

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392876 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.31(22) Дата подачи заявки
2021.08.05

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 209/02 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОР ФАКТОРА КОМПЛЕМЕНТА В И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ УКАЗАННОГО
СОЕДИНЕНИЯ

(31) 202010790872.8

(32) 2020.08.07

(33) CN

(62) 202390060; 2021.08.05

(71) Заявитель:

ШАНХАЙ МЭЙЮЭ БИОТЕК
ДИВЕЛОПМЕНТ КО., ЛТД. (CN)

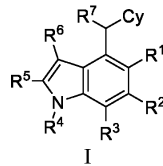
(72) Изобретатель:

Луань Линьбо, Чэнь Юнкай, Ван
Чаодун (CN)

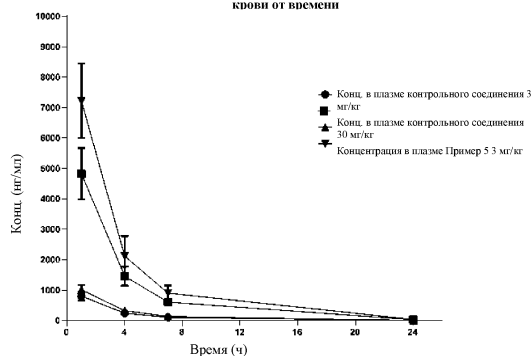
(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Пиперидинилсодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой (I). Соединение можно применять для лечения состояния или заболевания, связанного с активацией альтернативного пути комплемента, путем ингибирования/регулирования фактора комплемента В.



Кривые зависимости концентрации соединений в плазме
крови от времени



A2

202392876

202392876

A2

ИНГИБИТОР ФАКТОРА КОМПЛЕМЕНТА В И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ УКАЗАННОГО СОЕДИНЕНИЯ

5

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании заявки на патент Китая № 202010790872.8, поданной ранее в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая (China National Intellectual Property Administration) 7 августа 2020 года под названием «ИНГИБИТОР ФАКТОРА КОМПЛЕМЕНТА В, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ УКАЗАННОГО СОЕДИНЕНИЯ», полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

10

15 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области фармацевтики и, в частности, относится к ингибитору фактора комплемента В и фармацевтической композиции, способу получения и применению указанного соединения.

20 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Комплементы представляют собой класс растворимых молекул распознавания образов в иммунной системе, которые могут выполнять несколько эффекторных функций. В естественных условиях компоненты комплемента присутствуют в виде неактивных зимогенов, которые расщепляются с помощью различных специфических и неспецифических иммунологических механизмов для получения больших и малых активных фрагментов. Большие фрагменты обычно находятся на поверхности патогенов или клеток и лизируют последние или ускоряют их клиренс. Малые фрагменты покидают поверхность клеток и опосредуют множественные воспалительные реакции. Активация комплемента состоит из процесса, за которым следует другой, и, таким образом, каскада реакций в форме активации комплемента. В настоящее время известны три основных пути активации комплемента: классический путь, путь лектина и альтернативный путь. Хотя три пути активации комплемента запускаются через разные механизмы и активируются в разных порядках, они имеют общий терминальный путь. Активация альтернативного пути не зависит от комплексов антиген-антитело, и обычно С3b, осажденный на клеточной поверхности, связывается с фактором В, благодаря чему оказывается в таком состоянии, в котором он легко разлагается фактором D в сыворотке. В этом процессе фактор В разлагается на Va и Vb. Тогда С3b и Vb образуют комплекс в виде С3-конвертазы С3bVb в альтернативном пути. В этом процессе фактор комплемента В играет раннюю и ведущую роль в активации альтернативного пути каскада комплемента. В этом случае С3b является как продуктом разложения С3 конвертазы С3, так и компонентом С3 конвертазы в альтернативном пути. В результате формируется механизм усиления обратной связи взаимодействия между классическим путем и альтернативным путем. Текущие исследования показывают, что многие заболевания, такие как заболевания крови, аутоиммунные, воспалительные и нейродегенеративные заболевания, связаны с дисфункцией системы комплемента.

35

40

45

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) представляет собой хроническое заболевание, вызывающее постоянный гемолиз. Это незлокачественное клональное заболевание, вызванное приобретенной соматической мутацией в гене PIG-A одной или более гемопоэтических стволовых клеток, очень редкое заболевание крови (*Medicine* (Baltimore) 1997, 76(2): 63-93). Течение заболевания может проявляться в виде различных степеней гемолитического обострения (пароксизмального), хронических или повторяющихся эпизодов острого внутрисосудистого гемолиза или последующего

50

5 венозного/артериального тромбоза, что в конечном итоге приводит к прогрессирующему повреждению органов в терминальной стадии и смерти. Типичная ПНГ в основном характеризуется хроническим внутрисосудистым гемолизом, гемоглобинурией и гемосидеринурией. Однако у большинства пациентов заболевание часто нетипично, коварно и стойко, и различается по тяжести.

10 Существует более десяти видов белков на поверхности эритроцитов, которые ингибируют активацию путей комплемента. Все они закреплены на клеточной мембране гликозилированным фосфатидилинозитом (ГФИ) и, таким образом, в целом известны как ГФИ-заякоренный белок (ЗБ). В настоящее время считается, что в патогенезе ПНГ гемопозэтические стволовые клетки сначала мутируют при определенных условиях и продуцируют гликозилфосфатидилинозитол-дефицитные клоны ПНГ; затем из-за некоторых факторов (в настоящее время в основном считают, что причиной являются иммунные факторы) возникает гемопозэтическое нарушение или гемопозэтическая недостаточность, и клоны ПНГ получают преимущество в пролиферации перед нормальными клонами. Множественные антигены, с которыми связан ГФИ, также вносят вклад в сложность интерпретации биологического поведения клеток ПНГ. Фактор ускорения конвертазы C3 CD55 и ингибитор мембраноатакующего комплекса (МАС) CD59, наиболее важные белки, которые ингибируют активацию пути комплемента, тесно связаны с ПНГ в патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении (*Frontiers in Immunology* 2019, 10, 1157). CD59 может предотвращать включение C9 в комплекс C5b-8 и, таким образом, образование мембраноатакующих единиц, тем самым обеспечивая ингибирование ответа комплементов на конечной стадии атак. В настоящее время считается, что типичные проявления ПНГ - внутрисосудистый гемолиз и тромбоз - обусловлены дефицитом CD59. Сообщается, что у пациентов с врожденным дефицитом CD59 проявляются многочисленные типичные симптомы ПНГ, такие как внутрисосудистый гемолиз, гемоглобинурия и венозный тромбоз, и тому подобное. У пациентов с ПНГ CD59 не может связываться с клеточной мембраной эритроцитов из-за дефектов синтеза ГФИ и, таким образом, теряет свою функцию ингибирования активации пути комплемента. Таким образом, пути комплемента аномально активируются, и происходит атака красных кровяных клеток, что приводит к различным клиническим проявлениям, таким как внутрисосудистый гемолиз, гемоглобинурия и дисфункция гладких мышц, и тому подобное. В настоящее время не существует другого эффективного клинического лечения ПНГ, за исключением возможности ее лечения путем восстановления нормальной гемопозэтической функции посредством трансплантации гемопозэтических стволовых клеток. Поскольку трансплантация гемопозэтических стволовых клеток включает в себя элемент риска, а ПНГ является доброкачественным клональным заболеванием, контроль эпизодов гемолиза остается основной стратегией клинического лечения этого заболевания. В настоящее время для лечения ПНГ одобрен только экулизумаб. Тем не менее, многие пациенты все еще испытывают анемию после лечения экулизумабом, и постоянное переливание крови остается необходимым для многих из них. Кроме того, экулизумаб необходимо вводить внутривенно. Таким образом, разработка новых ингибиторов путей комплемента имеет большое значение для лечения ПНГ.

45 IgAN представляет собой наиболее распространенный первичный гломерулонефрит. Заболевание характеризуется отложением IgA в мезангиальной области, о чем свидетельствует иммунофлуоресценция. Наблюдаются разнообразные клинические проявления, и обычно проявляется в виде рецидивирующей микроскопической или макроскопической гематурии. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что возникновение IgAN связано с врожденной или приобретенной иммунной дисрегуляцией. Из-за раздражения дыхательных путей или пищеварительного тракта, вызванного вирусами, бактериями и пищевыми белками и тому подобными, синтез IgA1 в слизистой оболочке увеличивается, или иммунные комплексы, содержащие IgA1,

откладываются в мезангиальной области, тем самым активируя альтернативный путь комплемента и вызывая повреждение клубочков. Молекулы IgA человека подразделяются на 2 подтипа: IgA1 и IgA2. IgA1 является основной формой (примерно 85 %) в системе кровообращения у здоровых людей. Он также является основным компонентом осаднения в мезангиальной области у пациентов с IgAN. Молекулы IgA могут присутствовать в мономерной форме и в полимерной форме. Молекула IgA1 содержит уникальную шарнирную область тяжелой цепи между первой и второй константными областями, которая может служить в качестве домена в центре связывания для O-связанных гликановых групп. В последние годы было обнаружено, что молекулы IgA, депонированные в сыворотке и мезангиальной области пациентов с IgAN, в основном представляют собой IgA1 с дефицитом гликозилирования (gd-IgA1). В настоящее время считается, что аномальное увеличение продукции gd-IgA1 является началом патогенеза IgAN.

Отложение комплемента C3 происходит в мезангиальной области более 90 % пациентов с IgAN. Совместное осаднение пропердина, IgA и C3 происходит в почечной ткани от 75 % до 100 % пациентов с IgAN. Совместное осаднение факторов комплемента H, IgA и C3 происходит в почечной ткани у 30-90 % пациентов с IgAN. В дополнение к отложению в ткани почек, некоторые исследования также показали, что уровень маркера альтернативного пути комплемента в плазме пациентов с IgAN также связан с активностью IgAN (*J Nephrol* 2013, 26(4): 708-715). Исследование подтвердило, что C3a в ткани почек и моче и рецептор C3a в ткани почек в значительной степени связаны с активностью и тяжестью повреждения почек (*J Clin Immunol* 2014, 34(2): 224-232). Другие исследования подтвердили, что IgA способен активировать альтернативный путь комплемента *in vitro*. В этом процессе аномалия в шарнирной области IgA не играет решающей роли - скорее, образование полимера IgA является критической стадией (*Eur J Immunol* 1987, 17(3): 321-326). Отложение комплемента C3 в клубочковой мезангиальной области теперь стало маркером, который помогает в диагностике IgAN. В исследовании 163 пациентов с IgAN подвергали иммунофлуоресцентному анализу на C3c и C3d. Результаты показали, что пациенты с IgAN, у которых интенсивность осаднения C3c была сильнее, чем интенсивность осаднения C3d, имели более низкие скорости клубочковой фильтрации, более высокую частоту гиперплазии во внутрисклеротических капиллярах и более тяжелую гематурию, что позволяет предположить, что клубочковое осаднение C3c было связано с активными патологическими изменениями IgAN (*Am J Nephrol*. 2000, 20(2):122-128). В настоящее время в клинической практике не существует специфического лекарственного средства для IgAN. В основном применяют неспецифические лекарственные средства, такие как ингибиторы ренин-ангиотензина (ACEI или ARB), глюкокортикоиды и различные иммунодепрессанты и т.п. Кроме того, безопасность таких препаратов также является важной темой. Например, хотя глюкокортикоиды могут облегчить протеинурию, тесты STOP-IgAN и TESTING-I четко подтверждают потенциальные побочные действия глюкокортикоидов (*IgA nephropathy* 2019, 95, 4, 750-756).

Артрит является распространенным хроническим заболеванием, которое вызвано воспалением, инфекцией, дегенерацией, травмой или другими факторами и клинически проявляется в виде красных, опухших, горячих, болезненных, дисфункциональных и деформированных суставов. Это часто вызывает у людей острую боль, уменьшение диапазона движений и деформацию суставов. Тяжелый артрит может приводить к инвалидности, что влияет на качество жизни пациентов. Было обнаружено, что сыворотка мышей K/BxN не может вызывать артрит у мышей с дефицитом фактора комплемента B, но вызывает заболевание артритом у мышей дикого типа (*Immunity*, 2002,16,157-168). Это говорит о том, что система комплемента играет важную патогенную роль в модели индуцированного K/BxN артрита у мышей, и что фактор комплемента B является потенциальной мишенью для лечения артрита.

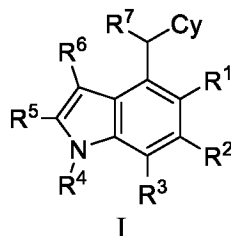
Другие заболевания, связанные с каскадом комплемента, включают мембранную нефропатию (МН), гломерулонефрит С3 (С3G), возрастную макулярную дегенерацию (ВМД), географическую атрофию (ГА), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), гемолитико-уремический синдром (ГУС), осложнения гемодиализа, гемолитическую анемию или гемодиализ, оптиконевромиелит (ОНМ), воспаления, связанные с печенью, воспалительные заболевания кишечника, дерматомиозит и боковой амиотрофический склероз, миастению гравис (МГ), респираторные заболевания и сердечно-сосудистые заболевания, и тому подобное.

В настоящее время не существует низкомолекулярных ингибиторов фактора комплемента В для клинического лечения. Известные в настоящее время проекты и проекты, находящиеся в стадии разработки, включают: олигонуклеотидное лекарственное средство, разработанное IONIS Pharmaceuticals Inc., применяемое в качестве ингибитора, специфичного к фактору комплемента В (CFB), для лечения, предотвращения или облегчения заболеваний, связанных с нарушением регуляции альтернативного пути комплемента (WO2015038939). Низкомолекулярные ингибиторы фактора В комплемента, разработанные Novartis AG Inc., применяют для лечения таких заболеваний, как возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и тому подобное (WO2013164802, WO2013192345, WO2014143638, WO2015009616, WO2015066241), и для лечения таких заболеваний, как С3G и IgAN, и тому подобное (WO2019043609A1). Низкомолекулярный ингибитор фактора комплемента В, разработанный компанией Achillion Pharmaceuticals Inc., применяют для лечения таких заболеваний, как возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и т.п. (WO2018005552).

Воспаление и заболевания, связанные с иммунной системой, характеризуются разнообразием и рефрактерностью. Экулизумаб является единственным препаратом, доступным для лечения заболевания ПНГ. Однако лекарство возлагает тяжелое бремя на пациентов из-за требуемых усилий. Кроме того, многие пациенты все еще испытывают анемию после лечения экулизумабом, и постоянное переливание крови остается необходимым для многих из них. Кроме того, экулизумаб необходимо вводить внутривенно. В настоящее время не существует конкретного лекарственного средства для лечения некоторых заболеваний, таких как IgAN и т.п. В этих областях существует неудовлетворенная клиническая потребность. Для лечения необходимо разрабатывать новые низкомолекулярные препараты.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Для облегчения описанных выше технических проблем в настоящем описании предложено соединение, представленное следующей формулой (I), или рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, сольват, полиморф, фармацевтически приемлемая соль или пролекарственное соединение указанного соединения:



где R¹ выбран из галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^a: C₁₋₄₀ алкила, C₂₋₄₀ алкенила, C₂₋₄₀ алкинила, C₃₋₄₀ циклоалкила, C₃₋₄₀ циклоалкенила, C₃₋₄₀ циклоалкенила, C₆₋₂₀ арила, 5-20-членного гетероарила, 3-20-членного гетероцикла, C₁₋₄₀ алкилокси, C₂₋₄₀ алкенилокси, C₂₋₄₀ алкинилокси, C₃₋₄₀ циклоалкилокси, C₃₋₄₀ циклоалкенилокси, C₃₋₄₀ циклоалкинилокси, C₆₋₂₀ арилокси, 5-20-членного гетероарилокси, 3-20-членного гетероциклокси и NH₂;

R^2 выбран из H, галогена, OH, CN, NO_2 и следующих групп, незамещенных или обязательно замещенных 1, 2 или более R^b : C_{1-40} алкила, C_{2-40} алкенила, C_{2-40} алкинила, C_{3-40} циклоалкила, C_{3-40} циклоалкенила, C_{3-40} циклоалкенила, C_{6-20} арила, 5-20-членного гетероарила, 3-20-членного гетероциклила, C_{1-40} алкилокси, C_{2-40} алкенилокси, C_{2-40} алкинилокси, C_{3-40} циклоалкилокси, C_{3-40} циклоалкенилокси, C_{3-40} циклоалкинилокси, C_{6-20} арилокси, 5-20-членного гетероарилокси, 3-20-членного гетероциклилокси и NH_2 ;

R^3 выбран из галогена, OH, CN, NO_2 и следующих групп, незамещенных или обязательно замещенных 1, 2 или более R^c : C_{1-40} алкила, C_{2-40} алкенила, C_{2-40} алкинила, C_{3-40} циклоалкила, C_{3-40} циклоалкенила, C_{3-40} циклоалкенила, C_{6-20} арила, 5-20-членного гетероарила, 3-20-членного гетероциклила, C_{1-40} алкилокси, C_{2-40} алкенилокси, C_{2-40} алкинилокси, C_{3-40} циклоалкилокси, C_{3-40} циклоалкенилокси, C_{3-40} циклоалкинилокси, C_{6-20} арилокси, 5-20-членного гетероарилокси, 3-20-членного гетероциклилокси и NH_2 ;

R^4 выбран из H и следующих групп, незамещенных или обязательно замещенных 1, 2 или более R^d : C_{1-40} алкила, C_{3-40} циклоалкила, C_{1-40} алкил- $C(O)-$, C_{3-40} циклоалкил- $C(O)-$, C_{1-40} алкил- $S(O)_2-$ и C_{3-40} циклоалкил- $C(O)_2-$;

R^5 выбран из H, галогена, OH, CN, NO_2 и следующих групп, незамещенных или обязательно замещенных 1, 2 или более R^e : C_{1-40} алкила, C_{2-40} алкенила, C_{2-40} алкинила, C_{3-40} циклоалкила, C_{3-40} циклоалкенила, C_{3-40} циклоалкенила, C_{6-20} арила, 5-20-членного гетероарила, 3-20-членного гетероциклила, C_{1-40} алкилокси, C_{2-40} алкенилокси, C_{2-40} алкинилокси, C_{3-40} циклоалкилокси, C_{3-40} циклоалкенилокси, C_{3-40} циклоалкинилокси, C_{6-20} арилокси, 5-20-членного гетероарилокси, 3-20-членного гетероциклилокси и NH_2 ;

R^6 выбран из H, галогена, OH, CN, NO_2 и следующих групп, незамещенных или обязательно замещенных 1, 2 или более R^f : C_{1-40} алкила, C_{2-40} алкенила, C_{2-40} алкинила, C_{3-40} циклоалкила, C_{3-40} циклоалкенила, C_{3-40} циклоалкенила, C_{6-20} арила, 5-20-членного гетероарила, 3-20-членного гетероциклила, C_{1-40} алкилокси, C_{2-40} алкенилокси, C_{2-40} алкинилокси, C_{3-40} циклоалкилокси, C_{3-40} циклоалкенилокси, C_{3-40} циклоалкинилокси, C_{6-20} арилокси, 5-20-членного гетероарилокси, 3-20-членного гетероциклилокси и NH_2 ;

R^7 выбран из водорода, OH, CN и следующих групп, незамещенных или обязательно замещенных 1, 2 или более R^g : C_{1-40} алкила, C_{2-40} алкенила, C_{2-40} алкинила, C_{3-40} циклоалкила, C_{3-40} циклоалкенила, C_{3-40} циклоалкинила, C_{6-20} арила, 5-20-членного гетероарила, 3-20-членного гетероциклила, C_{1-40} алкилокси, C_{2-40} алкенилокси, C_{2-40} алкинилокси, C_{3-40} циклоалкилокси, C_{3-40} циклоалкенилокси, C_{3-40} циклоалкинилокси, C_{6-20} арилокси, 5-20-членного гетероарилокси, 3-20-членного гетероциклилокси и NH_2 ;

альтернативно, R^1 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-20-членную циклическую структуру, которая является незамещенной или обязательно замещенной 1, 2 или более R^h ; при этом 5-20-членная циклическая структура может быть выбрана, например, из следующих групп: C_{5-20} циклоалкенила, C_{6-20} арила, 5-20-членного гетероциклила и 5-20-членного гетероарила;

альтернативно, R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-20-членную циклическую структуру, которая является незамещенной или обязательно замещенной 1, 2 или более R^i ; при этом 5-20-членная циклическая структура может быть выбрана, например, из следующих групп: C_{5-20} циклоалкенила, C_{6-20} арила, 5-20-членного гетероциклила и 5-20-членного гетероарила;

S_u выбран из следующих групп, замещенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более заместителями, независимо выбранными из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} : C_{3-40} циклоалкила, C_{3-40} циклоалкенила, C_{3-40} циклоалкинила, C_{6-20} арила, 5-20-членного гетероарила, 3-20-членного гетероциклила, C_{3-40} циклоалкилокси, C_{3-40} циклоалкенилокси, C_{3-40} циклоалкинилокси, C_{6-20} арилокси, 5-20-членного гетероарилокси, 3-20-членного гетероциклилокси, C_{3-40} циклоалкил- C_{1-40} алкила-, C_{3-40} циклоалкенил- C_{1-40} алкила-, C_{3-40} циклоалкинил- C_{1-40} алкила-, C_{6-20} арил- C_{1-40} алкила-, 5-20-членного гетероарил- C_{1-40} алкила-, 3-20-членного гетероциклил- C_{1-40} алкила-, C_{3-40} циклоалкил- C_{1-40} алкила-, C_{3-40} циклоалкенил- C_{1-40} алкила-, C_{3-40} циклоалкинил- C_{1-40} алкила-, C_{6-20} арил- C_{1-40} алкила-, 5-

20-членного гетероарил-С₁₋₄₀ алкила- и 3-20-членного гетероциклил-С₁₋₄₀ алкила-, где 3-20-членный гетероциклил в группе Су содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и содержит только не более одного атома N;

5 R⁸ и R⁹ являются одинаковыми или различными и каждый независимо выбран из H и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^J: С₁₋₄₀ алкила, С₂₋₄₀ алкенила, С₂₋₄₀ алкинила, С₃₋₄₀ циклоалкила, С₃₋₄₀ циклоалкенила, С₃₋₄₀ циклоалкинила, С₆₋₂₀ арила, 5-20-членного гетероарила, 3--20-членного гетероциклила, С₃₋₄₀ циклоалкилокси, С₃₋₄₀ циклоалкенилокси, С₃₋₄₀ циклоалкинилокси, С₆₋₂₀ арилокси, 5-20-членного гетероарилокси, 3-20-членного гетероциклилокси, С₃₋₄₀ циклоалкил-С₁₋₄₀ алкила-, С₃₋₄₀ циклоалкенил-С₁₋₄₀ алкила-, С₃₋₄₀ циклоалкинил-С₁₋₄₀ алкила-, С₆₋₂₀ арил-С₁₋₄₀ алкила-, 5-20-членного гетероарил-С₁₋₄₀ алкила- и 3-20-членного гетероциклил-С₁₋₄₀ алкила-;

15 R¹⁰ и R¹¹ являются одинаковыми или различными и каждый независимо отсутствует или выбран из H, галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^k: С₁₋₄₀ алкила, С₂₋₄₀ алкенила, С₂₋₄₀ алкинила, С₃₋₄₀ циклоалкила, С₃₋₄₀ циклоалкенила, С₃₋₄₀ циклоалкинила, С₆₋₂₀ арила, 5-20-членного гетероарила, 3-20-членного гетероциклила, С₁₋₄₀ алкилокси, С₂₋₄₀ алкенилокси, С₂₋₄₀ алкинилокси, С₃₋₄₀ циклоалкилокси, С₃₋₄₀ циклоалкенилокси, С₃₋₄₀ циклоалкинилокси, С₆₋₂₀ арилокси, 5-20-членного гетероарилокси, 3-20-членного гетероциклилокси и NH₂;

20 альтернативно, R⁸ и R⁹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-20-членную циклическую структуру, которая является незамещенной или необязательно замещенной 1, 2 или более R^J; при этом 5-20-членная циклическая структура может быть выбрана, например, из следующих групп: С₃₋₂₀ циклоалкила, С₅₋₂₀ циклоалкенила, С₆₋₂₀ арила, 5-20-членного гетероциклила и 5-20-членного гетероарила;

25 альтернативно, R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-20-членную циклическую структуру, которая является незамещенной или необязательно замещенной 1, 2 или более R^k; при этом 5-20-членная циклическая структура может быть выбрана, например, из следующих групп: С₃₋₂₀ циклоалкила, С₅₋₂₀ циклоалкенила, С₆₋₂₀ арила, 5-20-членного гетероциклила и 5-20-членного гетероарила;

30 каждый R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j и R^k являются одинаковыми или различными и независимо выбраны из H, галогена, OH, CN, NO₂, оксо (=O), тио (=S) и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^P: С₁₋₄₀ алкила, С₂₋₄₀ алкенила, С₂₋₄₀ алкинила, С₃₋₄₀ циклоалкила, С₃₋₄₀ циклоалкенила, С₃₋₄₀ циклоалкинила, С₆₋₂₀ арила, 5-20-членного гетероарила, 3-20-членного гетероциклила, С₁₋₄₀ алкилокси, С₂₋₄₀ алкенилокси, С₂₋₄₀ алкинилокси, С₃₋₄₀ циклоалкилокси, С₃₋₄₀ циклоалкенилокси, С₃₋₄₀ циклоалкинилокси, С₆₋₂₀ арилокси, 5-20-членного гетероарилокси, 3-20-членного гетероциклилокси, С₁₋₄₀ алкилтио, С₂₋₄₀ алкенилтио, С₂₋₄₀ алкинилтио, С₃₋₄₀ циклоалкилтио, С₃₋₄₀ циклоалкенилтио, С₃₋₄₀ циклоалкинилтио, С₆₋₂₀ арилтио, 5-20-членного гетероарилтио, 3-20-членного гетероциклилтио, NH₂, -C(O)R¹², -C(O)OR¹³, -OC(O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂OR¹⁶, -OS(O)₂R¹⁷, -B(OR¹⁸)(OR¹⁹), -

40
$$-\xi-\overset{\text{O}}{\underset{\text{NH}}{\text{S}}}-\text{R}^{22}$$
 P(O)(OR²⁰)(OR²¹) и ;

каждый R^P является одинаковым или различным и независимо выбран из H, галогена, OH, CN, NO₂, оксо (=O), тио (=S) и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^Q: С₁₋₄₀ алкила, С₂₋₄₀ алкенила, С₂₋₄₀ алкинила, С₃₋₄₀ циклоалкила, С₃₋₄₀ циклоалкенила, С₃₋₄₀ циклоалкинила, С₆₋₂₀ арила, 5-20-членного гетероарила, 3-20-членного гетероциклила, С₁₋₄₀ алкилокси, С₂₋₄₀ алкенилокси, С₂₋₄₀ алкинилокси, С₃₋₄₀ циклоалкилокси, С₃₋₄₀ циклоалкенилокси, С₃₋₄₀ циклоалкинилокси, С₆₋₂₀ арилокси, 5-20-членного гетероарилокси, 3-20-членного гетероциклилокси, С₁₋₄₀ алкилтио, С₂₋₄₀ алкенилтио, С₂₋₄₀ алкинилтио, С₃₋₄₀ циклоалкилтио, С₃₋₄₀ циклоалкенилтио, С₃₋₄₀ циклоалкинилтио, С₆₋₂₀ арилтио, 5-20-членного гетероарилтио, 3-

20-членного гетероциклилтио, NH₂, -C(O)R¹²¹, -C(O)OR¹³¹, -OC(O)R¹⁴¹, -S(O)₂R¹⁵¹, -

S(O)₂OR¹⁶¹, -OS(O)₂R¹⁷¹, -B(OR¹⁸¹), -P(O)(OR²⁰¹)(OR²¹¹) и $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}^{221} \\ \parallel \\ \text{NH} \end{matrix}$;

каждый R^q является одинаковым или различным и независимо выбран из H, галогена, OH, CN, NO₂, оксо (=O), тио (=S), C₁₋₄₀ алкила, C₂₋₄₀ алкенила, C₂₋₄₀ алкинила, C₃₋₄₀ циклоалкила, C₃₋₄₀ циклоалкенила, C₃₋₄₀ циклоалкенила, C₆₋₂₀ арила, 5-20-членного гетероарила, 3-20-членного гетероциклила, C₁₋₄₀ алкилокси, C₂₋₄₀ алкенилокси, C₂₋₄₀ алкинилокси, C₃₋₄₀ циклоалкилокси, C₃₋₄₀ циклоалкенилокси, C₃₋₄₀ циклоалкинилокси, C₆₋₂₀ арилокси, 5-20-членного гетероарилокси, 3-20-членного гетероциклилокси, C₁₋₄₀ алкилтио, C₂₋₄₀ алкенилтио, C₂₋₄₀ алкинилтио, C₃₋₄₀ циклоалкилтио, C₃₋₄₀ циклоалкенилтио, C₃₋₄₀ циклоалкинилтио, C₆₋₂₀ арилтио, 5-20-членного гетероарилтио, 3-20-членного гетероциклилтио, NH₂, -C(O)C₁₋₄₀ алкила, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁₋₄₀ алкила, -C(O)-NH-OH, -COOC₁₋₄₀ алкила, -COOH, -OC(O)C₁₋₄₀ алкила, -OC(O)H, -S(O)₂C₁₋₄₀ алкила, S(O)₂H, -S(O)₂OC₁₋₄₀ алкила, -OS(O)₂C₁₋₄₀ алкила, -P(O)(O)(OH)₂, -B(OH)₂, и

$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---C}_{1-40} \\ \parallel \\ \text{NH} \end{matrix}$ алки

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R¹²¹, R¹³¹, R¹⁴¹, R¹⁵¹, R¹⁶¹, R¹⁷¹, R¹⁸¹, R¹⁹¹, R²⁰¹, R²¹¹, R¹²², R¹³², R¹⁴², R¹⁵², R¹⁶², R¹⁷², R¹⁸², R¹⁹², R²⁰² и R²¹² являются одинаковыми или различными и каждый независимо выбран из H, C₁₋₄₀ алкила, C₂₋₄₀ алкенила, C₂₋₄₀ алкинила, C₃₋₄₀ циклоалкила, C₃₋₄₀ циклоалкенила, C₃₋₄₀ циклоалкинила, C₆₋₂₀ арила, 5-20-членного гетероарила, 3-20-членного гетероарила и NH₂.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения R¹ выбран из галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^a: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₈ циклоалкилокси и NH₂.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения R² выбран из H, галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^b: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₈ циклоалкилокси и NH₂.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения R³ выбран из галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^c: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₈ циклоалкилокси и NH₂.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения R⁴ выбран из H и C₁₋₆ алкила, незамещенного или необязательно замещенного 1, 2 или более R^d.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения R⁵ выбран из H, галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^e: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₈ циклоалкилокси и NH₂.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения R⁶ выбран из H, галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^f: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₈ циклоалкилокси и NH₂.

R⁷ выбран из водорода, OH, CN и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^g: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₈ циклоалкилокси и NH₂.

Альтернативно, согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения R¹ и R⁷ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать следующие группы, незамещенные или необязательно замещенные 1, 2 или более R^h: C₅₋₁₀ циклоалкенил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил,

например, C₅₋₆ циклоалкенил, C₆ арил, 5-6-членный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил. Предпочтительно 5-6-членный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил содержат, например, 1, 2, 3, 4, 5 или более гетероатомов, выбранных из O, S и N, где N и S необязательно могут быть неокисленными или окисленными до различных окисленных форм. Например, R¹ и R⁷ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или тетрагидротиопиранил (где атом серы является неокисленным или окисленным до -S(O)₂-группы), который конденсирован с индолильной группой в формуле (I) и является незамещенным или необязательно замещенным 1, 2 или более R^h.

Альтернативно, согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения, R⁶ и R⁷ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать следующие группы, незамещенные или необязательно замещенные 1, 2 или более R¹: C₅₋₂₀ циклоалкенил, C₆₋₂₀ арил, 5-20-членный гетероцикл и 5-20-членный гетероарил, например, C₅₋₆ циклоалкенил, C₆ арил, 5-6-членный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил. Предпочтительно 5-6-членный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил содержат, например, 1, 2, 3, 4, 5 или более гетероатомов, выбранных из O, S и N, где N и S необязательно могут быть неокисленными или окисленными до различных окисленных форм. Например, R⁶ и R⁷ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или тетрагидротиопиранил (где атом серы является неокисленным или окислен до -S(O)₂-группы), который конденсирован с индолильной группой в формуле (I) и является незамещенным или необязательно замещенным 1, 2 или более R^h.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения Су может быть выбран из следующих групп, замещенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более заместителями, независимо выбранными из R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹: C₃₋₄₀ циклоалкила, C₆₋₂₀ арила, 5-20-членного гетероарила и 3-20-членного гетероцикла, причем 3-20-членный гетероцикл в группе Су содержит 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и содержит только не более одного атома N.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения Су может быть выбран из 3-20-членного гетероцикла, замещенного 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 заместителями, выбранными из R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹. Например, Су выбран из 3-20-членного гетероцикла, замещенного R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ и необязательно дополнительно замещенного 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹, где 3-20-членный гетероцикл в группах Су содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и содержит только не более одного атома N.

Согласно иллюстративному варианту реализации настоящего изобретения Су может быть выбран из следующих насыщенных или ненасыщенных неароматических карбоциклических или гетероциклических кольцевых систем: 4-, 5-, 6- или 7-членной моноциклической кольцевой системы, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членной бициклической (например, конденсированной, мостиковой или спиро) кольцевой системы или 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членной трициклической кольцевой системы, и гетероциклические кольцевые системы содержат 1-5 гетероатомов, выбранных из O, S и N, и содержат только не более одного атома N, при этом атомы N и S, если они присутствуют, могут быть необязательно неокисленными или окисленными до различных окисленных форм.

Согласно иллюстративному варианту реализации настоящего изобретения Су содержит 1 атом N и необязательно содержит 1 или 2 атома, выбранных из O и S, которые присутствуют или отсутствуют. Предпочтительно, когда Су выбран из бициклической кольцевой системы, атом N находится в другой циклической структуре в бициклическом кольце, по отношению к атомам O или S.

Согласно иллюстративному варианту реализации настоящего изобретения Су содержит до 2 гетероатомов, один и только один из которых выбран из атома N.

Согласно иллюстративному варианту реализации настоящего изобретения Су может

быть выбран из следующих циклических групп:

пиперидил;

пиперидил, конденсированный с кольцевой системой, выбранной из циклопропила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и фенила;

5 аза- и/или оксаспиро[2.4], [3.4], [4.4], [2.5], [3.5], [4.5] или [5.5] циклические группы;

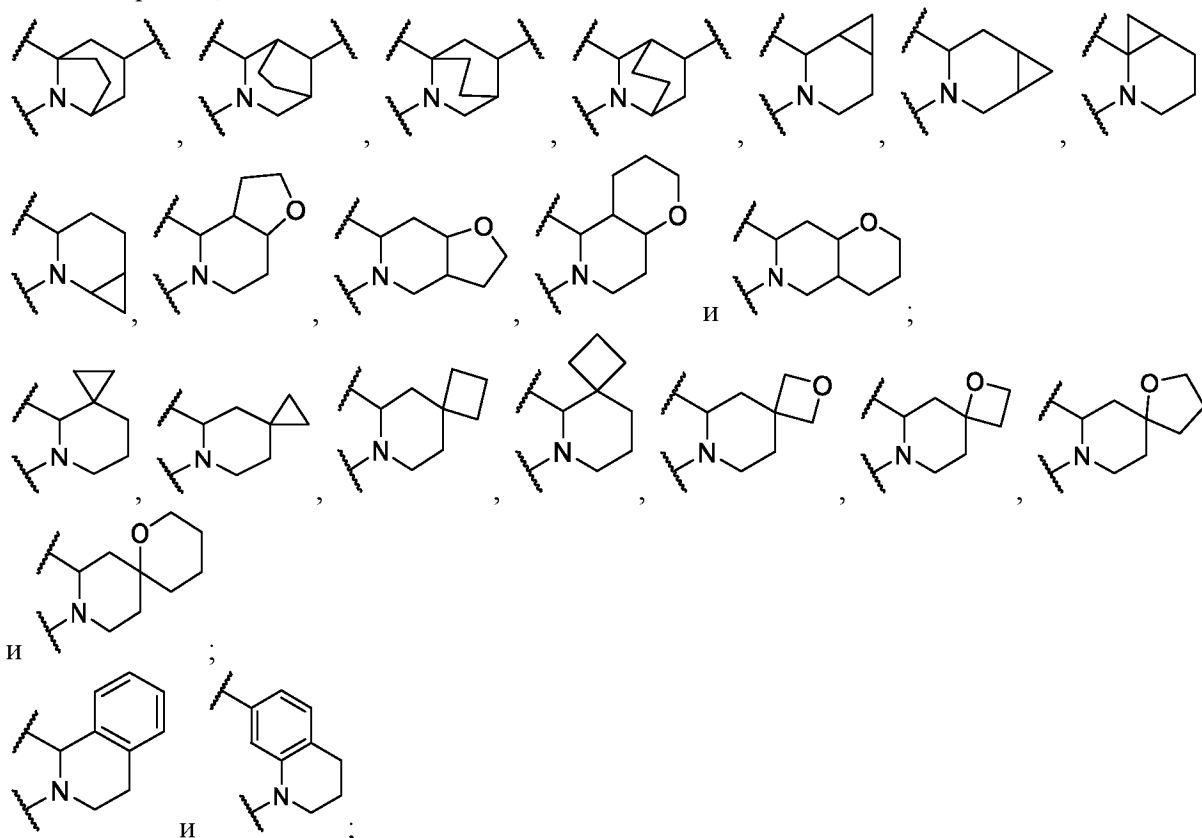
и

аза- и/или оксабицикло[2.2.1], [2.2.2], [3.2.1], [3.2.2] или [3.3.2] циклические группы.

Согласно иллюстративному варианту реализации настоящего изобретения атом N в Су может быть связан с атомом С, общим для групп Су и R⁷ формулы (I).

10 В качестве примера, Су может быть выбран из моноциклических, конденсированных и мостиковых циклических групп, например, следующих групп:

пиперидил;



15

и

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения R⁸ может быть выбран из следующих групп, необязательно замещенных 1, 2 или более R^j: C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила и 3-20-членного гетероциклила, например, фенила, пиридинила, пиранила, фуранила, бензоциклогексила, бензоциклопентила, бензофуранила и бензотетрагидрофуранила.

20

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения R⁹ является одинаковым или различным, и каждый независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила, незамещенного или необязательно замещенного 1, 2 или более R^j.

25

Альтернативно, согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения R⁸ и R⁹ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать следующие группы, которые являются незамещенными или необязательно замещенными 1, 2 или более R^j: C₅₋₁₀ циклоалкенил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил.

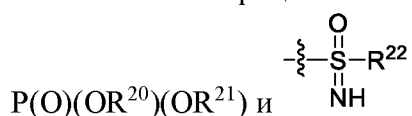
30

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения R¹⁰ и R¹¹ могут быть одинаковыми или различными и каждый независимо выбран из галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^k: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, 3-6-членного

гетероциклила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₆ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, 3-6-членного гетероциклокси и NH₂.

Альтернативно, согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать следующие группы, которые являются незамещенными или необязательно замещенными 1, 2 или более R^k: C₅₋₁₀ циклоалкенил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения каждый R^j является одинаковым или различным и независимо выбран из следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^p: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, 3-10-членного гетероциклила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₈ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арилокси, 5-10-членного гетероарилокси, 3-10-членного гетероциклилокси, NH₂, -C(O)R¹², -C(O)OR¹³, -B(OR¹⁸)(OR¹⁹), -



Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения каждый R^k является одинаковым или различным и независимо выбран из галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^p: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, 3-6-членного гетероциклила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₆ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, 3-6-членного гетероциклилокси и NH₂.

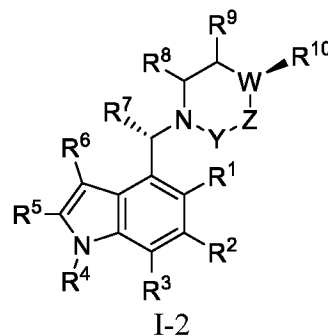
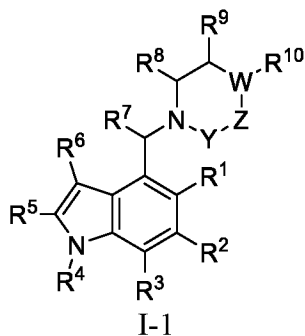
Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения каждый R^p является одинаковым или различным и независимо выбран из H, галогена, OH и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^q: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, 3-6-членного гетероциклила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₈ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, 3-6-членного гетероциклилокси, NH₂, -C(O)R¹²¹, -C(O)OR¹³¹, -



Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения R^q такой, как определено выше.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения R¹², R¹³, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R¹²¹, R¹³¹, R¹⁸¹, R¹⁹¹, R²⁰¹, R²¹¹ являются одинаковыми или различными и каждый независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, 3-6-членного гетероциклила и NH₂.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения соединение, представленное формулой (I), может иметь структуру, представленную формулой (I-1) или формулой (I-2):



где W выбран из CH, O и S;

Y и Z являются одинаковыми или различными и каждый независимо выбран из

CHR¹¹, O и S;

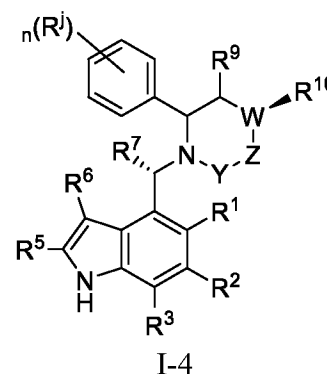
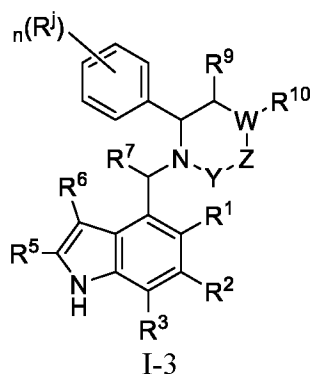
R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ независимо представляют собой группы, определенные в формуле (I).

5 Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения, при необходимости между W и Z или Z и Y может быть образована углерод-углеродная одинарная связь или углерод-углеродная двойная связь.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения, в случае если W выбран из O и S, R¹⁰ отсутствует.

10 Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения, в случае если W выбран из CH, R¹⁰ выбран из H, галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^k: C₁₋₄₀ алкила, C₂₋₄₀ алкенила, C₂₋₄₀ алкинила, C₃₋₄₀ циклоалкила, C₃₋₄₀ циклоалкенила, C₃₋₄₀ циклоалкенила, C₆₋₂₀ арила, 5-20-членного гетероарила, 3-20-членного гетероциклила, C₁₋₄₀ алкилокси, C₂₋₄₀ алкенилокси, C₂₋₄₀ алкинилокси, C₃₋₄₀ циклоалкилокси, C₃₋₄₀ циклоалкенилокси, C₃₋₄₀ циклоалкинилокси, C₆₋₂₀ арилокси, 5-20-членного гетероарилокси, 3-20-членного гетероциклилокси и NH₂, где R^k является таким, как определено выше.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения соединение, представленное формулой (I), может иметь структуру, представленную формулой (I-3) или формулой (I-4):



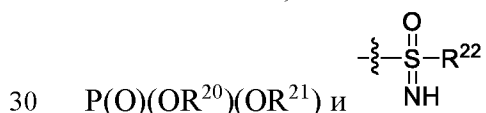
20 где W, Y, Z, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ и R^j независимо являются такими, как определено выше;

n выбран из 1, 2, 3, 4 и 5.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения n может быть выбран из 1, 2 и 3.

