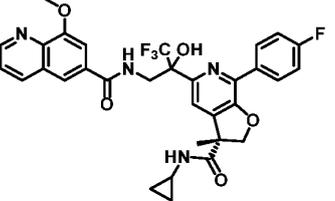
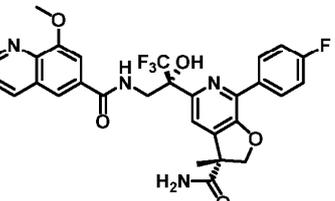
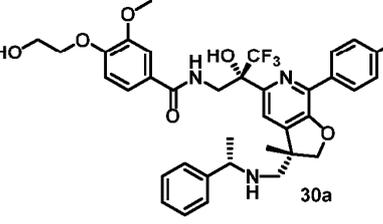
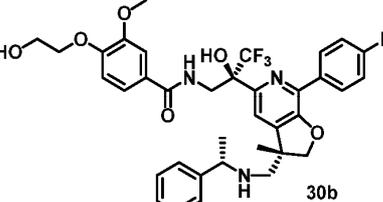
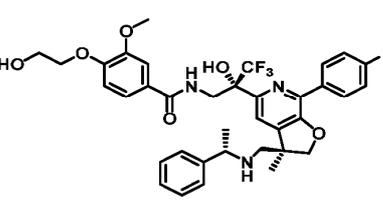
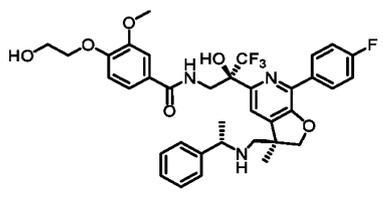
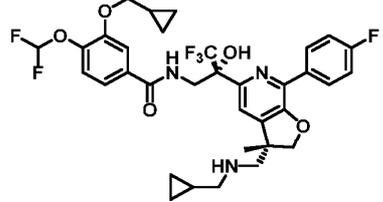
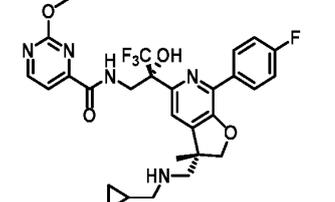
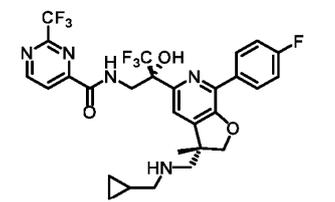
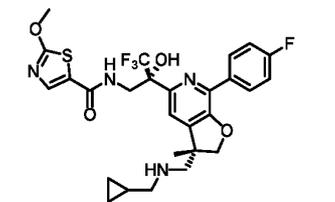
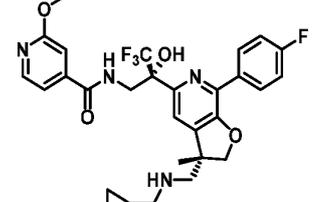


где R_{21} представляет собой необязательно метил, трифторметил, галоген или CN; m' равен 0, 1 или 2; значения A, W, R_{11} , R_{12} и R_{13} определены по п. 1.

7. Соединение, выбранное из представленных ниже соединений, или его фармацевтически приемлемая соль

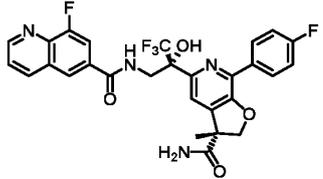
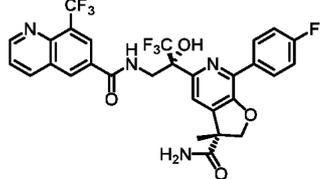
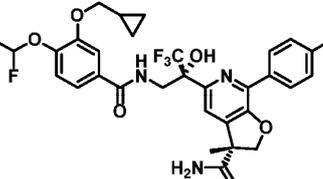
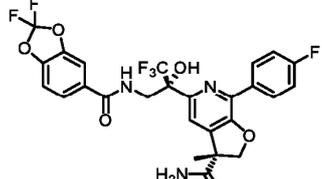
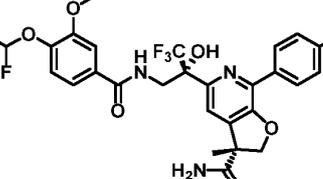
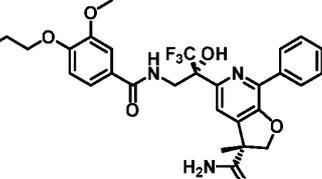
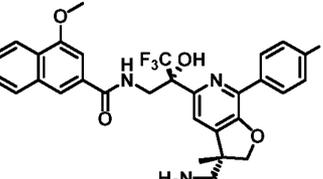
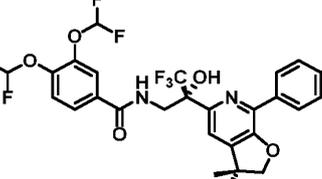
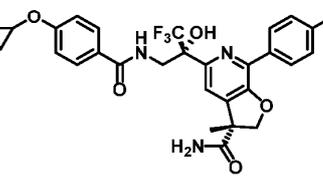
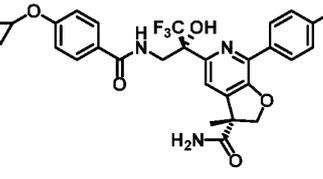
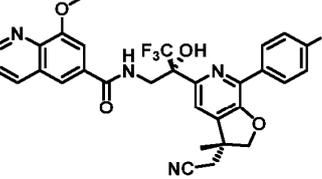
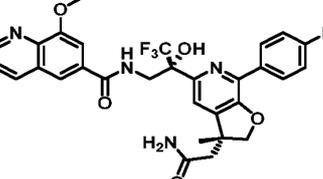
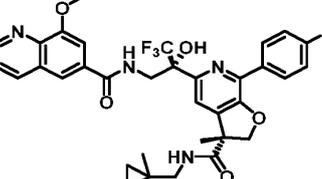
Соединение	Структура	Соединение	Структура
3		4	
5		6	

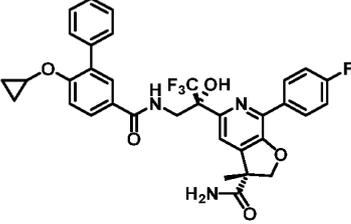
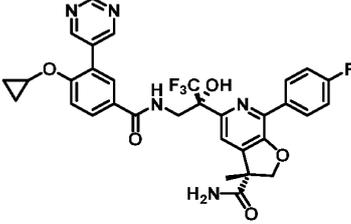
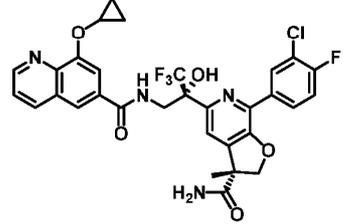
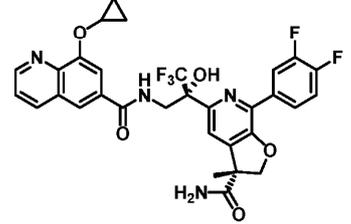
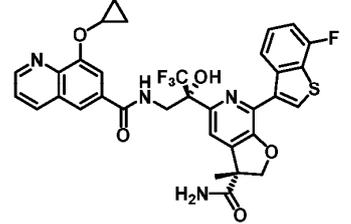
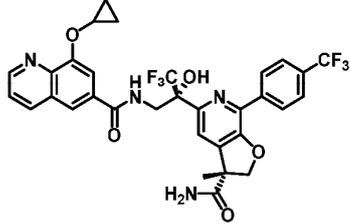
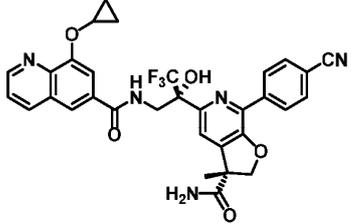
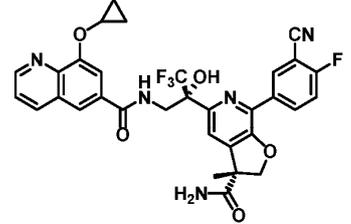
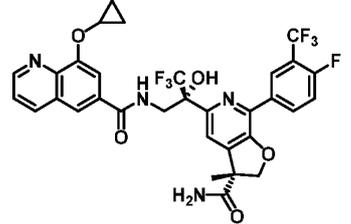
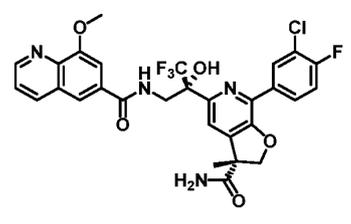
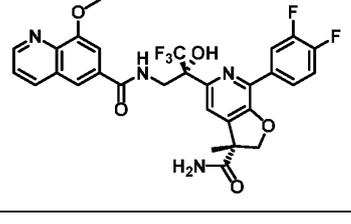
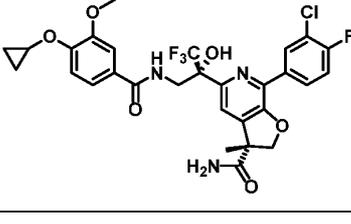
7		8	
9		10	
11		12	
13		17	
18		19	
23		24	

