

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393417 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.09

(51) Int. Cl. C07D 265/36 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.14

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОКСАЗИНОНА

(31) 202110661381.8; 202111341577.5;
202210421052.0; 202210626997.6

(32) 2021.06.15; 2021.11.12; 2022.04.20;
2022.06.02

(33) CN

(86) PCT/CN2022/098750

(87) WO 2022/262736 2022.12.22

(71) Заявитель:

ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД.; МЕДШАЙН ДИСКАВЕРИ
ИНК. (CN)

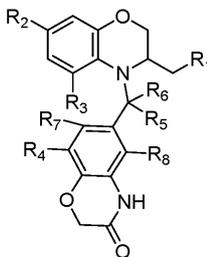
(72) Изобретатель:

У Линюнь, Сяо Чжэмин, Чэнь Йи,
Сюй Сюнбинь, Ся Вэй, Го Танян, Цао
Лань, Чжань Чи-чжун, Ли Цю, Ли
Цзянь, Чэнь Шухой (CN)

(74) Представитель:

Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) Класс производных бензоксазинона и способ их получения, в частности, изобретение относится к соединению, показанному в формуле (II), или его стереоизомеру, или его фармацевтически приемлемой соли



A1

202393417

202393417

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОКСАЗИНОНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

- 5 CN202110661381.8, 15 Июня 2021 г.;
- CN202111341577.5, 12 Ноября 2021 г.;
- CN202210421052.0, 20 Апреля 2022 г.; и
- CN202210626997.6, 02 Июня 2022 г.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

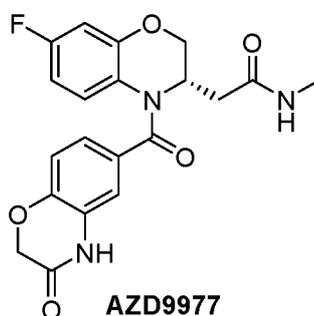
- 10 Настоящая заявка относится к классу производных бензоксазинона и способу их получения, и, в частности, к соединению формулы (II), его стереоизомеру или его фармацевтически приемлемой соли.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- 15 Альдостерон, минералокортикоидный гормон, секретлируемый главным образом клубочковой зоной коры надпочечников, является важным веществом для регулирования баланса воды и натрия и поддержания гомеостаза *in vivo*. Недавние исследования показали, что избыток альдостерона может способствовать воспалению и вызывать ремоделирование миокарда и фиброз, а также может непосредственно вызывать повреждение тканей почек
- 20 и, таким образом, приводить к увеличению протеинурии, тем самым участвуя в процессах возникновения и развития различных заболеваний, таких как хроническое заболевание почек, гипертония, сердечная недостаточность и тому подобное. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов антагонизируют связывание альдостерона с минералокортикоидными рецепторами (MR), чтобы предотвратить чрезмерную активацию
- 25 комплексов альдостерон-MR, тем самым задерживая прогрессирование заболевания. Хотя ранние клинические испытания продемонстрировали, что антагонисты MR могут улучшать прогноз и выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью и оказывать защитное действие на почки в дополнение к гипотензивному эффекту, спиронолактон в качестве лекарственного средства первого поколения обладает плохой селективностью к ядерным
- 30 рецепторам и может вызывать нежелательные явления, такие как развитие молочной железы и импотенция у мужчин, нарушения менструального цикла у женщин и тому подобное, после длительного введения, а эплеренон в качестве лекарственного средства второго поколения, хотя он и обладает улучшенной селективностью к ядерным рецепторам, является слабо активным и его трудно синтезировать. Как спиронолактон, так и эплеренон
- 35 могут иметь риск гиперкалиемии при клиническом применении, что ограничивает

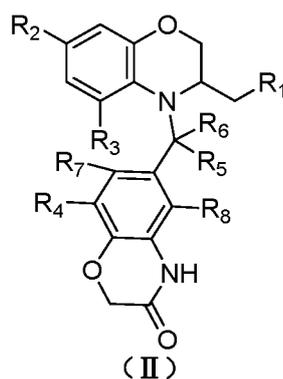
применение антагонистов MR.