25 Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения каждый R^j может представлять собой заместитель в 2-, 3-, 4- или 5-положении фенила.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения каждый R^j может быть независимо выбран из следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^p: C₁₋₆ алкила, NH₂, -C(O)R¹², -C(O)OR¹³, -B(OR¹⁸)(OR¹⁹), -



Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения R¹⁰ выбран из галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^k: C₁₋₆ алкила (например, метила, этила, пропила, изопрпила, бутила, изобутила, трет-бутила, пентила или изопентила), C₃₋₈ циклоалкила (например, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила или циклооктила), 3-6-членного гетероциклила (например, пирролидинила, имидазолидинила, пиперидила, пиперазина, оксетанила, тетрагидрофуранила или тетрагидропиранила), C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₆ циклоалкилокси, 3-6-членного гетероциклилокси и NH₂.

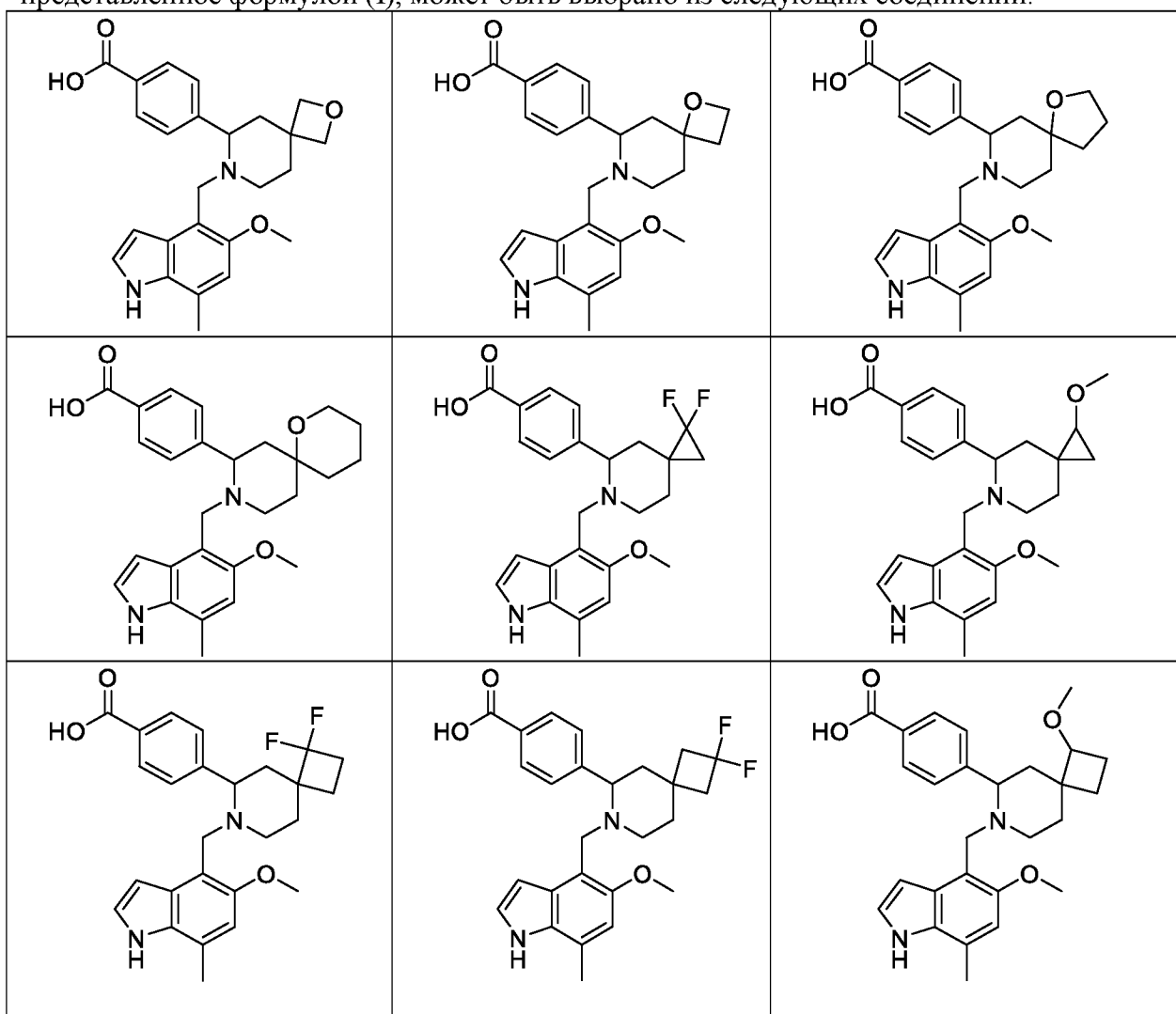
40 Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения каждый R^k

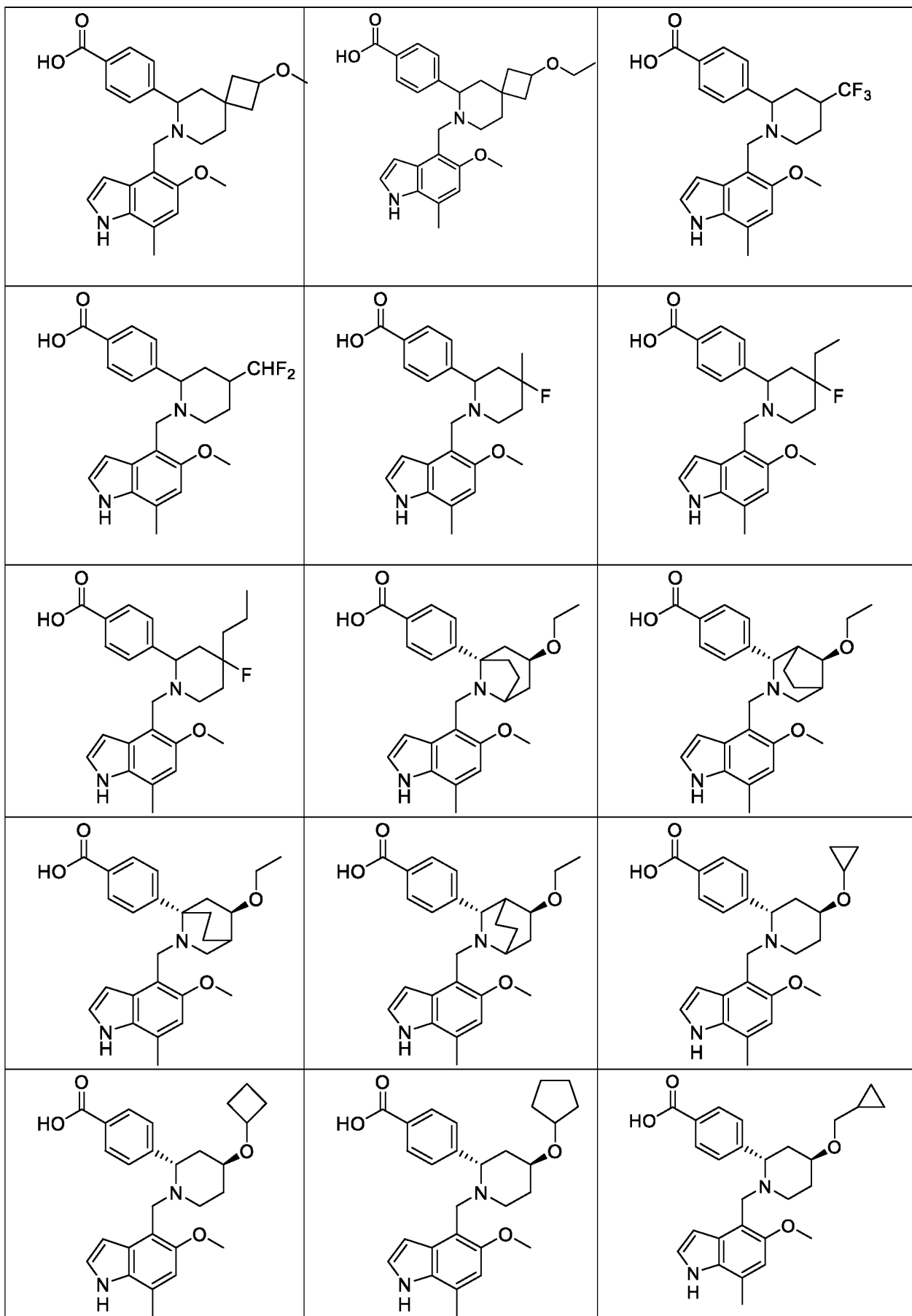
является одинаковым или различным и независимо выбран из галогена, OH, CN, NO₂ и
 следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более R^P: C₁₋₆
 алкила (например, метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, трет-бутила,
 5 циклопентила, циклогексила, циклогептила или циклооктила), C₃₋₈ циклоалкила (например, циклопропила, циклобутила,
 циклопентила, циклогексила, циклогептила или циклооктила), C₆₋₁₀ арила (например,
 фенила), 5-6-членного гетероарила (например, пирролила, пиридинила, пиразинила,
 имидазолила или триазолила), 3-6-членного гетероциклила (например, пирролидинила,
 имидазолидинила, пиперидила, пиперазинила, оксетанила, тетрагидрофуранила или
 тетрагидропиранила), C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₆ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арилокси, 5-6-членного
 10 гетероарилокси и 3-6-членного гетероциклилокси.

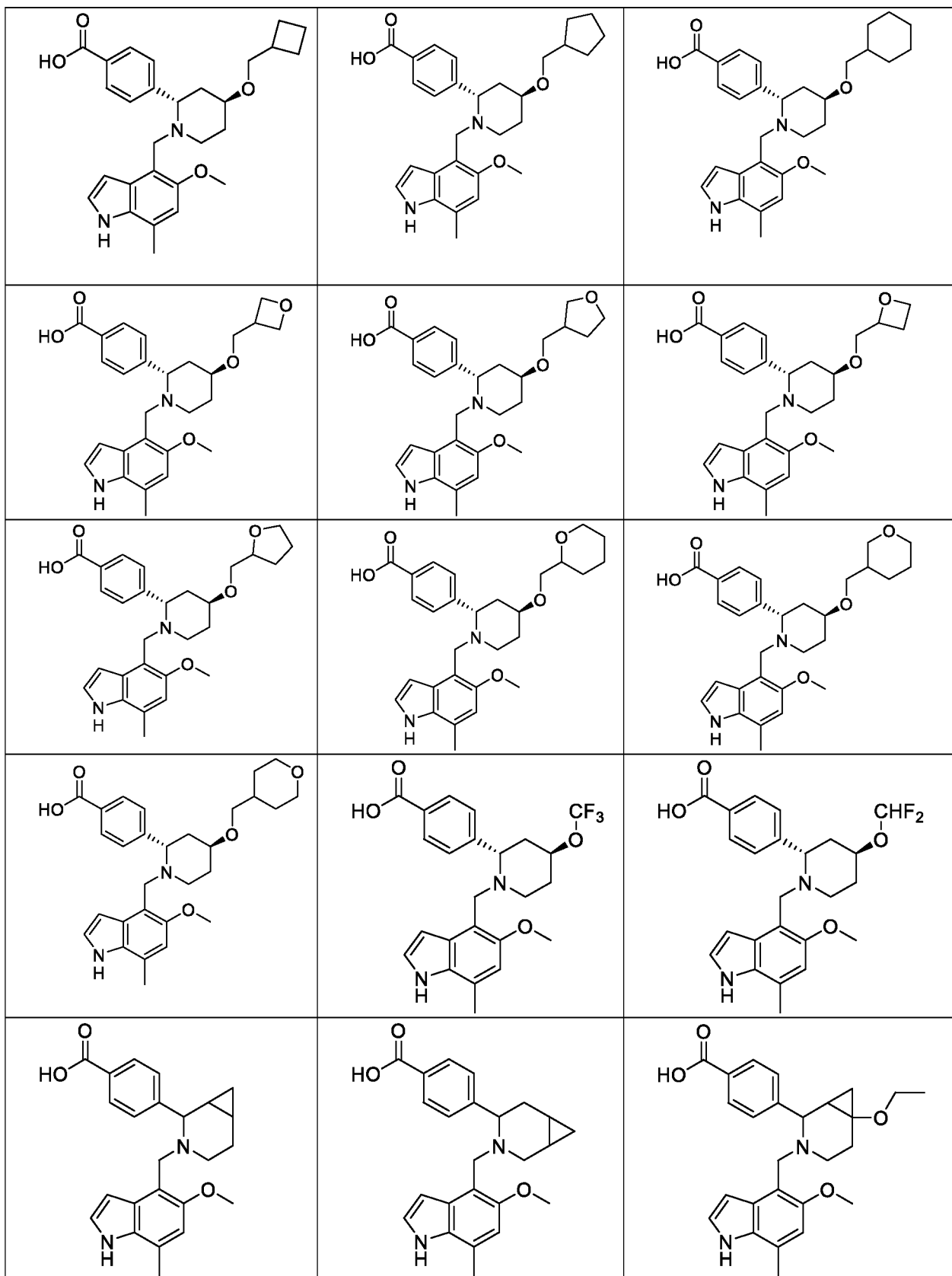
Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения каждый R^P
 является одинаковым или различным и независимо выбран из H, галогена (F, Cl, Br или
 I), OH и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных 1, 2 или более
 15 R^Q: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, 3-6-членного
 гетероциклила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₈ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арилокси, 5-6-членного
 гетероарилокси, 3-6-членного гетероциклилокси и NH₂.

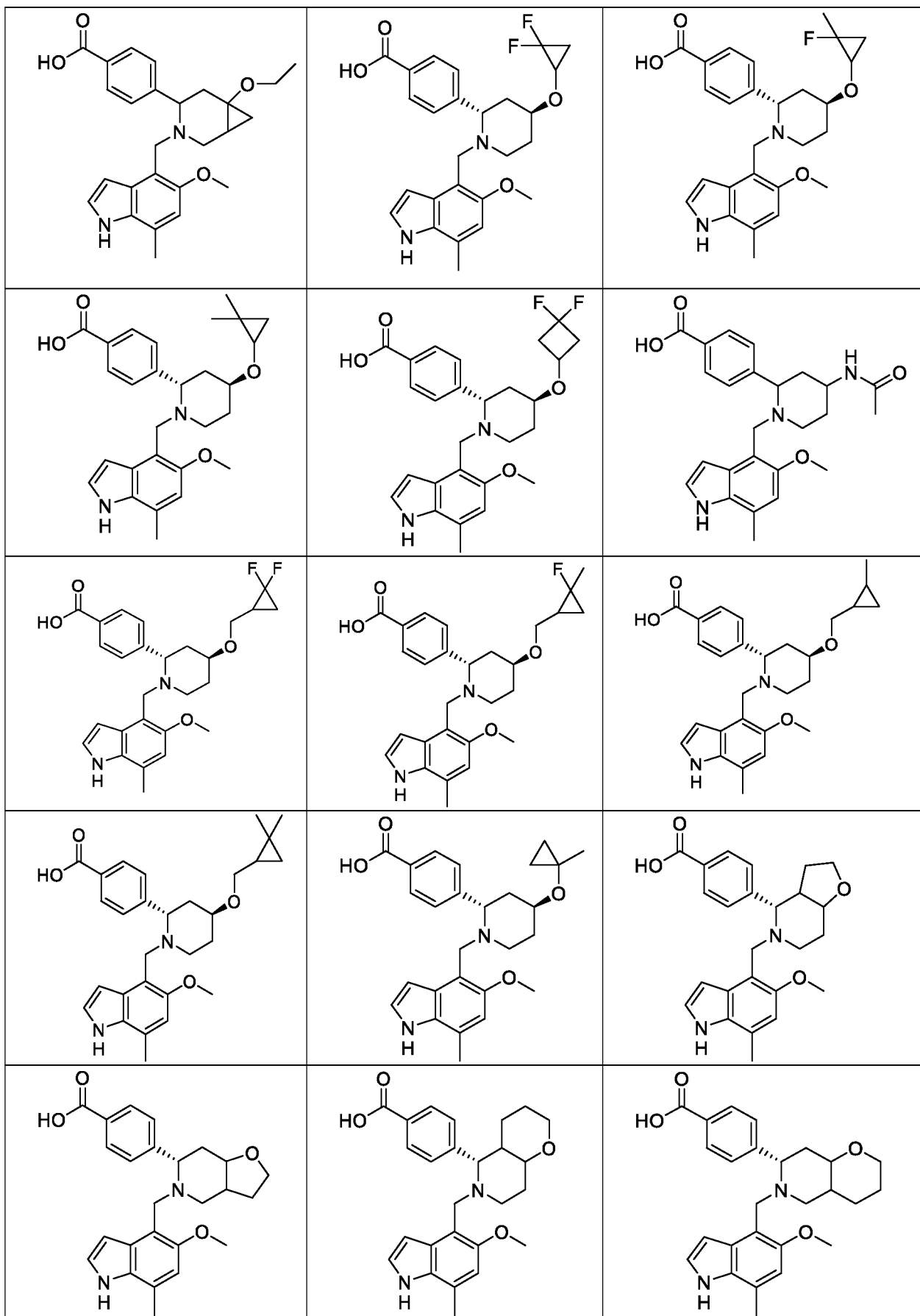
Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения 1, 2, 3 или более
 атомов H в указанном соединении и его заместителе (например, метиле или этиле)
 можно необязательно заменить его изотопом (например, D) с образованием группы,
 20 такой как CD₃ или C₂D₅.

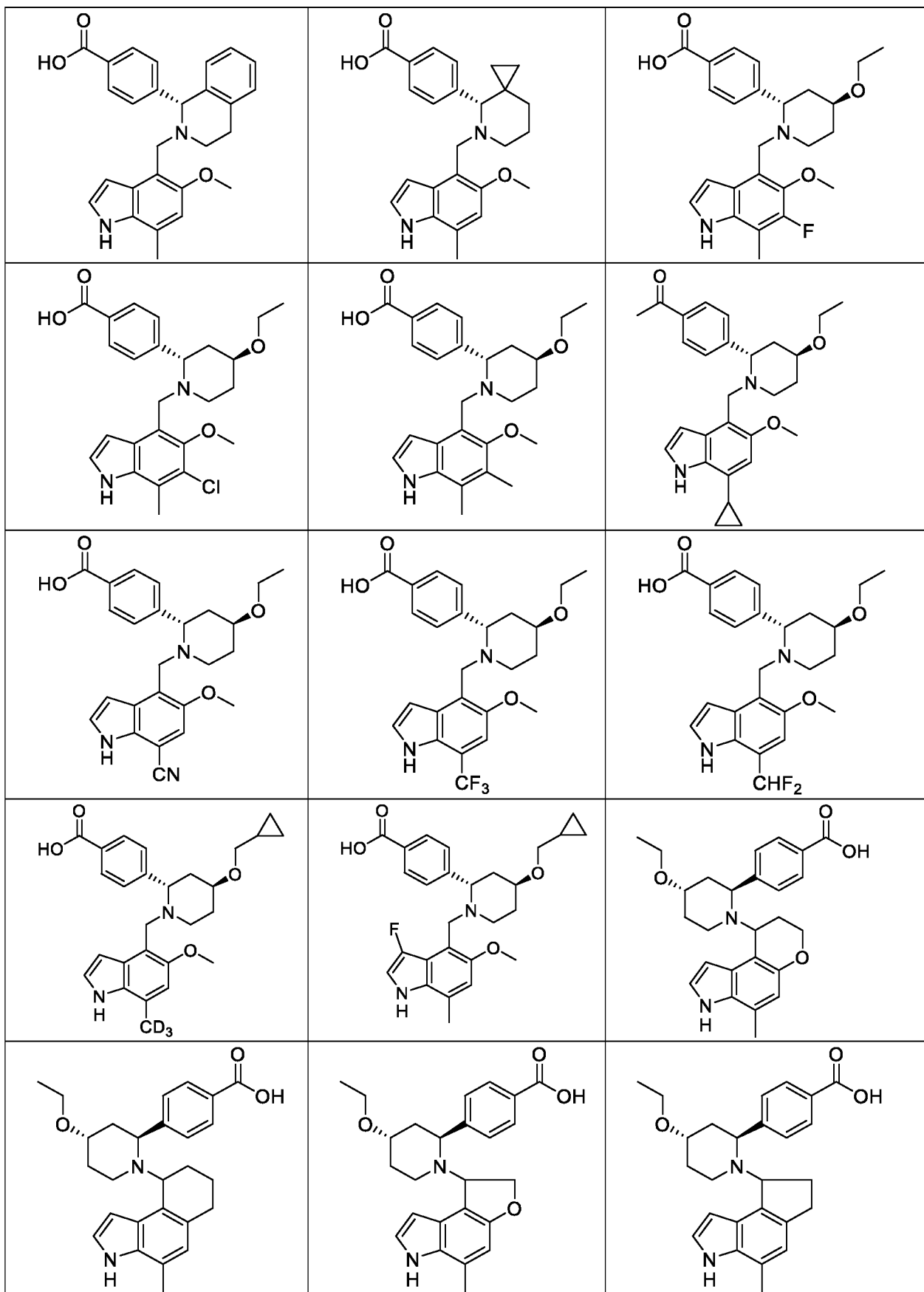
Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения соединение,
 представленное формулой (I), может быть выбрано из следующих соединений:

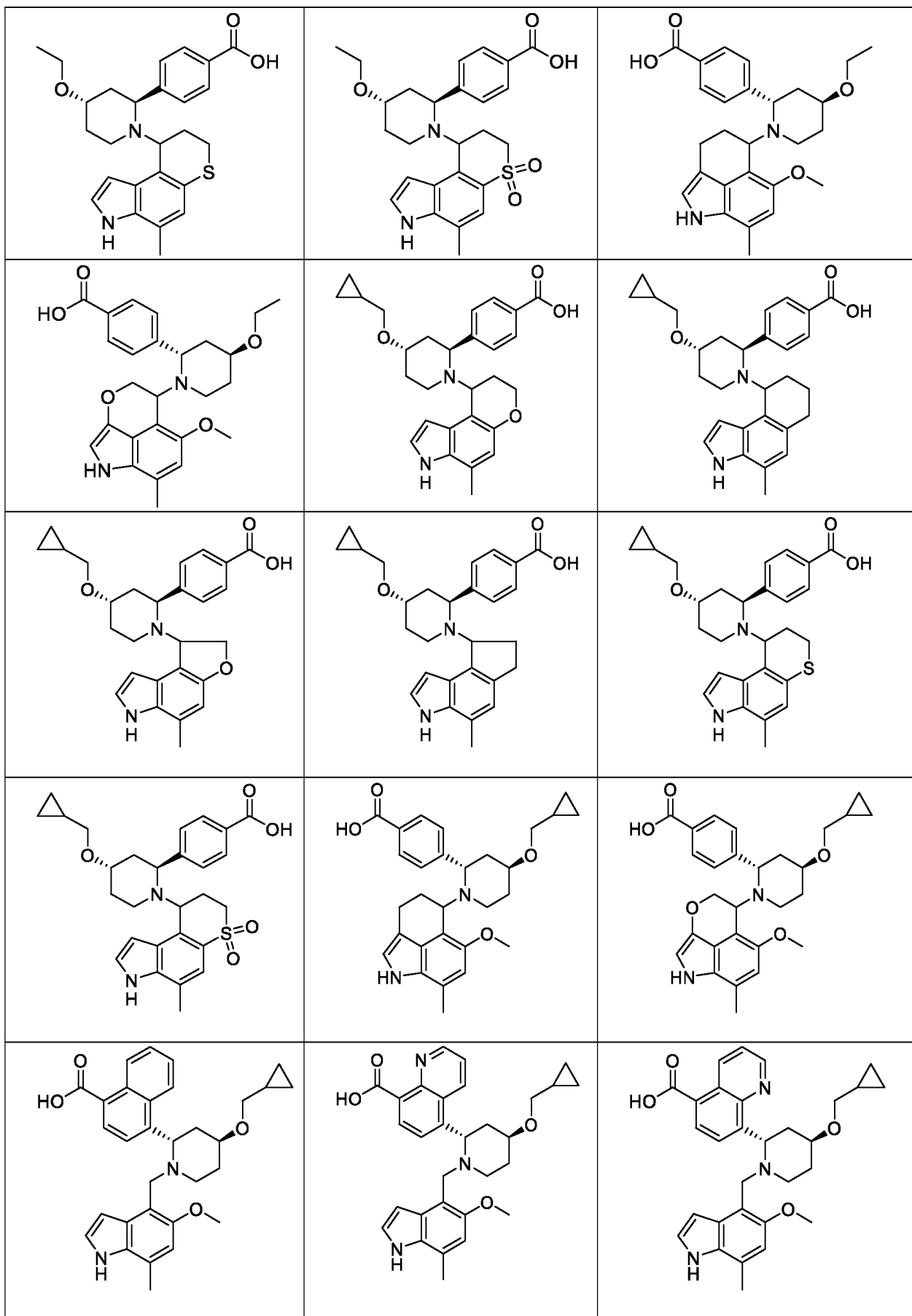


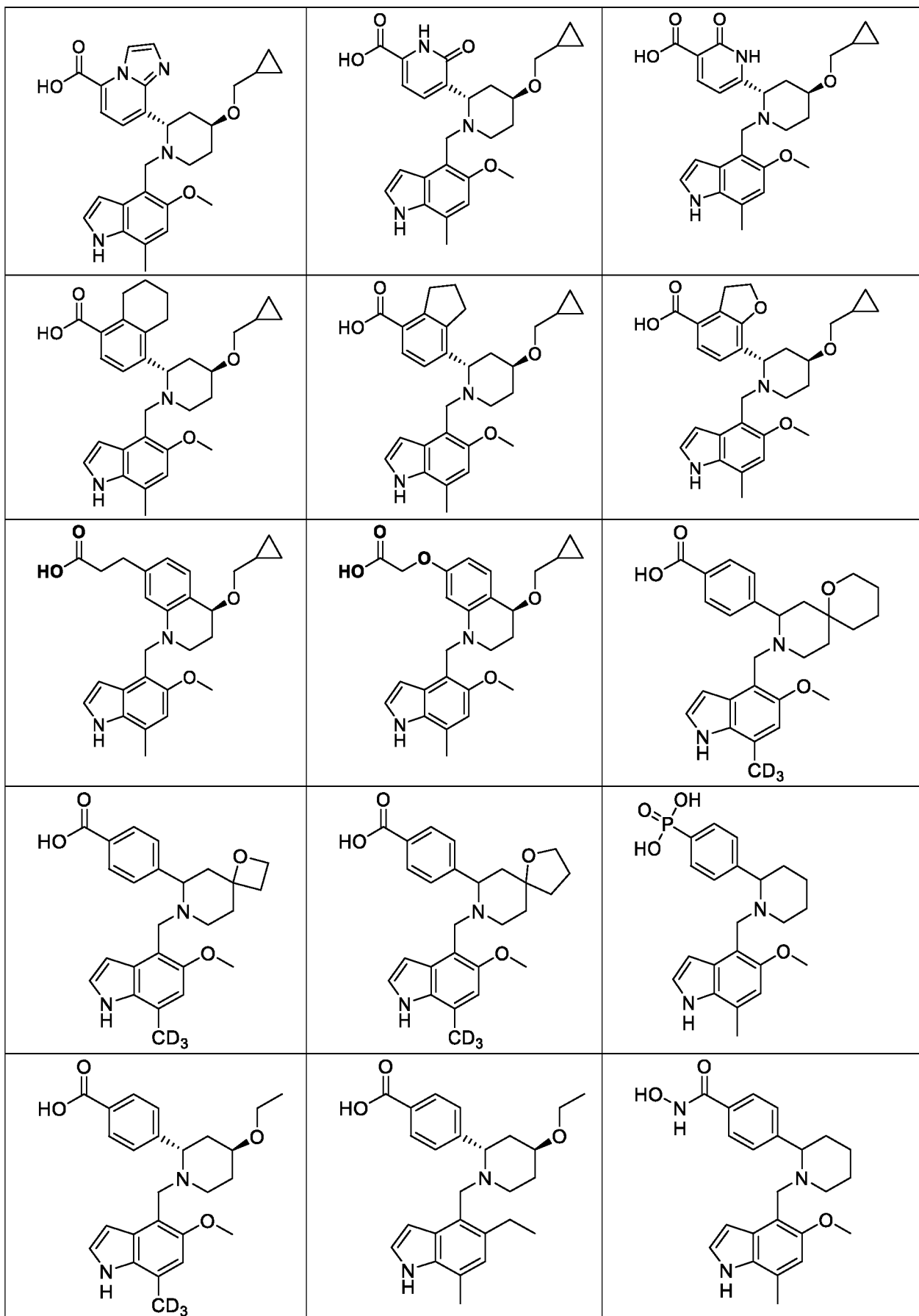


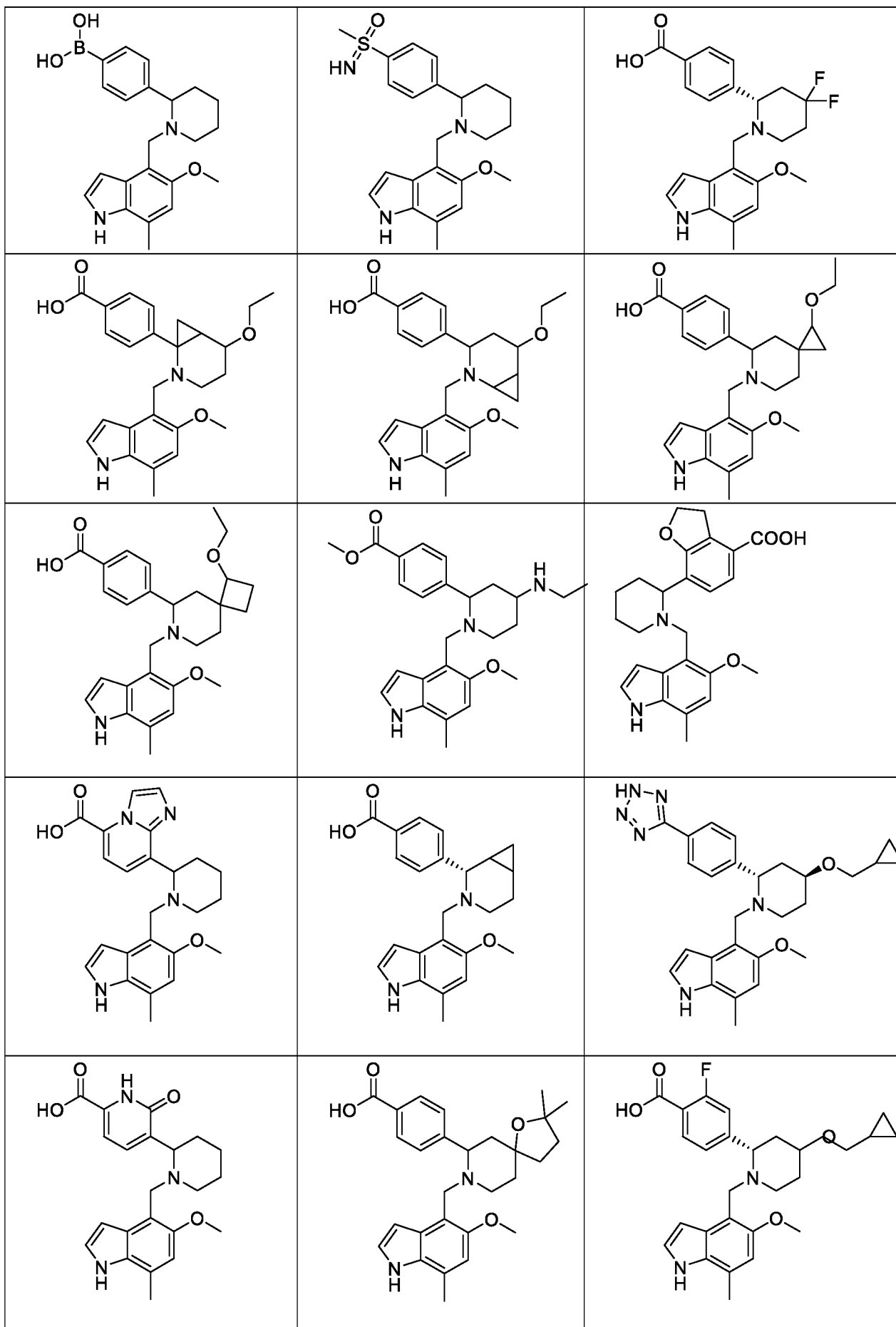




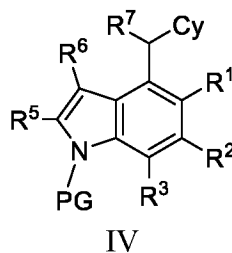








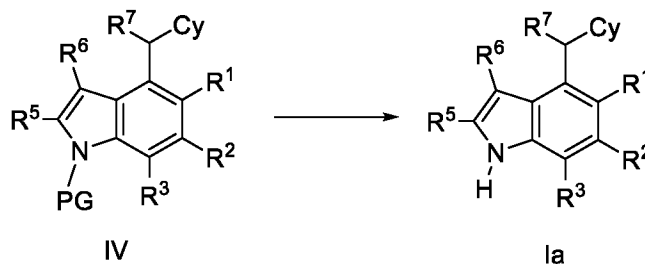
Согласно настоящему изобретению дополнительно предложено соединение, представленное следующей формулой (IV):



5 где PG представляет собой защитную группу;
R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ и Cy независимо являются такими, как определено выше.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение соединения, представленного формулой (IV), для получения соединения, представленного формулой (I), или рацемата, стереоизомера, таутомера, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли или пролекарственного соединения указанного соединения.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ получения соединения, представленного формулой (I), который включает взаимодействие соединения формулы (IV) в качестве исходного вещества с получением соединения формулы (Ia), т.е. соединения, представленного формулой (I), в котором R⁴ представляет собой H:



и, необязательно, дополнительное взаимодействие соединения формулы (Ia) с R⁴-L¹ с получением соединения, представленного формулой (I), в котором R⁴ представляет собой группу, определенную выше, отличную от H;

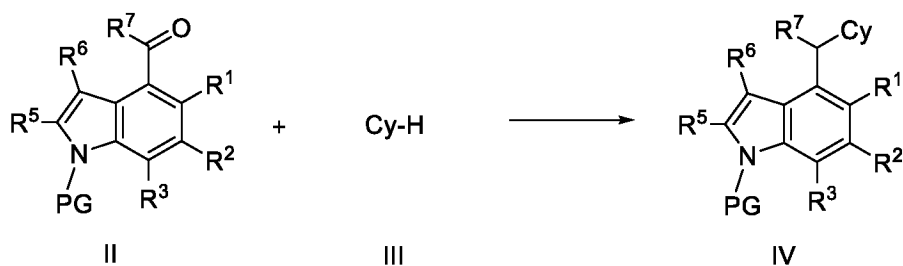
20 где PG, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ и Cy независимо являются такими, как определено выше;

L¹ представляет собой уходящую группу, например, OH, F, Cl, Br, I или галогенированный C₁₋₄₀ алкил.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия PG может быть выбрана из аминокзащитных групп. Подходящая PG может быть выбрана из C₁₋₄₀ алкила и C₆₋₂₀ арил C₁₋₄₀ алкила-, например, *трет*-бутила, изопропила, бензила, *трет*-бутоксикарбонила (Boc), 2-бифенил-2-пропоксикарбонила, бензилоксикарбонила, флуоренилметоксикарбонила (Fmoc) и трифторацетила.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения соединение формулы (IV) реагирует в условиях удаления защитной группы PG с получением соединения формулы (I). Условия для удаления защитной группы PG представляют собой условия, известные специалистам в данной области техники.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ получения соединения, представленного формулой (IV), который включает взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III) с получением соединения, представленного формулой (IV);



где PG, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ и Cy независимо являются такими, как определено выше.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения способ получения может быть осуществлен в присутствии растворителя, такого как органический растворитель. Например, органический растворитель может быть выбран из по меньшей мере одного из следующих: спиртов, таких как метанол, этанол, изопропанол и *n*-бутанол; простых эфиров, таких как этилпропиловый эфир, *n*-бутиловый эфир, анизол, фенол, циклогексилметилловый эфир, диметилловый эфир, диэтиловый эфир, диметилгликоль, дифениловый эфир, дипропиловый эфир, диизопропиловый эфир, ди-*n*-бутиловый эфир, диизобутиловый эфир, диизоамиловый эфир, диметилловый эфир этиленгликоля, изопропилэтиловый эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, метилтетрагидрофуран, диоксан, дихлордиэтиловый эфир и полиэфиры этиленоксида и/или пропиленоксида; алифатических, циклоалифатических или ароматических углеводородов, таких как пентан, гексан, гептан, октан, nonан, и углеводородов, которые могут быть замещены атомом фтора или хлора, таких как метиленхлорид, дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, фторбензол, хлорбензол или дихлорбензол; циклогексана, метилциклогексана, петролейного эфира, октана, бензола, толуола, хлорбензола, бромбензола и ксилола; и сложных эфиров, таких как ацетат, этилацетат, бутилацетат, изобутилацетат и диметилкарбонат, дибутилкарбонат или этиленкарбонат.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения способ получения можно осуществлять в присутствии восстанавливающего агента; при этом восстанавливающий агент применяют для восстановления углерод-азотной двойной связи и он может быть выбран из борогидрида натрия, борогидрида калия, борогидрида лития, ацетата борогидрида натрия, цианоборогидрида натрия и гидроксида лития-алюминия.

Согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения, представленного формулой (I), и рацемата, стереоизомера, таутомера, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли и пролекарственного соединения указанного соединения.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных материалов.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция может дополнительно содержать один или более дополнительных терапевтических агентов.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения заболевания, связанного с активацией альтернативного пути комплемента, который включает введение пациенту профилактически или терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединения, представленного формулой (I), и рацемата, стереоизомера, таутомера, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли и пролекарственного соединения указанного соединения.

Заболевание, связанное с активацией альтернативного пути комплемента, включает заболевание, выбранное из пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), первичного гломерулонефрита (IgAN), мембранной нефропатии (МН), гломерулонефрита С3 (С3G), возрастной макулярной дегенерации (ВМД), географической атрофии (ГА), атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС), гемолитико-уремического синдрома (ГУС), диабетической ретинопатии (ДР), осложнений гемодиализа, гемолитической анемии или гемодиализа, оптиконевромиелита (ОМН), артрита, ревматоидного артрита, воспалений, связанных с печенью, дерматомиозита и бокового амиотрофического склероза, миастении гравис (МГ), респираторных заболеваний и сердечно-сосудистых заболеваний и тому подобное.

В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой человека.

Согласно настоящему изобретению также предложено по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения, представленного формулой (I), и рацемата, стереоизомера, таутомера, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли и пролекарственного соединения указанного соединения, или фармацевтическая композиция указанного соединения, для заболеваний, связанных с активацией альтернативного пути комплемента.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение по меньшей мере одного из соединения, представленного формулой (I), и рацемата, стереоизомера, таутомера, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли и пролекарственного соединения указанного соединения, для получения лекарственного средства.

Лекарственное средство можно применять при заболевании, связанном с активацией альтернативного пути комплемента.

При применении в качестве лекарственного средства, соединение согласно настоящему изобретению можно вводить в форме фармацевтической композиции. Указанная композиция может быть получена с использованием способов, хорошо известных в области фармацевтики, и может быть введена различными способами, в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение, и в зависимости от области, подлежащей лечению. Введение может представлять собой местное введение (например, трансдермальное, дермальное, глазное и слизистое введение, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочное введение (например, ингаляцию или инсуффляцию порошков или аэрозолей, в том числе с использованием небулайзера; интратрахеальное или интраназальное введение), пероральное введение или парентеральное введение. Парентеральное введение включает внутривенное введение, внутриартериальное введение, подкожное введение, внутрибрюшинное введение или внутримышечную инъекцию или инфузию; или внутрочерепное введение, например, интратекальное или внутривентрикулярное введение. Парентеральное введение может быть выполнено в однократной большой дозе или может быть выполнено с использованием, например, непрерывного инфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут содержать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны традиционные фармацевтические носители, вода, порошкообразные или маслянистые основы и загустители и тому подобное.

При получении композиции согласно настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают с эксципиентом, разбавляют эксципиентом или помещают в такой носитель, как капсулы, саше, бумага или другие контейнерные формы. Когда эксципиент служит в качестве разбавителя, он может представлять собой твердое, полутвердое или жидкое вещество, применяемое в качестве носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиция может быть в следующих формах: таблетки, пилюли, порошки, леденцы, саше, облатки, эликсиры, суспензии, эмульсии, растворы, сиропы, аэрозоли (твердые или растворенные в жидком носителе);

мази, мягкие и твердые желатиновые капсулы, суппозитории, стерильные растворы для инъекций и стерильные упакованные порошки, содержащих, например, до 10 % масс. активного соединения.

Некоторые примеры подходящих эксципиентов включают лактозу, глюкозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмал, акациевую камедь, фосфат кальция, альгинат, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут также включать: смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; увлажнители; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метилбензоат и гидроксипропилбензоат; подслащивающие и вкусоароматические агенты. Композиция согласно настоящему изобретению может быть составлена с использованием известных способов в данной области, чтобы обеспечить немедленное высвобождение, замедленное высвобождение или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациентам.

Композиция может быть составлена в виде единичной дозированной лекарственной формы. Каждая доза содержит примерно 5-1000 мг, более типично примерно 100-500 мг активного ингредиента. Термин «единичная дозированная лекарственная форма» относится к физически изолированным отдельным дозированным единицам, подходящим для пациентов-людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заданное количество активного вещества, которое может оказывать желаемый терапевтический эффект в соответствии с расчетом и смешано с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Эффективная доза активного соединения может варьироваться в широких пределах. Активное соединение обычно вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что количество фактически вводимого соединения, как правило, определяется врачом в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактическое вводимое соединение; возраст, вес и ответ отдельного пациента; тяжесть симптомов у пациента и т.д.

При получении твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическими эксципиентами с получением твердой предварительной композиции в виде гомогенной смеси, содержащей соединение согласно настоящему изобретению. Когда называют указанные предварительные композиции гомогенными, это означает, что активный ингредиент, как правило, равномерно распределен по всей композиции, поэтому композиции могут быть легко разделены на одинаково эффективные единичные дозированные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Твердую предварительную композицию затем разделяют на единичные дозированные лекарственные формы типа, описанного выше, содержащие, например, примерно 0,1-1000 мг активного ингредиента согласно настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли согласно настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или составлены с получением дозированной лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля содержит внутренний компонент дозированной лекарственной формы и внешний компонент дозированной лекарственной формы, причем последний является покрытой формой первого. Два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем покрытия, который обеспечивает устойчивость к разрушению в желудке, так что внутренний компонент проходит через двенадцатиперстную кишку неповрежденным или его высвобождение отсрочено. Для таких кишечнорастворимых слоев покрытия или покрывающих агентов можно применять различные вещества. Такие вещества включают различные полимерные кислоты и смеси полимерных кислот, и такие вещества, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы для перорального введения или введения путем инъекции, в которые могут быть включены соединение и композиция согласно настоящему изобретению, включают водные растворы, подходящий ароматизирующий сироп, водные или масляные суспензии; и эмульсии, ароматизированные пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло; а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемой воде или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения композицию вводят пероральным или носовым дыхательным путем для достижения местного или системного эффекта. Композицию можно распылять с использованием инертного газа. Распыленный раствор можно вдыхать непосредственно через распыляющее устройство или распыляющее устройство может быть подключено к маске или вентилятору с перемежающимся положительным давлением. Раствор, суспензию или порошкообразные композиции можно вводить перорально или назально с помощью устройства, которое доставляет состав подходящим образом.