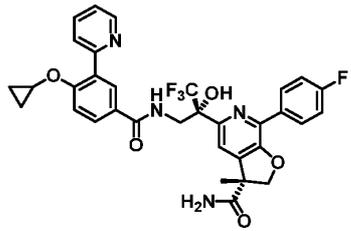
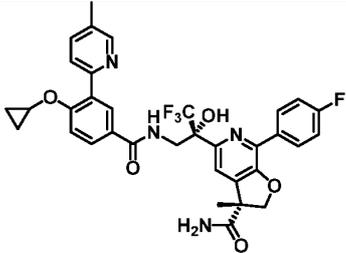
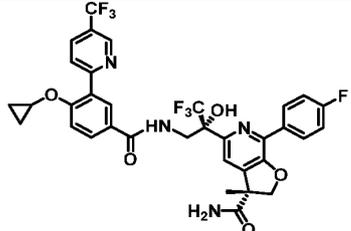
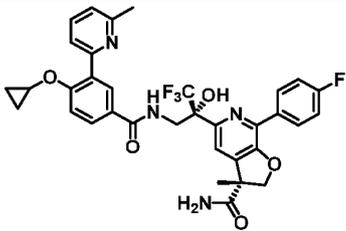
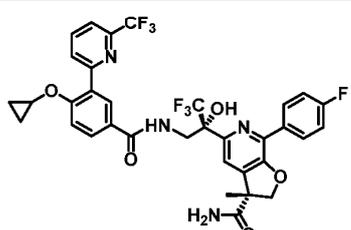
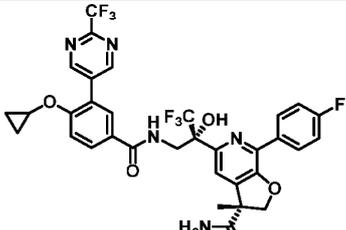
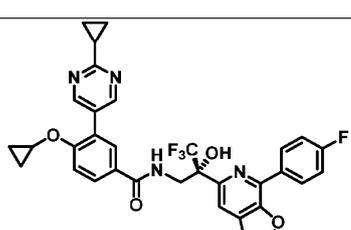
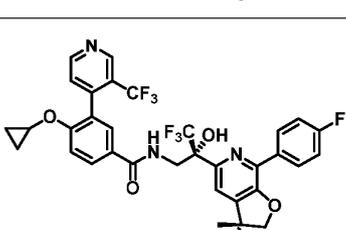
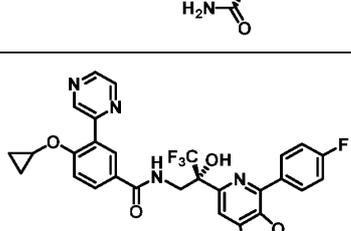
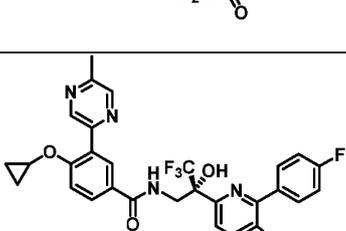
25		27	
28		30a	
30b		31a	
31b		33	
34		35	
36		37	

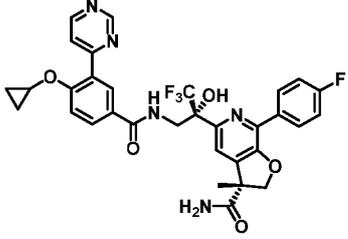
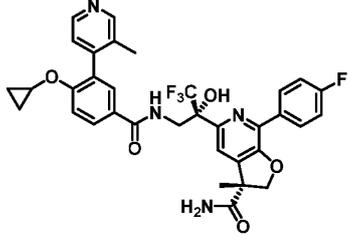
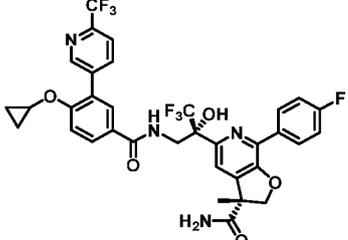
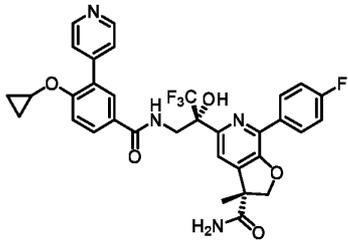
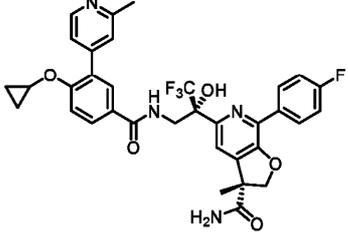
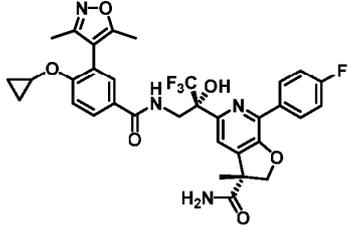
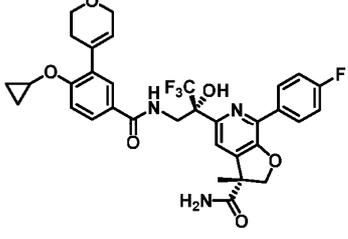
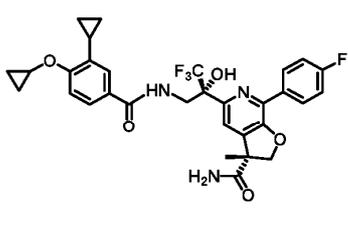
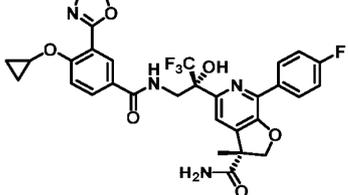
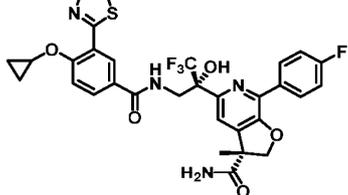
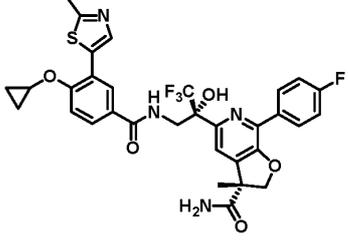
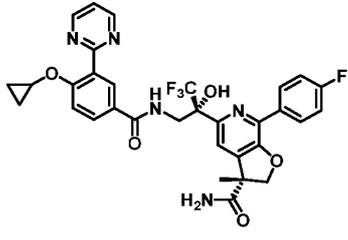
38		39	
40		41	
42		44	
45		46	
47		48	
49		50	

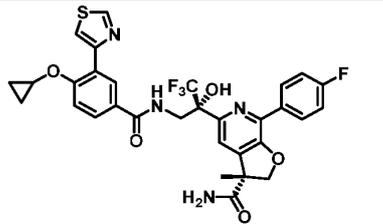
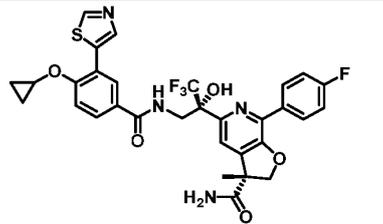
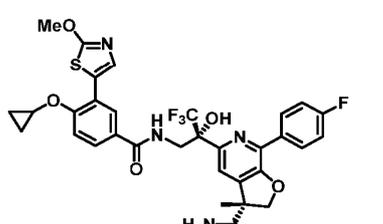
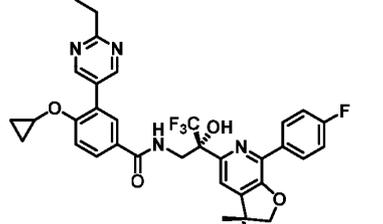
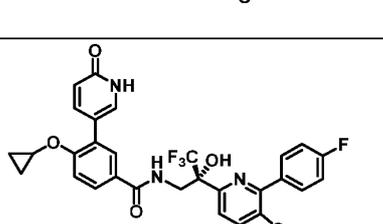
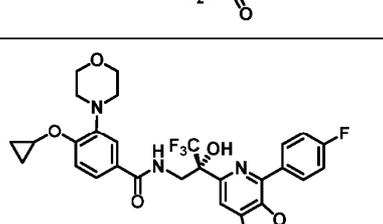
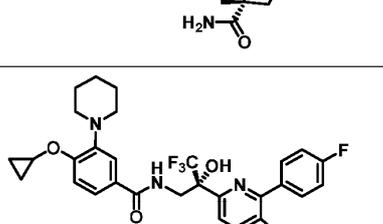
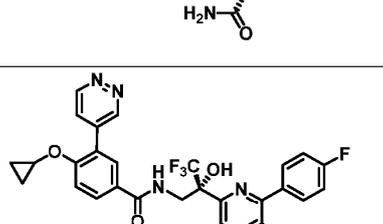
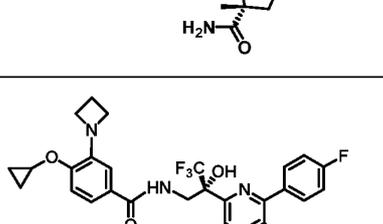
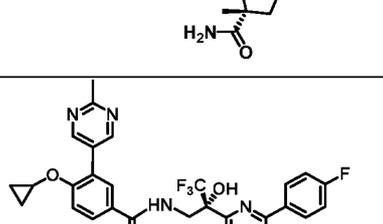
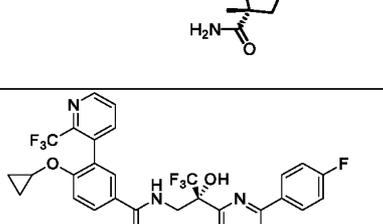
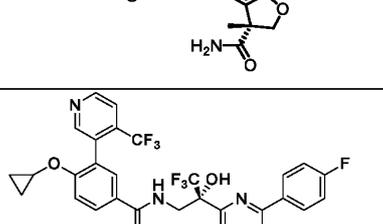
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

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	

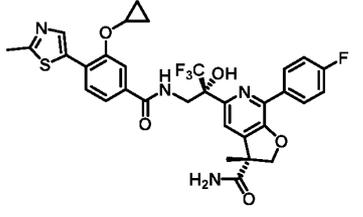
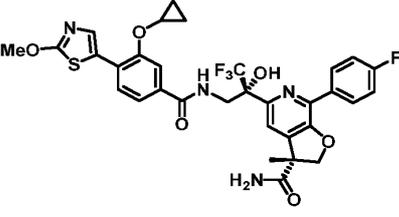
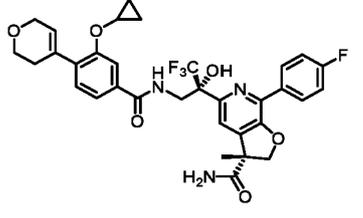
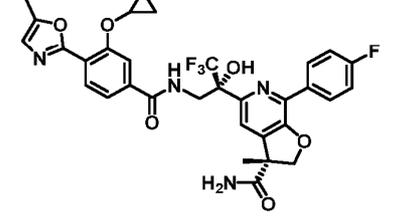
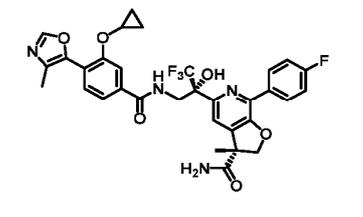
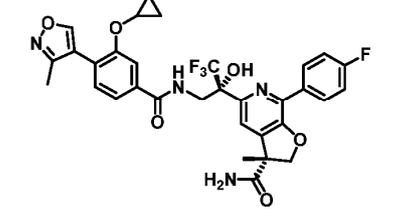
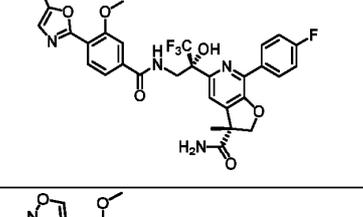
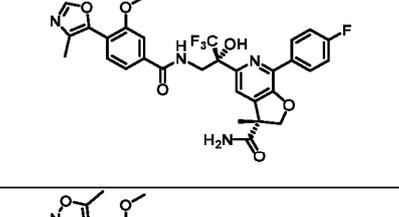
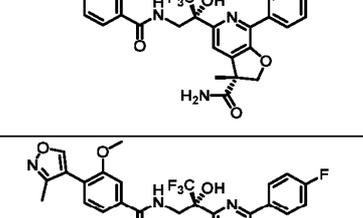
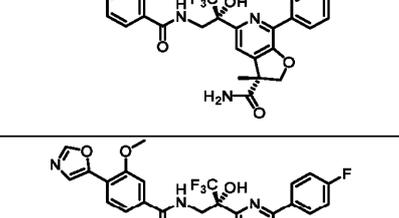
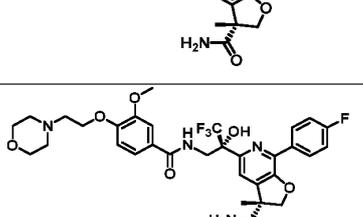
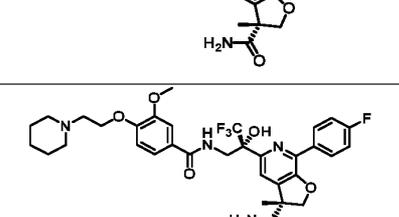
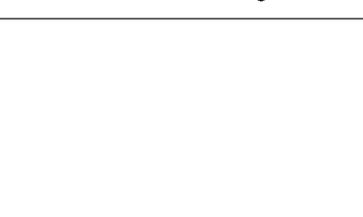
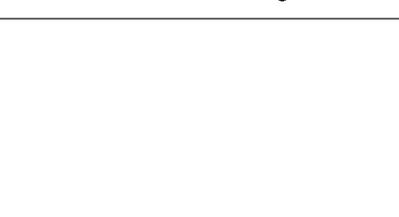
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	
114		115	

116		117	
118		119	
120		121	
122		123	
124		125	
126		127	

128		129	
130		131	
132		133	
134		135	
136		137	
138		139	

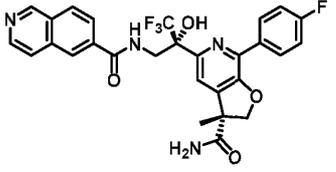
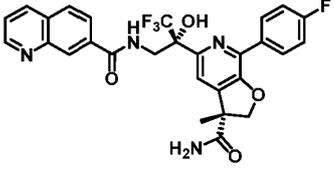
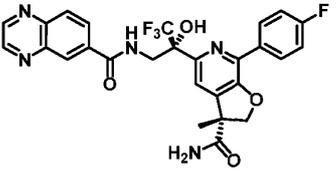
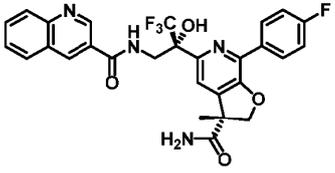
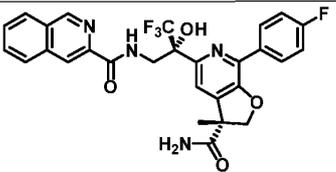
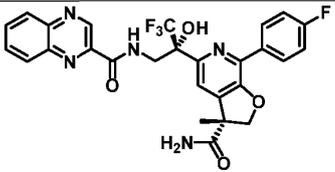
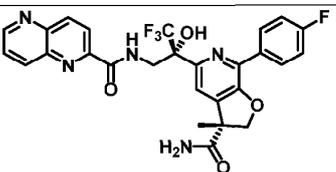
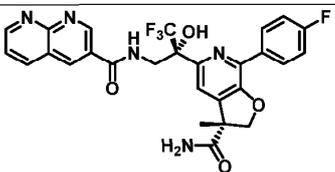
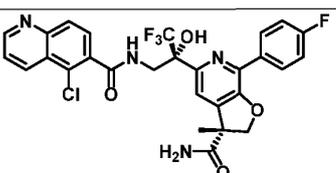
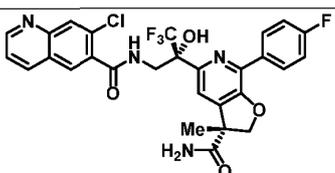
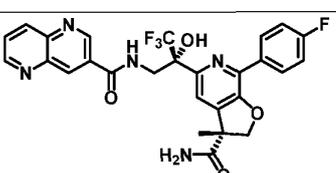
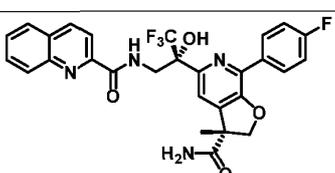
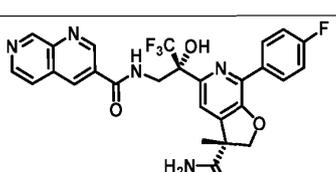
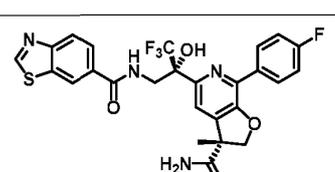
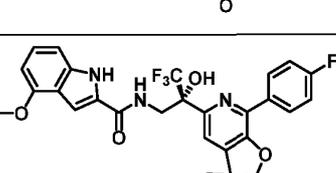
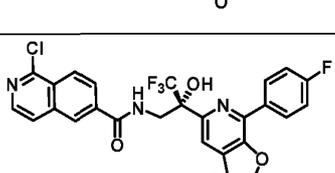
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	
150		151	