Количество соединения или композиции, вводимого пациенту, не является фиксированным и зависит от вводимого лекарственного средства, цели введения, такой как профилактика или лечение; состояния пациента, способа введения и т.д. В терапевтических применениях композицию можно вводить пациенту, страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или, по меньшей мере, частичного подавления симптомов заболевания и его осложнений. Эффективная доза должна зависеть от состояния заболевания, подлежащего лечению, и мнения лечащего врача, а мнение зависит от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т.д.

Композицию можно вводить пациенту в виде описанной выше фармацевтической композиции. Эти композиции можно стерилизовать при помощи обычных способов стерилизации или путем фильтрования. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы. Перед введением лиофилизированный состав смешивают со стерильным водным носителем. Значение рН состава соединения обычно составляет 3-11, более предпочтительно 5-9 и наиболее предпочтительно 7-8. Следует понимать, что применение определенного эксципиента, носителя или стабилизатора, описанного выше, может привести к образованию фармацевтической соли.

Терапевтическая доза соединения согласно настоящему изобретению может быть определена, например, в соответствии с: конкретным применением лечения, путем введения соединения, состоянием здоровья и состоянием пациента, а также суждением врача, назначающего рецептурные препараты. Доля или концентрация соединения согласно настоящему изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться и зависит от множества факторов, включая дозировку, химические свойства (например, гидрофобность) и способ введения. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть обеспечено физиологическим буферным водным раствором, содержащим примерно 0,1-10 % масс./об. соединения для парентерального введения. Определенные типичные диапазоны доз составляют от примерно 1 мкг/кг до примерно 1 г/кг массы тела/сутки. В некоторых вариантах реализации диапазон доз составляет от примерно 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг массы тела/сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или состояния, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая активность выбранного соединения, состав эксципиента и способ его введения. Эффективная доза может быть экстраполирована на основании

кривой зависимости доза-эффект, полученной в тестовой системе, выполняемой в условиях *in vitro* или с помощью модели на животных.

Благоприятные действия

5 Соединение, предложенное в настоящем описании, оказывает хорошее регулирующее/ингибирующее действие на фактор комплемента В и может применяться для лечения состояний или заболеваний, связанных с активацией альтернативного пути комплемента, и для изготовления лекарственного средства для таких состояний и заболеваний. Кроме того, соединение обладает хорошей фармакокинетикой,
10 стабильностью к микросомальным ферментам печени и другими свойствами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1 показаны экспериментальные данные (нг/мл) кривых концентрации в плазме яванского макака в биологических примерах.

15 На фиг. 2 показаны экспериментальные данные (% относительно 0 ч) кривых активности КФ в сыворотке яванского макака в биологических примерах.

На фиг. 3 показаны экспериментальные данные по индуцированному стрептококком ревматоидному артриту у крыс в биологических примерах.

20 Определения и описание

Если не указано иное, определения групп и терминов, указанных в описании и формуле изобретения настоящей заявки, включая их определения в качестве примеров, иллюстративные определения, предпочтительные определения, определения, указанные в таблицах, определения конкретных соединений в примерах и тому подобное, могут
25 быть необязательно объединены и включены друг в друга. Определения групп и структур соединений в таких комбинациях и включениях должны толковаться как находящиеся в пределах объема настоящего описания и/или формулы изобретения.

Если не указано иное, числовой диапазон, изложенный в описании и формуле изобретения, должен толковаться как включающий по меньшей мере каждое конкретное
30 целое число в пределах диапазона. Например, числовой диапазон «1-40» следует понимать как включающий по меньшей мере каждое целое значение в числовом диапазоне «1-10», т.е. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10, и каждое целое значение в числовом диапазоне «11-40», т.е. 11, 12, 13, 14, 15, ..., 35, 36, 37, 38, 39 и 40. Кроме того, когда определенные числовые диапазоны определены как «числа», их следует рассматривать
35 как включающие в себя обе граничные величины диапазона, каждое целое число в пределах диапазона и каждое десятичное число в пределах диапазона. Например, «числа 0-10» следует понимать как включающие в себя не только каждое из целых чисел 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10, но также, по меньшей мере, суммы каждого целого числа и 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 или 0,9 соответственно.

40 Следует понимать, что когда в настоящем документе описаны один, два или более, «более» означает целое число, большее 2, например, целое число, большее или равное 3, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, брому и иоду.

Термин «C₁₋₄₀ алкил» предпочтительно относится к линейной или разветвленной насыщенной одновалентной гидрокарбильной группе, содержащей от 1 до 40 атомов
45 углерода. Например, «C₁₋₁₀ алкил» относится к линейной или разветвленной алкильной группе, содержащей 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, а «C₁₋₆ алкил» относится к линейной или разветвленной алкильной группе, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Алкил представляет собой, например, метил, этил, пропил, бутил,
50 пентил, гексил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, неопентил, 1,1-диметилпропил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 2-этилбутил, 1-этилбутил,

3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 1,2-диметилбутил и т.д. или их изомеры.

5 Термин «C₂₋₄₀ алкенил» предпочтительно относится к линейному или разветвленному одновалентному гидрокарбилу, содержащему одну или более двойных связей и содержащему 2-40 атомов углерода, предпочтительно «C₂₋₁₀ алкенил». «C₂₋₁₀ алкенил» предпочтительно относится к линейному или разветвленному одновалентному гидрокарбилу, содержащему одну или более двойных связей и содержащему 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, например, содержащему 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода (т.е. C₂₋₆ алкенил) или содержащему 2 или 3 атома углерода (т.е. C₂₋₃ алкенил). Следует
10 понимать, что в случае, если алкенил содержит более одной двойной связи, указанные двойные связи могут быть отделены друг от друга или конъюгированы. Алкенил представляет собой, например, винил, аллил, (*E*)-2-метилвинил, (*Z*)-2-метилвинил, (*E*)-бут-2-енил, (*Z*)-бут-2-енил, (*E*)-бут-1-енил, (*Z*)-бут-1-енил, пент-4-енил, (*E*)-пент-3-енил, (*Z*)-пент-3-енил, (*E*)-пент-2-енил, (*Z*)-пент-2-енил, (*E*)-пент-1-енил, (*Z*)-пент-1-енил, гекс-5-енил, (*E*)-гекс-4-енил, (*Z*)-гекс-4-енил, (*E*)-гекс-3-енил, (*Z*)-гекс-3-енил, (*E*)-гекс-2-енил,
15 (*Z*)-гекс-2-енил, (*E*)-гекс-1-енил, (*Z*)-гекс-1-енил, изопропенил, 2-метилпроп-2-енил, 1-метилпроп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, (*E*)-1-метилпроп-1-енил, (*Z*)-1-метилпроп-1-енил, 3-метилбут-3-енил, 2-метилбут-3-енил, 1-метилбут-3-енил, 3-метилбут-2-енил, (*E*)-2-метилбут-2-енил, (*Z*)-2-метилбут-2-енил, (*E*)-1-метилбут-2-енил, (*Z*)-1-метилбут-2-енил,
20 (*E*)-3-метилбут-1-енил, (*Z*)-3-метилбут-1-енил, (*E*)-2-метилбут-1-енил, (*Z*)-2-метилбут-1-енил, (*E*)-1-метилбут-1-енил, (*Z*)-1-метилбут-1-енил, 1,1-диметилпроп-2-енил, 1-этилпроп-1-енил, 1-пропилвинил или 1-изопропилвинил.

Термин «C₂₋₄₀ алкинил» относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводороду, содержащему одну или более тройных связей и содержащему 2-40 атомов углерода, предпочтительно «C₂₋₁₀ алкинил». Термин «C₂₋₁₀ алкинил» предпочтительно относится к линейному или разветвленному одновалентному гидрокарбилу, содержащему одну или более тройных связей и содержащему 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, например, содержащему 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода (т.е. «C₂₋₆ алкинил») или содержащему 2 или 3 атома углерода («C₂₋₃ алкинил»). Алкинил
25 представляет собой, например, этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, пент-3-инил, пент-4-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил, гекс-3-инил, гекс-4-инил, гекс-5-инил, 1-метилпроп-2-инил, 2-метилбут-3-инил, 1-метилбут-3-инил, 1-метилбут-2-инил, 3-метилбут-1-инил, 1-этилпроп-2-инил, 3-метилпент-4-инил, 2-метилпент-4-инил, 1-метилпент-4-инил, 2-метилпент-3-инил, 1-метилпент-3-инил,
35 4-метилпент-2-инил, 1-метилпент-2-инил, 4-метилпент-1-инил, 3-метилпент-1-инил, 2-этилбут-3-инил, 1-этилбут-3-инил, 1-этилбут-2-инил, 1-пропилпроп-2-инил, 1-изопропилпроп-2-инил, 2,2-диметилбут-3-инил, 1,1-диметилбут-3-инил, 1,1-диметилбут-2-инил или 3,3-диметилбут-1-инил. В частности, алкинил представляет собой этинил, проп-1-инил или проп-2-инил.

40 Термин «C₃₋₄₀ циклоалкил» относится к насыщенному одновалентному моноциклическому или бициклическому (например, конденсированному, мостиковому или спиро) углеводородному кольцу или трициклическому алканилу, содержащему 3-40 атомов углерода, предпочтительно «C₃₋₁₀ циклоалкил». Термин «C₃₋₁₀ циклоалкил» относится к насыщенному одновалентному моноциклическому или бициклическому
45 (например, конденсированному, мостиковому или спиро) углеводородному кольцу или трициклическому алканилу, содержащему 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода. C₃₋₁₀ циклоалкил может представлять собой моноциклический гидрокарбил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил, или бициклический гидрокарбил, такой как борнил,
50 индолил, гексагидроиндолил, тетрагидронафтил, декагидронафтил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, 2,7-диазаспиро[3,5]нонил, 2,6-

диазаспиро[3,4]октил или трициклический гидрокарбил, такой как адамантил.

Если не указано иное, термин «3-20-членный гетероцикл» относится к насыщенному или ненасыщенному неароматическому кольцу или кольцевой системе; например, представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членную моноциклическую кольцевую систему, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную бициклическую (например, конденсированную, мостиковую или спиро) кольцевую систему или 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членную трициклическую кольцевую систему, и содержит по меньшей мере один, например, 1, 2, 3, 4, 5 или более гетероатомов, выбранных из O, S и N, где N и S также могут быть необязательно окислены до различных окисленных форм с образованием оксидов азота, -S(O)- или -S(O)₂-. Предпочтительно, гетероцикл может быть выбран из «3-10-членного гетероцикла». Термин «3-10-членный гетероцикл» относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической кольцевой или кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N. Гетероцикл может быть соединен с остальной частью молекулы через любой из атомов углерода или атом азота (если он имеется). Гетероцикл может содержать конденсированные или мостиковые кольца, а также спиро-кольца. В частности, гетероцикл может содержать, без ограничения: 4-членные кольца, такие как азетидинил и оксетанил; 5-членные кольца, такие как тетрагидрофуранил, диоксолил, пирролидинил, имидазолидинил, пиазолидинил и пирролинил; 6-членные кольца, такие как тетрагидропиранил, пиперидил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил и тритианил; или 7-членные кольца, такие как diazepанил. Необязательно, гетероцикл может являться бензоконденсированным. Гетероцикл может являться бициклическим, например, без ограничения, 5,5-членным кольцом, таким как гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ильное кольцо, или 5,6-членным бициклическим кольцом, таким как гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ильное кольцо. Гетероцикл может быть частично ненасыщенным, то есть он может содержать одну или более двойных связей, например, без ограничения, дигидрофуранил, дигидропиранил, 2,5-дигидро-1H-пирролил, 4H-[1,3,4]тиадиазинил, 4,5-дигидрооксазолил или 4H-[1,4]тиазинил, или он может быть бензоконденсированным, например, без ограничения, дигидроизохинолил. Когда 3-20-членный гетероцикл соединен с другой группой с образованием соединения согласно настоящему изобретению, указанная группа может быть соединена с атомом углерода в 3-20-членном гетероцикле или может быть соединена с гетероатомом в 3-20-членном гетероцикле. Например, когда 3-20-членный гетероцикл выбран из пиперазина, группа может быть соединена с атомом азота в пиперазине. Альтернативно, когда 3-20-членный гетероцикл выбран из пиперидила, группа может быть соединена с атомом азота в пиперидиле или с атомом углерода в пара-положении.

Термин «C₆₋₂₀ арил» предпочтительно относится к ароматическому или частично ароматическому одновалентному моноциклическому, бициклическому (например, конденсированному, мостиковому или спиро) или трициклическому углеводородному кольцу, содержащему 6-20 атомов углерода, которое может представлять собой одно ароматическое кольцо или несколько ароматических колец, конденсированных вместе, предпочтительно «C₆₋₁₄ арил». Термин «C₆₋₁₄ арил» предпочтительно относится к ароматическому или частично ароматическому одновалентному моноциклическому, бициклическому или трициклическому углеводородному кольцу, содержащему 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов углерода («C₆₋₁₄ арил»), в частности кольцу, содержащему 6 атомов углерода («C₆ арил»), такому как фенил или бифенил, кольцу, содержащему 9 атомов углерода («C₉ арил»), такому как инданил или инденил, кольцу, содержащему 10 атомов углерода («C₁₀ арил»), такому как тетрагидронафтил, дигидронафтил или нафтил, кольцу, содержащему 13 атомов углерода («C₁₃ арил»), такому как флуоренил, или кольцу, содержащему 14 атомов углерода («C₁₄ арил»), такому как антрил. Когда C₆₋₂₀ арил является замещенным, он может быть монозамещенным или полизамещенным.

Кроме того, центр замещения не ограничен и может представлять собой, например, орто-замещение, пара-замещение или мета-замещение.

Термин «5-20-членный гетероарил» относится к одновалентной ароматической моноциклической, бициклической (например, конденсированной, мостиковой или спиро) или трициклической кольцевой системе, которая содержит 5-20 атомов кольца и содержит 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, такой как «5-14-членный гетероарил». Термин «5-14-членный гетероарил» относится к одновалентной ароматической моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе, которая содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов кольца, в частности, 5, 6, 9 или 10 атомов углерода, содержит 1-5, предпочтительно 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и может являться бензоконденсированной в каждом случае. «Гетероарил» также относится к группе, в которой гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, алициклическими или гетероциклическими кольцами, при этом радикал или центр присоединения находится в гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры термина гетероарил включают, например, пиридинил, пирозинил, фуранил, тиенил, пиримидинил, изоксазол, изотиазол, оксазол, тиазол, пиразол, фуразанил, пирролил, пиразол, триазол, тетразол, 1,2,4-тиадиазол и пиридазинил; а также 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-индолизинил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-изоиндолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индазол, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-пуридил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- или 9-хинолизинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолил, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-фтазазинил, 2-, 3-, 4-, 5- или 6-нафтиридинил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинил, 2-, 4-, 6- или 7-птеридинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-4aH-карбазол, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-карбазол, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-карболинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-фенантридинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-акридинил, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-пиридинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- или 10-фенантролинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- или 9-феназинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-фенотиазинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-феназинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-бензизохинолил, 2-, 3-, 4- или тиено[2,3-b]фуранил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- или 11-7H-пиразино[2,3-c]карбазол, 2-, 3-, 5-, 6- или 7-2H-фуро[3,2-b]-пиранил, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- или 8-5H-пиридо[2,3-d]-о-оксазинил, 1-, 3- или 5-1H-пиразоло[4,3-d]-тиазол, 2-, 4- или 5-1H-имидазо[4,5-d]тиазол, 3-, 5- или 8-пиразино[2,3-d]пиридазинил, 2-, 3-, 5- или 6-имидазо[2,1-b]тиазол, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- или 9-фуро[3,4-c]циннолинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10- или 11-4H-пиридо[2,3-c]карбазол, 2-, 3-, 6- или 7-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазинил, 7-бензо[b]тиенил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазол, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензимидазол, 2-, 4-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазол, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-бензоксапинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-бензоазинил, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- или 11-1H-пирроло[1,2-b][2]бензазапинил. Типичные конденсированные гетероарильные группы включают, без ограничения, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензо[b]тиенил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоазол, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензимидазол и 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазол. Когда 5-20-членный гетероарил соединен с другой группой с образованием соединения согласно настоящему изобретению, группа может быть соединена с атомом углерода в 5-20-членном гетероарильном кольце или может быть соединена с гетероатомом в 5-20-членном гетероарильном кольце. Когда 5-20-членный гетероарил является замещенным, он может быть монозамещенным или полизамещенным. Кроме того, центр замещения не ограничен. Например, может быть замещен водород, связанный с атомом углерода в гетероарильном кольце, или может быть замещен водород, связанный с гетероатомом в гетероарильном кольце.

Термин «спиро-кольца» относится к кольцевой системе, в которой два кольца имеют 1 общий кольцеобразующий атом.

Термин «конденсированные кольца» относится к кольцевой системе, в которой два кольца имеют 2 общих кольцевых атома.

Термин «мостиковые кольца» относится к кольцевой системе, в которой два кольца имеют 3 или более общих кольцеобразующих атомов.

5 Если не указано иное, гетероциклил, гетероарил или гетероарилен включает все возможные изомерные формы, например, позиционные изомеры. Таким образом, некоторые иллюстративные неограничивающие примеры включают формы, которые включают замещения или связывание с другими группами в одном, двух или более положениях 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и т.п. (при наличии), включая пиридин-2-ил, пиридинилен-2-ил, пиридин-3-ил, пиридинилен-3-ил, пиридин-4-ил и пиридинилен-4-ил; тиенил или тиенилен, включая тиен-2-ил, тиен-2-илен, тиен-3-ил и тиен-3-илен; пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил и пиразол-5-ил.

Термин «оксо» означает, что атом углерода, атом азота или атом серы в заместителе замещен оксигруппой, образованной после окисления (=O).

15 Определения терминов в настоящей заявке в равной степени применимы к группам, включающим термин, если не указано иное. Например, определение C₁₋₆ алкила также относится к C₁₋₆ алкилокси и C₃₋₈ циклоалкил-C₁₋₆ алкилу-.

20 Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединение, представленное формулой (I), может присутствовать в форме различных фармацевтически приемлемых солей. Если эти соединения имеют основные центры, они могут образовывать соли присоединения кислоты; если эти соединения имеют кислотные центры, они могут образовывать соли присоединения оснований; если эти соединения содержат как кислотные центры (например, карбоксильные), так и основные центры (например, amino), они также могут образовывать внутренние соли.

25 Соединение, описанное в настоящем документе, может существовать в форме сольвата (например, гидрата), и соединение, описанное в настоящем документе, содержит полярный растворитель в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединения, в частности, например, воду, метанол или этанол. Количество полярного растворителя, особенно воды, может находиться в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении.

30 Согласно молекулярной структуре соединения, раскрытые в настоящем документе, могут являться хиральными и, следовательно, могут существовать в различных энантиомерных формах. Следовательно, эти соединения могут существовать в виде рацемической смеси или в оптически активной форме. Соединения, раскрытые в настоящем документе, охватывают изомеры с каждым хиральным атомом углерода в R или S конфигурации или их смеси и рацематы. Соединения, раскрытые в настоящем документе, или их промежуточные соединения могут быть разделены с получением энантиомеров химическими или физическими способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, или применены в этой форме для синтеза. В случае рацемических аминов диастереоизомеры получают из смесей путем взаимодействия с оптически активными разделяющими агентами. Примерами подходящих разделяющих агентов являются оптически активные кислоты, такие как R- или S-винная кислота, диацетилвинная кислота, дибензоилвинная кислота, миндальная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, подходящие N-защищенные аминокислоты (например, N-бензоилпролин или N-бензолсульфонилпролин) или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты. Разделение энантиомеров с помощью хроматографии можно предпочтительно осуществлять с помощью оптически активных разделяющих агентов, таких как динитробензоилфенилглицин, триацетат целлюлозы или другие производные углеводов, или обработанные с получением хиральных производных метакрилатные полимеры, иммобилизованные на силикагеле. Подходящими элюентами для этой цели являются смеси растворителей, содержащие воду или спирт, например, гексан/изопропанол/ацетонитрил.

Соответствующие стабильные изомеры могут быть разделены в соответствии с известными способами, такими как экстракция, фильтрование или колоночная хроматография.

5 Термин «пациент» относится к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов и наиболее предпочтительно людей.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или лекарственного средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ, который исследователи, ветеринары, врачи или другие
10 клиницисты ищут в тканях, системах, животных, индивидуумах или людях, включая один или более из следующих эффектов: (1) предотвращение заболевания: например, предотвращение заболевания, расстройства или состояния у индивидуума, который восприимчив к заболеванию, расстройству или состоянию, но еще не испытывал или не проявлял патологию или симптомы заболевания; (2) ингибирование заболевания:
15 например, ингибирование заболевания, расстройства или состояния у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптомы заболевания, расстройства или состояния (т.е. предотвращение дальнейшего развития патологии и/или симптомов); и (3) облегчение заболевания: например, облегчение заболевания, расстройства или
20 состояния у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптомы заболевания, расстройства или состояния (т.е. обратное развитие патологии и/или симптомов).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Техническая схема настоящего изобретения будет дополнительно подробно
25 проиллюстрирована со ссылкой на следующие конкретные примеры. Следует понимать, что следующие примеры являются лишь иллюстративным представлением и объяснением настоящего изобретения и не должны быть истолкованы как ограничивающие объем правовой охраны настоящего изобретения. Все способы, осуществленные на основе содержания настоящего изобретения, описанного выше,
30 включены в объем правовой охраны настоящего изобретения.

Если не указано иное, исходные вещества и реактивы, применяемые в следующих примерах, являются коммерчески доступными продуктами или могут быть получены с использованием известного способа.

Структуры следующих соединений определяли с помощью ядерного магнитного
35 резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии (МС). ЯМР-сдвиги (δ) были указаны в 10^{-6} (м.д.). Измерение ЯМР проводили с использованием ЯМР-спектрометра Bruker ASCEND™-400, с дейтерированным диметилсульфоксидом (DMCO- d_6), дейтерированным хлороформом (CDCl₃) и дейтерированным метанолом (CD₃OD) в качестве растворителей и тетраметилсиланом (TMS) в качестве внутреннего стандарта.

40 Измерение МС проводили с использованием жидкостных хромато-масс-спектрометров Agilent 6110, Agilent 1100, Agilent 6120 и AgilentG6125B.

Измерение ВЭЖХ проводили с использованием жидкостного хроматографа
высокого давления Shimadzu HPLC-2010C (колонка XBRIDGE 2,1 × 50 мм, 3,5 мкм).

Анализ хиральной ВЭЖХ проводили с использованием THARSFC X5.

45 Пластины силикагеля Yantai Qingdao GF254 применяли в качестве тонкослойных пластин силикагеля для хроматографии: для анализа тонкослойной хроматографии (ТСХ) применяли пластины силикагеля от 0,15 мм до 0,2 мм, а для разделения и очистки продукта при помощи тонкослойной хроматографии - пластины силикагеля от 0,4 мм до
0,5 мм.

50 Силикагель Qingdao Haiyang 200-300 меш обычно применяли в качестве носителя в колоночной хроматографии.

Для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии применяли

Waters 2767, Waters 2545 и препаративный хроматограф Chuangxintongheng LC3000.

В реакциях гидрирования под давлением применяли генератор водорода Beijing Jiawei Kechuang Technology GCD-500G.

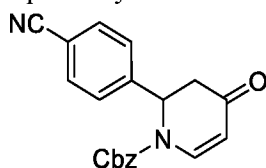
5 В микроволновых реакциях применяли инициатор Biotage + микроволновый реактор.

10 Все реакции проводили в атмосфере аргона или атмосфере азота, если не указано иное. Атмосфера аргона или атмосфера азота означает, что реакционную колбу соединяли с баллоном, содержащим примерно 1 литр газообразного аргона или азота. Атмосфера водорода означает, что реакционную колбу соединяли с баллоном, содержащим примерно 1 литр газообразного водорода.

Температура реакции при комнатной температуре варьировалась от 20 °С до 30 °С, если не указано иное.

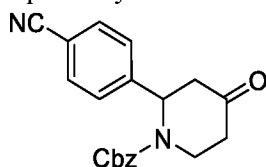
Пример 1

15 Промежуточное соединение 1:



20 В трехгорлую колбу объемом 3 л последовательно добавляли тетрагидрофуран (150 мл) и 4-бромоксинил (50 г). Комплекс хлорида изопропилмагния - хлорида лития (1,3 М, 210 мл) медленно добавляли в реакционную систему в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем в реакционную систему добавляли безводный тетрагидрофуран (500 мл) для разбавления и охлаждали до -5 °С, и добавляли 4-метоксипиридин (25 мл), после чего медленно по каплям добавляли бензилхлорформиат (35 мл) (температуру в системе поддерживали на уровне ниже 0 °С). После того, как добавление по каплям было завершено, реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов, а затем нагревали до комнатной температуры и затем оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли 6 М соляную кислоту (150 мл). Смесь перемешивали в течение получаса, добавляли воду (1000 мл) для разбавления и дважды экстрагировали этилацетатом (500 мл). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 3:1 до 1:1) с получением промежуточного соединения 1 (23 г, выход: 23 %). МС m/z (ИЭР): 333,0[M+1].

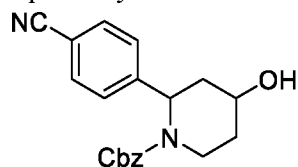
35 Промежуточное соединение 2:



40 Промежуточное соединение 1 (28 г), порошок цинка (55 г) и уксусную кислоту (200 мл) последовательно добавляли в одnogорлую колбу объемом 500 мл. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции полученную смесь фильтровали. К фильтрату добавляли воду (500 мл) для разбавления и экстрагировали этилацетатом (500 мл). Экстракт дважды промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (500 мл), один раз промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 2 (26 г, выход: 73 %). МС m/z (ИЭР):

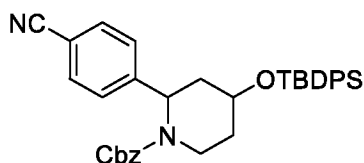
334,8[M+1].

Промежуточное соединение 3:



5 В однокорную колбу объемом 500 мл последовательно добавляли тетрагидрофуран (100 мл), этанол (100 мл) и промежуточное соединение 2 (26 г), и партиями добавляли борогидрид натрия (2 г). Реакционную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции систему охлаждали до 0 °С и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл) до тех пор, пока температура больше не повышалась. Добавляли воду (500 мл) для разбавления с
10 последующей экстракцией этилацетатом (200 мл × 2). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 3 (25 г, выход: 76 %). МС m/z (ИЭР): 336,9[M+1].

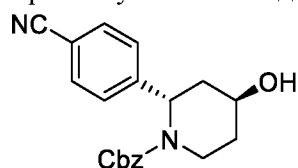
15 Промежуточное соединение 4:



транс

В однокорную колбу объемом 500 мл добавляли дихлорметан (200 мл), а затем последовательно добавляли промежуточное соединение 3 (25 г), имидазол (6,6 г) и *трет*-
20 бутилдифенилхлорсилан (25 г). Полученную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную жидкость промывали водой (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением
25 промежуточного соединения 4 (5,7 г, выход: 13 %, $R_f = 0,55$; *транс*-изомер $R_f = 0,50$). МС m/z (ИЭР): 597,0[M+23].

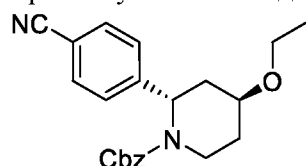
Промежуточное соединение 5:



30 В однокорную колбу объемом 250 мл последовательно добавляли промежуточное соединение 4 (5 г) и раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (1 М, 30 мл). Реакционную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли воду (100 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом
35 натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1 до 0:1) с получением рацемического промежуточного продукта. Промежуточный продукт подвергали хиральному разделению при помощи СФХ (Аппарат: SFC Thar prep 80; Колонка: CHIRALPAK AD-H, 250 мм × 20 мм, 5 мкм; Модификатор: 35 % метанол
40 (0,2 % водный аммиак); температура колонки: 40 °С; давление в колонке: 60 бар; длина

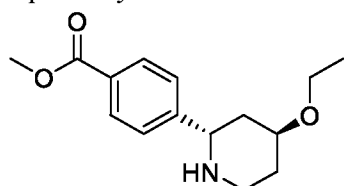
волны: 214/254 нм; расход: 40 г/мин; Rt = 4,78 мин) с получением промежуточного продукта 5 (1,2 г, выход: 41 %). МС m/z (ИЭР): 358,8[M+23].

Промежуточное соединение 6:



5 В одnogорлую колбу объемом 100 мл последовательно добавляли *N,N*-диметилформаид (15 мл) в качестве растворителя, промежуточное соединение 5 (1,2 г) и иодэтан (1,1 г). После охлаждения реакционной системы до 0 °С добавляли гидрид натрия (60 %, 243 мг). Затем систему нагревали до комнатной температуры и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 2 ч. После завершения реакции
10 добавляли воду (30 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (50 мл). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 6 (1,2 г, выход: 83 %). МС m/z (ИЭР): 386,9[M+23].

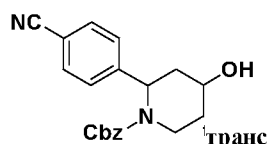
15 Промежуточное соединение 7:



В одnogорлую колбу объемом 100 мл последовательно добавляли метанол (10 мл), воду (10 мл), концентрированную серную кислоту (10 мл) и промежуточное соединение 6 (1,2 г). Полученную реакционную смесь нагревали до 80 °С и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 48 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали для удаления метанола. Остаток
20 нейтрализовывали водным раствором гидроксида натрия (2 М) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали.
25 Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 7 (850 мг, выход: 81 %). МС m/z (ИЭР): 264,1[M+1]. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,01 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,13 (дд, J = 11,7, 2,4 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,82-3,70 (м, 1H), 3,62-3,47 (м, 2H), 3,27-3,10 (м, 1H), 3,02-2,88 (м, 1H), 2,07-1,97 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,82-1,62 (м, 2H), 1,27 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

30 В качестве альтернативы промежуточное соединение 7 получали при помощи следующего способа:

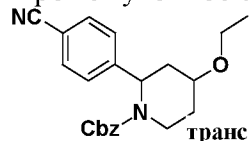
Промежуточное соединение 8:



35 В трехгорлую колбу объемом 2 л последовательно добавляли раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (1 М, 840 мл) и промежуточное соединение 4 (140 г). Реакционную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли воду (600 мл) для разбавления с
40 последующей экстракцией этилацетатом (700 мл × 3). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

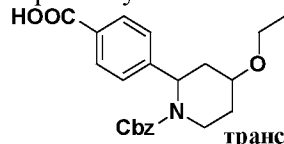
колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1 до 1:1) с получением промежуточного соединения 8 (77 г, выход: 95 %), МС m/z (ИЭР): 358,8[M+23].

Промежуточное соединение 9:



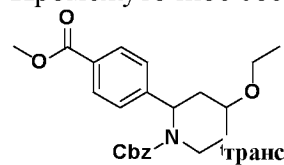
- 5 В трехгорлую колбу объемом 2 л последовательно добавляли *N,N*-диметилформамид (700 мл) в качестве растворителя, промежуточное соединение 8 (77 г) и иодэтан (56 г). После охлаждения реакционной системы до 0 °С добавляли гидрид натрия (60 %, 14,61 г). Затем систему нагревали до комнатной температуры и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 2 ч. После завершения реакции температуру понижали до 0 °С и добавляли водный раствор хлорида аммония до тех пор, пока температура реакционной смеси больше не повышалась. Добавляли этилацетат (500 мл) для экстракции. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 9 (75 г, выход: 89 %).
10 МС m/z (ИЭР): 386,9[M+23].
15

Промежуточное соединение 10:



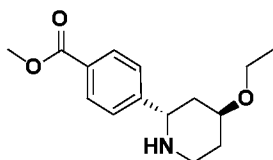
- В трехгорлую колбу объемом 2 л последовательно добавляли изопропанол (300 мл), воду (800 мл), промежуточное соединение 9 (75 г) и Ва(ОН)₂·8Н₂О (233 г). Реакционную смесь нагревали до 100 °С и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 20 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали для удаления изопропанола. Остаток доводили до рН 2-3 с помощью насыщенного водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном (300 мл × 3). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 10 (67 г, выход: 85 %). МС m/z (ИЭР): 384,1[M+1].
20
25

Промежуточное соединение 11:



- В трехгорлую колбу объемом 2 л последовательно добавляли *N,N*-диметилформамид (670 мл), карбонат калия (96,6 г), иодметан (37,3 г) и промежуточное соединение 10 (67 г). Полученную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли 300 мл воды, чтобы остановить реакцию, с последующей экстракцией метил-*трет*-бутиловым эфиром (300 мл × 2). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1 до 3:1) с получением промежуточного соединения 11 (54 г, выход: 78 %). МС m/z (ИЭР): 394,1[M+1].
30
35
40

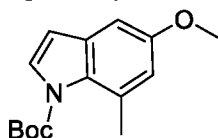
Промежуточное соединение 7:



В одnogорлую колбу объемом 1 л последовательно добавляли этилацетат (500 мл), палладий на углероде (5,4 г, нагрузка 10 %) и промежуточное соединение 11 (54 г). Реакционную смесь оставляли взаимодействовать при давлении водорода один бар при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость добавляли в целит для фильтрации. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая рацемический промежуточный продукт. Промежуточное соединение подвергали хиральному разделению (аппарат: Shimadzu LC-20AD; колонка: CHIRALPAK AD-H(ADH0CD-SK003), 0,46 см внутр. диам. × 25 см длина; модификатор: (метанол/диэтиламин 0,1 %)/CO₂ = 25/75 (об./об.); расход: 2,0 мл/мин; Rt = 3,58 мин) с получением промежуточного соединения 7 (15,7 г, выход: 43 %). МС m/z (ИЭР): 264,0[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,89 (д, *J* = 8,26 Гц, 2H), 7,50 (д, *J* = 8,26 Гц, 2H), 3,92 (дд, *J* = 11,36, 2,32 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,69-3,64 (м, 1H), 3,51-3,42 (м, 2H), 2,94 (дт, *J* = 12,15, 2,56 Гц, 1H), 2,76 (ддд, *J* = 11,62, 4,24, 2,62 Гц, 1H), 1,85 (дд, *J* = 13,23, 2,16 Гц, 1H), 1,73 (д, *J* = 13,47 Гц, 1H), 1,59-1,41 (м, 2H), 1,16 (т, *J* = 6,98 Гц, 3H).

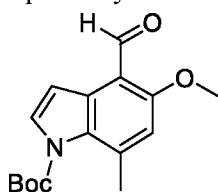
Пример 2

Промежуточное соединение 1:



В одnogорлую колбу объемом 250 мл последовательно добавляли дихлорметан (50 мл), 5-метокси-7-метил-1H-индол (3 г), Noc-ангидрид (5,68 г), 4-диметиламинопиридин (227 мг) и триэтиламин (2,26 г). Реакционную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (5 мл) и трижды экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением промежуточного соединения 1 (4,6 г, выход: 94 %). МС m/z (ИЭР): 262,0[M+1].

Промежуточное соединение 2:

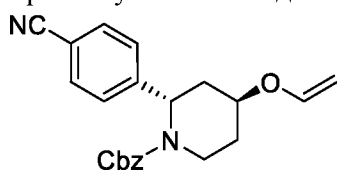


В одnogорлую колбу объемом 250 мл последовательно добавляли дихлорметан (80 мл), *N*-метилформанид (3,8 г) и оксалилхлорид (3,6 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем температуру реакции понижали до -14 °С и добавляли промежуточное соединение 1 (2,5 г). Реакционной системе давали естественным образом нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную жидкость выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3). Объединенные фазы экстрактов промывали водой (10 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением промежуточного соединения 2 (1,3 г, выход: 47 %). МС m/z (ИЭР):

290,0[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,65 (с, 1H), 7,65 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 1,65 (с, 9H).

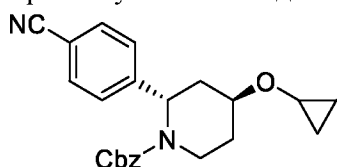
Пример 3

5 Промежуточное соединение 1:



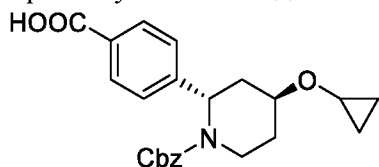
В однокорпусную колбу объемом 100 мл последовательно добавляли 1-(винилокси)-
бутан (10 мл), триэтиламин (300 мг), *o*-фенантролин (54 мг), ацетат палладия (67 мг) и
10 бензил-(2*S*,4*S*)-2-(4-цианофенил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (Пример 1,
промежуточное соединение 5) (500 мг). Реакционную смесь нагревали до 90 °С в
атмосфере азота и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения
реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении.
Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат
= 1:1) с получением промежуточного соединения 1 (360 мг, выход: 63 %). МС m/z (ИЭР):
15 384,8[M+23].

Промежуточное соединение 2:



К раствору диэтилцинка (1 М, 2 мл) в дихлорметане (4 мл) добавляли раствор
трифторуксусной кислоты (228 мг) в дихлорметане (2 мл) с охлаждением на ледяной
20 бане в атмосфере азота. После того, как реакционную смесь оставляли
взаимодействовать на ледяной бане в течение одного часа, в реакционную систему
добавляли раствор диiodметана (536 мг) в дихлорметане (2 мл). Смесь оставляли
взаимодействовать в течение 1 ч. Затем добавляли раствор промежуточного соединения
5 (362 мг) из Примера 1 в дихлорметане (2 мл). Реакционной смеси давали естественным
образом нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали при комнатной
25 температуре в течение 18 ч. После завершения реакции смесь гасили разбавленной
соляной кислотой (0,1 М, 10 мл). Добавляли воду (20 мл) для разбавления с
последующей экстракцией этилацетатом (30 мл). Экстракт промывали насыщенным
солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали.
30 Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью
колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением
промежуточного соединения 2 (300 мг, выход: 64 %). МС m/z (ИЭР): 398,8[M+23].

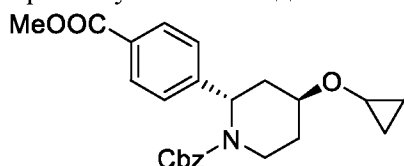
Промежуточное соединение 3:



35 Гидроксид натрия (320 мг) добавляли к смешанному раствору промежуточного
соединения 2 (300 мг) в изопропанолe (2 мл) и воде (5 мл). Реакционную систему
нагревали до 100 °С и перемешивали при этой температуре в течение 48 ч. После
завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту
(1 М) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до 5-6. Добавляли воду (10 мл)
40 для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (10 мл). Экстракт промывали
насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и

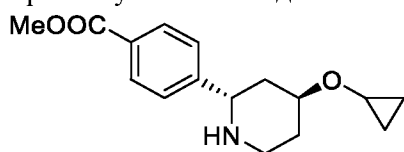
фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 3 (180 мг, выход: 45 %). МС m/z (ИЭР): 395,9[M+1].

Промежуточное соединение 4:



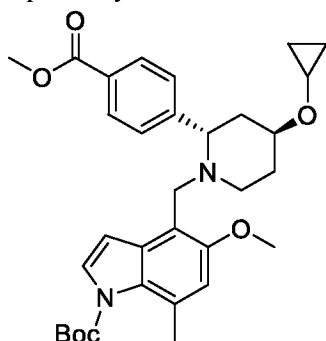
5 К раствору промежуточного соединения 3 (180 мг) в ацетонитриле (3 мл) последовательно добавляли карбонат калия (126 мг) и иодметан (129 мг). Реакционную жидкость нагревали до 50 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с
10 получением промежуточного соединения 4 (130 мг, выход: 62 %). МС m/z (ИЭР): 431,8[M+23].

Промежуточное соединение 5:



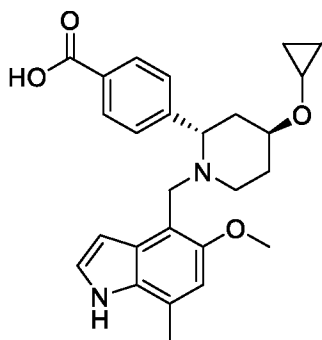
15 В раствор промежуточного соединения 4 (120 мг) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли палладий/углерод (20 мг). Реакционную жидкость подвергали реакции каталитического гидрирования в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения
20 5 (70 мг, выход: 79 %). МС m/z (ИЭР): 275,9[M+1].

Промежуточное соединение 6:



25 Промежуточное соединение 5 (70 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (88 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем добавляли ацетат борогидрида натрия (162 мг), и затем оставляли смесь взаимодействовать в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 7 (170 мг, выход: 73 %). МС m/z (ИЭР): 548,8[M+1].

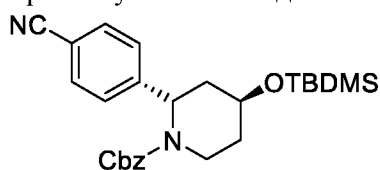
30 Целевое соединение:



Гидроксид натрия (127 мг) добавляли к смешанному раствору промежуточного соединения 6 (175 мг) в метаноле (2 мл) и воде (2 мл). Реакционную жидкость нагревали до 75 °С и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную жидкость нейтрализовывали путем добавления соляной кислоты (1 М) при охлаждении на ледяной бане. Затем смесь сразу очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиной кислоты); градиент: 20-40 %) с получением целевого соединения (31,5 мг, выход: 22 %, содержащее 0,5 эквивалента муравьиной кислоты). МС m/z (ИЭР): 434,9[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (с, 0,5H), 8,16 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,65 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,80-4,62 (м, 1H), 4,43-4,09 (м, 2H), 4,03-3,86 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,54-3,40 (м, 2H), 3,40-3,31 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,36-2,17 (м, 2H), 2,14-1,93 (м, 2H), 0,72-0,47 (м, 4H).

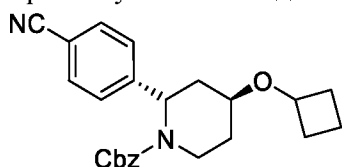
Пример 4:

Промежуточное соединение 1:



К раствору промежуточного соединения 5 (500 мг) из Примера 1 в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) добавляли имидазол (202 мг) и *tert*-бутилдиметилхлорсилан (270 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли воду (50 мл) для разбавления и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали с получением промежуточного соединения 1 (700 мг, выход: 88 %). МС m/z (ИЭР): 472,8[M+23].

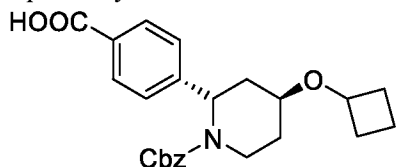
Промежуточное соединение 2:



К дихлорметану (10 мл) добавляли промежуточное соединение 1 (750 мг). Реакционную систему охлаждали до -78 °С в атмосфере азота. Последовательно добавляли циклобутанон (117 мг) и триметилсилилтрифторметансульфонат (37 мг). После перемешивания реакционной смеси при -78 °С в течение одного часа к ней добавляли триэтилсилан (193 мг). Затем реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость гасили добавлением насыщенного водного

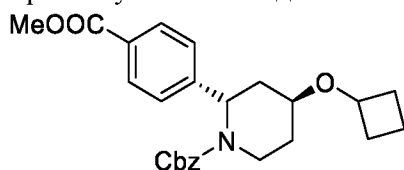
раствора бикарбоната натрия (10 мл), добавляли воду (10 мл) для разбавления и экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Фазу экстракта промывали один раз водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 2 (700 мг, выход: 86 %). МС m/z (ИЭР): 391,0[M+1].