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	

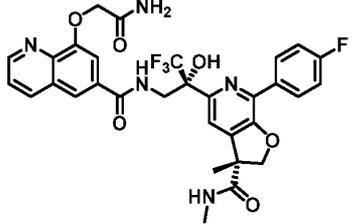
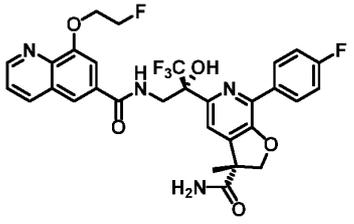
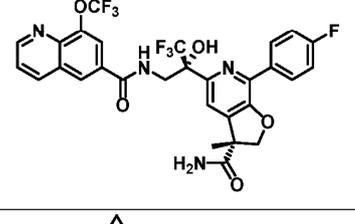
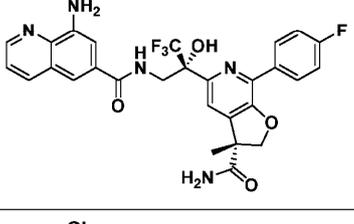
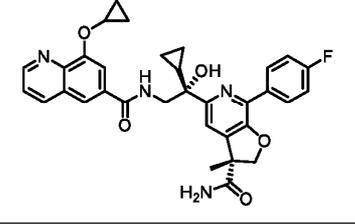
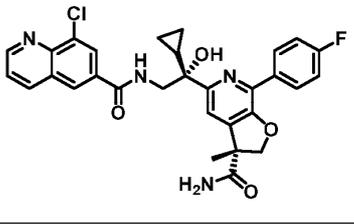
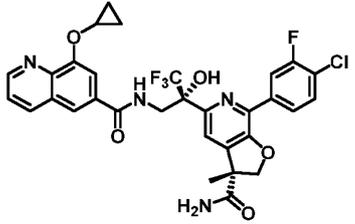
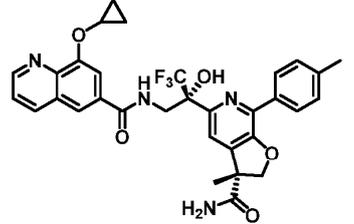
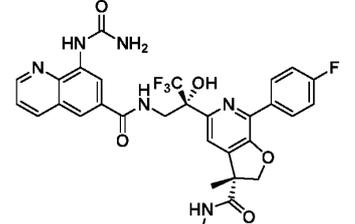
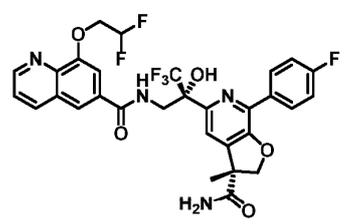
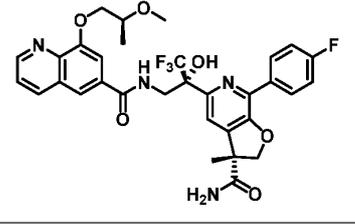
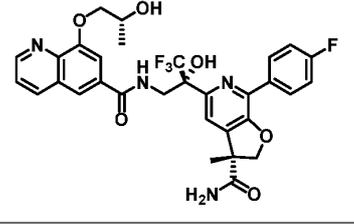
190		191	
192		193	
194		195	
196		197	
198		199	
200		201	
202		203	

204		219	
220		221	
222		223	
224		225	
226		227	
228		229	
230		231	

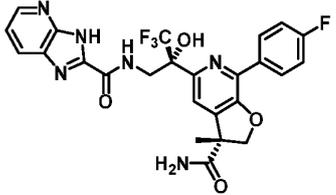
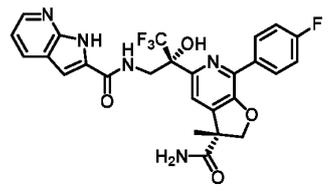
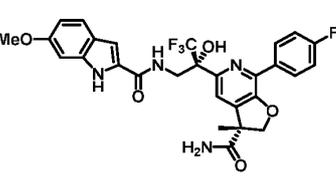
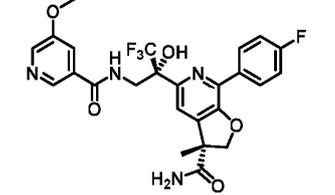
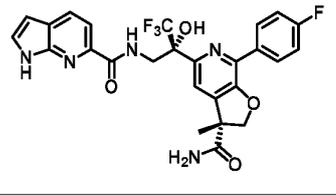
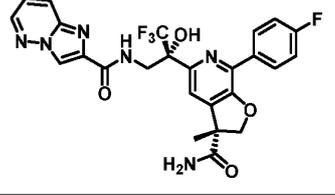
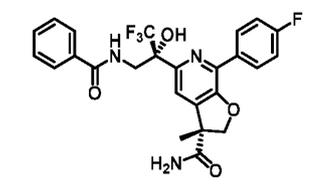
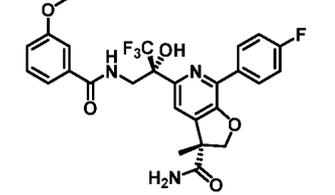
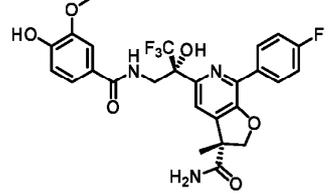
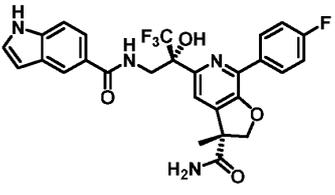
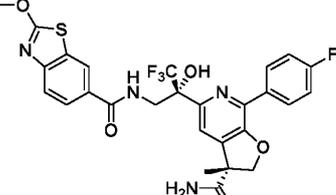
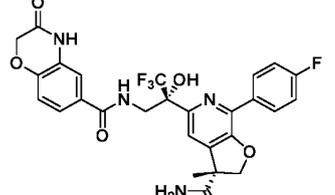
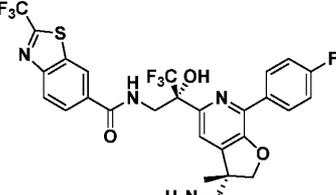
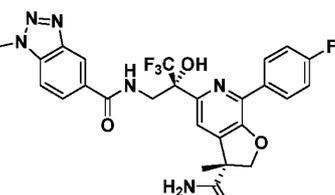
232		233	
234		235	
236		237	
238		239	
240		241	
242		243	
244		245	
246		247	

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	

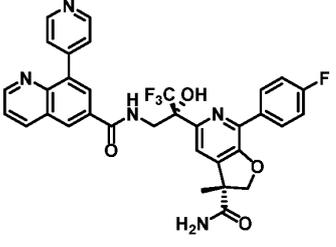
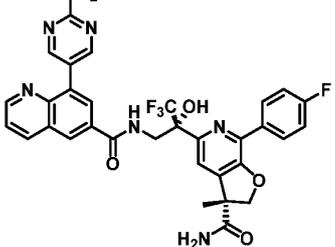
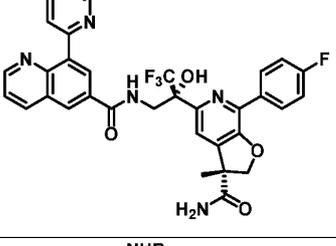
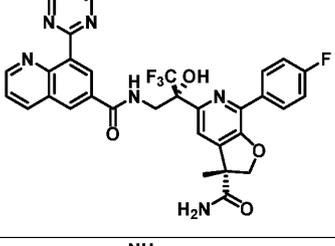
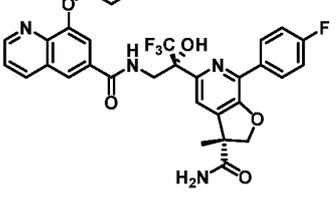
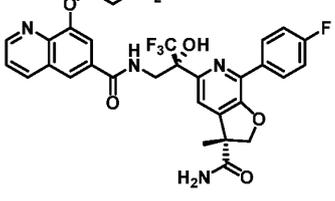
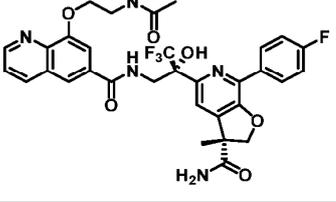
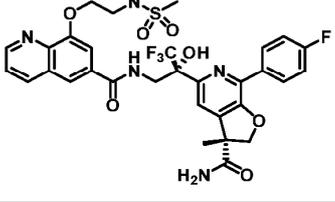
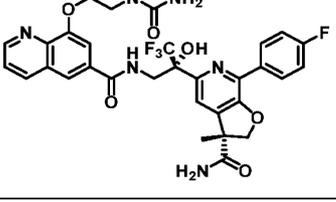
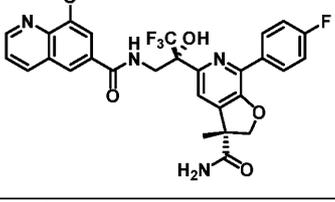
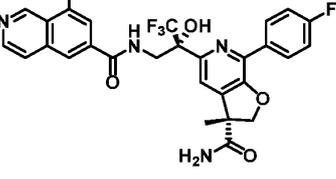
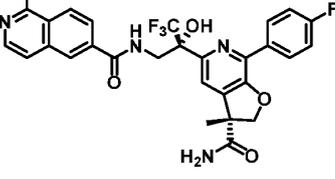
288		289	
290		291	
292		293	
294		295	
296		297	
298		299	
300		301	

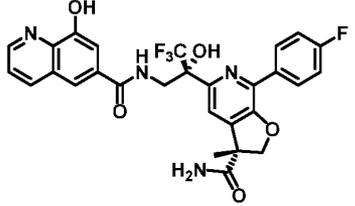
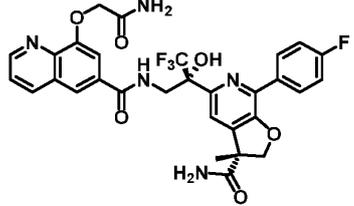
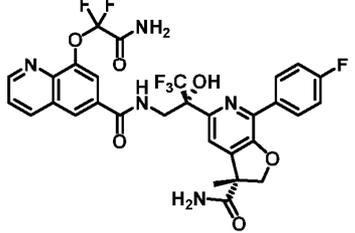
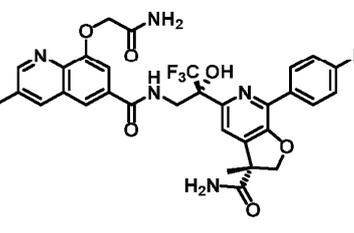
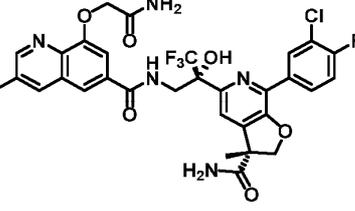
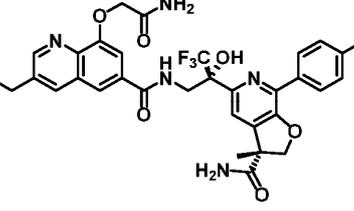
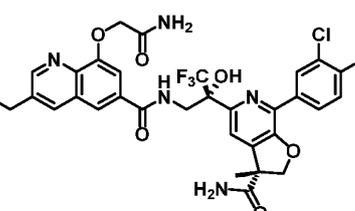
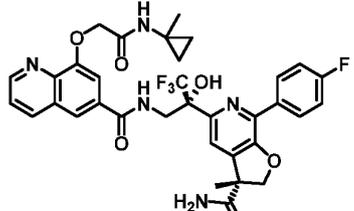
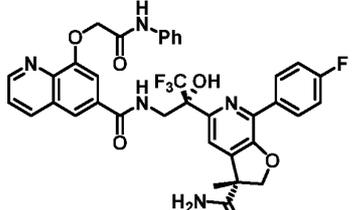
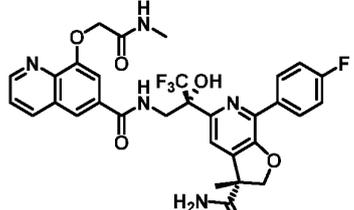
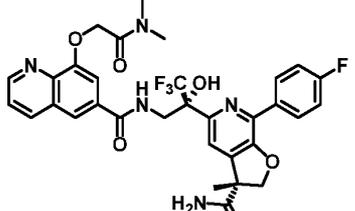
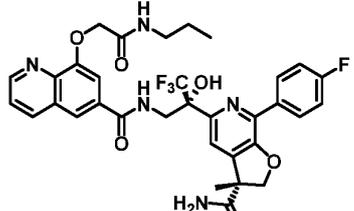
302		303	
304		305	
306		307	
308		309	
310		311	
312		313	
314		315	

316		317	
318		319	
320		321	
322		323	
324		325	
326		327	

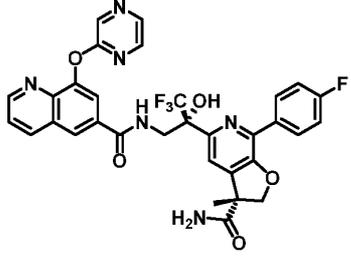
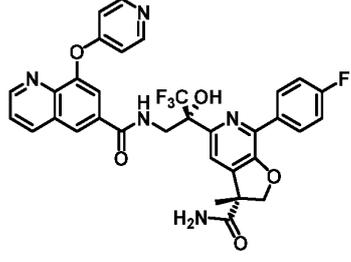
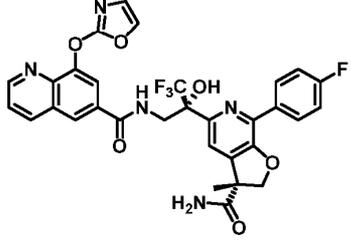
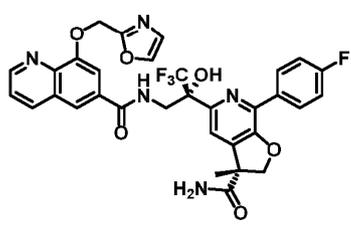
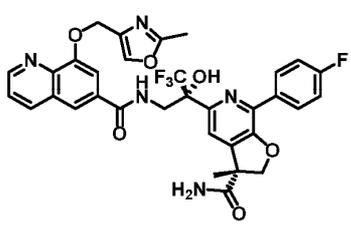
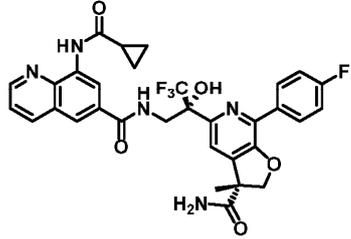
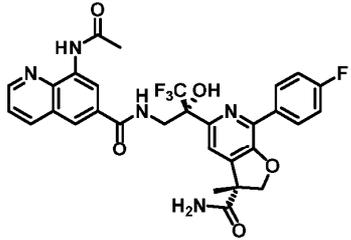
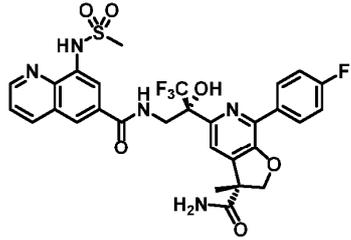
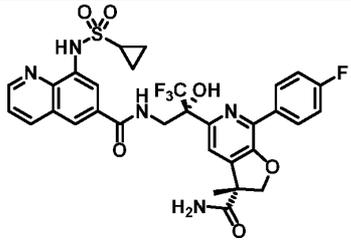
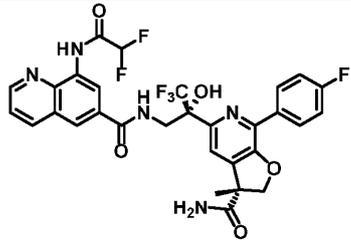
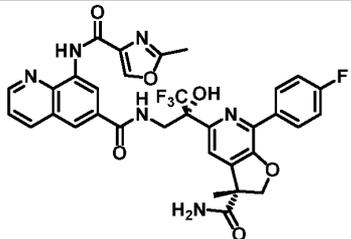
328		329	
330		331	
332		333	
334		336	
337		338	
339		340	

341		342	
343		344	
345		346	
347		348	
349		350	

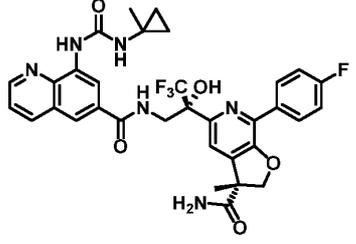
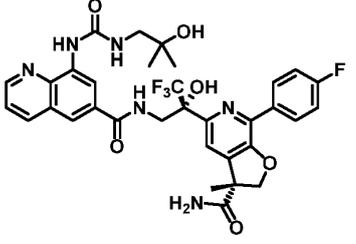
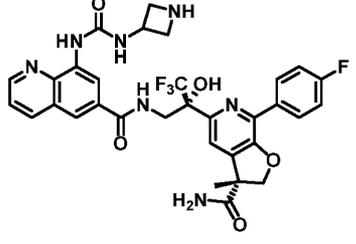
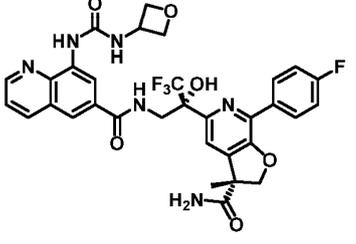
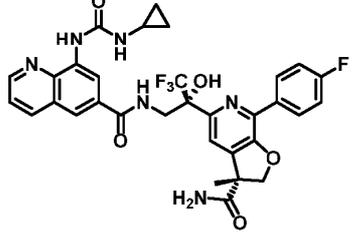
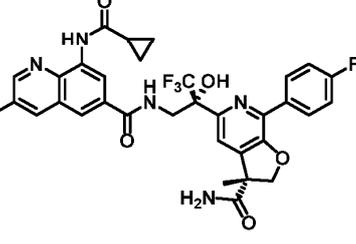
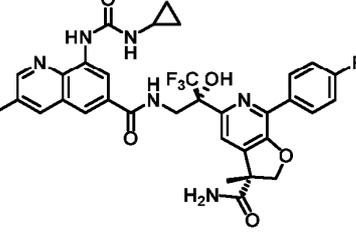
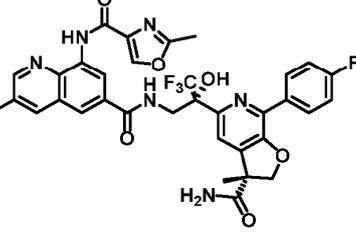
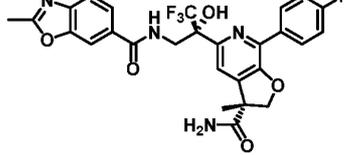
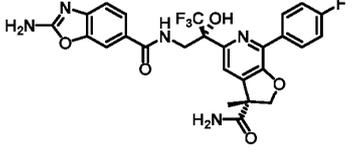
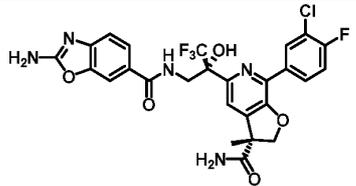
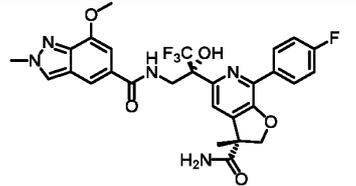
351		352	
353		354	
355		356	
357		358	
359		360	
361		362	