Промежуточное соединение 3:



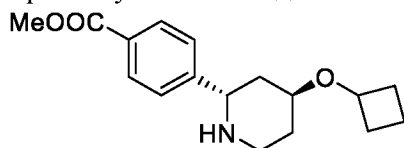
К смешанному раствору промежуточного соединения 2 (700 мг) в изопропанол (5 мл) и воде (10 мл) добавляли гидроксид натрия (720 мг). Реакционную систему нагревали до 100 °С и перемешивали при этой температуре в течение 48 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (1 М) с охлаждением на ледяной бане, чтобы довести рН до 5-6. Добавляли воду (20 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (20 мл). Экстракт промывали один раз насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 3 (700 мг, выход: 76 %). МС m/z (ИЭР): 409,9[M+1].

Промежуточное соединение 4:



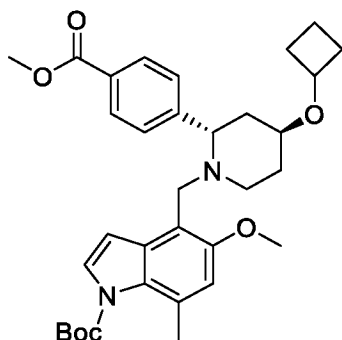
К раствору промежуточного соединения 3 (700 мг) в ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат калия (472 мг) и иодметан (486 мг). Реакционную жидкость нагревали до 50 °С и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 4 (380 мг, выход: 47 %). МС m/z (ИЭР): 423,9[M+1].

Промежуточное соединение 5:



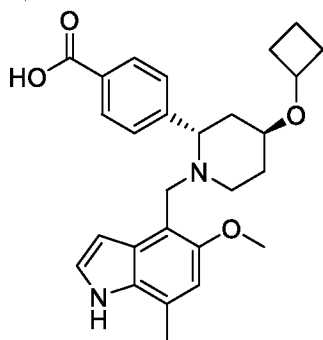
К раствору промежуточного соединения 4 (350 мг) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли палладий/углерод (35 мг). Реакционную жидкость подвергали реакции каталитического гидрирования в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 5 (200 мг, выход: 75 %). МС m/z (ИЭР): 290,0[M+1].

Промежуточное соединение 6:



Промежуточное соединение 5 (242 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (242 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтано (5 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 8 ч добавляли ацетат борогидрида натрия (532 мг), и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 6 (350 мг, выход: 63 %). МС m/z (ИЭР): 562,8[M+1].

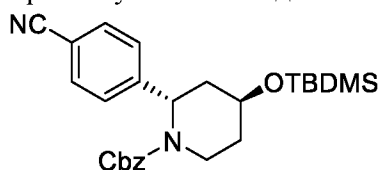
Целевое соединение:



В однокорюлю колбу объемом 50 мл последовательно добавляли метанол (3 мл), воду (3 мл), промежуточное соединение 6 (350 мг) и гидроксид натрия (248 мг). Смесь нагревали до 75 °С и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 3 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (1 М) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до 7. Затем смесь сразу концентрировали и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонокка: Gemini-C18 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиной кислоты); градиент: 20-40 %), с получением целевого соединения (85 мг, выход: 30 %, содержащее 0,4 эквивалента муравьиной кислоты). МС m/z (ИЭР): 448,8[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (с, 0,4H), 8,15 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,65 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,80-4,67 (м, 1H), 4,38-4,24 (м, 1H), 4,23-4,13 (м, 1H), 4,14-4,03 (м, 1H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,59-3,45 (м, 1H), 3,40-3,31 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,35-1,86 (м, 8H), 1,79-1,67 (м, 1H), 1,64-1,46 (м, 1H).

Пример 5

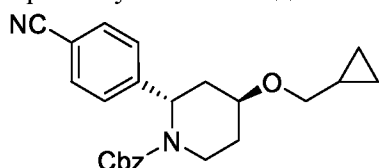
Промежуточное соединение 1:



К раствору промежуточного соединения 5 (1200 мг) из Примера 1 в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) добавляли имидазол (486 мг) и *трет*-бутилдиметилхлорсилан (593 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

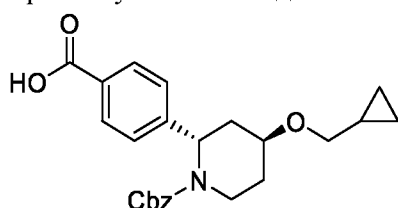
температуре в течение 2 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (100 мл) для разбавления и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Фазу экстракта промывали один раз насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали с получением промежуточного соединения 1 (600 мг, выход: 90 %). МС m/z (ИЭР): 472,8[M+23].

Промежуточное соединение 2:



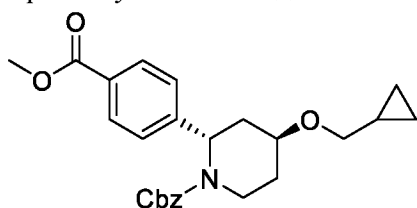
Промежуточное соединение 1 (700 мг) добавляли к дихлорметану (10 мл) при комнатной температуре. К реакционной жидкости добавляли циклопропанкарбоксальдегид (110 мг) и триметилсилилтрифторметансульфонат (35 мг) в атмосфере азота при -78 °С. Реакционную систему поддерживали при -78 °С и перемешивали в течение одного часа. Затем добавляли триэтилсилан (180 мг). Смеси давали естественным образом нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость гасили добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл), добавляли воду (10 мл) для разбавления и экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Фазу экстракта промывали один раз водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 2 (400 мг, выход: 46 %). МС m/z (ИЭР): 390,9[M+1].

Промежуточное соединение 3:



В однокорпусную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли промежуточное соединение 2 (400 мг), изопропанол (2 мл), воду (3 мл) и гидроксид натрия (400 мг). Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (1 М) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до 5-6. Добавляли воду (5 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (5 мл). Фазу экстракта промывали один раз насыщенным соевым раствором (5 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при 45 °С с получением промежуточного соединения 3 (200 мг, выход: 33 %). МС m/z (ИЭР): 431,8[M+23].

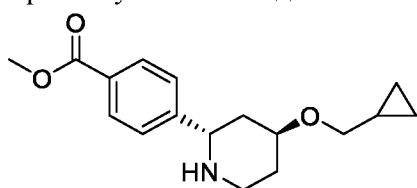
Промежуточное соединение 4:



К раствору промежуточного соединения 3 (200 мг) в ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат калия (135 мг) и иодметан (140 мг). Реакционную жидкость нагревали до 50 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали. Остаток очищали с помощью

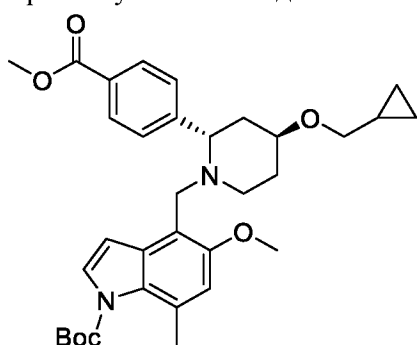
колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 4 (180 мг, выход: 40 %). МС m/z (ИЭР): 445,8[M+23].

Промежуточное соединение 5:



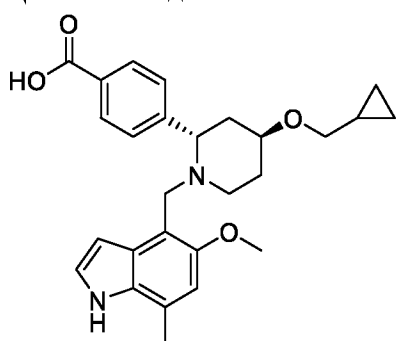
5 К раствору промежуточного соединения 4 (180 мг) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли палладий/углерод (50 мг). Реакционную жидкость подвергали реакции каталитического гидрирования в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали с получением промежуточного соединения 5 (120 мг, выход: 54 %). МС m/z (ИЭР): 290,0[M+1].

Промежуточное соединение 6:



15 Промежуточное соединение 5 (120 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (119 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем добавляли ацетат борогидрида натрия (261 мг), и затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 6 (200 мг, выход: 26 %). МС m/z (ИЭР): 562,8[M+1].

Целевое соединение:

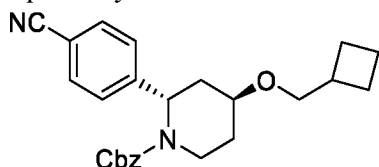


25 В однокорпусную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли метанол (2 мл), воду (2 мл), промежуточное соединение 6 (200 мг) и гидроксид натрия (150 мг). Реакционную смесь нагревали до 75 °С и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (1 М) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до 7. Затем смесь сразу концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колоночка: Gemini-C18 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиной кислоты); градиент: 20-40 %) с получением целевого соединения (30,6 мг, выход: 18 %;

содержащее 0,5 эквивалента муравьиной кислоты). МС m/z (ИЭР): 448,9[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (с, 0,5H), 8,18 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,69 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,88-4,61 (м, 1H), 4,44-4,07 (м, 2H), 3,95-3,81 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,63-3,47 (м, 1H), 3,46-3,33 (м, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,35-2,14 (м, 2H), 2,13-1,94 (м, 2H), 1,23-1,04 (м, 1H), 0,58 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 0,28 (д, J = 3,8 Гц, 2H).

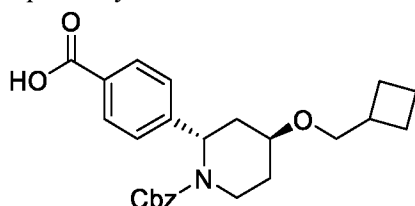
Пример 6

Промежуточное соединение 1:



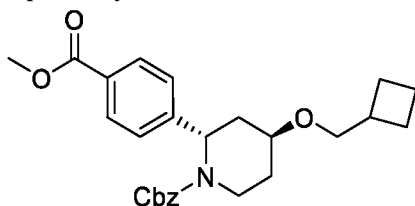
10 Промежуточное соединение 1 (700 мг) из Примера 5 добавляли к дихлорметану (7 мл) в атмосфере азота при -78 °С и добавляли циклобутанкарбоксальдегид (130 мг) и триметилсилилтрифторметансульфонат (35 мг). Смесь выдерживали при -78 °С и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Затем добавляли триэтилсилан (180 мг). Реакционную жидкость медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции
15 реакционную жидкость гасили добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл), добавляли воду (10 мл) для разбавления и экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Фазу экстракта промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью
20 колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 1 (240 мг, выход: 34 %). МС m/z (ИЭР): 426,8[M+23].

Промежуточное соединение 2:



25 В однокорную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли изопропанол (1 мл), воду (3 мл), промежуточное соединение 1 (240 мг) и гидроксид натрия (240 мг). Реакционную смесь нагревали до 100 °С и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (1 М) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до 5-6. Добавляли воду (5 мл) для разбавления с последующей экстракцией
30 этилацетатом (5 мл). Фазу экстракта промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали с получением промежуточного соединения 2 (200 мг, выход: 72 %). МС m/z (ИЭР): 446,1[M+23].

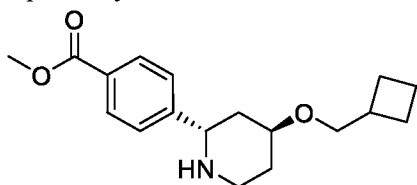
Промежуточное соединение 3:



35 К раствору промежуточного соединения 2 (200 мг) в ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат калия (130 мг) и иодметан (134 мг). Реакционную смесь нагревали до 50 °С и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали. Остаток очищали при помощи

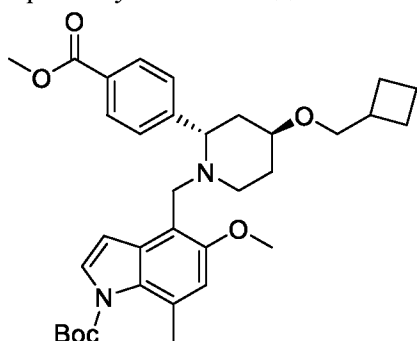
колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 3 (200 мг, выход: 87 %). МС m/z (ИЭР): 459,8[M+23].

Промежуточное соединение 4:



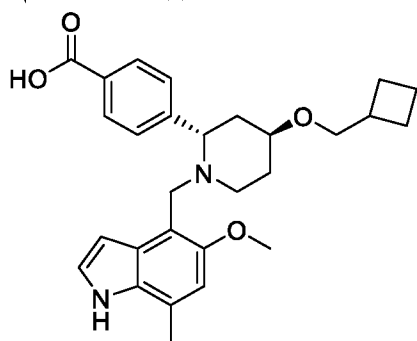
5 К раствору промежуточного соединения 3 (200 мг) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли палладий/углерод (50 мг). Реакционную жидкость подвергали реакции каталитического гидрирования в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 4 (110 мг, выход: 71 %). МС m/z (ИЭР): 303,9[M+1].

Промежуточное соединение 5:



15 Промежуточное соединение 4 (110 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (105 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем добавляли ацетат борогидрида натрия (229 мг) и затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 5 (250 мг, выход: 72 %). МС m/z (ИЭР): 576,8[M+1].

Целевое соединение:



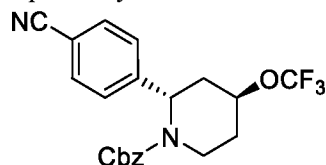
25 В однокорпусную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли метанол (2 мл), воду (2 мл), промежуточное соединение 5 (250 мг) и гидроксид натрия (175 мг). Реакционную смесь нагревали до 75 °С и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 3 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (1 М) с охлаждением на ледяной бане для доведения pH до 7. Смесь сразу концентрировали и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиная кислота); градиент: 35-60 %) с получением целевого соединения (4,4 мг, выход: 2 %). МС m/z (ИЭР): 462,9[M+1]. ¹H

ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,16 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,64 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,79-4,55 (м, 1H), 4,43-4,23 (м, 1H), 4,23-4,05 (м, 1H), 3,88-3,65 (м, 4H), 3,59-3,41 (м, 3H), 3,40-3,32 (м, 1H), 2,73-2,58 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,28-1,78 (м, 10H).

5

Пример 7

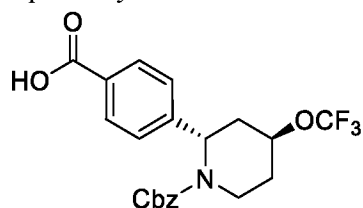
Промежуточное соединение 1:



Трифторметансульфонат серебра (1600 мг), фторид калия (483 мг) и 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazобисцикло[2.2.2]октанбис-(тетрафторборат) (1100 мг) взвешивали в перчаточном ящике и помещали в одnogорлую колбу объемом 50 мл, а затем добавляли раствор промежуточного соединения 5 (700 мг) из Примера 1 в этилацетате (10 мл), 2-фторпиридин (609 мг) и трифторметилтриметилсилан (889 мг) путем инъекции в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 1 (300 мг, выход: 32 %). МС m/z (ИЭР): 426,8[M+23].

15

Промежуточное соединение 2:



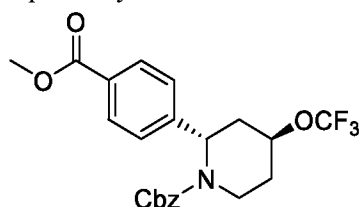
20

В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли изопропанол (2 мл), воду (3 мл), промежуточное соединение 1 (400 мг) и гидроксид натрия (400 мг). Реакционную смесь нагревали до 100 °С и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (1 М) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до 5-6. Добавляли воду (5 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (5 мл). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали с получением промежуточного соединения 2 (260 мг, выход: 56 %). МС m/z (ИЭР): 445,7[M+23].

25

30

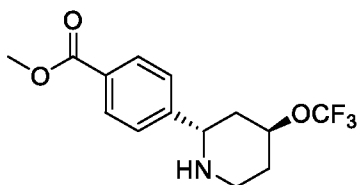
Промежуточное соединение 3:



К раствору промежуточного соединения 2 (260 мг) в ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат калия (170 мг) и иодметан (175 мг). Реакционную жидкость нагревали до 50 °С и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 3 (200 мг, выход: 67 %). МС m/z (ИЭР): 459,8[M+23].

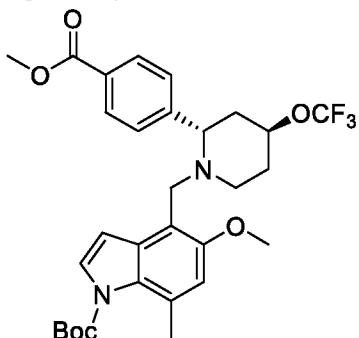
35

Промежуточное соединение 4:



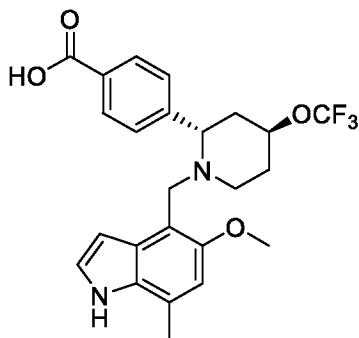
5 К раствору промежуточного соединения 3 (200 мг) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли палладий/углерод (50 мг). Реакционную жидкость подвергали реакции каталитического гидрирования в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 4 (130 мг, выход: 84 %). МС m/z (ИЭР): 303,9[M+1].

Промежуточное соединение 5:



10 Промежуточное соединение 4 (130 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (125 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 8 ч добавляли ацетат борогидрида натрия (273 мг) и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 5 (280 мг, выход: 56 %). МС m/z (ИЭР): 576,7[M+1].

Целевое соединение:

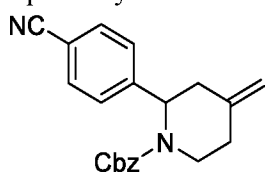


20 В однокорпусную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли метанол (2 мл), воду (2 мл), промежуточный продукт 5 (280 мг) и гидроксид натрия (194 мг). Реакционную смесь нагревали до 75 °С и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (1 М) с охлаждением на ледяной бане для доведения pH до 7. Затем смесь сразу очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонок: Gemini-C18 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиная кислота); градиент: 25-50 %) с получением целевого соединения (38,5 мг, выход: 16 %, содержащее 0,2 эквивалента муравьиной кислоты). МС m/z (ИЭР): 462,8[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (с, 0,2H), 8,14 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,34 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 4,87-4,78 (м, 1H), 4,64-4,45 (м, 1H), 4,20 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 4,00

(д, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,38-3,31 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,43-2,05 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -59,65.

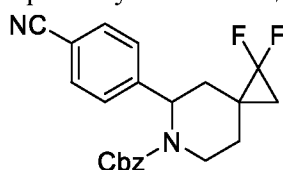
Пример 8

5 Промежуточное соединение 1:



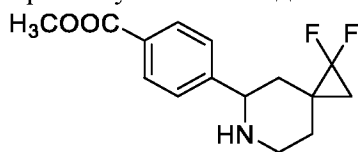
К раствору бромида метилтрифенилфосфора (5,35 г) в тетрагидрофуране (100 мл) медленно по каплям добавляли *n*-бутиллитий (6,25 мл) при -70 °С. Реакционную смесь перемешивали при -70 °С в течение 0,5 часа. Затем медленно по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 2 (3,34 г) из Примера 1 в тетрагидрофуране (30 мл). Реакционной смеси давали естественным образом нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции ее гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл). Добавляли воду (100 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (100 мл \times 2). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением промежуточного соединения 1 (850 мг, выход: 24 %). МС m/z (ИЭР): 333,1[M+1].

20 Промежуточное соединение 2:



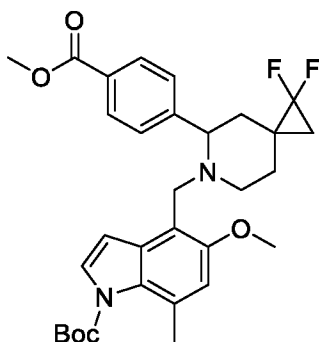
К раствору промежуточного соединения 1 (800 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли иодид натрия (75 мг) и трифторметилтриметилсилан (1160 мг). Реакционную смесь нагревали до 70 °С и оставляли взаимодействовать в закрытых условиях при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 2 (800 мг, 82 %). МС m/z (ИЭР): 382,9[M+1].

Промежуточное соединение 3:



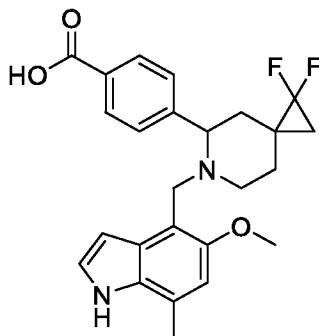
30 В однокорпусную колбу объемом 100 мл последовательно добавляли метанол (10 мл), смешанный раствор серной кислоты и воды (1:1, 10 мл) и промежуточное соединение 2 (480 мг). Полученную реакционную смесь нагревали до 80 °С и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение двух дней. После завершения реакции реакционную жидкость естественным образом охлаждали до комнатной температуры, заливали ледяной водой и дважды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промывали один раз насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 3 (300 мг, выход: 85 %). МС m/z (ИЭР): 282,0[M+1].

40 Промежуточное соединение 4:



Промежуточное соединение 3 (100 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (100 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтано (3 мл) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 8 ч добавляли триацетоксиборогидрид натрия (220 мг). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу очищали с помощью колоночной хроматографии (метанол:дихлорметан = 1:20) с получением промежуточного соединения 4 (110 мг, 54 %). МС m/z (ИЭР): 554,9[M+1].

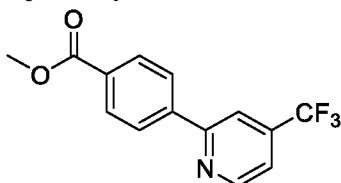
Целевое соединение:



В однокорную колбу объемом 25 мл последовательно добавляли метанол (3 мл), воду (3 мл), промежуточное соединение 4 (110 мг) и гидроксид натрия (40 мг). Реакционную смесь нагревали до 75 °С и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиной кислоты); градиент: 10-40 %). Полученный раствор концентрировали. Оставшееся небольшое количество водного раствора лиофилизировали с получением целевого соединения (50,6 мг, выход: 75 %, содержащее 0,5 эквивалента муравьиной кислоты). МС m/z (ИЭР): 440,9[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,37 (с, 0,5H), 8,16 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,68 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,34 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,41-4,25 (м, 2H), 4,06 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,20-3,07 (м, 1H), 2,60-2,45 (м, 4H), 2,35-2,18 (м, 1H), 1,90-1,66 (м, 2H), 1,42-1,28 (м, 2H).

Пример 9

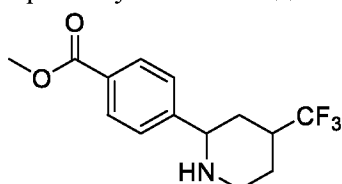
Промежуточное соединение 1:



В однокорную колбу объемом 100 мл последовательно добавляли 1,4-диоксан (8 мл), воду (2 мл), метил-4-(дигидроксисборанил)-бензоат (500 мг), 2-бром-4-(трифторметил)-пиридин (693 мг), карбонат калия (413 мг) и тетраakis-(трифенилфосфин)-палладий(0)

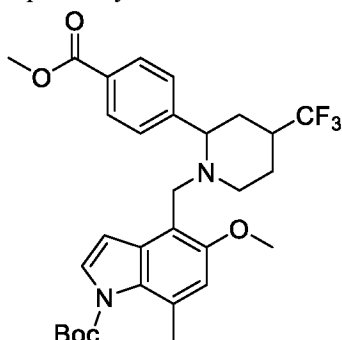
(693 мг). Реакционную смесь нагревали до 90 °С в атмосфере азота и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость естественным образом охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду (50 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением промежуточного соединения 1 (600 мг, выход: 76 %). МС m/z (ИЭР): 282,0[M+1].

Промежуточное соединение 2:



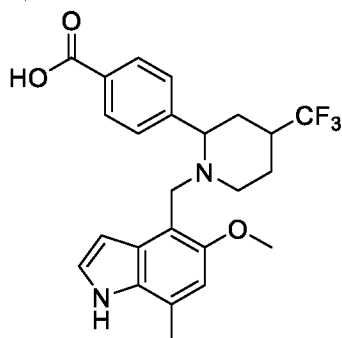
В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли метанол (6 мл), промежуточное соединение 1 (180 мг), диоксид платины (14 мг) и каталитическое количество соляной кислоты. Реакционную смесь подвергали реакции каталитического гидрирования в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 10:1) с получением промежуточного соединения 2 (30 мг, выход: 16 %). МС m/z (ИЭР): 288,1[M+1].

Промежуточное соединение 3:



В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли 1,2-дихлорэтан (4 мл), промежуточное соединение 2 (30 мг), промежуточное соединение 2 (44 мг) из Примера 2 и триацетоксиборогидрид натрия (66 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции в реакционную жидкость добавляли метанол, пока раствор не станет прозрачным. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением промежуточного соединения 3 (30 мг, выход: 53 %). МС m/z (ИЭР): 560,7[M+1].

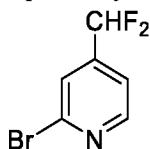
Целевое соединение:



В однокорную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли метанол (4 мл), воду (1 мл), промежуточное соединение 3 (65 мг) и гидроксид натрия (92 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После завершения реакции в реакционную жидкость добавляли воду (3 мл) для разбавления и доводили pH до примерно 7-8 с помощью разбавленного раствора соляной кислоты (1 М). Затем смесь сразу концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18 150 × 21,2 мм, 5 м; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиной кислоты); градиент: 15-40 %; УФ: 214 нм) с получением целевого соединения (13,7 мг, выход: 25 %, содержащее 0,9 эквивалента муравьиной кислоты). МС m/z (ИЭР): 447,0[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,89 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 8,13 (с, 0,9H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,26 (т, J = 2,6 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,42 (т, J = 2,6 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,53 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,21 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 2,84 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 2,70-2,65 (м, 0,5H), 2,54 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,35- 2,30 (м, 0,5H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,86-1,70 (м, 2H), 1,59-1,48 (м, 1H), 1,38-1,29 (м, 1H).

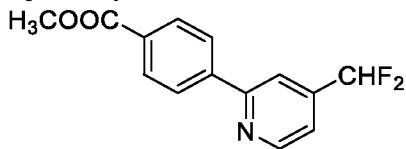
Пример 10

Промежуточное соединение 1:



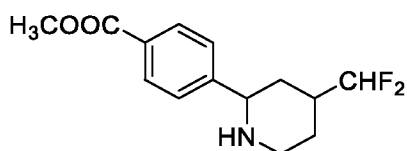
Трифторид диэтиламиносеры (3,48 г) медленно добавляли к раствору 2-бромпиридин-4-карбальдегида (1 г) в дихлорметане (10 мл) при -78 °С. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную жидкость гасили насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Фазу экстракта промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 1 (1 г, выход: 86 %). МС m/z(ИЭР): 207,9[M+1].

Промежуточное соединение 2:



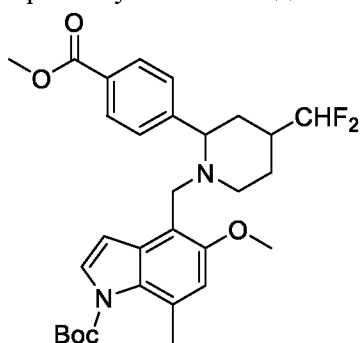
В трехгорную колбу объемом 10 мл последовательно добавляли 1,4-диоксан (10 мл), воду (1 мл), промежуточное соединение 1 (1 г), метил-4-(дигидроксиборанил)-бензоат (0,95 г), карбонат натрия (1,02 г) и тетраakis-(трифенилфосфин)-палладий(0) (0,166 мг). Реакционную смесь нагревали до 95 °С в атмосфере азота и перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную смесь естественным образом охлаждали до комнатной температуры, гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (2 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические вещества сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 2 (0,4 г, выход: 29,17 %). МС m/z(ИЭР): 264,2[M+1].

Промежуточное соединение 3:



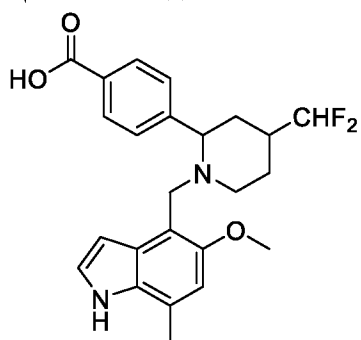
В одnogорлую колбу объемом 10 мл последовательно добавляли метанол (4 мл), концентрированную соляную кислоту (0,2 мл), промежуточное соединение 2 (340 мг) и оксид платины (292,9 мг). Реакционную смесь подвергали реакции каталитического гидрирования в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: C18 сферический, 100A, 20G, 20-35 мкм; ацетонитрил-вода = 10-70 %; УФ: 214 нм) с получением промежуточного соединения 3 (120 мг, выход: 33,51 %). МС m/z(ИЭР): 270,1[M+1].

Промежуточное соединение 4:



В одnogорлую колбу объемом 10 мл последовательно добавляли 1,2-дихлорэтан (2 мл), промежуточное соединение 3 (140 мг) и промежуточное соединение 2 (196 мг) из Примера 2. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 8 ч добавляли триацетоксиборгидрид натрия (330 мг), и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции добавляли дихлорметан (10 мл) для разбавления, после чего промывали водой (10 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 4 (200 мг, выход: 64,4 %). МС m/z(ИЭР): 542,8[M+1].

Целевое соединение:

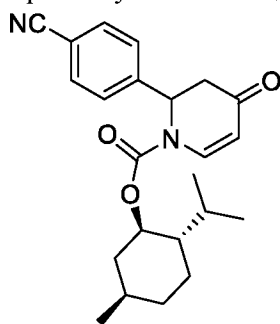


В трехгорлую колбу объемом 10 мл последовательно добавляли метанол (2 мл), тетрагидрофуран (2 мл), воду (2 мл), промежуточное соединение 4 (180 мг) и гидроксид натрия (132 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиная

кислота); градиент: 20-25 %) с получением целевого соединения (19,5 мг, выход: 13,09 %, содержащее 0,4 эквивалента муравьиной кислоты). МС m/z(ИЭР): 429,2[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (с, 0,4H), 8,18 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,68 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,78-6,72 (м, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,81 (тд, J = 16,4 Гц, 3,6 Гц, 1H), 4,55-4,45 (м, 1H), 4,37-4,27 (м, 1H), 4,10-4,03 (м, 1H), 3,78-3,72 (м, 3H), 3,61-3,52 (м, 1H), 3,29-3,24 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,45-2,32 (м, 1H), 2,21-2,13 (м, 1H), 2,10-1,92 (м, 2H), 1,88-1,74 (м, 1H).

Пример 11

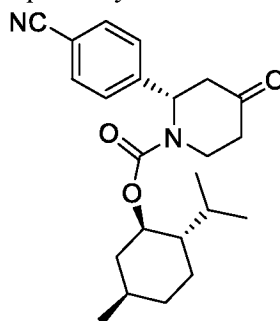
Промежуточное соединение 1:



Комплекс бромида изопропилмагния - хлорида магния (85 мл) добавляли к раствору 4-бромоксирила (18,2 г) в тетрагидрофуране (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов с получением раствора бромида 4-цианофенилмагния (реагент 1).

(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилхлорформиат (20,4 г) добавляли по каплям к раствору 4-метоксипиридина (10 г) в тетрагидрофуране (200 мл) при -78 °С в атмосфере азота. После этого реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 15 минут, затем к ней добавляли свежеприготовленный раствор бромида 4-цианофенилмагния (реагент 1). Затем реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную жидкость гасили разбавленной соляной кислотой (1 М, 150 мл), давали естественным образом нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли воду (150 мл) для разбавления и экстрагировали три раза этилацетатом (200 мл). Объединенные органические фазы дважды промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 1 (16,4 г, выход: 50 %).

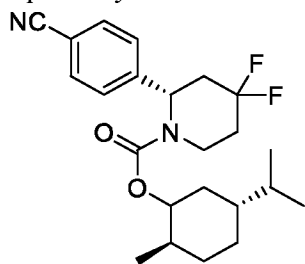
Промежуточное соединение 2:



К раствору промежуточного соединения 1 (16,4 г) в уксусной кислоте (200 мл) добавляли порошок цинка (28 г). Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при этой температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением

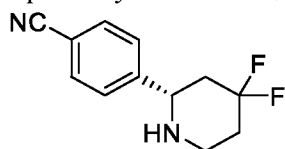
промежуточного соединения 2 (3 г, выход: 30 %).

Промежуточное соединение 3:



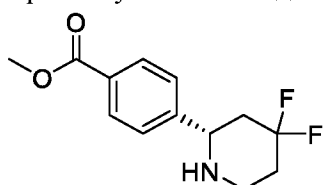
5 В однокорную колбу объемом 50 мл добавляли дихлорметан (4 мл) и промежуточное
соединение 2 (210 мг), затем трифторид диэтиламиносеры (177 мг) с охлаждением на
ледяной бане. Реакционную смесь нагревали до 40 °С в атмосфере азота и перемешивали
при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость
10 выливали в ледяную воду (10 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (50 мл).
Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (5 мл).
Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной
хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением промежуточного
соединения 3 (144 мг, выход: 54 %).

Промежуточное соединение 4:



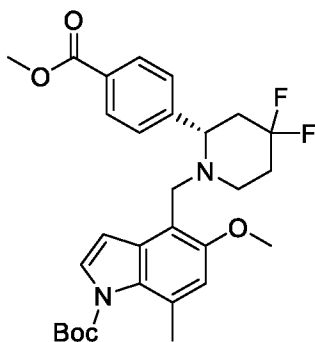
15 В однокорную колбу объемом 50 мл добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл) и
промежуточное соединение 3 (144 мг). Реакционную смесь нагревали до 80 °С и
перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции
реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении с получением
20 промежуточного соединения 4 (80 мг, выход: 60 %).

Промежуточное соединение 5:



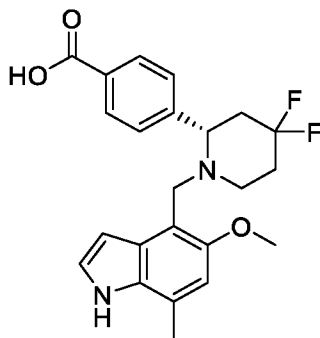
25 В однокорной колбе объемом 50 мл промежуточное соединение 4 (80 мг) добавляли
к 80 % системе серная кислота/метанол (1:1, 4 мл). Реакционную смесь нагревали до
90 °С и перемешивали при этой температуре в течение 6 ч. После завершения реакции
добавляли воду (10 мл) для разбавления и доводили рН до 7-8 раствором гидроксида
натрия (2 М) при комнатной температуре с последующей экстракцией этилацетатом (50
мл × 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и
фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Указанный остаток
30 очищали с помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1)
с получением промежуточного соединения 5 (64 мг, выход: 69 %).

Промежуточное соединение 6:



В однокорную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли 1,2-дихлорэтан (2 мл), промежуточное соединение 5 (22 мг), промежуточное соединение 2 (34 мг) из Примера 2 и триацетоксиборогидрид натрия (50 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. После завершения реакции в реакционную жидкость добавляли метанол, пока раствор не станет прозрачным. После этого смесь сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 6 (20 мг, выход: 42 %).

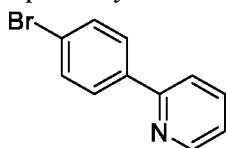
Целевое соединение:



В однокорную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли метанол (1,5 мл), воду (0,5 мл), промежуточное соединение 6 (20 мг) и гидроксид натрия (30 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После завершения реакции реакционную жидкость выливали в воду (5 мл) и доводили pH до 7-8 с помощью разбавленной соляной кислоты (1 М). Смесь сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: AZZOTA C18 100A, 10 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,05 % водный аммиак); градиент: 15-28 %). Полученный продукт затем очищали с помощью тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метанол = 10:1) с получением целевого соединения (6 мг, выход: 20 %). МС m/z (ИЭР): 414,45[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,71 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,25 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,41 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 3,92-3,83 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,53-3,46 (м, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,68-2,58 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,30-2,20 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 2H).

Пример 12

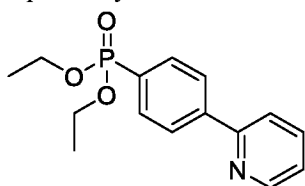
Промежуточное соединение 1:



К раствору 1,4-диоксана (90 мл) и воды (15 мл) последовательно добавляли при комнатной температуре тетраakis-(трифенилфосфин)-палладий(0) (1,43 г), 4-бромбензойную кислоту (5 г), 2-бромпиридин (4,72 г) и карбонат натрия (6,87г).

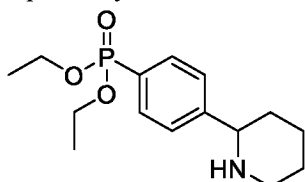
Реакционную смесь нагревали до 90 °С в атмосфере азота и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением промежуточного соединения 1 (5,3 г, выход: 90 %). МС m/z (ИЭР): 233,9[M+1].

Промежуточное соединение 2:



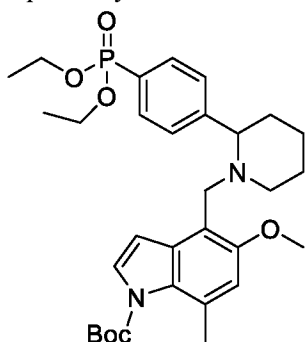
К раствору 2-(4-бромфенил)-пиридина (2 г), диэтилфосфита (4,7 г) и раствора ДИЭА (2,2 г) в толуоле (20 мл) добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладий(II) (700 мг). Реакционную смесь нагревали до 110 °С в атмосфере азота и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 1:1) с получением промежуточного соединения 2 (1,4 г, выход: 60 %). МС m/z (ИЭР): 291,9[M+1].

Промежуточное соединение 3:

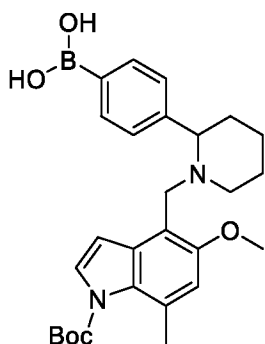


Оксид платины (280 мг, 20 % масс./масс.) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (1,4 г) в EtOH (20 мл) и соляной кислоте (4 мл). Реакционную жидкость подвергали реакции каталитического гидрирования при 0,4 МПа в течение 48 ч. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 3 (1,28 г, выход: 90 %). МС m/z (ИЭР): 297,9[M+1].

Промежуточное соединение 4:

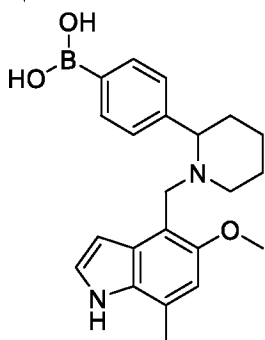


К раствору промежуточного соединения 2 (300 мг) из Примера 2 и промежуточного соединения 3 (367 мг) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли тетраэтилтитанат (226 мг). Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры. После добавления триацетоксиборгидрида натрия (655 мг) смесь нагревали до 70 °С и затем перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 50:1) с получением промежуточного соединения 4 (700 мг, чистота: 80 %, выход: 80 %). МС m/z (ИЭР): 571,1[M+1].



Хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]-палладий(II) (X-Phos-Pd-G2) (19 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 1 (252 мг), диборан-1,1,2,2-тетраола (131 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (X-Phos) (23 мг) и ацетата калия (144 мг) в этаноле (15 мл). Реакционную жидкость нагревали до 90 °С в атмосфере азота и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 5:1) с получением промежуточное соединение 2 (200 мг, выход: 85 %). МС m/z (ИЭР): 478,9[M+1].

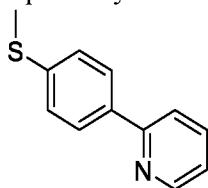
Целевое соединение:



Триметилбромосилан (3 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (200 мг) в дихлорметане (9 мл) при 0 °С. Полученную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток отделяли и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиной кислоты); градиент: 10-35 %) с получением целевого соединения (42 мг, выход: 33 %, содержащее 0,8 эквивалента муравьиной кислоты). МС m/z (ИЭР): 378,9[M+1]. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,47 (с, 0,8H), 7,83 (с, 2H), 7,55 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,44-4,30 (м, 2H), 4,10 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,55-3,46 (м, 1H), 3,29-3,16 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,15-2,00 (м, 2H), 2,00-1,70 (м, 4H).

Пример 14

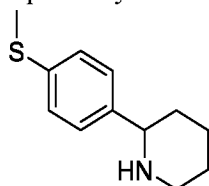
Промежуточное соединение 1:



К смешанному растворителю толуолу (140 мл), воде (140 мл) и этанолу (40 мл) последовательно добавляли пинаколовый эфир 4-тиометил-фенилбороновой кислоты

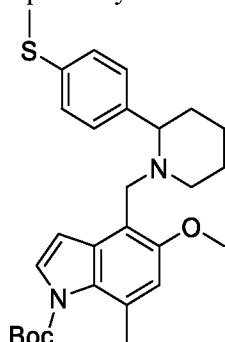
(13,8 г), 2-бромпиридин (10 г), тетраakis-(трифенилфосфин)-палладий(0) (2,19 г) и карбонат натрия (50,32 г). Реакционную систему нагревали до 95 °С в атмосфере азота и перемешивали при этой температуре в течение 8 ч. После завершения реакции реакционную систему естественным образом охлаждали до комнатной температуры, гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (50 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (250 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 1 (300 мг, выход: 74,52 %). МС m/z(ИЭР): 202,2[M+1].

Промежуточное соединение 2:



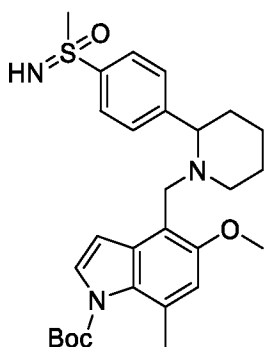
В трехгорлую колбу объемом 250 мл последовательно добавляли толуол (100 мл), промежуточное соединение 1 (1 г), дифенилсилан (4,61 г), дифениламин (3,3844 г) и трис-(пентафторфенил)-бор (0,26 г). Реакционную систему нагревали до 110 °С в атмосфере азота и перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную систему естественным образом охлаждали до комнатной температуры, гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (50 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические вещества сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 2 (0,9 г, выход: 80 %). МС m/z(ИЭР): 208,2[M+1].

Промежуточное соединение 3:



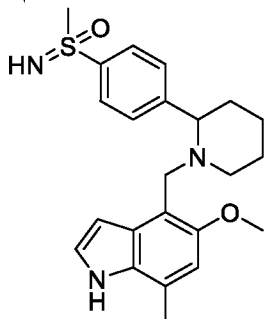
В трехгорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли 1,2-дихлорэтан (10 мл), промежуточное соединение 2 (500 мг) и промежуточное соединение 2 (909 мг) из Примера 2. После реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,53 г), и затем оставляли смесь взаимодействовать при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли дихлорметан (10 мл) для разбавления, промывали один раз водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 3 (300 мг, выход: 25,6 %). МС m/z(ИЭР): 481,4[M+1].

Промежуточное соединение 4:



Промежуточное соединение 3 (100 мг) добавляли к раствору карбамата аммония (24,36 мг) и диацетата фенилиода (140,69 мг) в метаноле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную жидкость сразу отделяли и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: C18 сферический, 100А, 20 г, 20-35 мкм; ацетонитрил-вода = 10-70 %; УФ: 214 нм) с получением промежуточного соединения 4 (30 мг, выход: 17,6 %). МС m/z(ИЭР): 512,3[M+1].

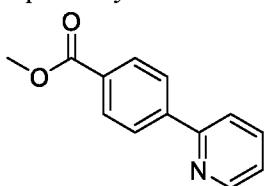
Целевое соединение:



В однокорную колбу объемом 10 мл последовательно добавляли дихлорметан (6 мл), промежуточное соединение 4 (30 мг) и триметилбромсилан (0,6 мл). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток отделяли и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиной кислоты); градиент: 10-20 %) с получением целевого соединения (11,6 мг, выход: 44,67 %, содержащее 0,6 эквивалента муравьиной кислоты). МС m/z (ИЭР): 412,3[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,83 (с, 1H), 8,21 (с, 0,6H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,74 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,25 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,49 (тд, J = 9,6 Гц, 2,4 Гц, 1H), 4,20 (с, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,57-3,52 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,77 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,75-1,64 (м, 2H), 1,57-1,43 (м, 2H), 1,41-1,28 (м, 2H).

Пример 15

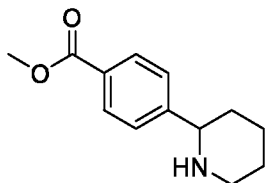
Промежуточное соединение 1:



В однокорную колбу объемом 250 мл последовательно добавляли смешанный растворитель диоксан и воду (8:1, 50 мл), пинаколовый эфир 4-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты (5,0 г), 2-бромпиридин (3,3 г), карбонат натрия (3 г) и тетраakis-(трифенилфосфин)-палладий(0) (662 мг). Реакционную систему нагревали до 80 °С в атмосфере азота и перемешивали при этой температуре в течение 16

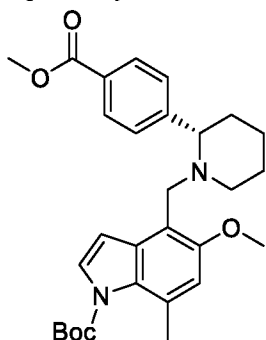
ч. После завершения реакции реакцию жидкость концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. К остатку добавляли 100 мл воды для разбавления и трижды экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 1 (1,1 г, выход: 27 %). МС m/z (ИЭР): 214,1[M+1].

Промежуточное соединение 2:



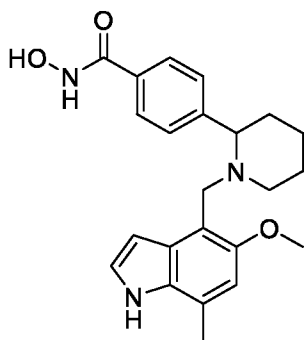
В реактор объемом 50 мл последовательно добавляли метанол (30 мл), промежуточное соединение 1 (1,9 г), диоксид платины (202 мг) и соляную кислоту (0,5 мл). Полученную смесь подвергали реакции каталитического гидрирования при 0,4 МПа (водород) при комнатной температуре в течение 20 ч. После завершения реакции реакцию жидкость фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 2 (1,55 г, выход: 79 %). МС m/z (ИЭР): 219,9[M+1].

Промежуточное соединение 3:



В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли тетрагидрофуран (10 мл), промежуточное соединение 2 (150 мг) из Примера 2, промежуточное соединение 2 (150 мг) и тетраэтилтитанат (120 мг). Реакционную систему нагревали до 100 °С в атмосфере азота и перемешивали при этой температуре в течение 8 ч. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (330 мг) и затем полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию жидкость выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением промежуточного соединения 3 (135 мг, выход: 40 %).

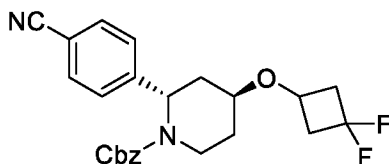
Целевое соединение:



В однокорную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли *N,N*-диметилформамид (6 мл), промежуточное соединение 3 (100 мг), гидроксид гидроксилamina (55 мг), гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (НАТУ) (110 мг) и триэтиламин (80 мг). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После завершения реакции реакционную жидкость выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промывали один раз насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток отделяли и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиная кислота); градиент: 10-30 %) с получением целевого соединения (11,7 мг, выход: 11 %). МС m/z (ИЭР): 394,1[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (с, 1H), 7,94 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,71 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,45-4,25 (м, 2H), 4,12-4,00 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,55-3,42 (м, 1H), 3,22-3,12 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,10-1,75 (м, 6H).

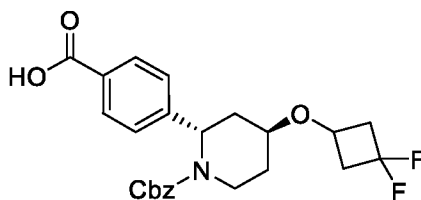
Пример 16

Промежуточное соединение 1:



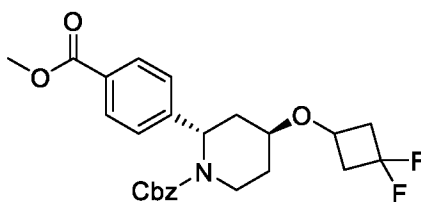
3,3-дифторциклобутан-1-он (203 мг) и триметилсилилтрифторметансульфонат (42 мг) добавляли к промежуточному соединению 1 (860 мг) из Примера 6 в дихлорметане (5 мл) при -78 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение одного часа. Затем добавляли триэтилсилан (222 мг). Полученную реакционную смесь оставляли естественным образом нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость гасили путем медленного добавления водного раствора бикарбоната натрия (10 мл), добавляли воду (10 мл) для разбавления и экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Фазу экстракта промывали один раз насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 1 (80 мг, выход: 8,36 %). МС m/z (ИЭР): 448,8[M+23].

Промежуточное соединение 2:



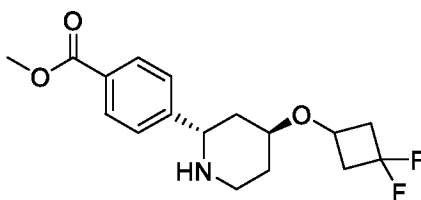
Промежуточное соединение 1 (100 мг) и гидроксид натрия (94 мг) последовательно добавляли к смешанному раствору изопропанола и воды (1 мл/3 мл). Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (1 М, 2,50 мл) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до 5-6. Добавляли воду (5 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (5 мл). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 2 (70 мг, выход: 60 %). МС m/z (ИЭР): 445,9[M+1].

Промежуточное соединение 3:



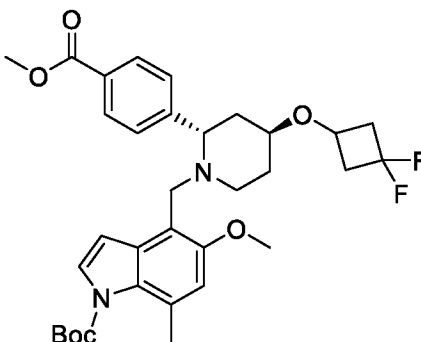
Карбонат калия (43 мг) и иодметан (45 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (70 мг) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 50 °С и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 3 (60 мг, выход: 73 %). МС m/z (ИЭР): 481,7[M+23].

Промежуточное соединение 4:



К раствору промежуточного соединения 3 (60 мг) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли палладий/углерод (10 мг). Реакционную смесь подвергали реакции каталитического гидрирования в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали с получением промежуточного соединения 4 (35 мг, выход: 74 %). МС m/z (ИЭР): 325,9[M+1].

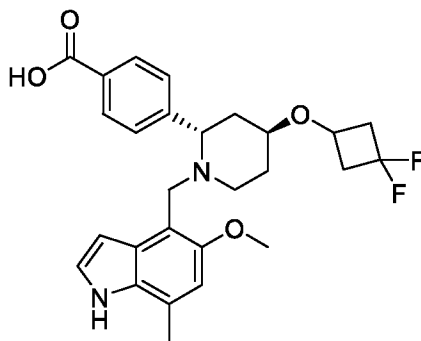
Промежуточное соединение 5:



Промежуточное соединение 4 (35 мг) добавляли к раствору промежуточного

соединения 2 (32 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтано (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (70 мг), и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 5 (80 мг, выход: 37,5 %). МС m/z (ИЭР): 598,8[M+1].

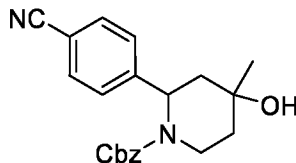
Целевое соединение:



Промежуточное соединение 5 (80 мг, 0,134 ммоль) и гидроксид натрия (54 мг, 1,35 ммоль) последовательно добавляли к смешанному раствору метанола и воды (1 мл/1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 75 °С и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (1 М, 1,35 мл) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до примерно 7. Затем растворитель сразу лиофилизировали. Полученный остаток отделяли и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонокка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиной кислоты); градиент: 30-50 %) с получением целевого соединения (4,7 мг, выход: 7,23 %, содержащее 0,2 эквивалента муравьиной кислоты). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (с, 0,2H), 8,15 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,63 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,49-7,25 (м, 5H), 6,75 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,84-4,71 (м, 1H), 4,64 (кв, J = 11,8 Гц, 2H), 4,42-4,12 (м, 2H), 4,02-3,86 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,64-3,48 (м, 1H), 3,48-3,31 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,38-1,97 (м, 4H). МС m/z (ИЭР): 484,8[M+1].

Пример 17

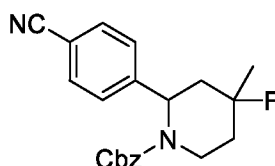
Промежуточное соединение 1:



Раствор бромида метилмагния (1 М, 6 мл) в тетрагидрофуране медленно добавляли по каплям (при этом температура реакционной жидкости не превышала -40 °С во время добавления по каплям) к раствору промежуточного соединения 2 (2 г) из Примера 1 в тетрагидрофуране (50 мл) при -40 °С в атмосфере азота. После добавления по каплям смесь перемешивали и оставляли естественным образом нагреться до комнатной температуры, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную жидкость гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (20 мл), а затем добавляли этилацетат (100 мл) и воду (100 мл) для разбавления. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали.

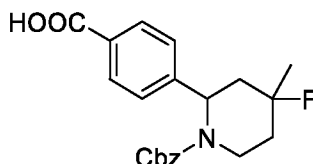
Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 1 (1,7 г, выход: 40 %). МС m/z (ИЭР): 351,0[M+1].

Промежуточное соединение 2:



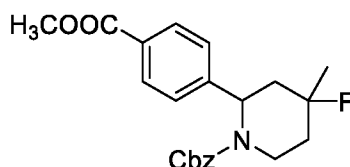
5 К раствору промежуточного соединения 1 (900 мг) в дихлорметане (20 мл) по каплям добавляли трифторид диэтиламиносеры (413 мг) с охлаждением на ледяной бане. Реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл), затем добавляли воду (100 мл) для разбавления и
10 экстрагировали этилацетатом (100 мл). Фазу экстракта промывали один раз водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 2 (280 мг, выход: 27 %). МС m/z (ИЭР): 352,9[M+1].

15 Промежуточное соединение 3:



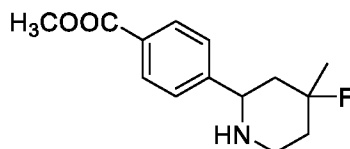
Промежуточное соединение 2 (250 мг) и водный раствор гидроксида натрия (4 М, 3 мл) последовательно добавляли к изопропанолу (3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при этой температуре в течение
20 30 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости медленно добавляли разбавленную соляную кислоту (1 М, 13 мл) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до 5-6. Добавляли воду (20 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (20 мл). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат
25 концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 3 (200 мг, выход: 64 %). МС m/z (ИЭР): 371,9[M+1].

Промежуточное соединение 4:



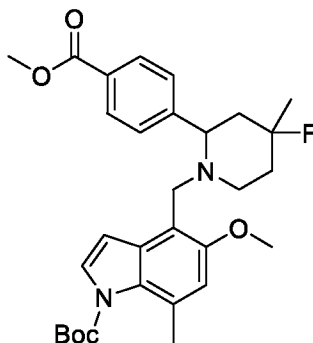
30 Карбонат калия (138 мг) и иодметан (140 мг) последовательно добавляли к раствору промежуточного соединения 3 (200 мг) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную жидкость нагревали до 50 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию жидкость сразу концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 4 (200 мг, выход: 86 %). МС m/z (ИЭР): 385,9[M+1].

35 Промежуточное соединение 5:



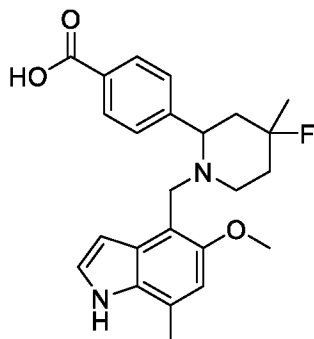
К раствору промежуточного соединения 4 (200 мг) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли палладий/углерод (50 мг). Реакционную смесь оставляли взаимодействовать в 1 атмосфере газообразного водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию жидкость фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 5 (95 мг, выход: 27 %). МС m/z (ИЭР): 251,9[M+1].

Промежуточное соединение 6:



Промежуточное соединение 5 (50 мг), 2,8,9-триокса-5-аза-1-силабицикло[3.3.3]ундекан (150 мг) и уксусную кислоту (30 мг) последовательно добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (60 мг) из Примера 2 в тетрагидрофуране (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали при этой температуре в течение 24 ч. После завершения реакции реакцию жидкость сразу концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 6 (40 мг, выход: 26 %). МС m/z (ИЭР): 525,2[M+1].

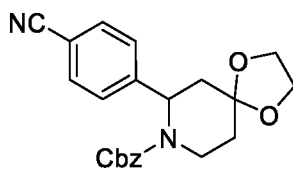
Целевое соединение:



Промежуточное соединение 6 (40 мг) и гидроксид натрия (40 мг) последовательно добавляли к смешанному раствору метанол/вода (2 мл/2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 75 °С и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (1 М, 1 мл) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до примерно 8. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонок: AQ-C18; 30 × 250 мм, 10 мкм; температура колонки: 25 °С; расход: 45 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление колонки: 19 бар; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,05 % NH₃); градиент: 10-40 %) с получением целевого соединения (14,0 мг, выход: 17 %). МС m/z (ИЭР): 410,9[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,16-8,08 (м, 2H), 7,63 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,32-7,25 (м, 1H), 6,77-6,70 (м, 1H), 6,37-6,29 (м, 1H), 4,70-4,51 (м, 1H), 4,35-3,70 (м, 6H), 3,42-3,35 (м, 1H), 2,52-2,46 (м, 3H), 2,30-1,90 (м, 4H), 1,67-1,35 (м, 3H).

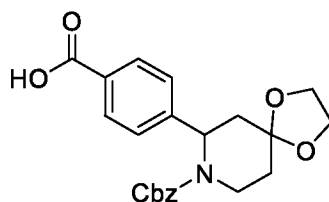
Пример 18

Промежуточное соединение 1:



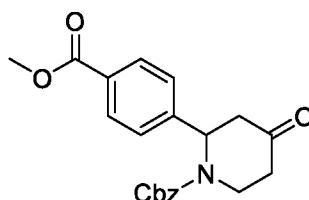
К раствору промежуточного соединения 2 (2 г) из Примера 1 в толуоле (40 мл) добавляли этиленгликоль (558 мг) и *para*-толуолсульфоновую кислоту (114 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 110 °С и перемешивали в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 1 (1,6 г, выход: 70 %). МС m/z (ИЭР): 379,2[M+1].

Промежуточное соединение 2:



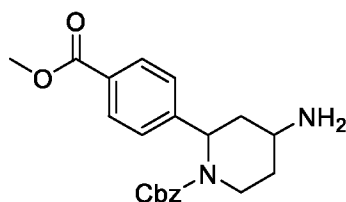
Гидроксид натрия (1,7 г) добавляли к смешанному раствору промежуточного соединения 1 (1,6 г) в метаноле и воде (20 мл/20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционной системе давали естественным образом остыть до комнатной температуры и доводили рН до примерно 2 с помощью разбавленной соляной кислоты (2 М). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток отделяли и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонок: -Gemini-C18 150 × 21,2 мм, 5 мкм, температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиная кислота); градиент: 10-70 %) с получением промежуточного соединения 2 (150 мг, выход: 47,6 %). МС m/z (ИЭР): 398,2[M+1].

Промежуточное соединение 3:



Тионилхлорид (1,34 г) медленно по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (800 мг) в метаноле (10 мл) с охлаждением на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость добавляли воду (10 мл) для разбавления, затем перемешивали в течение 2 ч, чтобы остановить реакцию, и затем сразу концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 3 (680 мг, выход: 77,8 %). МС m/z (ИЭР): 368,2[M+1].

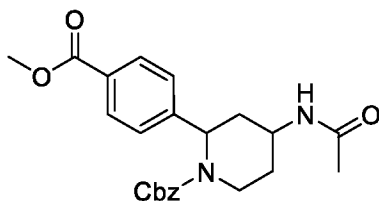
Промежуточное соединение 4:



К раствору промежуточного соединения 3 (600 мг) в 1,2-дихлорэтаноле (2 мл) добавляли раствор аммиака в метаноле (1 М, 5,8 мл) с охлаждением на ледяной бане.

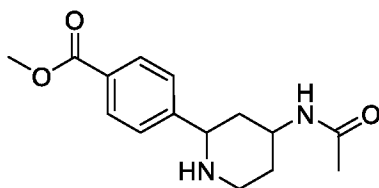
Затем реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, добавляли ацетат борогидрида натрия (1 г), и затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. К полученной смеси добавляли дихлорметан (10 мл) и воду (10 мл) для разбавления. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 4 (150 мг, выход: 24,98 %). МС m/z (ИЭР): 369,1[M+1].

Промежуточное соединение 5:



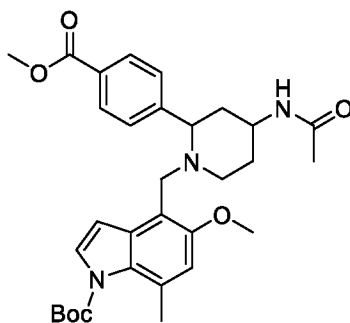
К раствору промежуточного соединения 4 (140 мг) в этилацетате (5 мл) добавляли уксусный ангидрид (38,79 мг) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли карбонат калия (105 мг). Затем смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 5 (110 мг, выход: 67 %). МС m/z (ИЭР): 411,3[M+1].

Промежуточное соединение 6:



К раствору промежуточного соединения 5 (70 мг) в метаноле (5 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксид палладия/углерод (10 мг). Реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 6 (50 мг, выход: 89,41 %). МС m/z (ИЭР): 277,0[M+1].

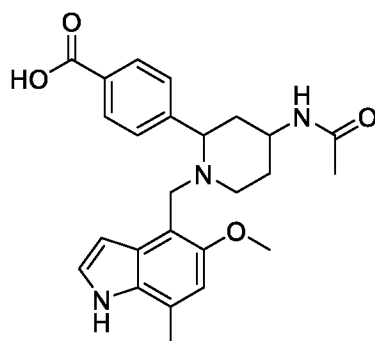
Промежуточное соединение 7:



Промежуточное соединение 6 (40 мг) и Промежуточное соединение 2 из Примера 2 (52,8 мг) добавляли к раствору 1,2-дихлорэтана (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем добавляли ацетат борогидрида натрия (89 мг). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции в реакционную жидкость добавляли дихлорметан (10 мл) для разбавления и промывали водой (10 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

(петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 7 (30 мг, выход: 37 %). МС m/z (ИЭР): 550,1[M+1].

Целевое соединение:



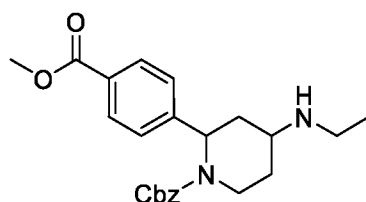
5

К смешанному раствору метанола/воды/тетрагидрофурана (0,5 мл/0,5 мл/0,5 мл) при комнатной температуре добавляли промежуточное соединение 7 (30 мг) и гидроксид натрия (20 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (2 М, 0,5 мл) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до 7. Остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиной кислоты); градиент: 0-20 %) с получением целевого соединения (4 мг, выход: 12,86 %; содержащее 0,3 эквивалента муравьиной кислоты). МС m/z (ИЭР): 436[M+1]. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ8,40 (с, 0,3H), 8,15 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,53-4,41 (м, 1H), 4,34-4,23 (м, 1H), 4,15-3,98 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,50-3,43 (м, 1H), 3,27-3,23 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,31-2,22 (м, 1H), 2,11-2,03 (м, 2H), 1,91 (с, 3H), 1,83-1,70 (м, 1H).

20

Пример 19

Промежуточное соединение 1:

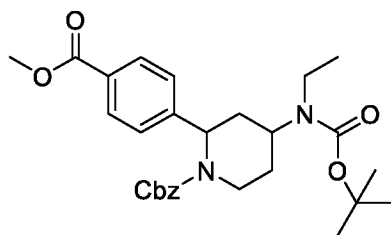


25

Раствор этиламина в тетрагидрофуране (0,41 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (200 мг) из Примера 1 в 1,2-дихлорэтаноле (2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 8 ч добавляли триацетоксиборогидрид натрия (343 мг), и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции в реакционную систему добавляли дихлорметан (10 мл) для разбавления, промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 1 (100 мг, выход: 44,4 %). МС m/z (ИЭР): 397,3[M+1].

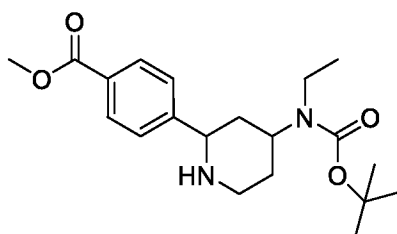
35

Промежуточное соединение 2:



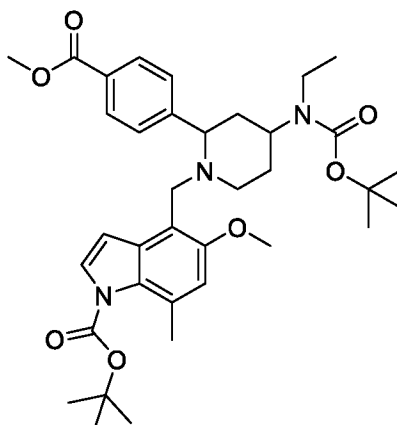
К раствору промежуточного соединения 1 (200 мг) в дихлорметане (2 мл) добавляли ди-*tert*-бутилдикарбонат (131 мг) и триэтиламин (76 мг) при комнатной температуре. Реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции в жидкость добавляли дихлорметан (10 мл) для разбавления, промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 2 (200 мг, выход: 76,5 %). МС m/z (ИЭР): 497,3[M+1].

Промежуточное соединение 3:



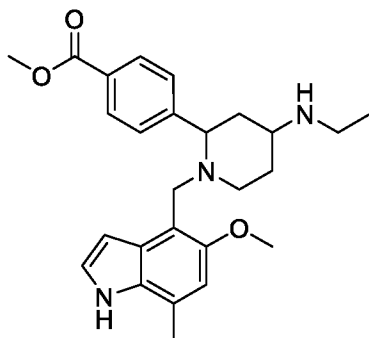
К раствору промежуточного соединения 2 (180 мг) в метаноле (5 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксид палладия/углерод (20 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 3 (120 мг, выход: 82,8 %). МС m/z (ИЭР): 363,3[M+1].

Промежуточное соединение 4:



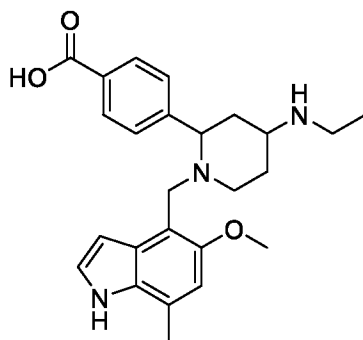
Промежуточное соединение 3 (150 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (142 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтане (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Добавляли ацетат борогидрида натрия (261 мг). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции в жидкость добавляли дихлорметан (10 мл) для разбавления, промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением промежуточного соединения 4 (50 мг, выход: 17,24 %). МС m/z (ИЭР): 636,3[M+1].

Промежуточное соединение 5:



5 К раствору промежуточного соединения 4 (40 мг) в дихлорметане (1 мл) добавляли триметилбромсилан (0,2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакцию жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 5 (40 мг, выход: 99,67 %). МС m/z (ИЭР): 436,3[M+1].

Целевое соединение:



10

Промежуточное соединение 5 (40 мг) и гидроксид натрия (36 мг) последовательно добавляли к смешанному раствору метанола/воды/тетрагидрофурана (0,5 мл/0,5 мл/0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (2 М, 0,5 мл) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до примерно 7. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиная кислота); температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар; градиент: 0-20 %) с получением целевого соединения (4 мг, выход: 9,22 %; содержащее 2 эквивалента муравьиной кислоты). МС m/z (ИЭР): 422[M+1]. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43 (с, 2H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,21 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,37 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 3,87-3,81 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,62-3,56 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,21-3,13 (м, 1H), 3,07-2,98 (м, 2H), 2,51-2,37 (м, 4H), 2,22-2,16 (м, 1H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H), 1,72-1,55 (м, 2H), 0,91-0,80 (м, 3H).

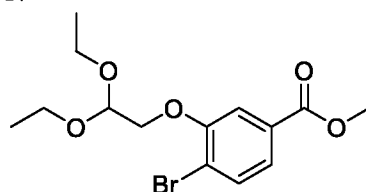
15

20

25

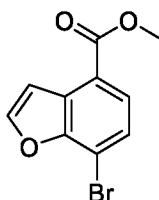
Пример 20

30 Промежуточное соединение 1:



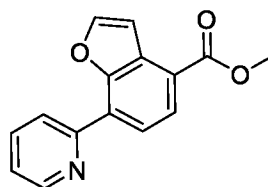
Карбонат калия (4,47 г) добавляли к раствору метил-4-бром-3-гидроксibenзоата (5 г) и диэтилацетата бромацетальдегида (4,68 г) в ДМФА (100 мл) при комнатной температуре. Реакционную жидкость нагревали до 100 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (100 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 1 (7,9 г, выход: 80 %). МС m/z (ИЭР): 268,7[M+23].

Промежуточное соединение 2:



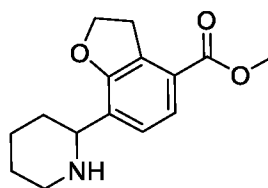
Полифосфорную кислоту (3 г) добавляли к раствору промежуточного соединения 1 (1 г) в хлорбензоле (15 мл) при комнатной температуре. Реакционную жидкость нагревали до 130 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли воду (50 мл) для разбавления и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 2 (300 мг, выход: 40 %). ГХ-МС m/z: 254, 256[M].

Промежуточное соединение 3:



Хлорид бис-(трифенилфосфин)-палладия(II) (54 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (200 мг), 2-(трибутилстаннил)-пиридина (344 мг) и иодида меди(I) (15 мг) в диоксане (15 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционной жидкости давали естественным образом остыть до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 3 (140 мг, выход: 70 %). МС m/z (ИЭР): 253,9[M+1].

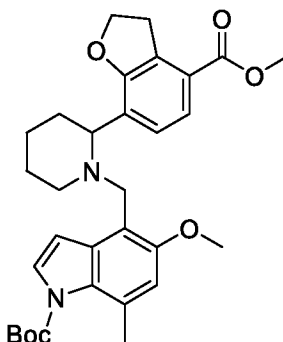
Промежуточное соединение 4:



Диоксид платины (10 мг) добавляли к смешанному раствору промежуточного соединения 3 (20 мг) в метаноле/концентрированной соляной кислоте (4 мл/0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в автоклаве с 4 атмосферами газообразного водорода в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали. Фильтрат концентрировали

при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 4 (20 мг, выход: 95 %). МС m/z (ИЭР): 261,9[M+1].

Промежуточное соединение 5:

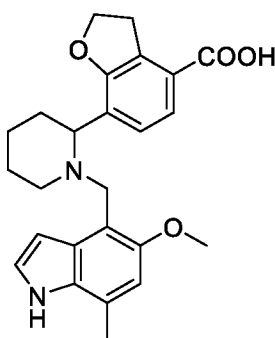


5

Тетраэтилтитанат (83 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 4 (99 мг) и промежуточного соединения 2 (110 мг) из Примера 2 в тетрагидрофуране (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После того, как реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли триацетоксиборогидрид натрия (241 мг, 1,14 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением промежуточного соединения 5 (50 мг, выход: 24 %). МС m/z (ИЭР): 534,8[M+1].

10
15

Целевое соединение:

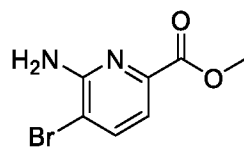


Гидроксид натрия (36 мг) добавляли к смешанному раствору промежуточного соединения 5 (50 мг) в метаноле/воде (4 мл/1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли соляную кислоту (5 М, 1 мл) при охлаждении на ледяной бане для доведения pH до 5-6. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиной кислоты); градиент: 15-40 %, температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар) с получением целевого соединения (12 мг, выход: 31 %, содержащее 0,9 эквивалента муравьиной кислоты). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (с, 0,9H), 7,54 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,29 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,69 (т, J = 9,0 Гц, 2H), 4,56 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,58 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 3,51 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,24-3,22 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,23-2,17 (м, 1H), 2,10-1,62 (м, 5H). МС m/z (ИЭР): 421,0[M+1].

20
25
30
35

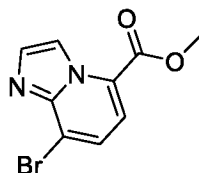
Пример 21

Промежуточное соединение 1:



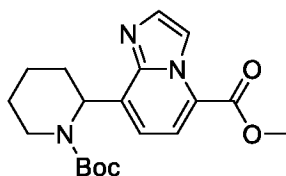
5 Раствор жидкого брома (10,13 г, 0,0634 ммоль) в хлороформе (70 мл) медленно добавляли по каплям к раствору метил-6-аминопиридин-2-карбоксилата (9,64 г, 0,0634 моль) в хлороформе (408 мл) при комнатной температуре в течение 60 мин. После того, как добавление по каплям было завершено, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную жидкость гасили путем добавления насыщенного раствора тиосульфата натрия (150 мл). Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (150 мл). Объединенные органические фазы промывали водным раствором (10 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением промежуточного соединения 1 (1,1 г, выход: 7,10 %). МС m/z (ИЭР): 230,8[M+23].

Промежуточное соединение 2:



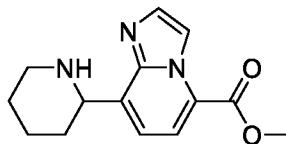
20 Промежуточное соединение 1 (1 г) добавляли к 40 % раствору хлорацетальдегида (1,69 г) в изопропанол (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционной системе давали естественным образом остыть до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 2 (1 г, выход: 86,05 %). МС m/z (ИЭР): 254,8[M+23].

Промежуточное соединение 3:



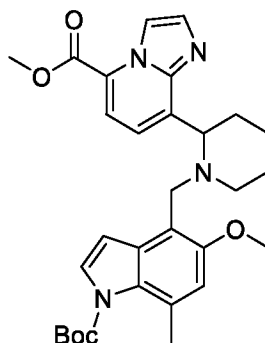
30 1-(*tert*-бутоксикарбонил)-пиперидин-2-карбоновую кислоту (1,35 г), иридиевый реагент (Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbppy))PF₆ (CAS №: 870987-63-6, 43,98 мг), комплекс диметилового эфира этиленгликоля - хлорида никеля (86,25 мг), 4,4'-ди-трет -бутил-2,2'-бипиридин (157,84 мг) и карбонат цезия (3832,13 мг) последовательно добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (1 г) в ДМФА (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную систему трижды продували азотом, затем помещали в светодиодный реактор с синим светом (26 Вт, компактная флуоресцентная лампа, 300-400 нМ) и оставляли взаимодействовать в течение 48 ч. После завершения реакции в реакционную жидкость добавляли этилацетат (200 мл) для разбавления, промывали водой (200 мл × 5), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 3 (300 мг, выход: 20,17 %). МС m/z (ИЭР): 360[M+23].

Промежуточное соединение 4:



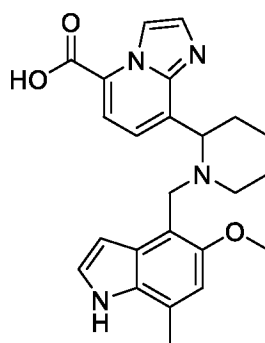
5 К раствору промежуточного соединения 3 (300 мг, 0,832 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,6 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 4 (100 мг, выход: 46 %). МС m/z (ИЭР): 260,2[M+23].

10 Промежуточное соединение 5:



15 Промежуточное соединение 4 (100 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (134 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтане (2 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (245,2 мг, 1,16 ммоль), и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции в жидкость добавляли дихлорметан (10 мл) для разбавления, промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 5 (100 мг, выход: 46,16 %). МС m/z (ИЭР): 533,3[M+23].

Целевое соединение:

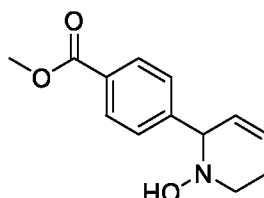


25 Гидроксид натрия (75 мг) добавляли к промежуточному соединению 5 (100 мг) в тетрагидрофуране/метаноле/воде (0,5 мл/0,5 мл/0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонокка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5

мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиная кислота); температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар, градиент: 0-70 %) с получением целевого соединения (21 мг, выход: 26,52 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,96 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,26 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,95-4,92 (м, 1H), 4,42-4,27 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,60-3,52 (м, 1H), 3,27-3,20 (м, 1H), 2,65-2,47 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 1H), 2,05-1,88 (м, 3H), 1,86-1,72 (м, 1H). MS m/z (ИЭР): 419,2[M+23].

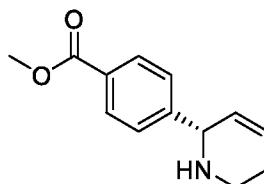
Пример 22

Промежуточное соединение 1:



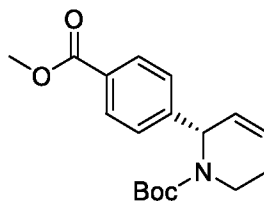
1,3 М раствор хлорида изопротилмагния - хлорида лития в тетрагидрофуране (36 мл) добавляли к раствору метил-4-иодбензоата (9,9 г) в тетрагидрофуране (100 мл) при -40 °С в атмосфере азота. Реакционную жидкость перемешивали при -40 °С в течение 1 ч. Добавляли раствор нитроксида пиридина (3,0 г) в тетрагидрофуране (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. Добавляли раствор боргидрида натрия (1438 мг, 37,85 ммоль) в метаноле (50 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа, медленно нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл). После перемешивания смеси в течение получаса добавляли воду (400 мл) для разбавления, с последующей экстракцией этилацетатом (200 мл). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 1 (2,0 г, выход: 22 %). MS m/z (ИЭР): 234,1[M+1].

Промежуточное соединение 2:



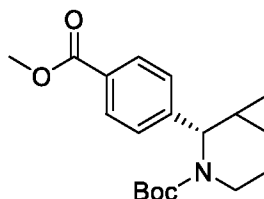
Порошок цинка (2,8 г) и воду (20 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 1 (2 г) в уксусной кислоте (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 50 °С и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. После завершения реакции полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (50 мл) для разбавления. Добавляли 2 М раствор раствора гидроксида натрия к разбавленному раствору с охлаждением на ледяной бане для доведения pH до 8-10, с последующей экстракцией этилацетатом (50 мл). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли с помощью препаративной сверхкритической хиральной хроматографии (колонка: chiralpak-AD-H, 250 × 20 мм, 5 мкм; температура колонки: 40 °С; расход: 40 г/мин; длина волны: 214 нм; градиент: метанол (0,2 % водный аммиак)/диоксид углерода = 35/65; противодавление: 100 бар) с получением промежуточного соединения 2 (670 мг, выход: 35 %). MS m/z (ИЭР): 218,1[M+1].

Промежуточное соединение 3:



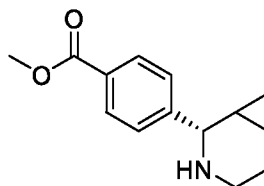
К раствору промежуточного соединения 2 (930 мг) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре добавляли Boc_2O (2,0 г) и триэтиламин (865 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением промежуточного соединения 3 (1,4 г, выход: 92 %). МС m/z (ИЭР): 340,0[M+23].

Промежуточное соединение 4:



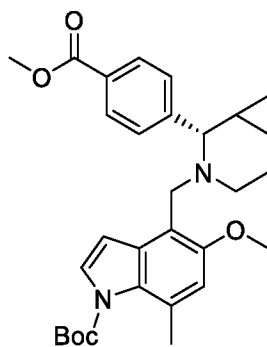
Раствор диазометана (1 М, 6,3 мл) в этиловом эфире медленно добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 3 (200 мг) и ацетата палладия (20 мг, 10 %) в этиловом эфире (2 мл) с охлаждением на ледяной бане в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч с охлаждением на ледяной бане в атмосфере азота. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали с получением неочищенного продукта. Мониторинг показал, что только часть исходных веществ была преобразована в целевой продукт. После того, как описанную выше процедуру реакции повторяли четыре раза, по существу всё промежуточное соединение 3 было подвергнуто превращению. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиной кислоты); градиент: 60-80 %) с получением промежуточного соединения 4 (70 мг, выход: 32 %). МС m/z (ИЭР): 354,0[M+23].

Промежуточное соединение 5:



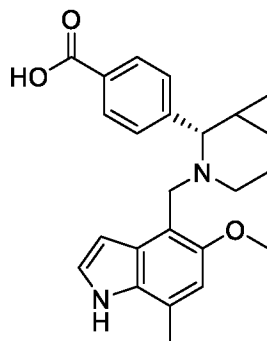
К раствору промежуточного соединения 4 (70 мг) в дихлорметане (1 мл) добавляли 4 М раствор гидрохлорида в диоксане (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 5 (70 мг, чистота: 50 %, выход: 72 %). МС m/z (ИЭР): 232,2[M+1].

Промежуточное соединение 6:



Промежуточное соединение 5 (70 мг, 0,30 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (88 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтано (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (192 мг), и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 6 (90 мг, выход: 53 %). МС m/z (ИЭР): 505,1[M+1].

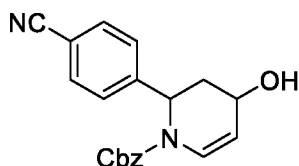
Целевое соединение:



Гидроксид натрия (143 мг) добавляли к смешанному раствору промежуточного соединения 6 (90 мг) в метаноле/воде (3 мл/3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали при этой температуре в течение 8 ч. После завершения реакции к реакционной системе добавляли разбавленную соляную кислоту (2 М) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до примерно 7. Полученную смесь сразу лиофилизировали с удалением растворителя. Полученный остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиная кислота); градиент: 15-40 %) с получением целевого соединения (30 мг, выход: 43 %, содержащее 0,3 эквивалента муравьиной кислоты). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ8,47 (с, 0,3H), 8,20 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,74 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,15 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 4,35 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,07 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,48-3,34 (м, 1H), 3,02 (тд, J = 13,2, 4,0 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,44-2,30 (м, 1H), 2,11-1,98 (м, 1H), 1,41-1,29 (м, 2H), 1,13-1,02 (м, 1H), 0,87-0,78 (м, 1H). МС m/z (ИЭР): 391,1[M+1].

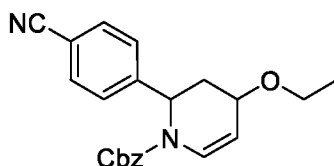
30 Пример 23

Промежуточное соединение 1:



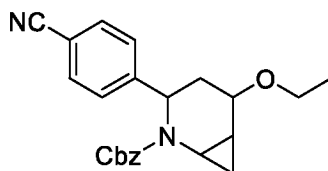
5 Борогидрид натрия (1,1 г) добавляли к раствору промежуточного соединения 1 (5,0 г) из Примера 1 и трихлорида церия (3,7 г) в метаноле (80 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, добавляли борогидрид натрия (1,1 г) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 1 (4,6 г, выход: 87 %). МС m/z (ИЭР): 356,8[M+23].

Промежуточное соединение 2:



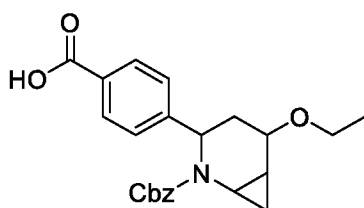
15 К раствору промежуточного соединения 1 (4,6 г) в ДМФА (50 мл) с охлаждением на ледяной бане добавляли гидрид натрия (660 мг, 60 %). После этого реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и добавляли иодэтан (3,2 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции добавляли воду (0,5 мл) для гашения. После этого реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением промежуточного соединения 2 (1,5 г, выход: 30 %). МС m/z (ИЭР): 384,9[M+23].

Промежуточное соединение 3:



25 Раствор диэтилцинка в гексане (1 моль/л, 3 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (1,1 г) и диодметана (620 мг) в дихлорметане (20 мл) с охлаждением на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 3 (950 мг, выход: 29 %). МС m/z (ИЭР): 376,9[M+H].

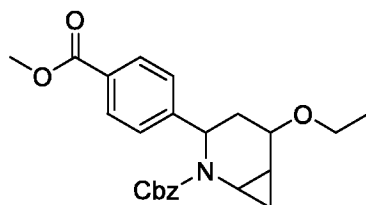
Промежуточное соединение 4:



35 Водный раствор гидроксида натрия (1,01 г) добавляли к раствору промежуточного соединения 3 (950 мг) в этаноле/воде (20 мл/7 мл) при комнатной температуре. Реакционную жидкость нагревали до 90 °С и перемешивали при этой температуре в

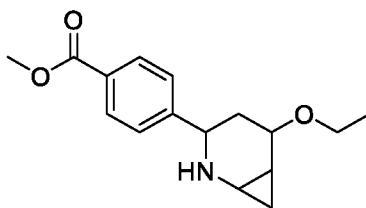
течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении для удаления этанола. К остатку добавляли воду (15 мл). pH доводили до 4-5 с помощью 5 М разбавленного раствора соляной кислоты с последующей экстракцией этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 4 (810 мг, выход: 81 %). МС m/z (ИЭР): 395,9[M+H].

Промежуточное соединение 5:



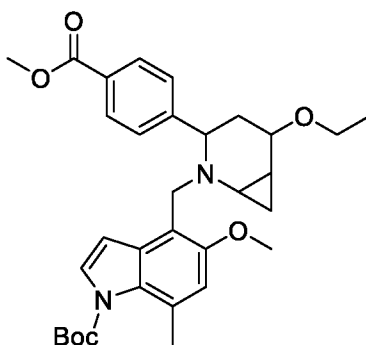
К раствору промежуточного соединения 4 (810 мг) в метаноле (15 мл) при комнатной температуре добавляли тионилхлорид (1,5 мл). Реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 5 (810 мг, выход 81 %). МС m/z (ИЭР): 409,9[M+H].

Промежуточное соединение 6:



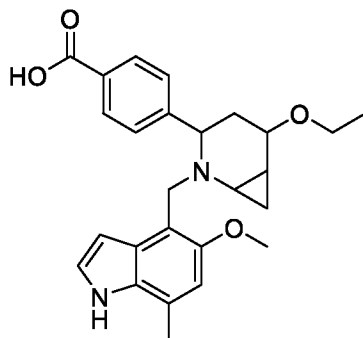
К раствору промежуточного соединения 5 (400 мг), триэтиламина (493 мг) и триэтилсилана (1,76 г) в дихлорметане (15 мл) при комнатной температуре добавляли ацетат палладия (109 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением промежуточного соединения 6 (400 мг, выход: 74 %). МС m/z (ИЭР): 276,0[M+H].

Промежуточное соединение 7:



Триацетоксиборгидрид натрия (219 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 6 (94 мг, 0,344 ммоль) и промежуточного соединения 2 (100 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтаноле (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением промежуточного соединения 7 (130 мг, выход: 68 %). МС m/z (ИЭР): 548,8[M+H].