363		364	
365		366	
367		368	
369		370	
371		372	
373		374	

375		376	
377		378	
379		380	
381		382	
383		384	
385		386	

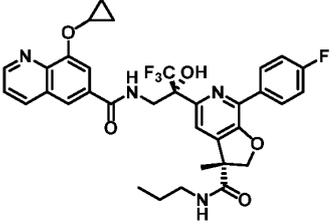
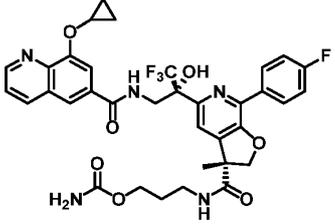
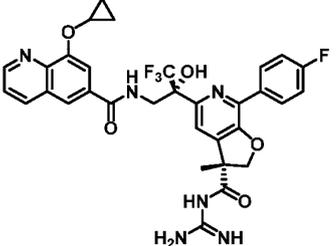
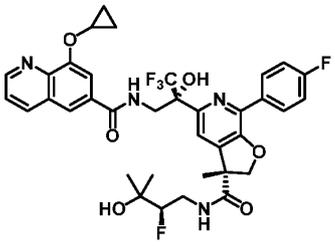
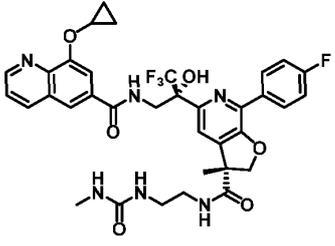
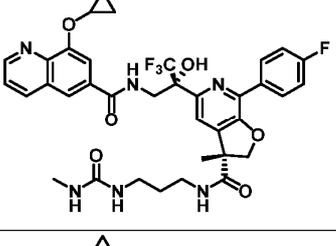
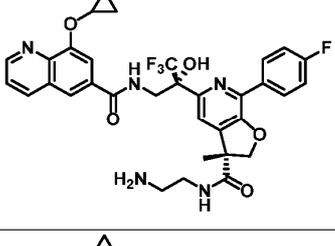
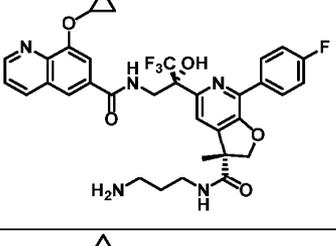
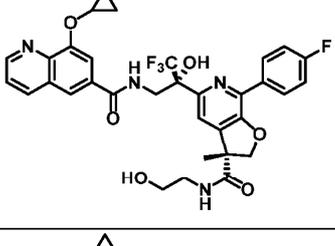
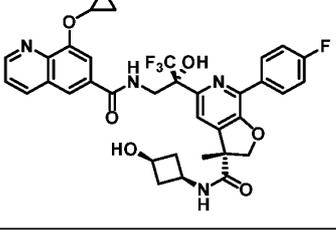
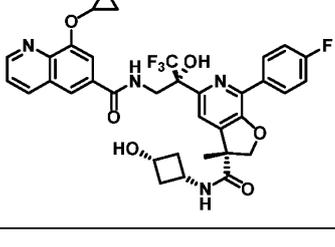
387		388	
389		390	
391		392	
393		394	
395		396	
397		398	

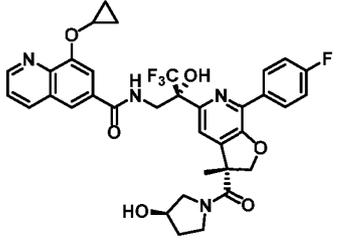
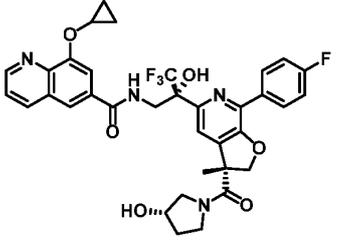
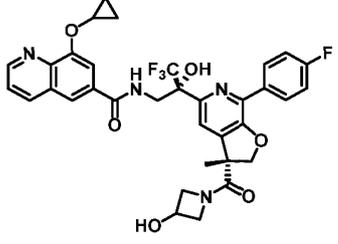
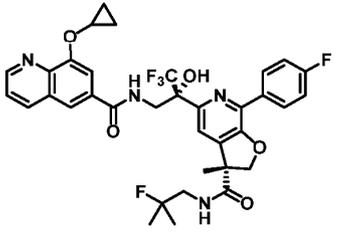
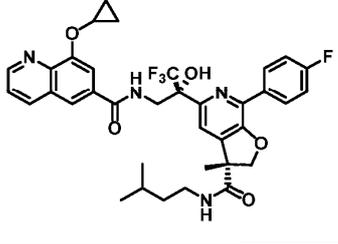
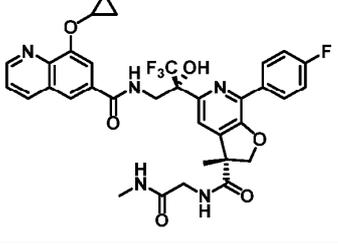
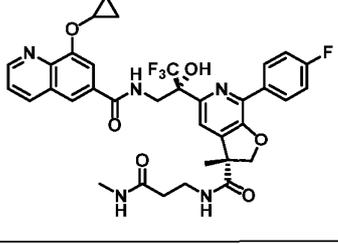
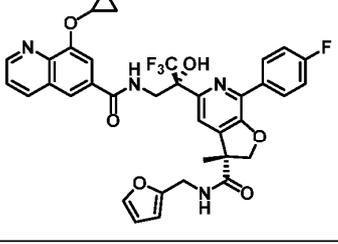
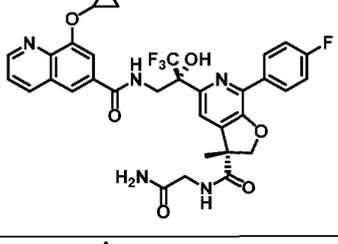
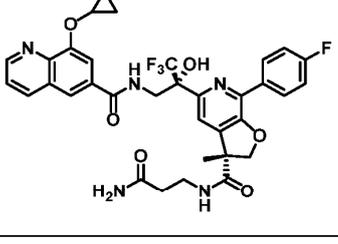
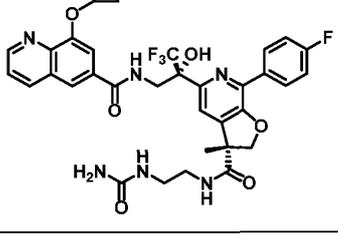
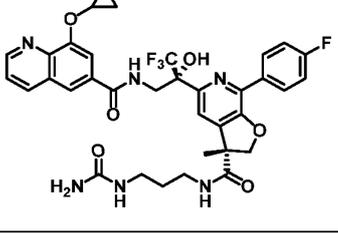
399		400	
401		402	
403		404	
405		406	
407		408	
409		410	

411		412	
413		414	
415		416	
417		418	
424		425	
426		427	

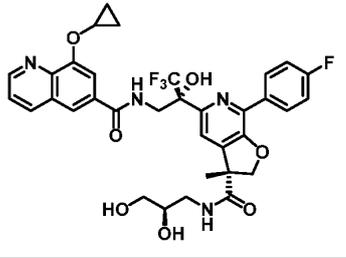
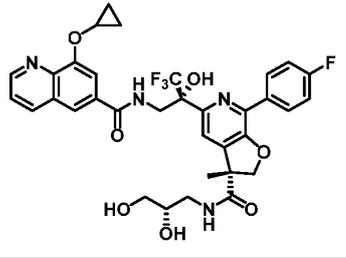
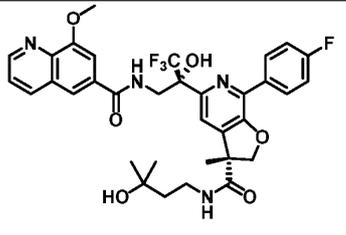
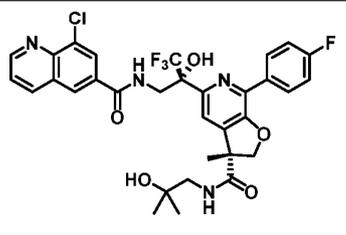
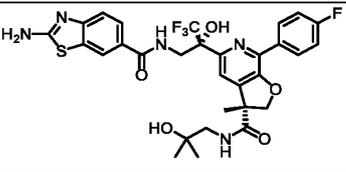
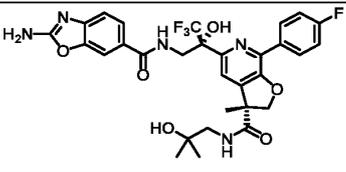
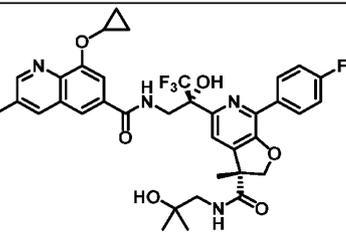
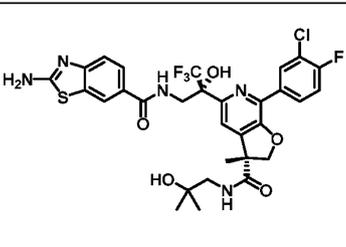
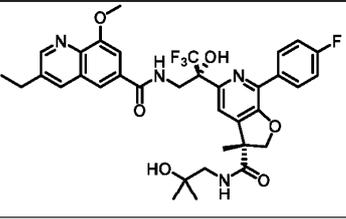
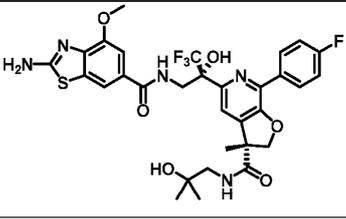
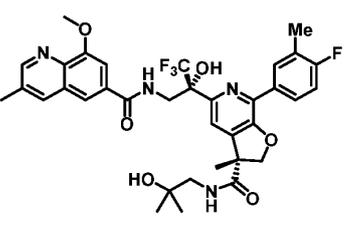
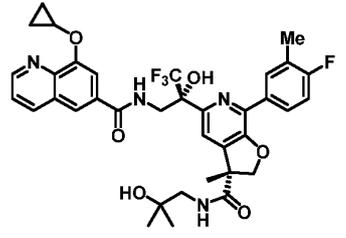
428		429	
430		431	
432		433	
434		435	
436		437	
438		439	
440		441	
442		443	