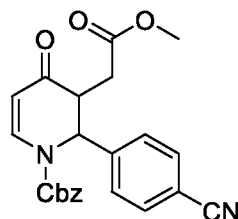
Целевое соединение:



Гидроксид натрия (102 мг) добавляли к смешанному раствору промежуточного соединения 7 (130 мг) в метаноле/воде (8 мл/2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиная кислота); градиент: 20-40 %, температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар) с получением целевого соединения (30 мг, выход: 27 %). МС m/z (ИЭР): 434,9[M+1]. ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,12 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,64 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 3,1 Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 6,45 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 4,33 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,27-4,17 (м, 2H), 4,16-4,08 (м, 1H), 3,83-3,67 (м, 4H), 3,52-3,42 (м, 1H), 2,77-2,67 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,34-2,21 (м, 1H), 1,84 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 1,79-1,61 (м, 2H), 1,26 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,00-0,90 (м, 1H).

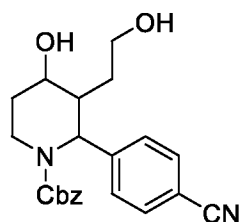
Пример 24

Промежуточное соединение 1:



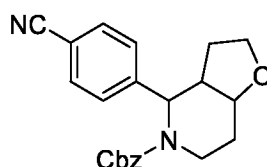
Бис-(триметилсилил)-амид лития (4,5 мл, 4,5 ммоль) медленно добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 1 (1 г, 3,0 ммоль) из Примера 1 в ТГФ (4 мл) при -78 °С. После проведения реакции при -78 °С в течение 1 часа в реакционную систему медленно добавляли метилбромацетат (1,4 г, 9,0 ммоль) при той же температуре. После перемешивания при той же температуре в течение 1 ч реакционной системе давали естественным образом нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли воду (30 мл) для разбавления и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 5:1) с получением промежуточного соединения 1 (330 мг, выход: 28 %). МС m/z (ИЭР): 405,2[M+1].

Промежуточное соединение 2:



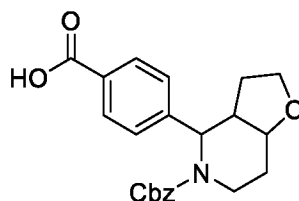
Борогидрид натрия (1,2 г, 32 ммоль) медленно добавляли к раствору промежуточного соединения 1 (1,6 г, 4,0 ммоль) в метаноле (30 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную систему гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 2:1) с получением промежуточного соединения 2 (900 мг, выход: 60 %). МС m/z (ИЭР): 381,1[M+1].

Промежуточное соединение 3:



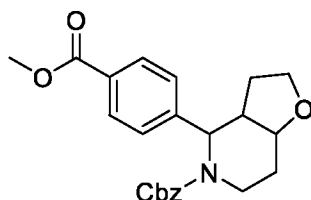
n-Толуолсульфонилхлорид (1,8 г, 9,5 ммоль) медленно добавляли к промежуточному соединению 2 (1,2 г, 3,2 ммоль), 4-диметиламинопиридину (77 мг, 0,6 ммоль) и триэтиламину (957 мг, 9,5 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционную жидкость промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 3:1) с получением промежуточного соединения 3 (500 мг, выход: 44 %). МС m/z (ИЭР): 386,1[M+23].

Промежуточное соединение 4:

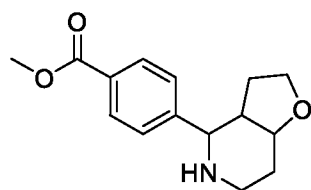


Промежуточное соединение 3 (500 мг, 1,4 ммоль) и гидроксид бария (1,6 г, 5,0 ммоль) добавляли к смешанной системе изопропанол/вода (5 мл/12,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленный водный раствор хлористоводородной кислоты (2 М) для доведения рН до примерно 2 с последующей экстракцией этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 4 (300 мг, выход: 57 %). МС m/z (ИЭР): 404,1[M+23].

Промежуточное соединение 5:



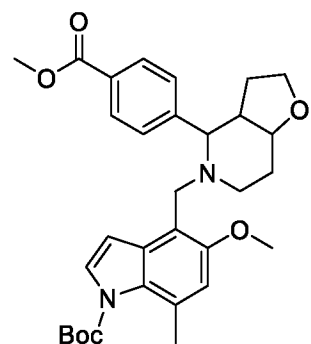
Иодметан (224 мг, 1,6 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 4 (300 мг, 0,8 ммоль) и карбоната калия (217 мг, 1,6 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли воду (20 мл) для разбавления и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). После объединения органические фазы экстрактов промывали насыщенным солевым раствором (30 мл × 4), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 5 (300 мг, выход: 96 %). МС m/z (ИЭР): 418,1[M+23].



Промежуточное соединение 6:

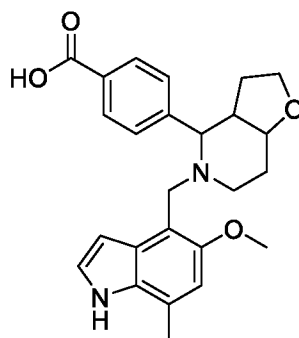
Ацетат палладия (85 мг, 0,4 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 5 (300 мг, 0,8 ммоль), триэтилсилана (881 мг, 7,6 ммоль) и триэтиламина (384 мг, 3,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на C18 с обращенной фазой (ацетонитрил:метанол = 10:1) с получением промежуточного соединения 6 (200 мг, выход: 77 %). МС m/z (ИЭР): 262,1[M+1].

Промежуточное соединение 7:



Промежуточное соединение 6 (100 мг, 0,383 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (110 мг, 1,91 ммоль) из Примера 2, силатрана (200 мг, 1,53 ммоль) и ледяной уксусной кислоты (4 капли) в тетрагидрофуране (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 75 °С и перемешивали при этой температуре в течение 24 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли воду (50 мл) для разбавления и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 7 (110 мг, выход: 53 %). МС m/z (ИЭР): 534,7[M+1].

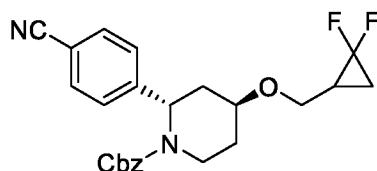
Целевое соединение:



5 Гидроксид натрия (150 мг, 3,73 ммоль) добавляли к смешанному раствору промежуточного соединения 7 (100 мг, 0,19 ммоль) в метаноле и воде (2 мл/2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После завершения реакции по каплям добавляли разбавленную соляную кислоту (2 М) к реакционной жидкости для доведения pH до примерно 5-7. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: AQ-C18; 150 × 21,2 мм, 5 мкм; температура колонки: 25 ° С; расход: 20 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление колонки: 80 бар; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиная кислота); градиент: 10-30 %) с получением целевого соединения (29,2 мг, выход: 37 %, содержащее 0,4 эквивалента муравьиной кислоты). MS m/z (ИЭР): 420,8[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ8,32 (с, 0,4H), 8,17 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,74-7,62 (м, 2H), 7,29 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,26 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,55-4,04 (м, 3H), 4,01-3,85 (м, 2H), 3,74-3,69 (м, 3H), 3,62-3,53 (м, 1H), 3,49-3,32 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,27-2,10 (м, 2H), 2,09-1,81 (м, 1H), 1,79-1,42 (м, 2H).

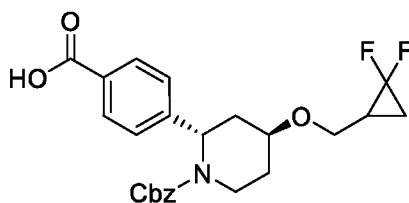
Пример 25

20 Промежуточное соединение 1:



2,2-дифторциклопропан-1-карбальдегид (320 мг) и триметилсилiltrифторметансульфонат (168 мг) последовательно добавляли к раствору промежуточного соединения 1 (680 мг) из Примера 6 в дихлорметане (5 мл) при -78 °С в атмосфере азота. После перемешивания реакционной смеси при -78 °С в течение одного часа к ней добавляли триэтилсилан (351 мг). Реакционной смеси давали естественным образом нагреться до комнатной температуры и затем оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточное соединение 1 (100 мг, выход: 14 %). MS m/z (ИЭР): 426,8[M+1].

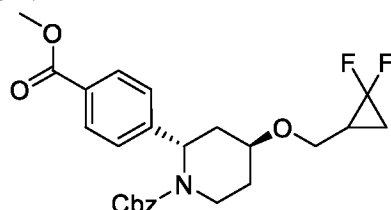
Промежуточное соединение 2:



35 Промежуточное соединение 1 (300 мг, 0,70 ммоль) и гидроксид натрия (563 мг,

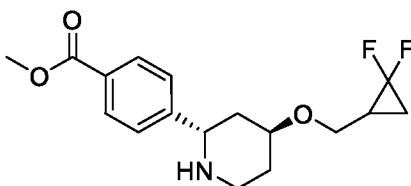
14,07 ммоль) добавляли к смешанному раствору изопропанол/вода (2,5 мл/2,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при этой температуре в течение 24 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости медленно добавляли разбавленную соляную кислоту (2 М, 7,5 мл) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до 5-6. Добавляли воду (20 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (10 мл). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 2 (270 мг, выход: 77 %). МС m/z (ИЭР): 445,8[M+1].

Промежуточное соединение 3:



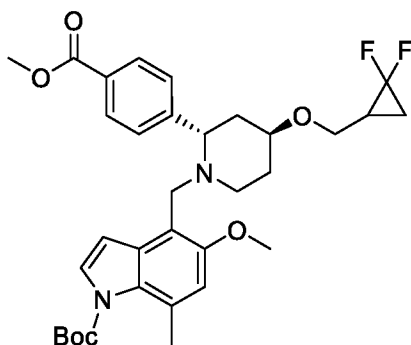
К раствору промежуточного соединения 2 (270 мг) в ацетонитриле (3 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (167 мг) и иодметан (172 мг). Реакционную жидкость нагревали до 50 °С и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 3 (190 мг, выход: 61 %). МС m/z (ИЭР): 481,8[M+23].

Промежуточное соединение 4:



К раствору промежуточного соединения 3 (190 мг) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли палладий/углерод (50 мг) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь подвергали реакции каталитического гидрирования в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали с получением промежуточного соединения 4 (135 мг, выход: 90 %). МС m/z (ИЭР): 325,9[M+1].

Промежуточное соединение 5:

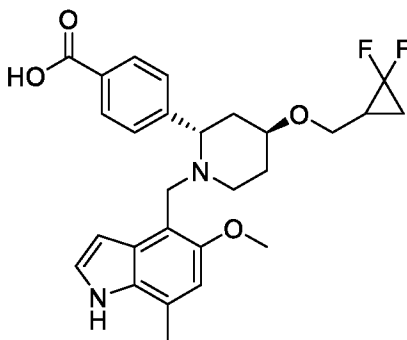


Промежуточное соединение 4 (135 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (132 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтаноле (3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (264 мг), и затем реакционную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном

давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 5 (160 мг, выход: 52 %). МС m/z (ИЭР): 598,7[M+1].

Целевое соединение:

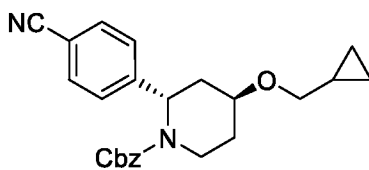
5



Гидроксид натрия (214 мг) добавляли к смешанному раствору промежуточного соединения 5 (160 мг) в метаноле/воде (2 мл/2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали при этой температуре в течение 24 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (2 М, 2,7 мл) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до примерно 7. Полученную смесь сразу лиофилизировали с удалением растворителя. Полученный остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиной кислоты); градиент: 20-40 %) с получением целевого соединения (50,7 мг, выход: 39 %, содержащее 0,2 эквивалента муравьиной кислоты). МС m/z (ИЭР): 484,8[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ8,41 (с, 0,2H), 8,16 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,72-7,60 (м, 2H), 7,31 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,42-6,20 (м, 1H), 4,82-4,66 (м, 1H), 4,37-4,12 (м, 2H), 3,97-3,82 (м, 1H), 3,81-3,68 (м, 4H), 3,58-3,45 (м, 2H), 3,44-3,32 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,34-2,17 (м, 2H), 2,10-1,95 (м, 3H), 1,62-1,51 (м, 1H), 1,28-1,19 (м, 1H).

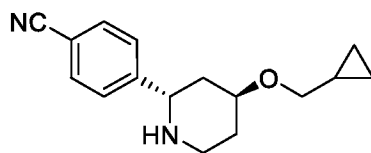
Пример 26

Промежуточное соединение 1:



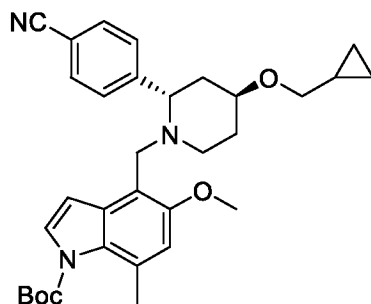
Раствор промежуточного соединения 1 (930 мг) из Примера 5 в дихлорметане (20 мл) охлаждали до -78 °С в атмосфере азота. Затем последовательно добавляли циклопропанкарбоксальдегид (289 мг) и триметилсилилтрифторметансульфонат (229 мг). После перемешивания реакционной смеси при -78 °С в течение одного часа добавляли триэтилсилан (479 мг), и затем реакционной смеси давали естественным образом нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 1 (600 мг, выход: 67 %). МС m/z (ИЭР): 390,9[M+1].

Промежуточное соединение 2:



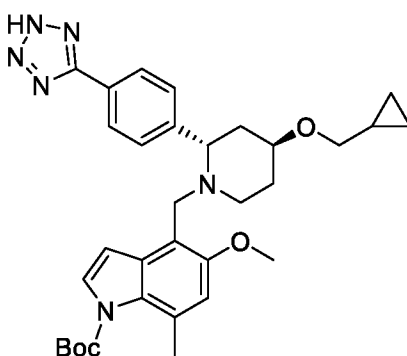
К раствору промежуточного соединения 1 (340 мг) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли палладий/углерод (50 мг) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь подвергали реакции каталитического гидрирования при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 2 (220 мг, выход: 89 %). МС m/z (ИЭР): 257,0[M+1].

Промежуточное соединение 3:



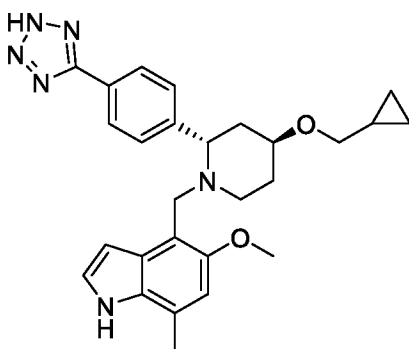
Промежуточное соединение 2 (220 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (248 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтано (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (546 мг), и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 3 (400 мг, выход: 61 %). МС m/z (ИЭР): 529,8[M+1].

Промежуточное соединение 4:



К раствору промежуточного соединения 3 (400 мг) в толуоле (5 мл) при комнатной температуре добавляли триметилсилилазид (174 мг) и диацетат дибутилолова (265 мг). Реакционную жидкость нагревали до 90 °С и перемешивали при этой температуре в течение 24 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 4 (800 мг, чистота: 50 %, выход: 92 %). МС m/z (ИЭР): 572,8[M+1].

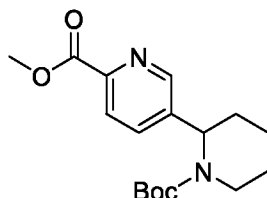
Целевое соединение:



К смешанному раствору промежуточного соединения 4 (780 мг) в метаноле/воде (5 мл/5 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксид натрия (1,1 г). Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (6 М, 4,6 мл) с охлаждением на ледяной бане для доведения pH до примерно 7. Полученную смесь сразу лиофилизировали с удалением растворителя. Полученный остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Xbridge-C18, 150 × 19 мм, 5 мкм; температура колонки: 25 °С; расход: 20 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление колонки: 93 бар; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,05 % водный аммиак); градиент: 25-35 %) с получением целевого соединения (103,8 мг, выход: 16 %). МС m/z (ИЭР): 472,9[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,25 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,72 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,34 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,79-4,65 (м, 1H), 4,41-4,28 (м, 1H), 4,25-4,12 (м, 1H), 3,84-3,77 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,59-3,50 (м, 1H), 3,42-3,34 (м, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,28-2,18 (м, 2H), 2,07-1,94 (м, 2H), 1,18-1,07 (м, 1H), 0,63-0,53 (м, 2H), 0,31-0,23 (м, 2H).

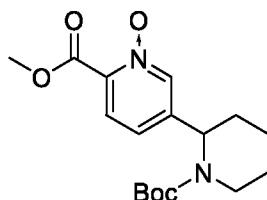
Пример 27

Промежуточное соединение 1:



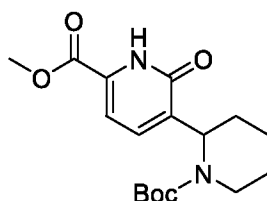
Иридиевый реагент (Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbppy))PF₆ (CAS №: 870987-63-6, 26 мг) добавляли к раствору метил-5-бромпиридин-2-карбоксилата (500 мг), 1-(трет-бутоксикарбонил)-пиперидин-2-карбоновой кислоты (799 мг), комплекса диметилового эфира этиленгликоля - хлорида никеля (57 мг), 4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (310 мг) и карбоната цезия (1,5 г, 4,63 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6 мл) при комнатной температуре. Реакционную систему трижды продували азотом, затем помещали в светодиодный реактор с синим светом (26 Вт, компактная флуоресцентная лампа, 300-400 нМ) и оставляли взаимодействовать в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением промежуточного соединения 1 (500 мг, выход: 33 %). МС m/z (ИЭР): 321,0[M+H].

Промежуточное соединение 2:



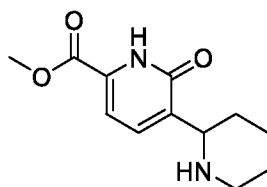
5 *Meta*-хлорпероксибензойную кислоту (2,7 г) добавляли к раствору промежуточного соединения 1 (1,0 г) в дихлорметане (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции в реакционную систему добавляли дихлорметан (30 мл) для разбавления, последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 2 (900 мг, выход: 86 %). МС m/z (ИЭР): 336,0[M+H].

10 Промежуточное соединение 3:



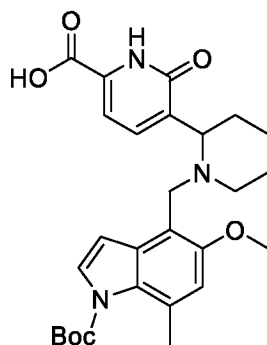
15 К раствору промежуточного соединения 2 (900 мг) в ДМФА (20 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (5,6 г) с охлаждением на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические фазы последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением промежуточного соединения 3 (350 мг, выход: 38 %). МС m/z (ИЭР): 336,9[M+1].

20 Промежуточное соединение 4:



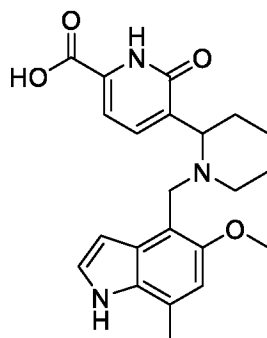
25 Промежуточное соединение 3 (350 мг) растворяли в растворе хлороводорода в диоксане (15 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 4 (300 мг, выход: 98 %). МС m/z (ИЭР): 236,9[M+1].

Промежуточное соединение 5:



Силатран (371 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (245 мг, 0,84 ммоль) из Примера 2, промежуточного соединения 4 (200 мг, 0,84 ммоль) и уксусной кислоты (0,5 мл) в 1,2-дихлорэтане (15 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 90 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 10:1) с получением промежуточного соединения 5 (130 мг, выход: 52 %). МС m/z (ИЭР): 495,8[M+1].

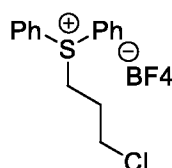
Целевое соединение:



К раствору промежуточного соединения 5 (130 мг) в дихлорметане (4 мл) и воде (1 мл) с охлаждением на ледяной бане добавляли триметилбромсилан (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонокка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиная кислота); градиент: 10-30 %, температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар) с получением целевого соединения (43 мг, выход: 41 %, содержащее 1 эквивалент муравьиной кислоты). МС m/z (ИЭР): 812,5[M+23]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (с, 1H), 8,31-8,26 (м, 1H), 7,86 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,22-4,05 (м, 2H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,88-3,76 (м, 3H), 3,46-3,38 (м, 1H), 3,03-2,87 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,98-1,60 (м, 6H).

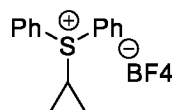
Пример 28

Промежуточное соединение 1:



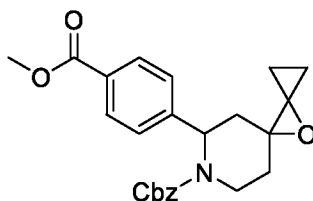
Тетрафтороборат серебра (26 г) медленно добавляли к раствору дифенилсульфида (8 г) и 1-хлор-3-иодпропана (8 г) в нитрометане (15 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции добавляли дихлорметан (100 мл) для разбавления. Затем смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Фазу остатка перемешивали в метил-*трет*-бутиловом эфире (100 мл) в течение 30 мин и осаждали твердое вещество белого цвета. Затем смесь фильтровали. Остаток на фильтре собирали с получением промежуточного соединения 1 (8 г, выход: 50 %). МС m/z (ИЭР): 263,1[M+1].

Промежуточное соединение 2:



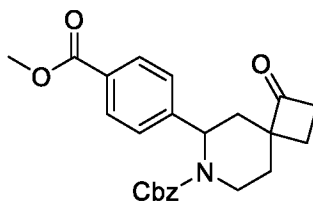
Трет-бутоксид калия (4 г) в *N,N*-диметилформамиде (24 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 1 (12 г) в тетрагидрофуране (120 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную систему добавляли дихлорметан (400 мл) для разбавления и промывали водой (150 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток добавляли к метил-*трет*-бутиловому эфиру (300 мл). Смесь перемешивали в течение одного часа. Фазу метил-*трет*-бутилового эфира удаляли путем сливания. Оставшееся масло перекристаллизовывали из этанола и метил-*трет*-бутилового эфира (1:10) с получением промежуточного соединения 2 (3 г, выход: 26,6 %). МС m/z (ИЭР): 226,8[M+1].

Промежуточное соединение 3:



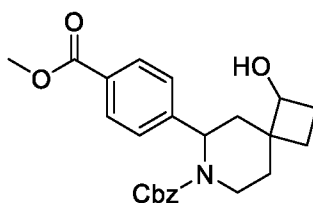
Гексаметилдисилазид калия (18 мл, 10 ммоль) медленно добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 2 (3 г) в тетрагидрофуране (30 мл) при -40 °С. После завершения добавления по каплям реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 10 мин. Затем по каплям добавляли промежуточное соединение 2 (3 г) из Примера 1. Затем реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 30 минут, затем давали естественным образом нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную систему гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенные фазы экстракта сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 3 (1,5 г, выход: 44,4 %). МС m/z (ИЭР): 407,9[M+H].

Промежуточное соединение 4:



Тетрафтороборат лития (0,02 г) добавляли к раствору промежуточного соединения 3 (1,5 г) в толуоле (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 4 (1,2 г, выход: 47,5 %). МС m/z (ИЭР): 408,2[M+1].

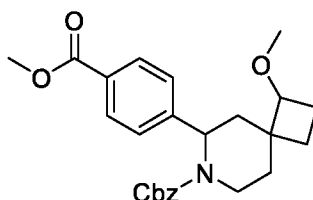
Промежуточное соединение 5:



Раствор три-*втор*-бутилборгидрида лития в тетрагидрофуране (1 М, 4,3 мл)

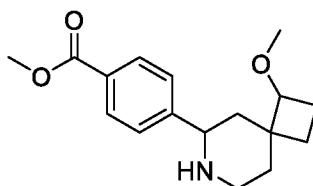
медленно добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 4 (1,6 г, 3,93 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) с охлаждением на ледяной бане. Реакционной смеси давали естественным образом нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли метанол (5 мл), чтобы остановить реакцию. Полученную смесь сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 5 (0,8 г, выход: 80 %). МС m/z (ИЭР): 410,1[M+H].

Промежуточное соединение 6:



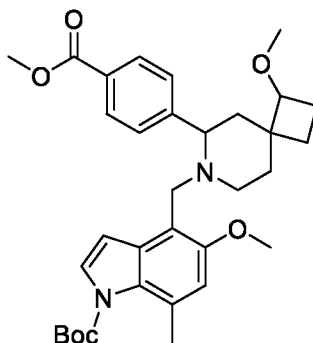
Раствор *трет*-бутоксиды калия в тетрагидрофуране (1 М, 1 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 5 (200 мг) в тетрагидрофуране (2 мл) с охлаждением на ледяной бане. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 ч добавляли иодметан (347 мг), и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции добавляли метанол (2 мл), чтобы остановить реакцию. Полученную смесь сразу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 6 (100 мг, выход: 45,9 %). МС m/z (ИЭР): 424,2[M+H].

Промежуточное соединение 7:



К раствору промежуточного соединения 6 (100 мг) в метаноле (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли гидроксид палладия/углерод (10 %, 13 мг). Реакционную систему трижды продували водородом и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 7 (50 мг, выход: 69,5 %). МС m/z (ИЭР): 290,2[M+1].

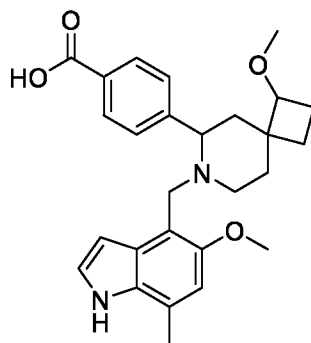
Промежуточное соединение 8:



Промежуточное соединение 7 (50 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (60 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтане (2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 8 ч

добавляли триацетоксиборогидрид натрия (110 мг), и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции в жидкость добавляли дихлорметан (10 мл) для разбавления, промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 10:1) с получением промежуточного соединения 8 (50 мг, выход: 48,73 %). МС m/z (ИЭР): 563,3[M+1].

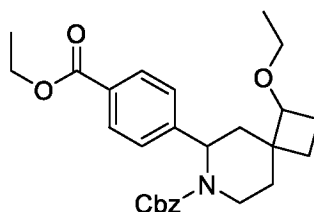
Целевое соединение:



Гидроксид натрия (35,5 мг) добавляли к смешанному раствору промежуточного соединения 8 (50 мг) в тетрагидрофуране/метаноле/воде (0,5 мл/0,5 мл/0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиная кислота); температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар, градиент: 0-70 %) с получением компонента 1, указанного в качестве Примера 28-P1 (13,3 мг, выход: 31,79 %). МС m/z (ИЭР): 448,9[M+1]. ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,25-8,15 (м, 2H), 7,75-7,56 (м, 2H), 7,35-7,27 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,60-4,25 (м, 2H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,67-3,57 (м, 1H), 3,53-3,34 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,30-2,17 (м, 2H), 2,15-2,05 (м, 2H), 2,02-1,84 (м, 2H), 1,80-1,53 (м, 2H); и компонента 2, указанного в качестве Примера 28-P2 (5,4 мг, выход: 12,85 %): МС m/z (ИЭР): 448,9[M+1]. ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,13 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,73-7,56 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,35-6,15 (м, 1H), 4,75-4,25 (м, 2H), 4,15-4,03 (м, 1H), 3,96-3,82 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,57-3,42 (м, 1H), 3,34 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,27-2,12 (м, 2H), 2,08-1,77 (м, 3H), 1,75-1,40 (м, 3H).

Пример 29

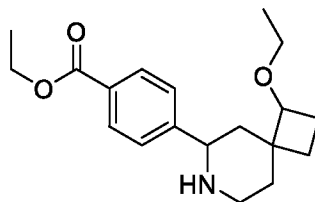
Промежуточное соединение 1:



Раствор *трет*-бутоксиды калия в тетрагидрофуране (1 М, 1,5 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 5 (200 мг) из Примера 28 в тетрагидрофуране (4 мл) с охлаждением на ледяной бане. Смеси давали естественным путем нагреться и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли иодэтан (381 мг). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции добавляли метанол (2 мл), чтобы остановить реакцию. Полученную смесь сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали

с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 1 (80 мг, выход: 35,6 %). МС m/z (ИЭР): 451,8[M+1].

Промежуточное соединение 2:

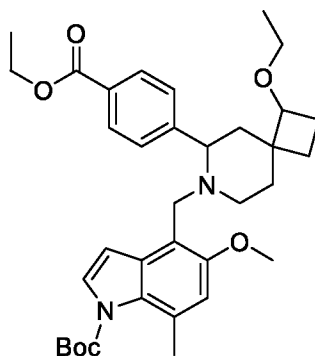


5

К раствору промежуточного соединения 1 (80 мг) в метаноле (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли гидроксид палладия/углерод (10 %, 10 мг). Реакционную систему трижды продували водородом и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 2 (50 мг, выход: 84,4 %). МС m/z (ИЭР): 317,9[M+1].

10

Промежуточное соединение 3:



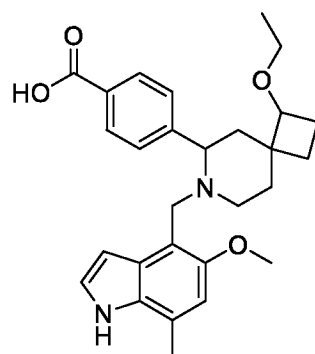
15

Промежуточное соединение 2 (50 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (55 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтане (2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 8 ч добавляли триацетоксиборогидрид натрия (100 мг), и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции в жидкость добавляли дихлорметан (10 мл) для разбавления, промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 10:1) с получением промежуточного соединения 3 (50 мг, выход: 48,7 %). МС m/z (ИЭР): 563,3[M+1].

20

25

Целевое соединение:



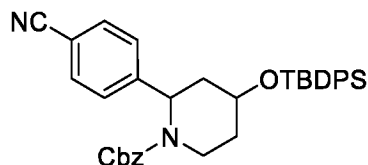
30

Гидроксид натрия (34 мг) добавляли к смешанному раствору промежуточного

соединения 3 (50 мг) в тетрагидрофуране/метаноле/воде (0,5 мл/0,5 мл/0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 65 °С и перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиная кислота); температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар, градиент: 0-70 %) с получением компонента 1, указанного в качестве Примера 29-P1 (32,2 мг, выход: 39,1 %): МС m/z (ИЭР): 462,8[M+1]. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,20-8,10 (м, 2H), 7,72-7,58 (м, 2H), 7,30 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 6,77-6,70 (м, 1H), 6,37-6,25 (м, 1H), 4,60-4,20 (м, 2H), 4,14-4,09 (м, 1H), 3,77-3,63 (м, 4H), 3,52-3,32 (м, 3H), 3,23-3,10 (м, 1H), 2,48 (д, J = 2,8 Гц, 3H), 2,27-1,83 (м, 6H), 1,78-1,52 (м, 2H), 1,10 (т, J = 6,8 Гц, 3H); и компонента 2, указанного в качестве Примера 29-P2 (7,3 мг, выход: 8,9 %): МС m/z (ИЭР): 462,8[M+1]. ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,75-7,55 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,35-6,15 (м, 1H), 4,60-4,22 (м, 2H), 4,15-3,90 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,63-3,32 (м, 4H), 2,57-2,30 (м, 4H), 2,27-1,61 (м, 5H), 1,60-1,40 (м, 2H), 1,36-1,15 (м, 3H).

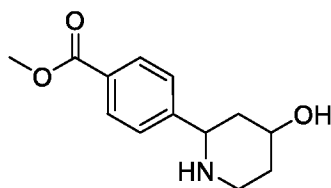
Пример 30

Промежуточное соединение 1:



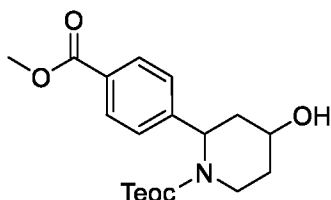
Трет-бутилдифенилхлорсилан (25 г) последовательно добавляли к промежуточному соединению 3 (25 г) из Примера 1 и имидазолу (6,6 г) в дихлорметане (200 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную жидкость промывали водой (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 1 (11,4 г, выход: 26 %). МС m/z (ИЭР): 597,0[M+23].

Промежуточное соединение 2:



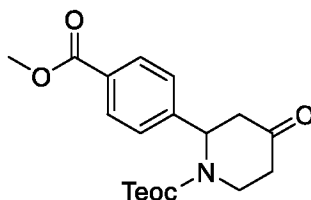
Промежуточное соединение 1 (3 г, 6,7 ммоль) добавляли к смешанному растворителю 80 % серная кислота/метанол = 1/1 (16 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции смеси давали естественным образом остыть до комнатной температуры, добавляли воду (50 мл) для разбавления и доводили рН до 6-7 с помощью разбавленного водного раствора гидроксида натрия (2 М). Полученную смесь лиофилизировали для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 5:1) с получением промежуточного соединения 2 (1,07 г, выход: 67 %). МС m/z (ИЭР): 235,9[M+1].

Промежуточное соединение 3:



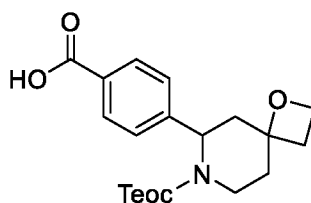
(4-нитрофенил)-[2-(триметилсилил)-этил]-карбонат (1,3 г), триэтиламин (552 мг) и 4-диметиламинопиридин (280 мг) последовательно добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (1,1 г) в ДМФА (6 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли воду (50 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 3 (1,13 г, выход: 60 %). МС m/z (ИЭР): 401,8[M+23].

Промежуточное соединение 4:



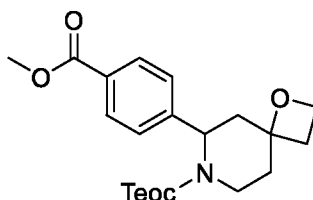
К раствору промежуточного соединения 3 (1,1 г) в дихлорметане (8 мл) при комнатной температуре добавляли периодиан Десса-Мартина (2,4 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу фильтровали. К фильтрату добавляли воду (50 мл) для разбавления и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением промежуточного соединения 4 (560 мг, выход: 48 %). МС m/z (ИЭР): 399,7[M+23].

Промежуточное соединение 5:



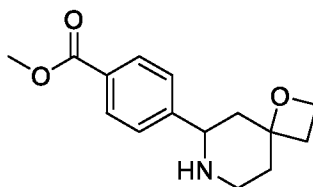
Трет-бутоксид калия (613 мг) и *трет*-бутанол (6 мл) последовательно добавляли к иодиду триметилсульфоксида (1,63 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 60 °С и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Затем добавляли промежуточное соединение 4 (560 мг). Затем реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли воду (50 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением промежуточного соединения 5 (427 мг, выход: 73 %). МС m/z (ИЭР): 413,7[M+23].

Промежуточное соединение 6:



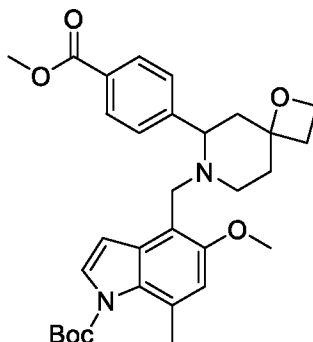
Триметилсилилдиазометан (0,7 мл, 2 М) добавляли к смешанному раствору промежуточного соединения 5 (300 мг) в толуоле/метаноле (4 мл/1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную систему добавляли уксусную кислоту (2 мл), чтобы остановить реакцию. Добавляли воду (50 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 6 (133 мг, выход: 43 %). МС m/z (ИЭР): 427,8[M+23].

Промежуточное соединение 7:



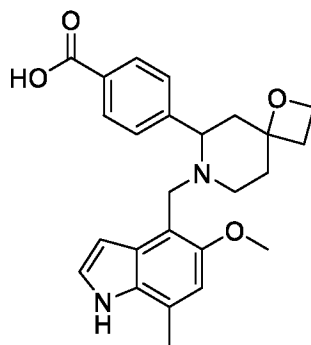
Раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (0,6 мл, 1 М) добавляли к раствору промежуточного соединения 6 (133 мг) в тетрагидрофуране (4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью тонкослойной хроматографии (этилацетат:тетрагидрофуран = 4:1) с получением промежуточного соединения 7 (75 мг, выход: 94 %). МС m/z (ИЭР): 261,8[M+1].

Промежуточное соединение 8:



Промежуточное соединение 2 из Примера 2 (111 мг), силатран (201 мг) и уксусную кислоту (0,04 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 7 (100 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 8 (40 мг, выход: 20 %). МС m/z (ИЭР): 534,7[M+1].

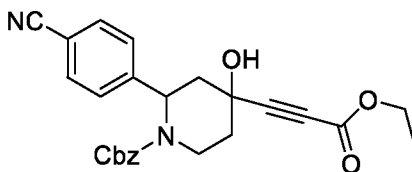
Целевое соединение:



Гидроксид натрия (75 мг) добавляли к смешанному раствору промежуточного соединения 8 (50 мг) в метаноле/воде (2 мл/2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Xbridge-C18; 150 × 19 мм, 5 мкм; температура колонки: 25 °С; расход: 20 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,05 % NH₃); градиент: 10-30 %) с получением целевого соединения (3,2 мг, выход: 8 %). МС m/z (ИЭР): 411,0[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,16 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,32-6,22 (м, 1H), 4,59 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 4,44-4,20 (м, 2H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,78-3,71 (м, 3H), 3,50-3,33 (м, 2H), 3,20-3,05 (м, 1H), 2,85-2,65 (м, 2H), 2,53-2,47 (м, 3H), 2,45-2,15 (м, 3H).

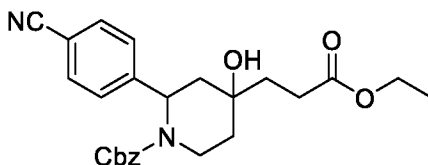
15 Пример 31

Промежуточное соединение 1:



Раствор *n*-бутиллития (2,4 М, 25 мл) медленно добавляли к раствору этилпропиолата (5,89 г) в тетрагидрофуране (200 мл) при -78 °С в атмосфере азота. После того, как реакционную смесь оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 0,5 ч, медленно добавляли промежуточное соединение 2 (5 г, 14,95 ммоль) из Примера 1, и затем реакционную жидкость оставляли взаимодействовать при -78 °С в течение 1,5 ч. После завершения реакции ее гасили путем медленного добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (20 мл). Затем добавляли воду (200 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (200 мл). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 1 (4 г, выход: 59 %). МС m/z (ИЭР): 433,0[M+1].

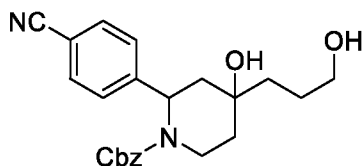
Промежуточное соединение 2:



Промежуточное соединение 1 (1,9 г) добавляли к раствору гексагидрата хлорида никеля (300 мг) в этаноле (50 мл) с охлаждением на ледяной бане. После того, как реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин, добавляли борогидрид натрия (800 мг) партиями, и затем реакционную жидкость перемешивали в

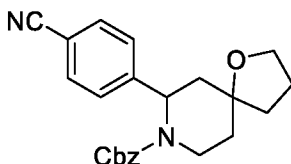
течение 20 мин с охлаждением на ледяной бане. После завершения реакции добавляли воду (100 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (100 мл). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 2 (1,9 г, выход: 90 %). МС m/z (ИЭР): 437,1[M+1].

Промежуточное соединение 3:



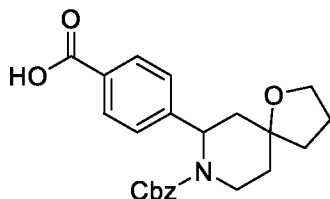
К раствору промежуточного соединения 2 (1,9 г) в этаноле и тетрагидрофуране (20 мл/20 мл) медленно добавляли гидрид алюминия-лития (200 мг) с охлаждением на ледяной бане. Реакционную жидкость перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. После завершения реакции ее гасили путем добавления насыщенного водного раствора Na₂SO₄ (1 мл). Реакционную жидкость фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 3 (1,5 г, выход: 73 %). МС m/z (ИЭР): 395,1[M+1].

Промежуточное соединение 4:



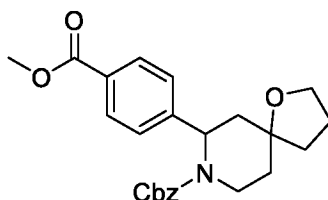
К раствору промежуточного соединения 3 (1,5 г) и трифенилфосфина (1,99 г) в тетрагидрофуране (30 мл) медленно добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,92 г) с охлаждением на ледяной бане. Реакционной смеси давали естественным образом нагреться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции в реакционную жидкость добавляли воду (100 мл) для разбавления и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением промежуточного соединения 4 (1,5 г, выход: 89 %). МС m/z (ИЭР): 376,9[M+1].

Промежуточное соединение 5:



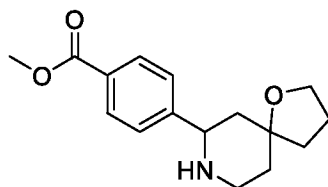
Воду (20 мл) и октагидрат гидроксида бария (6,3 г) последовательно добавляли к раствору промежуточного соединения 4 (1,5 г) в изопропанол (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли воду (50 мл) для разбавления, доводили рН до примерно 3 разбавленной соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 5 (1,5 г, выход: 85 %). МС m/z (ИЭР): 396,0[M+1].

Промежуточное соединение 6:



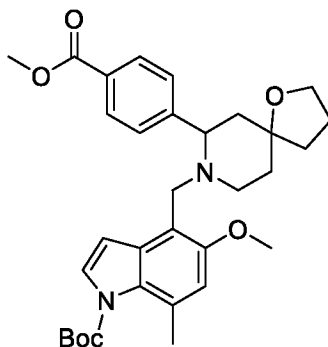
Карбонат калия (500 мг) и иодметан (500 мг) последовательно добавляли к раствору промежуточного соединения 5 (500 мг) в ацетонитриле (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 65 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли воду (100 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (100 мл). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 15:1) с получением промежуточного соединения 6 (400 мг, выход: 77 %). МС m/z (ИЭР): 410,1[M+1].

Промежуточное соединение 7:



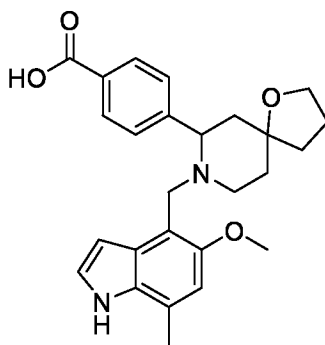
К раствору промежуточного соединения 6 (200 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота медленно добавляли гидроксид палладия/углерод (10 %, 50 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре при 2 атмосферах газообразного водорода в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию жидкость фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали с получением промежуточного соединения 7 (150 мг, выход: 84 %). МС m/z (ИЭР): 276,1[M+1].

Промежуточное соединение 8:



Ледяную уксусную кислоту (50 мг) и силатран (200 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 7 (150 мг) и промежуточного соединения 2 (150 мг) из Примера 2 в тетрагидрофуране (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 75 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию жидкость сразу концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 8 (150 мг, выход: 71 %). МС m/z (ИЭР): 549,2[M+1].