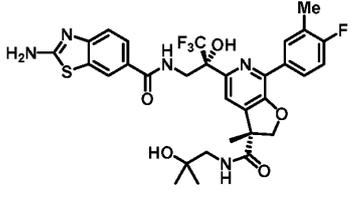
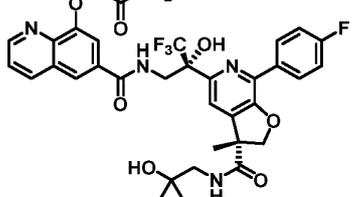
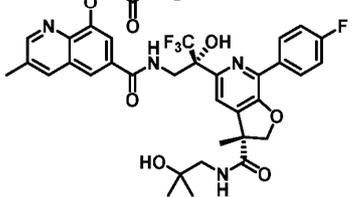
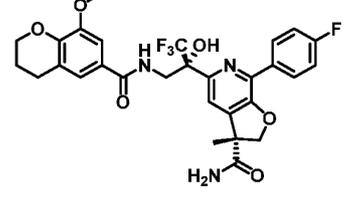
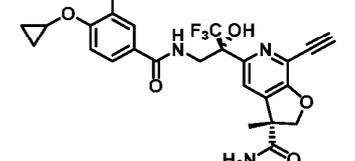
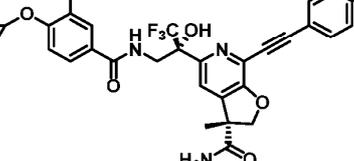
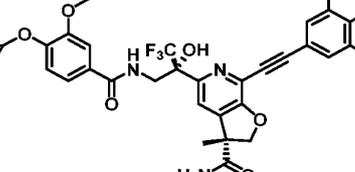
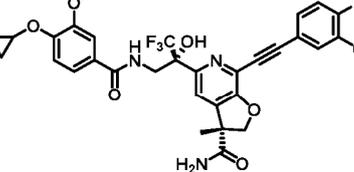
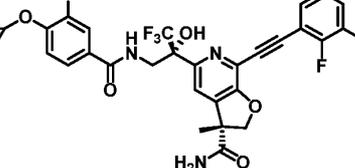
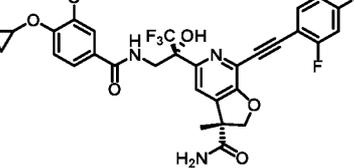
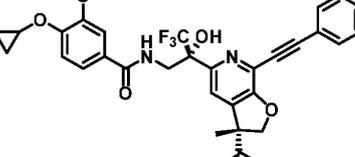
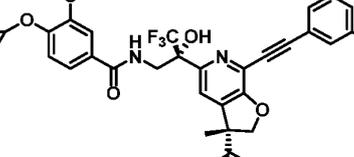
444		445	
446		447	
448		449	
450		451	
452		453	
454		455	

456		457	
458		459	
460		461	
462		463	
464		465	
466		467	

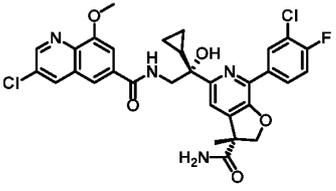
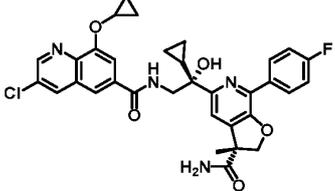
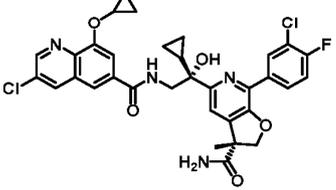
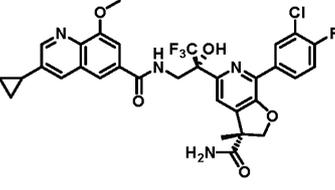
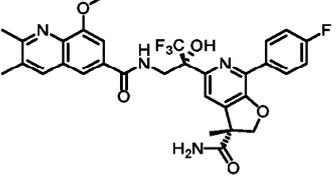
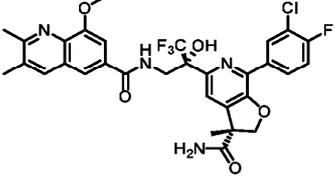
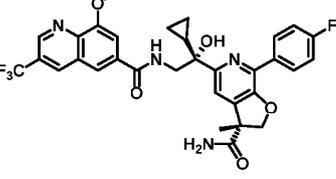
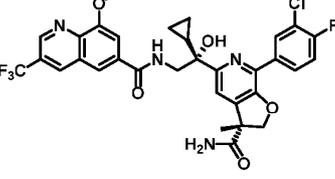
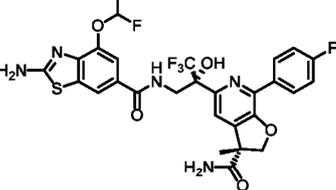
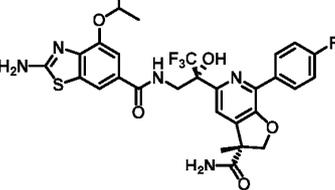
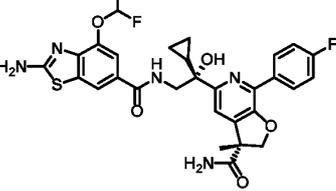
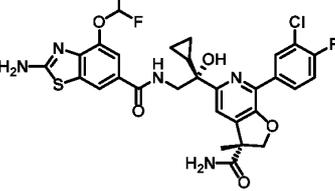
468		469	
470		471	
472		473	
474		475	
476		477	
478		479	

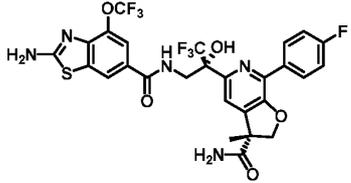
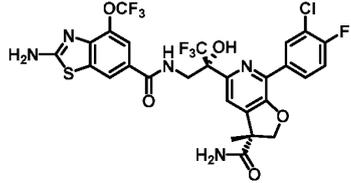
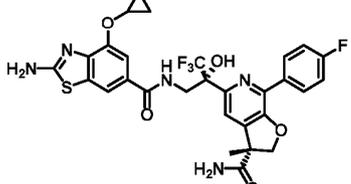
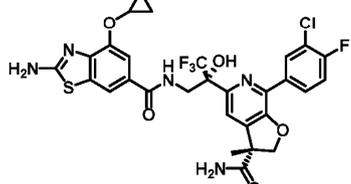
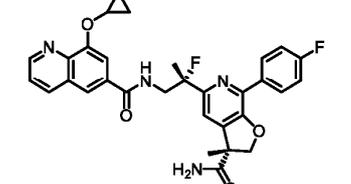
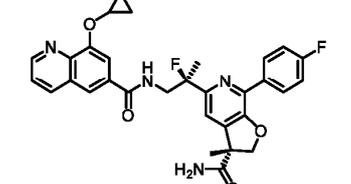
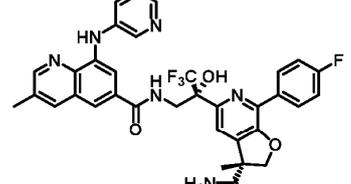
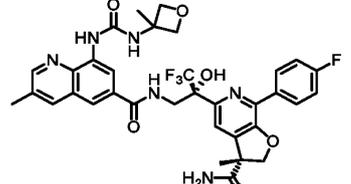
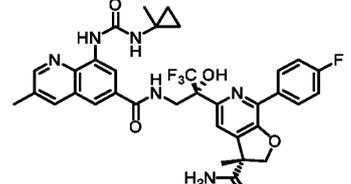
480		481	
482		483	
484		485	
486		487	
488		489	
490		491	