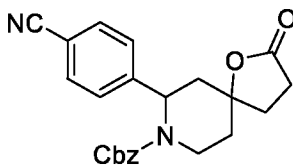
Целевое соединение:



Гидроксид натрия (40 мг) добавляли к смешанному раствору промежуточного соединения 8 (150 мг) в метаноле и воде (3 мл/3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 75 °С и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,05 % NH₃); градиент: 10-40 %) с получением целевого соединения (58,0 мг, выход: 48 %). МС m/z (ИЭР): 435,1[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,13 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,45-3,98 (м, 3H), 3,83 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,52-3,12 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,32-1,72 (м, 8H).

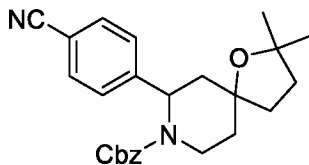
15 Пример 32

Промежуточное соединение 1:



Толуолсульфоновую кислоту (35 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (800 мг) из Примера 31 в толуоле (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 110 °С и оставляли взаимодействовать при этой температуре в течение 18 ч. После завершения реакции и естественного охлаждения до комнатной температуры реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 1 (550 мг, выход: 73,0 %). МС m/z (ИЭР): 391,2[M+1].

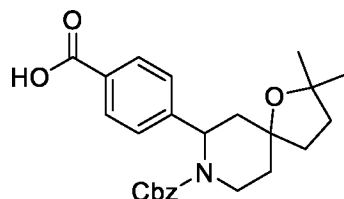
Промежуточное соединение 2:



Раствор метилмагнийхлорида в тетрагидрофуране (3 М, 1,4 мл) медленно добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 1 (550 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) с охлаждением на ледяной бане. Реакционной жидкости давали естественным образом нагреться и перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную систему гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением

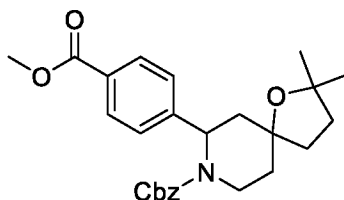
промежуточного соединения 2 (150 мг, выход: 25,0 %). МС m/z (ИЭР): 404,8[M+1].

Промежуточное соединение 3:



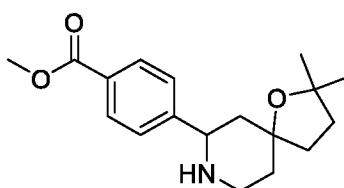
5 Октагидрат гидроксида бария (584 мг) добавляли к смешанному раствору промежуточного соединения 2 (150 мг) в изопропаноле и воде (3 мл/6 мл) при комнатной температуре. Реакционную жидкость нагревали до 100 °С и перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. После завершения реакции в реакционную жидкость добавляли воду (10 мл) для разбавления и рН доводили примерно до 5 с помощью разбавленной соляной кислоты (1 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом 10 (20 мл × 2). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорэтан:метанол = 10:1) с получением промежуточного соединения 3 (50 мг, выход: 30,3 %). МС m/z (ИЭР): 423,8[M+1].

15 Промежуточное соединение 4:



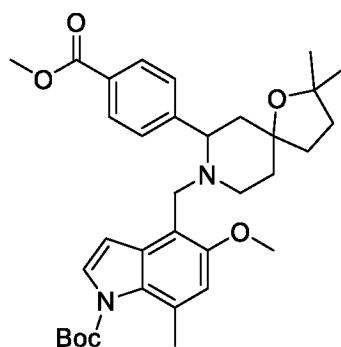
Иодметан (54 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 3 (50 мг) и карбоната калия (52 мг) в ацетоне (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции добавляли воду (5 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (10 мл × 2). Объединенные фазы экстрактов промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с 20 получением промежуточного соединения 4 (50 мг, выход: 91,77 %). МС m/z (ИЭР): 438,2[M+1].

Промежуточное соединение 5:



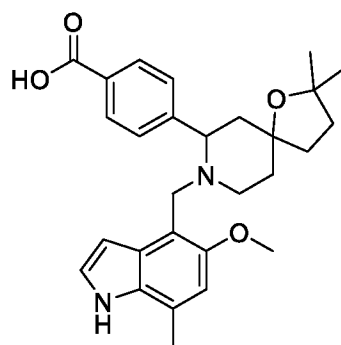
30 К раствору промежуточного соединения 4 (30 мг) в метаноле (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли гидроксид палладия/углерод (3 мг). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 5 (20 мг, чистота: 85 %, выход: 81,6 %).

35 Промежуточное соединение 6:



Промежуточное соединение 5 (20 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (23 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтане (2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 8 ч добавляли триацетоксиборогидрид натрия (42 мг), и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции в жидкость добавляли дихлорметан (10 мл) для разбавления, промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 10:1) с получением промежуточного соединения 6 (20 мг, выход: 49,9 %). МС m/z (ИЭР): 577,1[M+1].

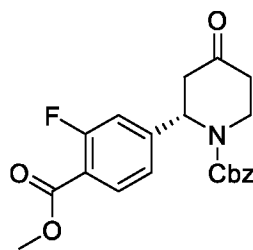
Целевое соединение:



Гидроксид натрия (33,8 мг) добавляли к смешанному раствору промежуточного соединения 6 (20 мг, 0,08 ммоль) в тетрагидрофуране/метаноле/воде (0,5 мл/0,5 мл/0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную жидкость нагревали до 65 °С и перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной флэш-хроматографии (колонка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиной кислоты); температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар, градиент: 15-40 %) с получением целевого соединения (10,1 мг, выход: 59,8 %). МС m/z (ИЭР): 463,1[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 6,76-6,67 (м, 1H), 6,32-6,25 (м, 1H), 4,50 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,13-4,03 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,35-2,15 (м, 3H), 2,10-1,96 (м, 2H), 1,95-1,88 (м, 2H), 1,86-1,77 (м, 1H), 1,21 (с, 3H), 1,19 (с, 3H).

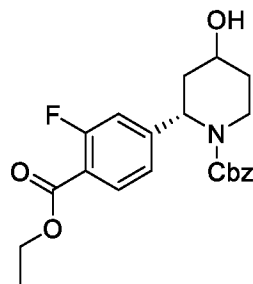
Пример 33

Промежуточное соединение 1:



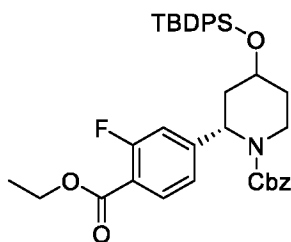
К раствору 3-фтор-4-(метоксикарбонил)-бензолбороновой кислоты (2568 мг) в 1,4-диоксане (7 мл) при комнатной температуре добавляли соединения *S*-(-)-1,1'-бинафтил-2,2'-бисдифенилфосфина (CAS № 76189-56-5) (404 мг) и тетрафторбората бис-(дициклопентадиен)-родия (CAS № 36620-11-8) (202 мг). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 8 ч последовательно добавляли бензил-4-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (CAS №: 185847-84-1) (2500 мг), триэтиламин (1094 мг) и воду (0,7 мл). Реакционную смесь нагревали до 40 °С в атмосфере азота и затем перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 1 (3000 мг, чистота: 30 %, выход: 22 %). МС *m/z* (ИЭР): 385,8[M+1].

Промежуточное соединение 2:



К смешанному раствору промежуточного соединения 1 (3000 мг) в тетрагидрофуране и этаноле (15 мл/15 мл) при комнатной температуре порциями добавляли боргидрид натрия (196 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость охлаждали до температуры ниже 0 °С и медленно добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл), чтобы остановить реакцию. Добавляли воду (50 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (20 мл). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением промежуточного соединения 2 (1100 мг, чистота: 40 %, выход: 14 %). МС *m/z* (ИЭР): 401,8[M+1].

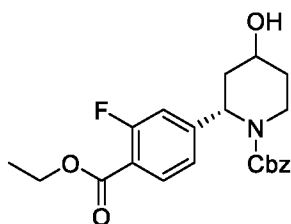
Промежуточное соединение 3:



К раствору промежуточного соединения 2 (1100 мг) в дихлорметане (20 мл) добавляли имидазол (242 мг) и *трет*-бутилдифенилхлорсилан (904 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции в реакционную жидкость добавляли воду (20 мл) для разбавления и экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Экстракт сушили над безводным

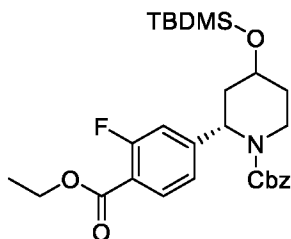
сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 15:1) с получением промежуточного соединения 3 (390 мг, выход: 20 %). МС m/z (ИЭР): 661,6[M+23].

5 Промежуточное соединение 4:



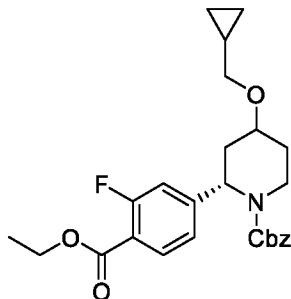
10 Промежуточное соединение 3 (390 мг) добавляли к раствору фторида тетрабутиламмония (1,0 М, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли воду (20 мл) для разбавления с последующей экстракцией этилацетатом (10 мл). Экстракт промывали один раз насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением промежуточного соединения 4 (180 мг, выход: 66 %). МС m/z (ИЭР): 423,8[M+23].

15 Промежуточное соединение 5:



20 К раствору промежуточного соединения 4 (180 мг) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре добавляли имидазол (61 мг) и *трет*-бутилдиметилхлорсилан (74 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции в реакционную жидкость добавляли воду (20 мл) для разбавления, после чего экстрагировали этилацетатом (10 мл). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 5 (200 мг, выход: 78 %). МС m/z (ИЭР): 537,8[M+23].

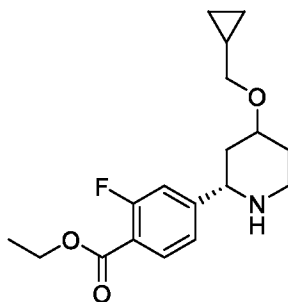
25 Промежуточное соединение 6:



30 Циклопропанкарбоксальдегид (147 мг) и триметилсилiltrифторметансульфонат (168 мг) последовательно добавляли к раствору промежуточного соединения 5 (685 мг) в дихлорметане (13 мл) при -78 °С в атмосфере азота. После этого реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 часа и добавляли к ней триэтилсилан (308 мг). Затем реакционной смеси давали естественным образом нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали при пониженном

давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением промежуточного соединения 6 (500 мг, выход: 74 %). МС m/z (ИЭР): 477,7[M+23].

Промежуточное соединение 7:

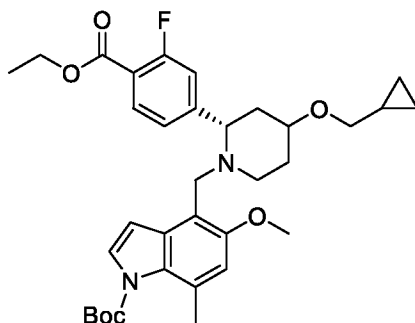


5

К раствору промежуточного соединения 6 (500 мг, 1,10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли палладий/углерод (50 мг) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали. Фильтрат сразу концентрировали с получением промежуточного соединения 7 (330 мг, выход: 84 %). МС m/z (ИЭР): 322,0[M+1].

10

Промежуточное соединение 8:

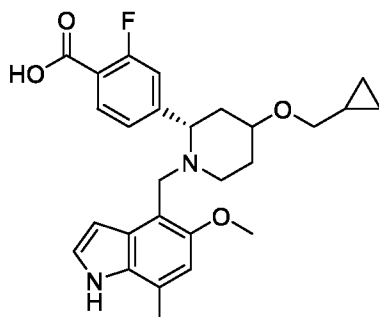


Промежуточное соединение 7 (180 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (178 мг) из Примера 2 в 1,2-дихлорэтано (5 мл) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 8 ч добавляли триацетоксидборгидрид натрия (356 мг), и реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость сразу концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 8 (350 мг, выход: 84 %). МС m/z (ИЭР): 594,8[M+1].

15

20

Целевое соединение:



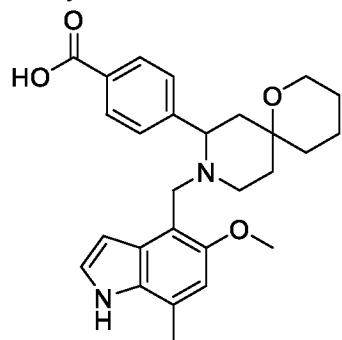
Гидроксид натрия (470 мг) добавляли к смешанному раствору соединения 9 (350 мг) в метаноле/воде (5 мл/5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции к реакционной жидкости добавляли разбавленную соляную кислоту (2 М) с охлаждением на ледяной бане для доведения рН до примерно 7. Затем растворитель сразу лиофилизировали. Полученный остаток очищали с помощью препаративной

25

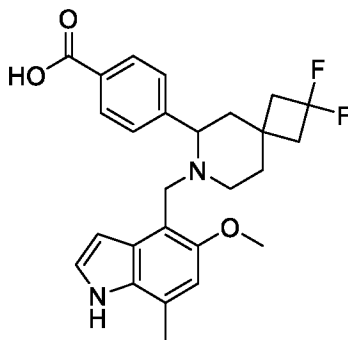
жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; температура колонки: 25 °С; расход: 14 мл/мин; длина волны: 214 нм; давление в колонке: 80 бар; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиной кислоты); градиент: 20-40 %) с получением целевого соединения (91,7 мг, выход: 32 %, содержащее 0,6 эквивалента муравьиной кислоты). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ8,29 (с, 0,6H), 7,89 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,44 (т, J = 10,1 Гц, 2H), 7,33 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,82-4,68 (м, 1H), 4,43-4,28 (м, 1H), 4,27-4,11 (м, 1H), 3,91-3,81 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,60-3,45 (м, 1H), 3,38 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,31-2,14 (м, 2H), 2,10-1,89 (м, 2H), 1,20-1,05 (м, 1H), 0,65-0,51 (м, 2H), 0,32-0,21 (м, 2H). MS m/z (ИЭР): 467,1[M+1].

10

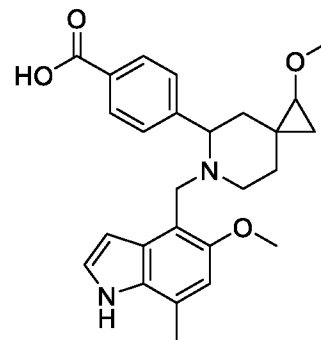
В соответствии со способами из Примеров 3-33, описанными выше, были получены следующие соединения:



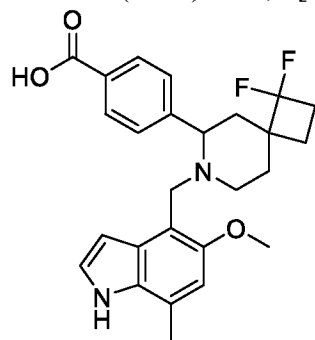
MS m/z (ИЭР): 449,2 [M+1]



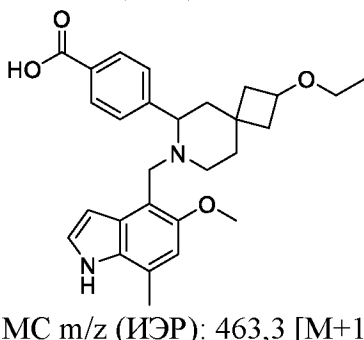
MS m/z (ИЭР): 455,2 [M+1]



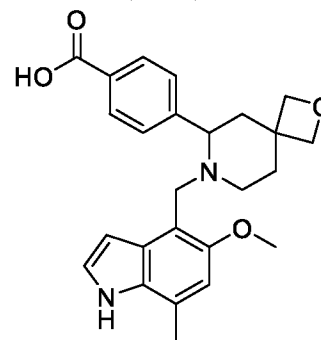
MS m/z (ИЭР): 435,2 [M+1]



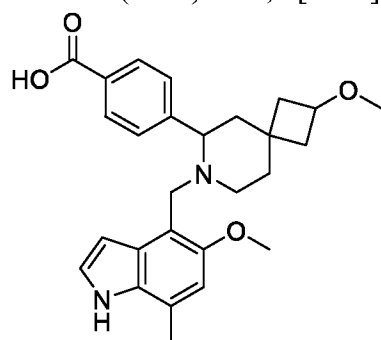
MS m/z (ИЭР): 455,2 [M+1]



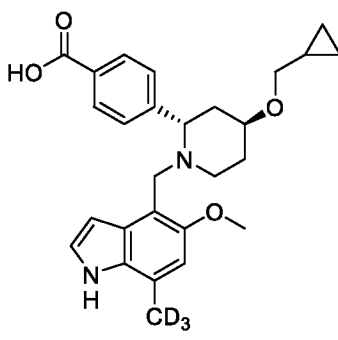
MS m/z (ИЭР): 463,3 [M+1]



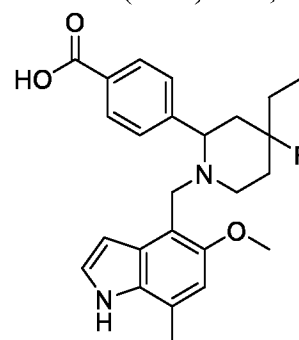
MS m/z (ИЭР): 421,2 [M+1]



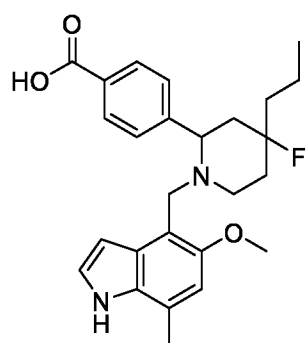
MS m/z (ИЭР): 449,2 [M+1]



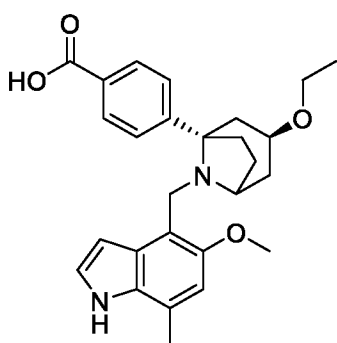
MS m/z (ИЭР): 452,3 [M+1]



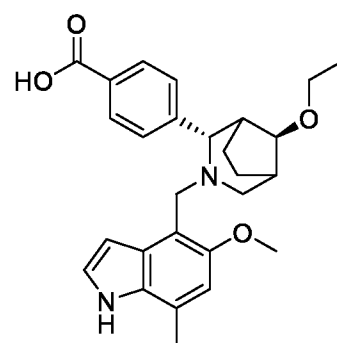
MS m/z (ИЭР): 425,2 [M+1]



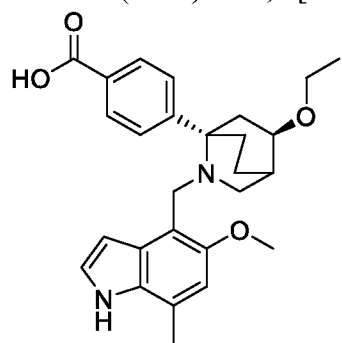
МС m/z (ИЭР): 439,2 [M+1]



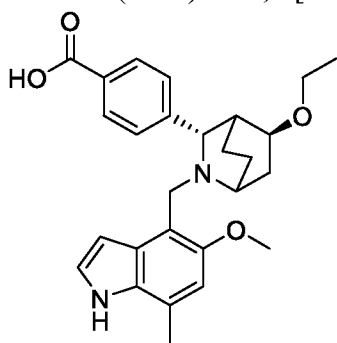
МС m/z (ИЭР): 449,2 [M+1]



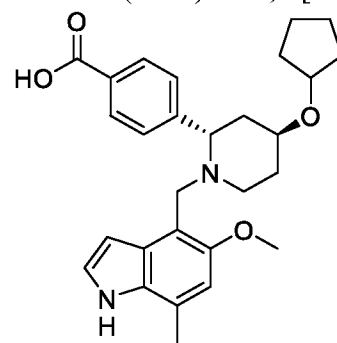
МС m/z (ИЭР): 449,2 [M+1]



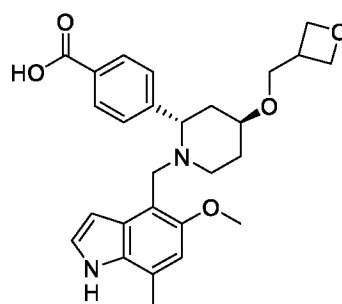
МС m/z (ИЭР): 449,2 [M+1]



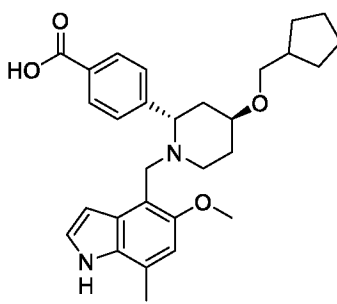
МС m/z (ИЭР): 449,2 [M+1]



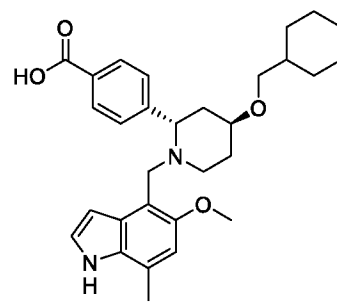
МС m/z (ИЭР): 463,3 [M+1]



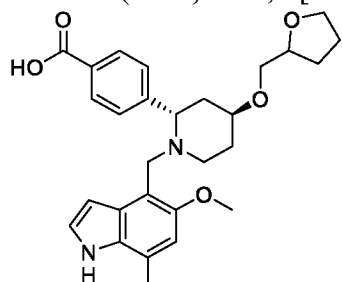
МС m/z (ИЭР): 465,2 [M+1]



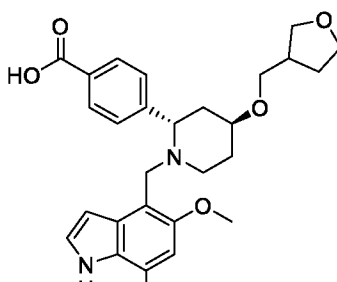
МС m/z (ИЭР): 477,3 [M+1]



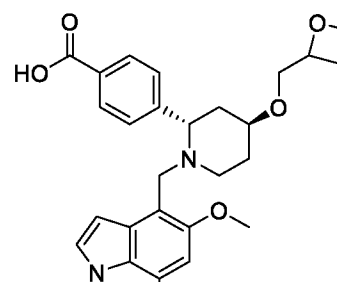
МС m/z (ИЭР): 491,3 [M+1]



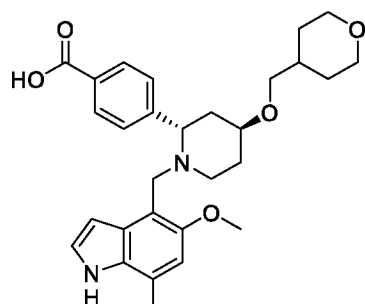
МС m/z (ИЭР): 479,3 [M+1]



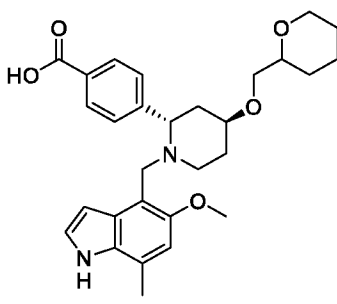
МС m/z (ИЭР): 479,3 [M+1]



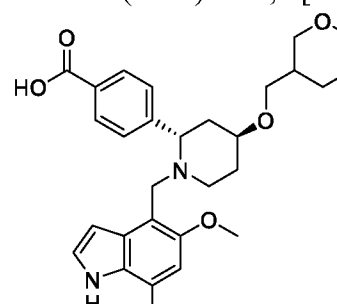
МС m/z (ИЭР): 465,2 [M+1]



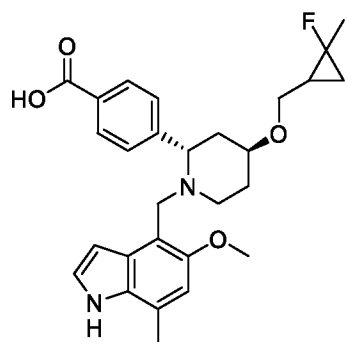
МС m/z (ИЭР): 493,3 [M+1]



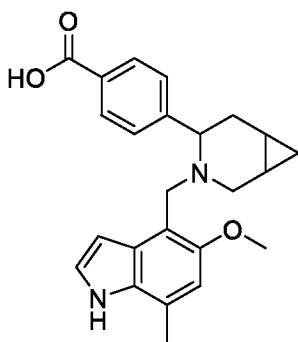
МС m/z (ИЭР): 493,3 [M+1]



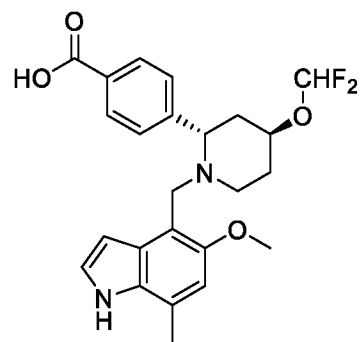
МС m/z (ИЭР): 493,3 [M+1]



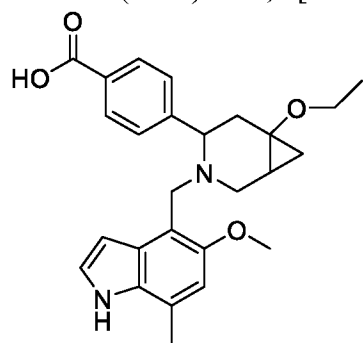
МС m/z (ИЭР): 481,2 [M+1]



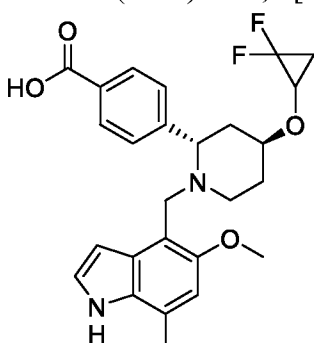
МС m/z (ИЭР): 391,2 [M+1]



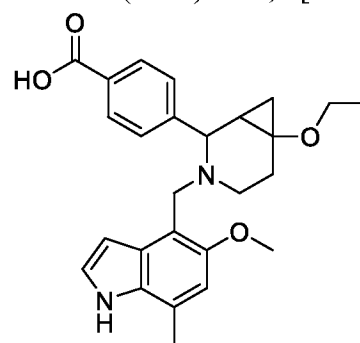
МС m/z (ИЭР): 445,2 [M+1]



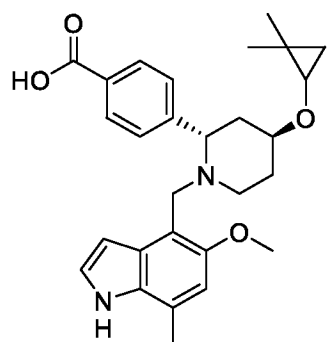
МС m/z (ИЭР): 435,2 [M+1]



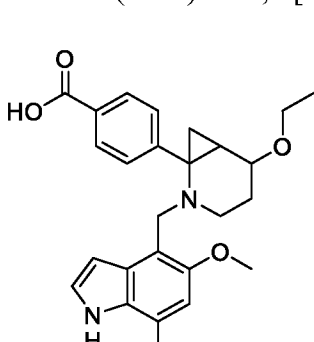
МС m/z (ИЭР): 471,2 [M+1]



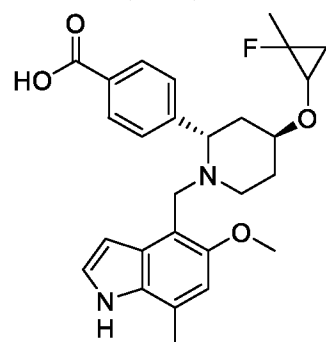
МС m/z (ИЭР): 435,2 [M+1]



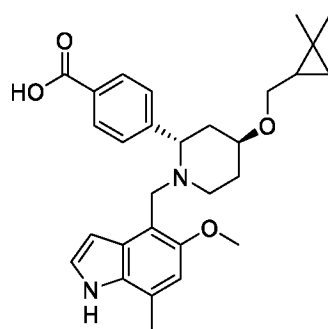
МС m/z (ИЭР): 463,3 [M+1]



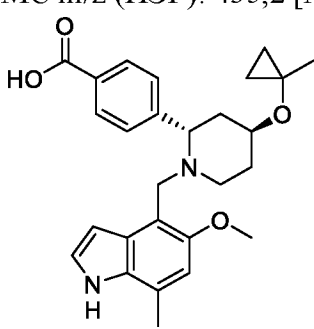
МС m/z (ИЭР): 435,2 [M+1]



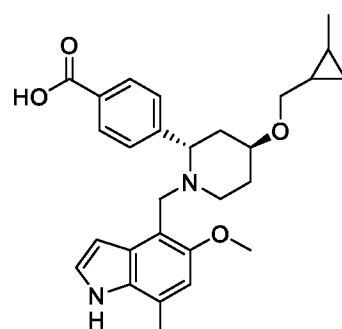
МС m/z (ИЭР): 467,2 [M+1]



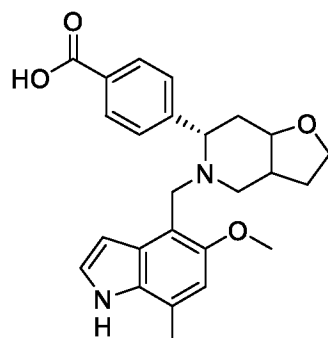
МС m/z (ИЭР): 477,3 [M+1]



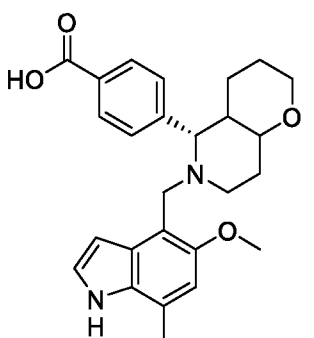
МС m/z (ИЭР): 449,2 [M+1]



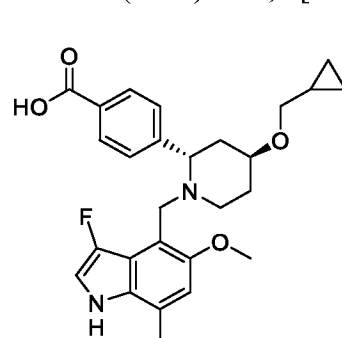
МС m/z (ИЭР): 463,3 [M+1]



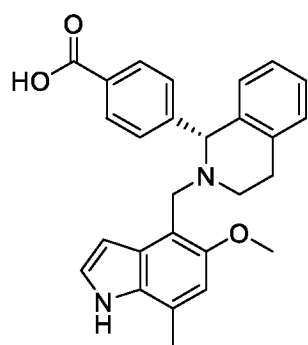
МС m/z (ИЭР): 421,2 [M+1]



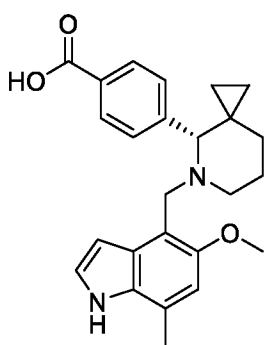
МС m/z (ИЭР): 435,2 [M+1]



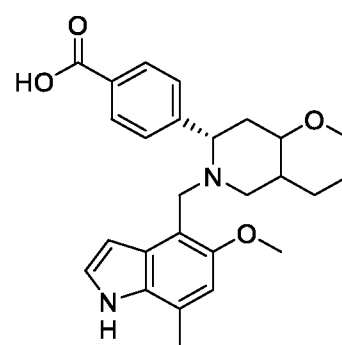
МС m/z (ИЭР): 467,2 [M+1]



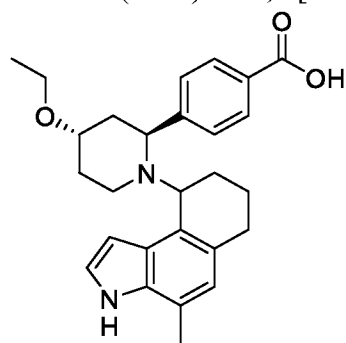
МС m/z (ИЭР): 427,2 [M+1]



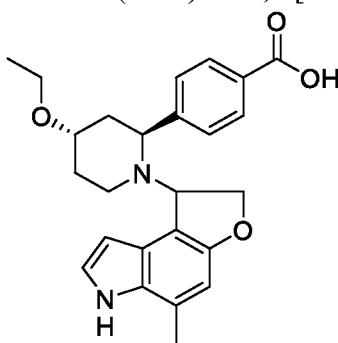
МС m/z (ИЭР): 405,2 [M+1]



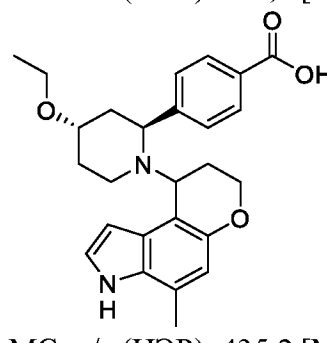
МС m/z (ИЭР): 435,2 [M+1]



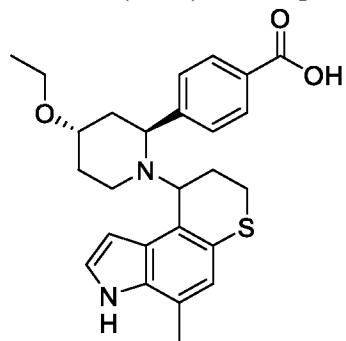
МС m/z (ИЭР): 433,2 [M+1]



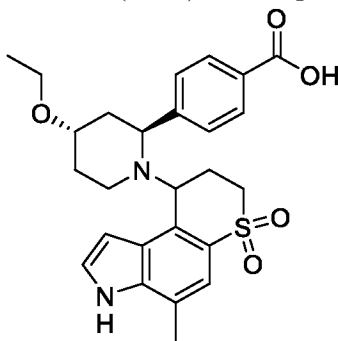
МС m/z (ИЭР): 421,2 [M+1]



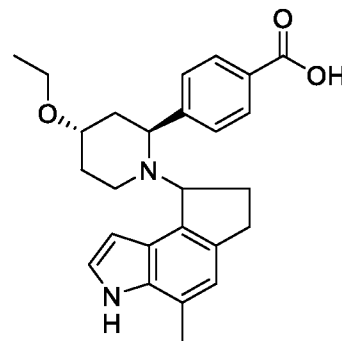
МС m/z (ИЭР): 435,2 [M+1]



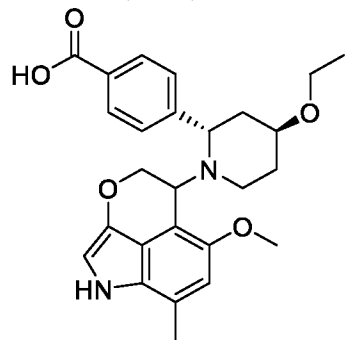
МС m/z (ИЭР): 451,2 [M+1]



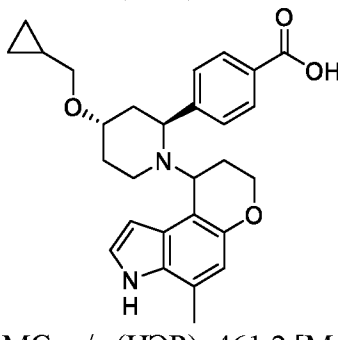
МС m/z (ИЭР): 483,2 [M+1]



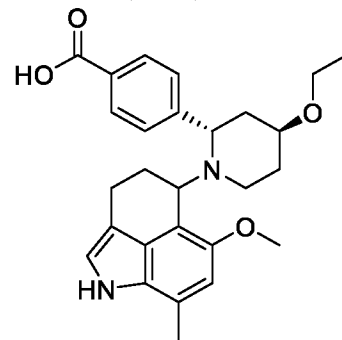
МС m/z (ИЭР): 419,2 [M+1]



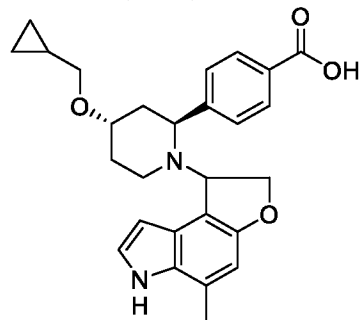
МС m/z (ИЭР): 451,2 [M+1]



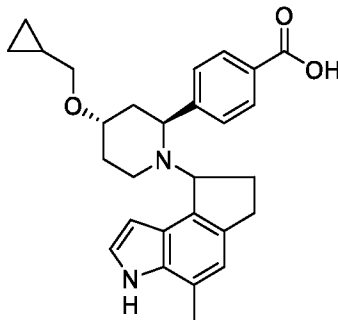
МС m/z (ИЭР): 461,2 [M+1]



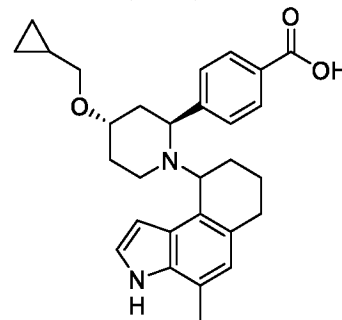
МС m/z (ИЭР): 449,2 [M+1]



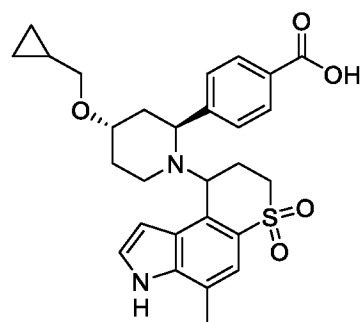
МС m/z (ИЭР): 447,2 [M+1]



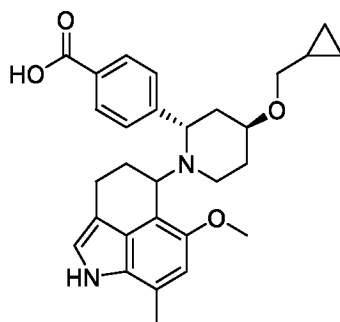
С m/z (ИЭР): 445,2 [M+1]



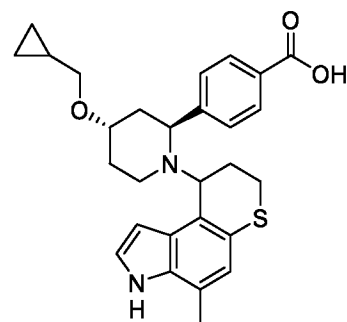
МС m/z (ИЭР): 459,3 [M+1]



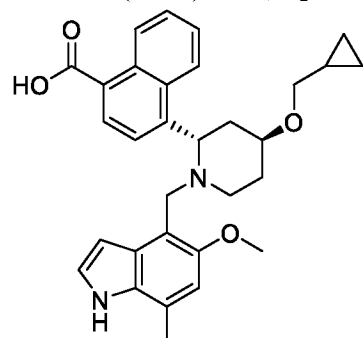
МС m/z (ИЭР): 509,2 [M+1]



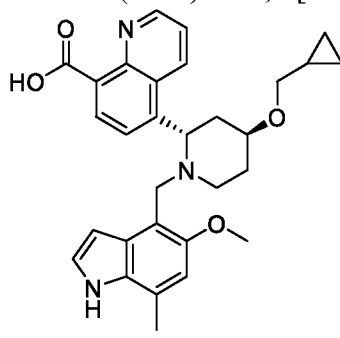
МС m/z (ИЭР): 475,3 [M+1]



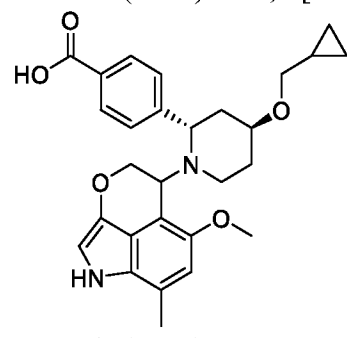
МС m/z (ИЭР): 477,2 [M+1]



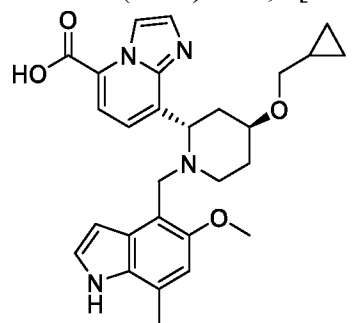
МС m/z (ИЭР): 499,3 [M+1]



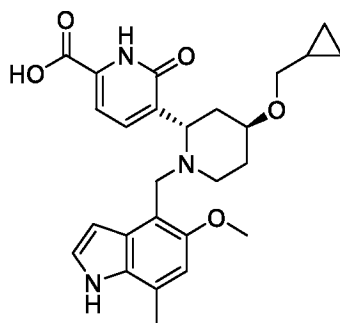
МС m/z (ИЭР): 500,3 [M+1]



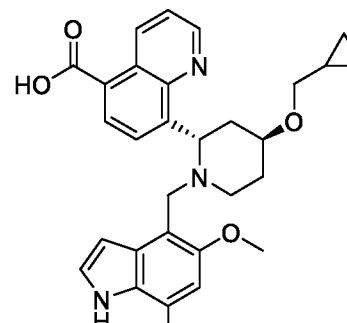
МС m/z (ИЭР): 477,2 [M+1]



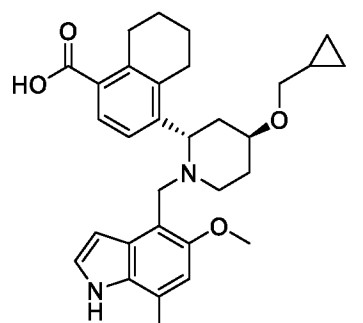
МС m/z (ИЭР): 489,2 [M+1]



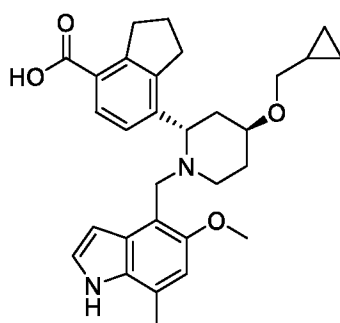
МС m/z (ИЭР): 466,2 [M+1]



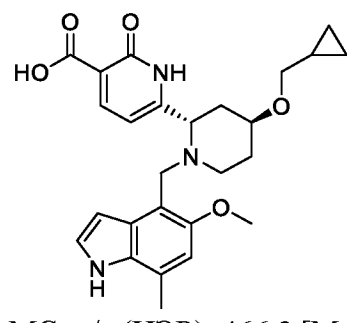
МС m/z (ИЭР): 500,3 [M+1]



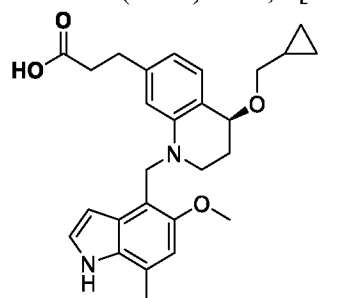
МС m/z (ИЭР): 503,3 [M+1]



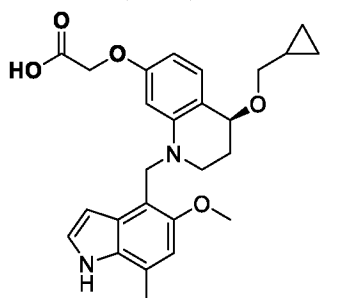
МС m/z (ИЭР): 489,3 [M+1]



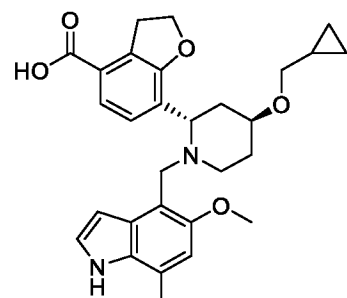
МС m/z (ИЭР): 466,2 [M+1]



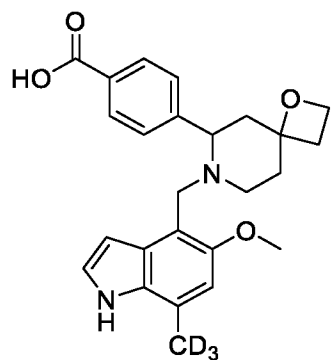
МС m/z (ИЭР): 449,2 [M+1]



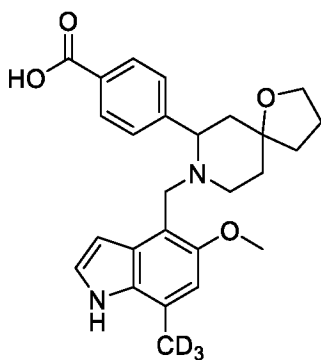
МС m/z (ИЭР): 451,2 [M+1]



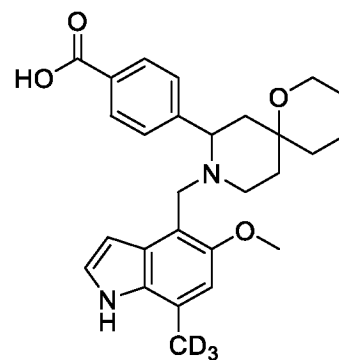
МС m/z (ИЭР): 491,3 [M+1]



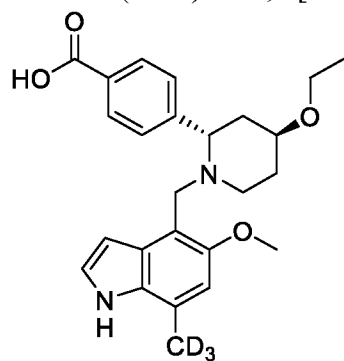
МС m/z (ИЭР): 424,2 [M+1]



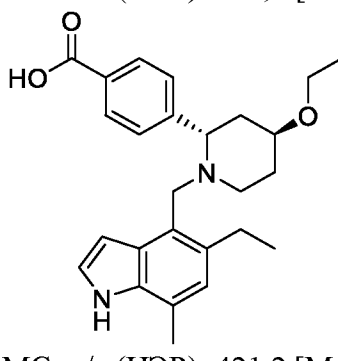
МС m/z (ИЭР): 438,2 [M+1]



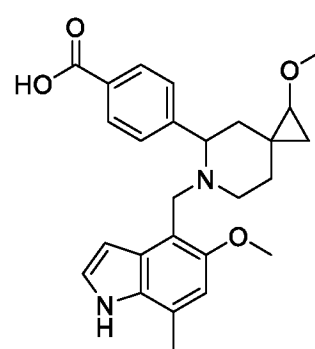
МС m/z (ИЭР): 452,3 [M+1]



МС m/z (ИЭР): 426,2 [M+1]



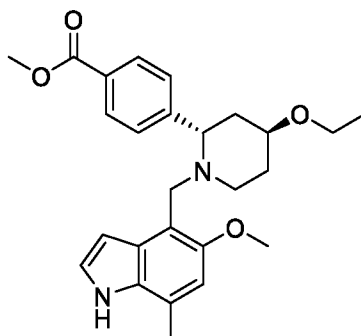
МС m/z (ИЭР): 421,2 [M+1]



МС m/z (ИЭР): 449,2 [M+1]

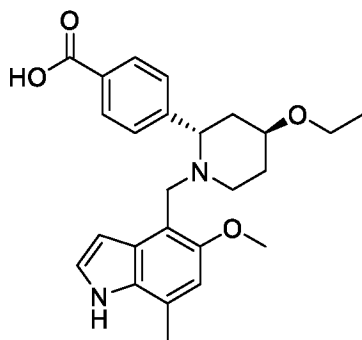
Получение контрольного соединения (Пример-26с, WO2015009616A1):

Контрольное промежуточное соединение 1:



- 5 В запечатанную пробирку емкостью 50 мл помещали тетрагидрофуран (3 мл),
промежуточное соединение 7 (127 мг) из Примера 1, промежуточное соединение 2 (130
10 мг) из Примера 2 и тетраэтилтитанат (56 мг). Реакционную смесь нагревали до 70 °С в
атмосфере азота и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. Реакционную
жидкость охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли
15 триацетоксиборогидрид натрия (52 мг). Реакционную смесь нагревали до 70 °С и
оставляли взаимодействовать в течение 1 ч. После того, как реакционную жидкость
охлаждали до комнатной температуры, добавляли 4 мл метанола, чтобы остановить
реакцию. Реакционную жидкость концентрировали. Полученный остаток отделяли и
очищали с помощью колоночной хроматографии (метанол:дихлорметан = 1:10) с
получением контрольного промежуточного соединения 1 (170 мг, выход: 52 %).