492		493	
494		496	
497		498	
499		500	
501		502	
503		504	

505		506	
507		508	
509		510	
511		512	
513		514	
515		516	

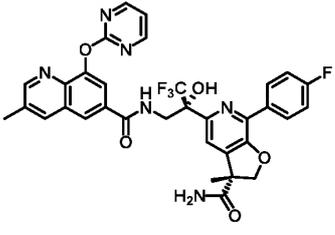
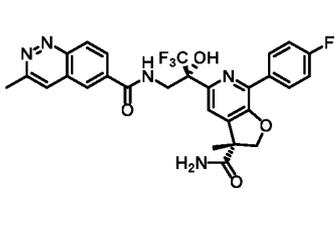
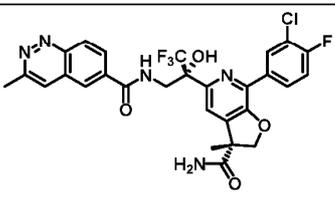
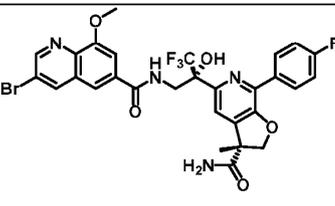
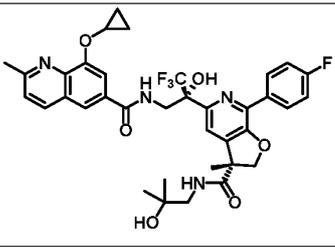
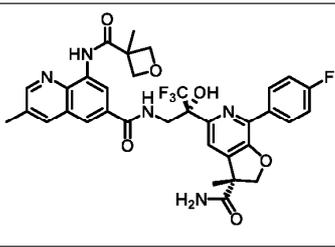
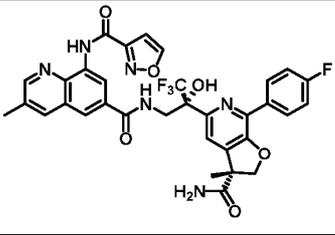
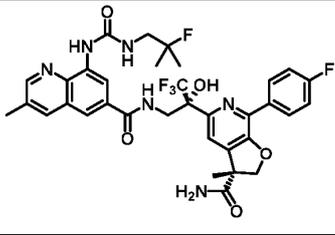
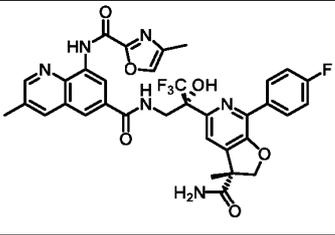
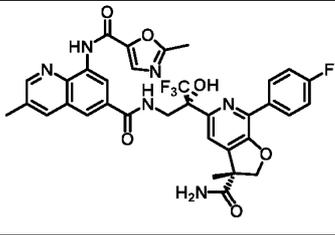
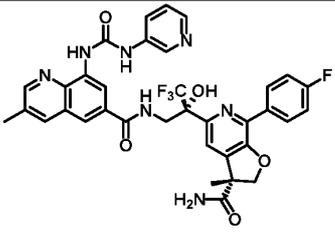
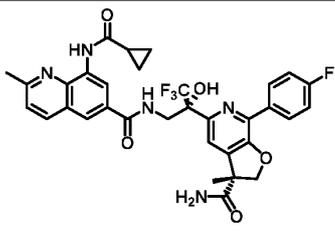
517		518	
519		520	
521		522	
523		524	
525		526	
527		528	

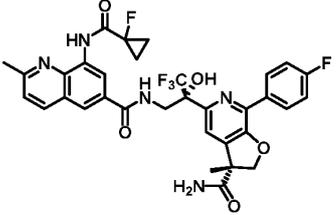
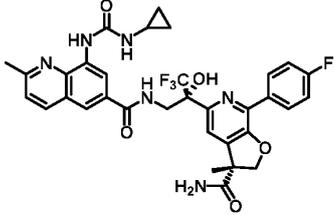
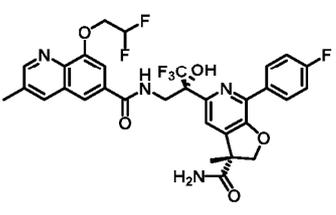
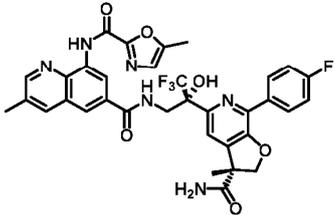
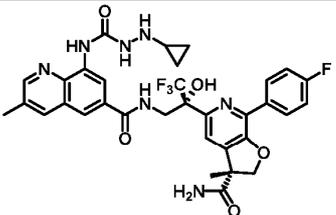
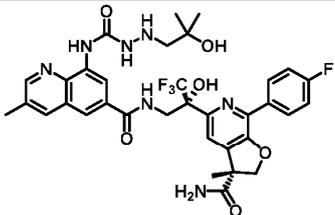
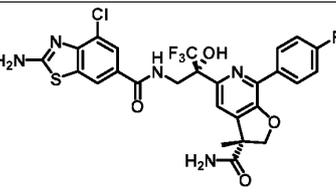
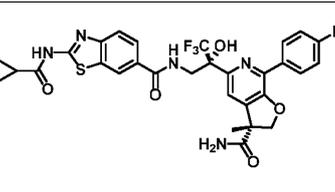
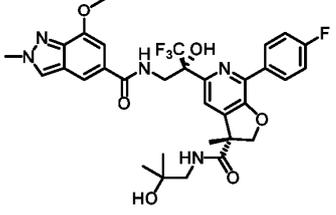
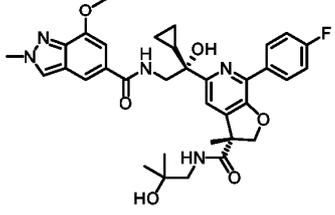
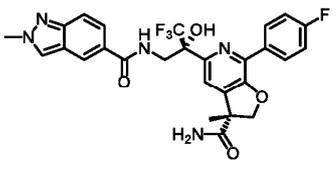
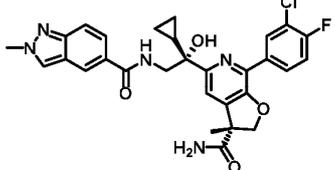
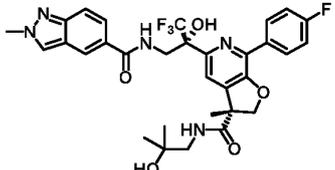
529		530	
531		532	
533		534	
535		536	
537		538	
539		540	

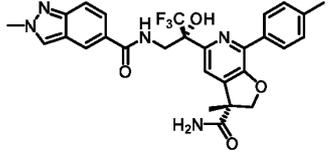
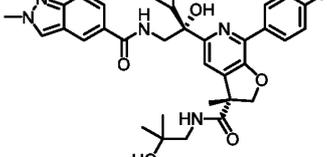
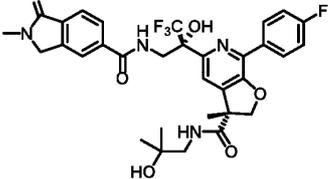
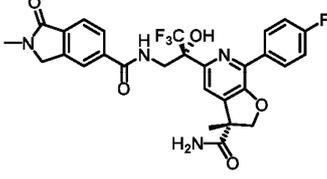
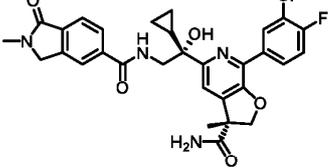
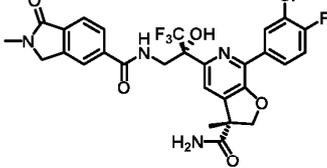
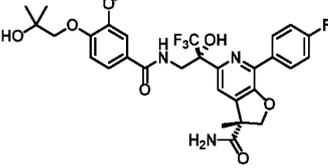
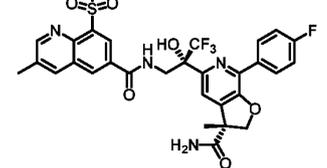
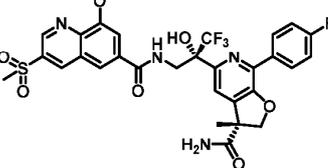
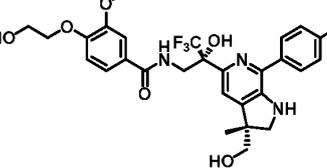
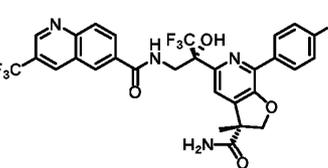
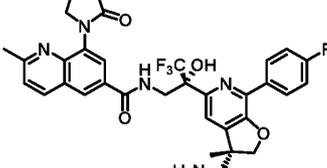
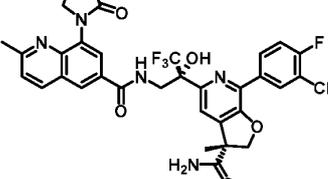
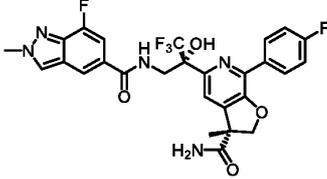
541		542	
543		544	
545		546	
547		548	
549		550	
551		552	

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	
661		662	
P-1		P-2	
P-3		P-4	
P-5		P-6	

P-7		P-8	
P-9		P-10	
P-11		P-12	
P-13		P-14	
P-15		P-16	
P-17		P-18	

P-19		P-20	
P-23		P-24	
P-25		P-26	

8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

9. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающий в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или комбинации соединений по любому из пп.1-7.

10. Способ по п.9, дополнительно включающий в себя стадию введения субъекту дополнительного средства против RSV.

11. Способ по п.9, дополнительно включающий в себя введение субъекту стероидного противовоспалительного соединения.

12. Способ лечения RSV и гриппа у нуждающегося в этом субъекта, включающий в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 и терапевтически эффективного количества противогриппозного средства.

13. Способ по п.10, где соединение и дополнительное средство против RSV включены в комбинированную лекарственную форму.

14. Способ по п.10, где соединение и дополнительное средство против RSV вводятся совместно.

15. Способ лечения или предупреждения HMPV-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающий в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или комбинации соединений по любому из пп.1-7.

16. Способ по п.15, дополнительно включающий в себя стадию введения субъекту дополнительного средства против HMPV.

17. Способ по п.16, где соединение и дополнительное средство против HMPV включены в комбинированную лекарственную форму.

18. Способ по п.16, где соединение и дополнительное средство против HMPV вводятся совместно.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2