Контрольное соединение:



В одогорлую колбу объемом 50 мл добавляли метанол (3 мл), воду (1 мл), промежуточное соединение 1 (160 мг) и гидроксид натрия (230 мг). Реакционную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли воду (10 мл) для разбавления и доводили pH до 7-8 с помощью разбавленного раствора соляной кислоты (1 М). Растворитель удаляли при пониженном давлении (водяная баня: 45 °С). Полученный остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1 % муравьиная кислота); градиент: 15-30 %) с получением целевого соединения (29 мг, выход: 24 %). МС m/z (ИЭР): 423,1[M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,17 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,33 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,82-4,67 (м, 1H), 4,40-4,17 (м, 2H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,62 (кв, J = 6,8 Гц, 2H), 3,57-3,50 (м, 1H), 3,45-3,35 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,32-2,22 (м, 2H), 2,14-1,96 (м, 2H), 1,32 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

Биологические примеры

1. Анализ способности связывания методом оптического поверхностного плазмонного резонанса (SPR)

Эксперимент SPR проводили при 25 °С. В эксперименте применяли в качестве рабочего буфера буфер ФСБ с добавлением 0,05 % (об./об.) Р20 и 5 % ДМСО, а также аналитический инструмент Biacore 8K от компании GE Healthcare. Чип CM7 (GE Healthcare) активировали 400 мМ EDC и 100 мМ NHS при расходе 30 мкл/мин в течение 420 с. Фактор комплемента В разбавляли до 50 мкг/мл 10 мМ ацетатом натрия (pH 4,0) и затем ковалентно иммобилизовали на чипе для анализа путем связывания при расходе 10 мкл/мин в течение 1200 с (уровень иммобилизации белка при 25000 EP). Затем чип для анализа обрабатывали 1 М гидрохлоридом этаноламина при расходе 10 мкл/мин в течение 300 с для блокирования чипа. Концентрация исследуемого соединения составляла 500 мкМ, время связывания составляло 120 с, а время диссоциации составляло 300 с. Анализ данных проводили с использованием модели связывания 1:1 (программное обеспечение Biacore Insight Evaluation Software, версия 2.0.15.12933).

Результаты эксперимента:

Результаты эксперимента для некоторых из приведенных в качестве примера соединений приведены в следующей таблице 1. В концентрации 500 мкМ соединения из Примера 5 и Примера 6 обладают более значительной способностью связывания с белком-мишенью и значительно превосходят контрольное соединение, что указывает на то, что соединения согласно настоящему изобретению обладают относительно хорошей способностью связывания с белком-мишенью.

Таблица 1

Соединение из Примера №	R _{max} (EP)
----------------------------	-----------------------

Пример 4	29,1
Пример 5	274,2
Пример 6	106,5
Пример 7	21,6
Пример 8	47,7
Пример 9	23,3
Пример 10	30,7
Пример 11	НО
Контрольное соединение	33,7

Примечание: НО означает, что данные о связывании SPR не были обнаружены.

2. Анализ способности связывания методом TR-FRET

5 Конкурентные эксперименты по связыванию с использованием низкомолекулярного ингибитора, флуоресцентно меченного Су5, в качестве зонда, проводили для скрининга соединений на ингибирующую активность по отношению к фактору комплемента В человека. После того, как фактор комплемента В и EZ-Link™ Sulfo-NHS-LC-LC-Biotin в соотношении 1:2 инкубировали на льду в течение 1 ч, добавляли 1 М Трис (рН 7,5), чтобы остановить реакцию. Затем смесь дважды очищали, пропуская через 2 мл обессоливающую спин-колонку Zeba™ с получением меченного биотином фактора комплемента В (инструкции EZ-Link™ Sulfo-NHS-LC-Biotin). В экспериментах меченный биотином фактор комплемента В в конечной концентрации 10 нМ предварительно инкубировали с различными концентрациями соединений в буферном растворе при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию инициировали путем добавления флуоресцентно меченного зонда Су5 и меченного хелатным европием стрептавидина (петролейный эфир Perkin Elmer, #AD0060) в конечных концентрациях 75 нМ и 5 нМ, соответственно. Кинетические показания считывали на планшет-ридере (свет возбуждения 337 нм, излучаемый свет 665 нм, 70 мкс с синхронизацией по времени) и данные резонансного переноса энергии флюоресценции с временным разрешением (TR-FRET) считывали для определения IC₅₀.

3. Анализ активности гидролиза С3 системы комплемента

Исследуемые соединения 3-кратно разбавляли от исходной концентрации 10 мкМ до 7 концентраций, и проводили однолуночные анализы. Испытуемые соединения разводили в 96-луночном планшете с ДМСО с получением растворов с конечной концентрацией 1000×, а затем разбавляли разбавителем (АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПУТЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА WIESLAB® AP330) с получением растворов с конечной концентрацией 5×. 30 мкл переносили в 96-луночный планшет и добавляли 120 мкл готовой к применению сыворотки. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин. В положительную контрольную лунку добавляли 30 мкл 5 % ДМСО и 120 мкл готовой к применению сыворотки, а в отрицательную контрольную лунку добавляли 30 мкл 5 % ДМСО и 120 мкл разбавителя. (3) 100 мкл добавляли в реакционный планшет, и планшет инкубировали при 37 °С в течение 60 минут. Жидкости в лунках отбрасывали, и каждую лунку промывали 3 раза по 300 мкл промывочной жидкости. В каждую лунку добавляли 100 мкл конъюгата (АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПУТЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА WIESLAB® AP330). Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Жидкости в лунках отбрасывали, и каждую лунку промывали 3 раза по 300 мкл промывочной жидкости. Затем в каждую лунку добавляли 100 мкл субстрата. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Значения ОП405 считывали с помощью планшет-ридера (Perkin Elmer, EnSight).

4. Анализ гемолитической активности комплемента

Эксперимент по гемолизу проводили, ссылаясь на описание в источнике Juan Yuan et al., *Haematologica*. (2017) 102:466-475. Перед проведением эксперимента путем титрования получали оптимальную концентрацию нормальной человеческой сыворотки (НЧС), необходимую для достижения 100 % лизиса эритроцитов кролика (ЭК). В этом эксперименте НЧС разводили в буфере GVB0 (0,1 % желатина, 5 мМ вероната, 145 мМ NaCl, 0,025 % NaN₃, pH 7,3, технология комплемента), содержащем 10 мМ Mg-EGTA, и инкубировали с различными градиентами концентрации исследуемых соединений при 37 °С в течение 15 мин. Свежеприготовленные ЭК (собранные у здоровых японских белых большеухих кроликов) суспендировали в буфере GVB0, содержащем 10 мМ Mg-EGTA, разбавляли до конечной концентрации 1×10^8 клеток/мл и инкубировали при 37 °С в течение 30 мин. Буфер GVB0, содержащий 10 мМ Mg-EGTA и содержащий НЧС и ЭК, но без исследуемого соединения, использовали в качестве положительной контрольной группы (100 % лизис). Буфер GVB0, содержащий 10 мМ Mg-EGTA и содержащий инактивированную НЧС (нагретую при 56 °С в течение 30 мин или при 65 °С в течение 5 мин) и ЭК, но не исследуемое соединение, использовали в качестве группы отрицательного контроля (0 % лизиса). Образцы центрифугировали при 2000 g в течение 5 мин и собирали супернатант. Поглощение при 415 нм (A415) измеряли с использованием планшет-ридера (Molecular Devices, SpectraMax i3X). Значения IC₅₀ рассчитывали из процента гемолиза в зависимости от концентрации исследуемого соединения путем нелинейной регрессии.

Результаты эксперимента:

Результаты эксперимента для некоторых из приведенных в качестве примера соединений приведены в следующей таблице 2. Соединение из Примера 5 обладает значительно лучшей ингибирующей активностью по отношению к фактору комплемента В в человеческой сыворотке, чем контрольное соединение, что указывает на то, что соединение согласно настоящему изобретению может относительно хорошо ингибировать активность фактора комплемента В в человеческой сыворотке и предотвращать гемолиз, вызванный его атакой на эритроциты кроликов.

Таблица 2

Соединение из Примера №	Гемолиз IC ₅₀ (нМ)
Пример 3	216,3
Пример 4	280,0
Пример 5	87,9
Пример 6	217,3
Пример 7	228,4
Пример 8	358,2
Пример 9	725,0
Пример 10	610,6
Пример 16	187,9
Пример 17	391,0
Пример 22	184,2
Пример 23	852,5
Пример 25	234,0
Пример 26	319,2
Пример 28	673,5

Контрольное соединение	379,4
------------------------	-------

5. Эксперимент по стабильности по отношению к микросомальным ферментам печени

(1) Приготовление буферного раствора

5 Готовили 0,1 М раствор дигидрофосфата калия в дистиллированной воде (содержащий 1 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты). Затем pH доводили до 7,4 с помощью 0,1 М раствора фосфата дикалия в дистиллированной воде (содержащего 1 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты).

(2) Источники микросом и приготовление рабочего раствора

10 Источники микросом:

Крыса: микросомы печени крысы SD, кат. №: LM-DS-02M, RILD Research Institute for Liver Diseases (Shanghai) Co. Ltd.

Обезьяна: микросомы печени яванского макака, кат. №: LM-SXH-02M, RILD Research Institute for Liver Diseases (Shanghai) Co. Ltd.

15 Человее: объединенные микросомы печени человека (монголоид), кат. №: LM-R-02M, RILD Research Institute for Liver Diseases (Shanghai) Co. Ltd.

Приготовление рабочего раствора

20 Готовили 10 мМ раствор каждого из контрольного соединения и исследуемых соединений в ДМСО. Затем к 190 мкл ацетонитрила добавляли 10 мкл раствора с получением 0,5 мМ маточного раствора. Отмеряли 1,5 мкл 0,5 мМ маточного раствора и добавляли 18,75 мкМ 20 мг/мл микросом печени и 479,75 мкл буферного раствора. (Фактическое количество приготовленного раствора можно регулировать в зависимости от применения).

(3) Процедуры

25 В буферном растворе готовили раствор восстановленного кофермента II (NADPH) 10 мг/мл. 96-луночный планшет помещали на лед. Для каждого соединения устанавливали лунки, соответствующие различным моментам времени (0, 10, 30, 60 и 90 мин, без NADPH). В каждую лунку добавляли 30 мкл рабочего раствора. Для лунок 0 мин сначала добавляли 155 мкл раствора ледяного ацетонитрила (концентрация внутреннего стандарта составляла 1 мкМ), а после того, как смеси хорошо перемешивали с помощью пипетки, добавляли 15 мкл NADPH (10 мг/мл). Перед началом реакций 96-луночный планшет предварительно инкубировали на микропланшетном шейкере при 37 °С в течение 5 мин. Затем в каждую лунку добавляли 15 мкл NADPH (10 мг/мл), чтобы начать метаболические реакции. После проведения реакций в течение 10, 30, 60 и 35 90 мин в соответствующие лунки для прекращения реакций добавляли 155 мкл раствора ледяного ацетонитрила (концентрация внутреннего стандарта составляла 1 мкМ). Через 90 мин реакцию в системе без NADPH прекращали путем добавления 155 мкл раствора ледяного ацетонитрила (концентрация внутреннего стандарта составляла 1 мкМ). После завершения реакции 96-луночный планшет встряхивали на микропланшетном шейкере (600 об/мин) в течение 10 мин и затем центрифугировали при 4 °С при 4000 g в течение 40 15 мин. Добавляли 50 мкл супернатанта в новый 2 мл 96-луночный планшет и добавляли 300 мкл деионизированной воды. Смесь анализировали на высокоэффективном жидкостном хромато-масс-спектрометре AB SCIEX ExionLC-Triple Quad 5500. Использовали программное обеспечение Analyst 1.6.3. Результаты анализа показаны в 45 следующей таблице 3.

Таблица 3

Соединение из Примера №	MMS (крыса)		MMS (обезьяна)		MMS (человек)	
	T _{1/2} (мин)	Осталось (T=90)	T _{1/2} (мин)	Осталось (T=90)	T _{1/2} (мин)	Осталось (T=90 мин)

		мин)		мин)		
Пример 4	221,058	72,23 %	364,082	80,68 %	416,398	84,79 %
Пример 5	547,65	89,14 %	770,376	93,32 %	672,513	91,04 %
Пример 6	59,176	33,55 %	130,27	60,37 %	237,48	74,57 %

Результаты эксперимента: Данные показывают, что все соединения из Примера 4, Примера 5 и Примера 6 имеют более значительную стабильность по отношению к микросомальным ферментам печени.

5

6. Эксперимент по ФК однократного внутрижелудочного введения крысам

Метод эксперимента:

Самцов крыс Wistar han в возрасте от шести до девяти недель (от Shanghai Sippe-Bk Lab Animal Co., Ltd.) выдерживали без пищи в течение ночи. Каждая группа состояла из 3 крыс, получавших контрольное соединение, соединение из Примера 5 и соединение из Примера 6, соответственно, путем внутрижелудочного введения в дозе 3 мг/кг в объеме 10 мл/кг. Собирали 0,2 мл крови из яремной вены в каждой временной точке, добавляли в качестве антикоагулянта ЭДТА-К2 и немедленно центрифугировали при 4000 об./мин при 4 °С в течение 5 мин. Супернатант собирали. Образцы криоконсервировали в морозильной камере при температуре -80 °С до анализа. Моменты времени отбора крови: перед введением, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 7 ч и 24 ч. За состояниями животных наблюдали каждый раз после введения. После того, как отбор крови во всех временных точках был завершен, животных умерщвляли. Образцы плазмы анализировали методом ЖХ-МС/МС. Данные использовали для расчета кинетических параметров (T_{max} , C_{max} , $T_{1/2}$ и ППК) в программном обеспечении WinNonlin.

15
20

Результаты эксперимента:

Результаты анализа показаны в таблице 4.

Таблица 4

Группа		T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	$T_{1/2}$ (ч)	ППК _{0-t} (ч*нг/мл)	ППК _{беск.} (ч*нг/мл)
Пример 5	Среднее	0,25	1923,36	1,58	3120,14	3282,35
	С.О.	0,00	602,66	0,21	721,79	692,86
Пример 6	Среднее	0,25	1184,20	2,28	2194,70	2257,24
	С.О.	0,00	219,30	1,33	227,42	186,67
Контрольное соединение	Среднее	0,33	783,97	2,42	2533,81	2726,42
	С.О.	0,14	166,87	0,69	260,00	104,81

25

7. Эксперимент ФК/ФД однократного внутрижелудочного введения яванским макакам

Метод эксперимента:

Использовали яванских макаков. Каждая группа состояла из 3 яванских макаков, получавших контрольное соединение и соединение из Примера 5 (3 и 30 мкг) путем внутрижелудочного введения. Кровь собирали в различные моменты времени и анализировали на концентрацию лекарственного средства и активность комплемента. Концентрацию лекарственного средства в плазме определяли методом ЖХ-МС/МС. Активность комплемента в сыворотке определяли с использованием набора для анализа

30

Wieslab (Svar Life Science AB, Compl AP330 RUO), Normal Human Serum (Complement Technology, NHS).

Результаты эксперимента:

5 В пределах диапазонов концентрации и времени анализа соединение из Примера 5 имеет значительно более высокую среднюю концентрацию в плазме, чем контрольное соединение при введении в той же дозе. Кривые концентрации в плазме для яванских макаков представлены на фиг. 1. Ингибирование активности КФ в сыворотке крови яванского макака показано на фиг. 2. На фиг. 2 показано, что соединения согласно
10 настоящему изобретению могут эффективно ингибировать активность КФ в сыворотке крови яванского макака.

8. Модель стрептококкового ревматоидного артрита (РА) у крыс

Метод эксперимента:

15 В эксперименте использовали самок крыс Льюиса возрастом от шести до девяти недель (Beijing Vital River). Каждая группа состояла из 6 крыс, получавших пептидогликановые комплексы клеточной стенки *Streptococcus* и нескольких других видов бактерий путем внутрибрюшинного введения (2-3 мг на крысу) в Д1, и получавших контрольное соединение (15 мг/кг) и соединение из Примера 5 (15 мг/кг)
20 путем внутрижелудочного введения ежедневно в течение 25 дней подряд. Артрит у крыс оценивали в разных фазах. Критерии оценки: Оценку по степени поражения (покраснение и отек) выполняли по шкале 0-4 балла с максимальным баллом 4 для каждой конечности и общим максимальным баллом 16 для конечностей каждого животного. Критерий оценки: 0 баллов: отсутствие покраснения и отека; 1 балл: 1-2
25 красных и опухших межфаланговых сустава; 2 балла: 3-4 красных и опухших межфаланговых сустава; 3 балла: более 4 красных и опухших межфаланговых сустава; 4 балла: сильное покраснение и опухание пальцев ног или пальцев рук до голеностопных суставов или лучезапястных суставов.

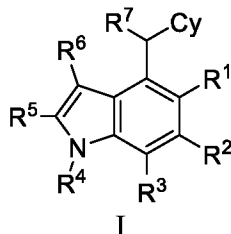
Результаты эксперимента:

30 Результаты эксперимента показаны на фигуре 3. Данные показывают, что как контрольное соединение, так и соединение из Примера 5 могут улучшить оценку артрита соединения, и что соединение из Примера 5 имеет значительно лучший эффект, чем контрольное соединение, что демонстрирует, что соединения, описанные в настоящем
35 документе, особенно соединения из примеров, являются более эффективными в облегчении индуцированного стрептококком ревматоидного артрита у крыс.

Иллюстративные примеры настоящего изобретения были описаны выше. Следует понимать, что объем защиты настоящей заявки не должен быть ограничен
40 иллюстративными примерами, описанными выше. Любая модификация, эквивалентная замена и улучшение и т.п., осуществленные специалистами в данной области техники без отклонения от сущности и принципа настоящего изобретения, подпадают под объем защиты настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное следующей формулой (I) или рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, сольват, полиморф, фармацевтически приемлемая соль или пролекарственное соединение указанного соединения:



где R¹ выбран из галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или обязательно замещенных 1, 2 или более R^a: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₈ циклоалкилокси и NH₂;

R² выбран из H, галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или обязательно замещенных 1, 2 или более R^b: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₈ циклоалкилокси и NH₂;

R³ выбран из галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или обязательно замещенных 1, 2 или более R^c: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₈ циклоалкилокси и NH₂;

R⁴ выбран из H и C₁₋₆ алкила, незамещенного или обязательно замещенного 1, 2 или более R^d;

R⁵ выбран из H, галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или обязательно замещенных 1, 2 или более R^e: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₈ циклоалкилокси и NH₂;

R⁶ выбран из H, галогена, OH, CN, NO₂ и следующих групп, незамещенных или обязательно замещенных 1, 2 или более R^f: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₈ циклоалкилокси и NH₂;

R⁷ выбран из водорода, OH, CN и следующих групп, незамещенных или обязательно замещенных 1, 2 или более R^g: C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкилокси, C₃₋₈ циклоалкилокси и NH₂;

Sy выбран из следующих циклических групп, замещенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более заместителями, независимо выбранными из R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹: пиперидила и 8-11-членного спирогетероцикла, содержащего только один гетероатом выбранный из атома N; при этом атом N в Sy связан с атомом C, общим для групп Sy и R⁷ формулы (I);

R⁸ представляет собой фенил, замещенный одним R^j, где R^j выбран из -C(O)OR¹³ и 5-членного гетероарила, и R¹³ представляет собой H или C₁₋₅ алкил;

R⁹ является одинаковым или различным и каждый независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила незамещенного или обязательно замещенного 1, 2 или более галогенами;

R¹⁰ и R¹¹ являются одинаковыми или различными и каждый независимо выбран из H, OH, галогена, C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил незамещен или обязательно замещен 1, 2 или более R^k;

каждый R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g и R^k являются одинаковыми или различными и независимо выбраны из H и галогена.

2. Соединение, представленное формулой (I), или рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, сольват, полиморф, фармацевтически приемлемая соль или пролекарственное соединение указанного соединения по п. 1, отличающееся тем, что

Sy может быть выбран из следующих групп, замещенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более заместителями, независимо выбранными из R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹: пиперидил или азаспиро [2.5],

[3.5], [4.5] или [5.5] циклические группы;

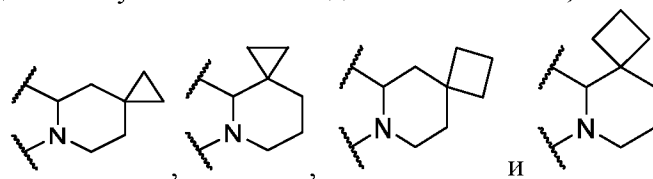
атом N в Су связан с атомом С, общим для групп Су и R⁷;

предпочтительно R⁸ представляет собой фенил, замещенный одним R^j, где R^j выбран из -C(O)OR¹³ и тетразолила, и R¹³ представляет собой H или C₁₋₅ алкил;

5 предпочтительно R⁹ представляет собой H;

предпочтительно R¹⁰ и R¹¹ являются одинаковыми или различными и каждый независимо выбран из H, галогена и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил не замещен или необязательно замещен 1, 2 или более галогенами.

10 3. Соединение, представленное формулой (I), или рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, сольват, полиморф, фармацевтически приемлемая соль или пролекарственное соединение указанного соединения по п. 1, отличающееся тем, что Су



выбран из пиперидила,

при этом Су замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более заместителями, независимо
15 выбранными из R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹;

предпочтительно R⁸ представляет собой фенил, замещенный одним R^j, где R^j выбран из -C(O)OR¹³ и тетразолила, и R¹³ представляет собой H или C₁₋₅ алкил;

предпочтительно R⁹ представляет собой H;

20 предпочтительно R¹⁰ и R¹¹ являются одинаковыми или различными и каждый независимо выбран из H, галогена, C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил незамещен или необязательно замещен 1, 2 или более галогенами.

4. Соединение, представленное формулой (I), или рацемат, стереоизомер, таутомер,
25 пролекарственное соединение указанного соединения по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R¹ выбран из метила, метилокси и циклопропила, где метил, метилокси и циклопропил не замещены или необязательно замещены 1, 2 или более R^a, и R^a выбран из галогена;

R² представляет собой H;

30 R³ представляет собой метил;

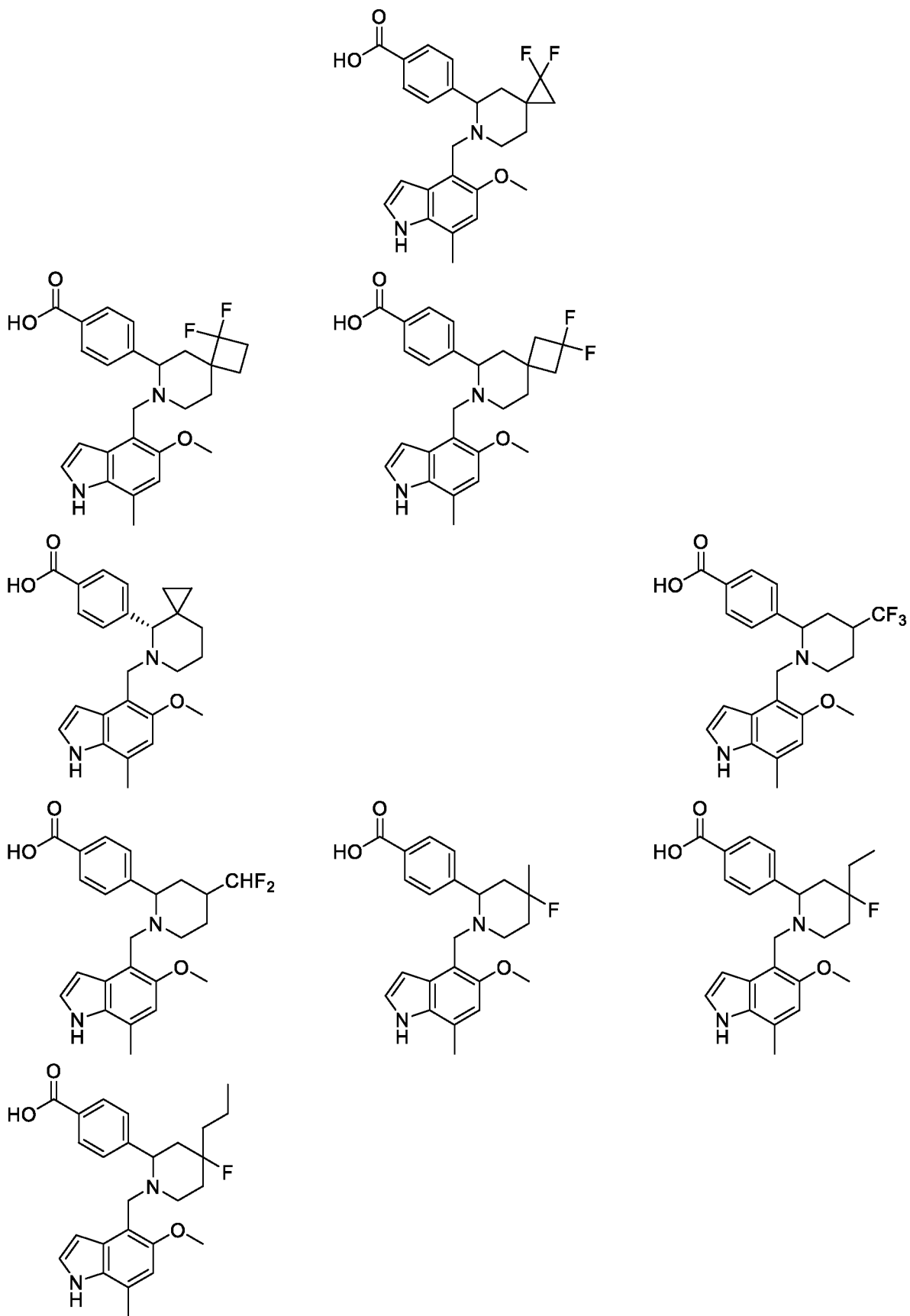
R⁴ представляет собой H;

R⁵ представляет собой H;

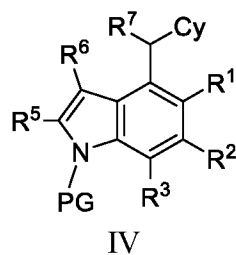
R⁶ представляет собой H;

35 R⁷ представляет собой H.

5. Соединение, представленное формулой (I), или рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, сольват, полиморф, фармацевтически приемлемая соль или пролекарственное соединение указанного соединения по п. 1, отличается тем, что указанное соединение может быть выбрано из следующих соединений:



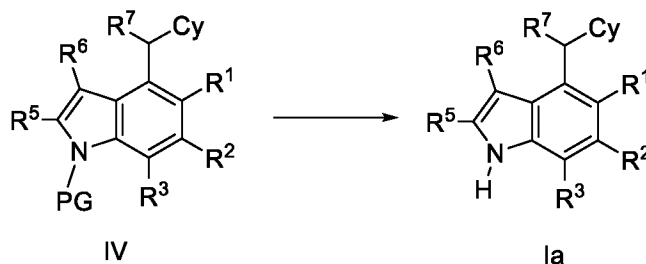
6. Соединение, представленное следующей формулой (IV):



где PG представляет собой защитную группу; и предпочтительно выбрана из C₁₋₄₀ алкила и C₆₋₂₀ арил-C₁₋₄₀ алкила-, например, *трет*-бутила, изопропила, бензила, *трет*-бутоксикарбонила (Boc), 2-бифенил-2-пропоксикарбонила, бензилоксикарбонила, флуоренилметоксикарбонила (Fmoc) и трифторацетила;

R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ и Cy независимо являются такими, как определено в любом из пп. 1-5.

7. Способ получения соединения или рацемата, стереоизомера, таутомера, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли или пролекарственного соединения указанного соединения по любому из пп. 1-5, включающий взаимодействие соединения следующей формулы (IV) в качестве исходного материала с получением соединения следующей формулы (Ia), т.е. соединения, представленного формулой (I), в котором R⁴ представляет собой H:

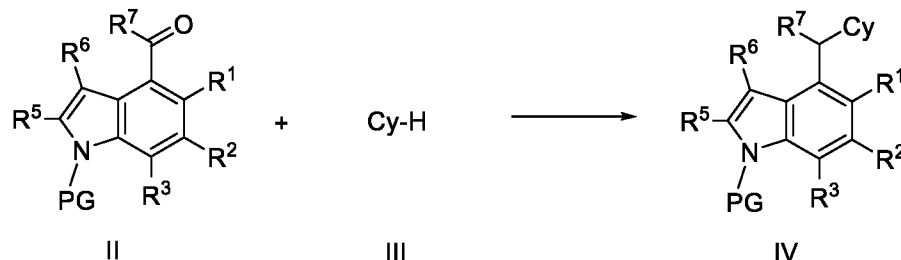


и необязательно, дополнительное взаимодействие соединения формулы (Ia) с R⁴-L¹ с получением соединения, представленного формулой (I), в котором R⁴ представляет собой группу по любому из пп. 1-5, отличную от H; L¹ представляет собой уходящую группу, например, OH, F, Cl, Br, I или галогенированный C₁₋₄₀ алкил;

где PG, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ и Cy независимо являются такими, как определено в любом из пп. 1-6;

предпочтительно, соединение формулы (IV) подвергают взаимодействию в условиях удаления защитной группы PG с получением соединения формулы (I);

предпочтительно, способ получения соединения, представленного формулой (IV), включает взаимодействие соединения следующей формулы (II) с соединением следующей формулы (III) с получением соединения, представленного формулой (IV):



где PG, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ и Cy независимо являются такими, как определено выше;

предпочтительно, способ получения может быть осуществлен в присутствии растворителя, такого как органический растворитель; например, органический растворитель может быть выбран из по меньшей мере одного из следующего: спиртов, таких как метанол, этанол, изопропанол и *n*-бутанол; простых эфиров, таких как этилпропиловый эфир, *n*-

бутиловый эфир, анизол, фенетол, циклогексилметилловый эфир, диметилловый эфир, диэтиловый эфир, диметилгликоль, дифениловый эфир, дипропиловый эфир, диизопрпиловый эфир, ди-*n*-бутиловый эфир, диизобутиловый эфир, диизоамиловый эфир, диметилловый эфир этиленгликоля, изопрпилэтиловый эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир, 5 тетрагидрофуран, метилтетрагидрофуран, диоксан, дихлордиэтиловый эфир и полиэфиры этиленоксида и/или пропиленоксида; алифатических, циклоалифатических или ароматических углеводородов, таких как пентан, гексан, гептан, октан, нонан, и углеводородов, которые могут быть замещены атомом фтора или хлора, таких как метиленхлорид, дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, фторбензол, хлорбензол или 10 дихлорбензол; циклогексан, метилциклогексан, петролейный эфир, октан, бензол, толуол, хлорбензол, бромбензол и ксилол; и сложных эфиров, таких как метилацетат, этилацетат, бутилацетат, изобутилацетат и диметилкарбонат, дибутилкарбонат или этиленкарбонат;

предпочтительно, способ получения может быть осуществлен в присутствии восстановителя; при этом восстановитель применяют для восстановления углерод-азотной 15 двойной связи, и он может быть выбран из борогидрида натрия, борогидрида калия, борогидрида лития, ацетата борогидрида натрия, цианоборогидрида натрия и алюмогидрида лития.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество 20 по меньшей мере одного вещества, выбранного из соединения и рацемата, стереоизомера, таутомера, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли и пролекарственного соединения указанного соединения по любому из пп. 1-5,

предпочтительно, указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит 25 один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных материалов; и/или

указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более дополнительных терапевтических агентов.

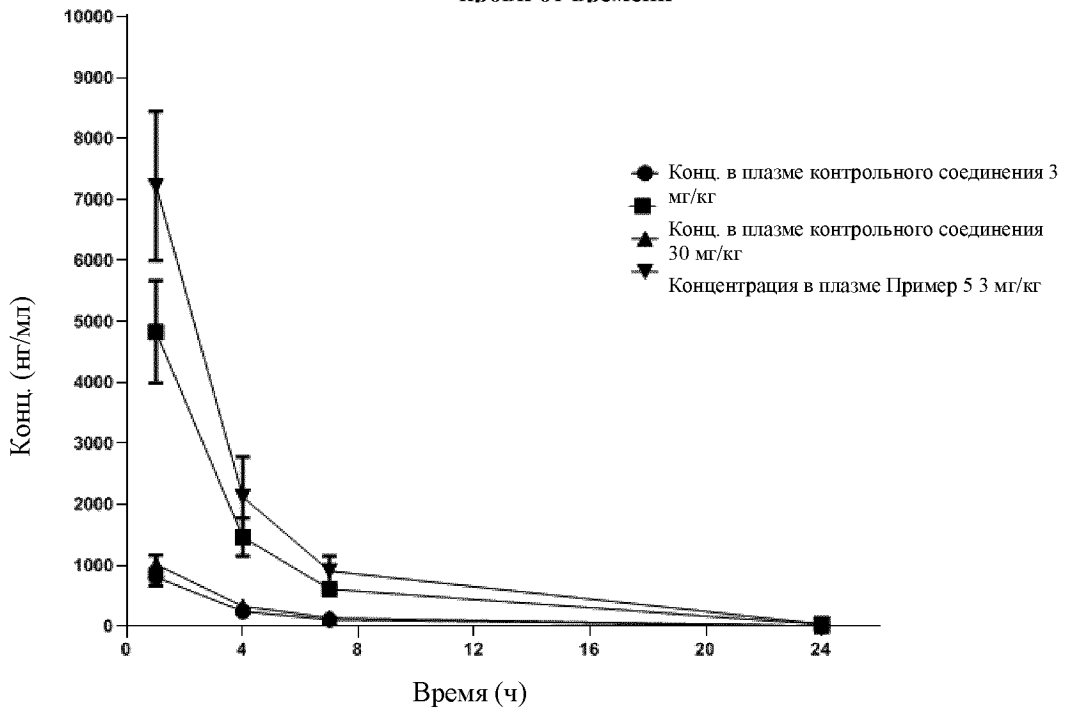
9. Применение соединения, представленного формулой (I), и рацемата, стереоизомера, 30 таутомера, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли и пролекарственного соединения указанного соединения по любому из пп. 1-5 или фармацевтической композиции по п. 8 для получения лекарственного средства;

где указанное лекарственное средство применяют для предотвращения или лечения 35 заболевания или нарушения, опосредованного с активацией альтернативного пути комплемента;

предпочтительно заболевание или нарушение, связанное с активацией альтернативного 40 пути комплемента, выбрано из пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), первичного гломерулонефрита (IgAN), мембранной нефропатии (МН), гломерулонефрита С3 (С3G), возрастной макулярной дегенерации (ВМД), географической атрофии (ГА), атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС), гемолитико-уремического синдрома (ГУС), 45 диабетической ретинопатии (ДР), осложнений гемодиализа, гемолитической анемии или гемодиализа, оптиконевромиелита (ОМН), артрита, ревматоидного артрита, воспалений, связанных с печенью, дерматомиозита и бокового амиотрофического склероза, миастении гравис (МГ), респираторных заболеваний и сердечно-сосудистых заболеваний и тому подобное.

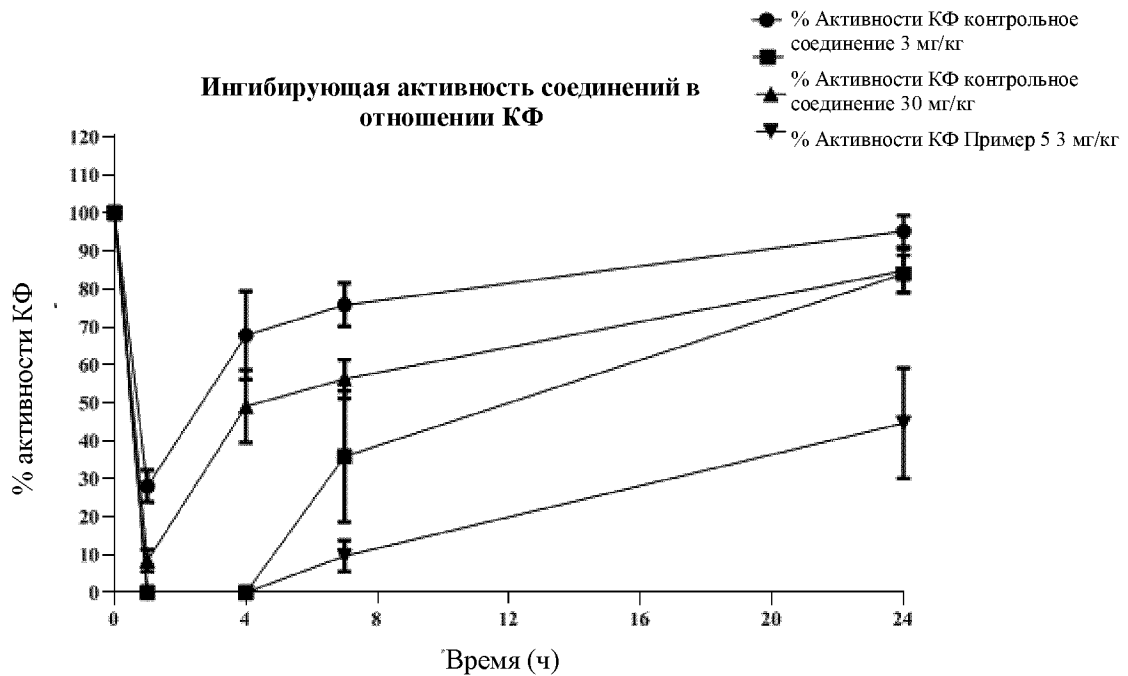
10. Применение соединения, представленного формулой (IV) по п. 6, для получения 50 соединения или рацемата, стереоизомера, таутомера, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли или пролекарственного соединения указанного соединения по любому из пп. 1-5.

**Кривые зависимости концентрации соединений в плазме
крови от времени**

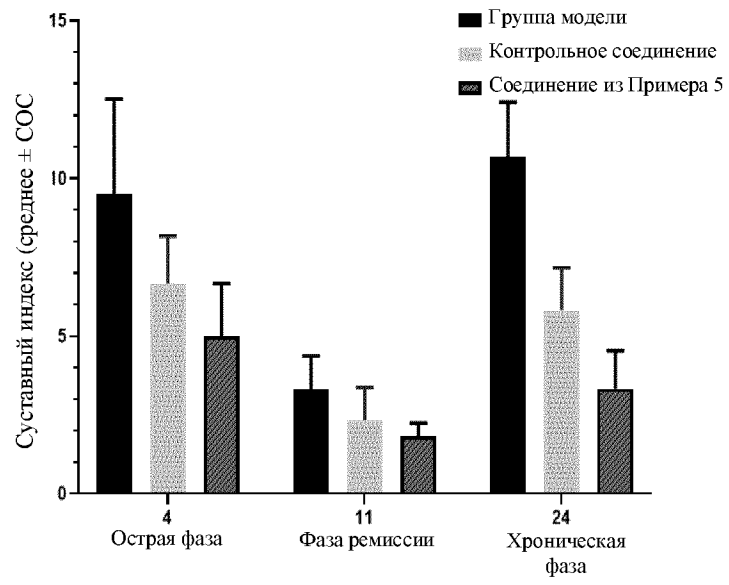


ФИГ. 1

**Ингибирующая активность соединений в
отношении КФ**



ФИГ. 2



ФИГ. 3