AZD9977 (WO2016001631) представляет собой регулятор минералокортикоидных рецепторов, разработанный компанией AstraZeneca. Исследование показывает, что AZD9977 обладает частичной антагонистической активностью в отношении минералокортикоидных рецепторов, а завершённое клиническое исследование фазы I на здоровых индивидуумах демонстрирует, что AZD9977 почти не влияет на соотношение выведения натрия и калия в моче и почти не влияет на калий в крови, что потенциально позволяет избежать критического клинического риска гиперкалиемии. В настоящее время AstraZeneca проводит клиническое исследование фазы II комбинации AZD9977 и ингибитора SGLT-2 дапаглифлозина для лечения сердечной недостаточности и хронической болезни почек.



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (II), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль:



где

R_1 выбран из группы, состоящей из R_{11} и R_{12} ;

R_{11} выбран из группы, состоящей из $-OR_a$, $-C(=O)NR_bR_c$ и $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{aa} ;

R_{12} выбран из 5-членного гетероарила, где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_d ;

каждый из R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂, -OH и C₁₋₄ алкила;

каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из группы, состоящей из H, D, F, Cl, Br и C₁₋₄ алкила, где указанный C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{ab};

5 каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂, -OH и C₁₋₄ алкила;

каждый из R_a , R_b и R_c независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₄ алкила и C₃₋₄ циклоалкила, где каждый из указанных C₁₋₄ алкила и C₃₋₄ циклоалкила независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

10 каждый R_d независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂, -OH и C₁₋₄ алкила, где указанный C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{ac};

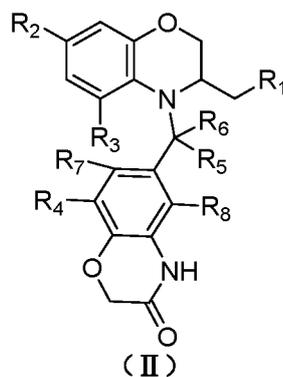
каждый из R_{aa} , R_{ab} и R_{ac} независимо выбран из группы, состоящей из D, F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂ и -OH;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂ и -OH;

15 и

«гетеро» в 5-членном гетероариле означает 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S- и -N-.

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (II), его
20 стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль:



где

R_1 выбран из группы, состоящей из R_{11} и R_{12} ;

25 R_{11} выбран из группы, состоящей из -OR_a, -C(=O)NR_bR_c и -S(=O)₂C₁₋₄ алкила, где указанный C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{aa};

R_{12} выбран из 5-членного гетероарила, где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_d;

каждый из R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂, -OH и C₁₋₄ алкила;

каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из группы, состоящей из H, D, F, Cl, Br и C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{ab} ;

каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂ и -OH;

5 каждый из R_a , R_b и R_c независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила, где каждый из указанных C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

каждый R_d независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂, -OH и C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{ac} ;

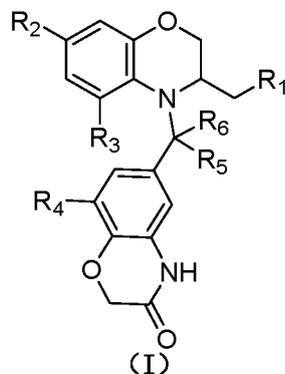
10 каждый из R_{aa} , R_{ab} и R_{ac} независимо выбран из группы, состоящей из D, F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂ и -OH;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂ и -OH;

и

15 «гетеро» в 5-членном гетероариле означает 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из -N-, -O-, -S- и -NH-.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль:



20 где

R_1 выбран из группы, состоящей из R_{11} и R_{12} ;

R_{11} выбран из группы, состоящей из -OR_a, -C(=O)NR_bR_c и -S(=O)₂C₁₋₄ алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{aa} ;

25 R_{12} выбран из 5-членного гетероарила, где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_d ;

каждый из R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂, -OH и C_{1-4} алкила;

каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br и C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{ab} ;

каждый из R_a , R_b и R_c независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила, где каждый из указанных C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

каждый R_d независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂,
5 -OH и C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{ac} ;

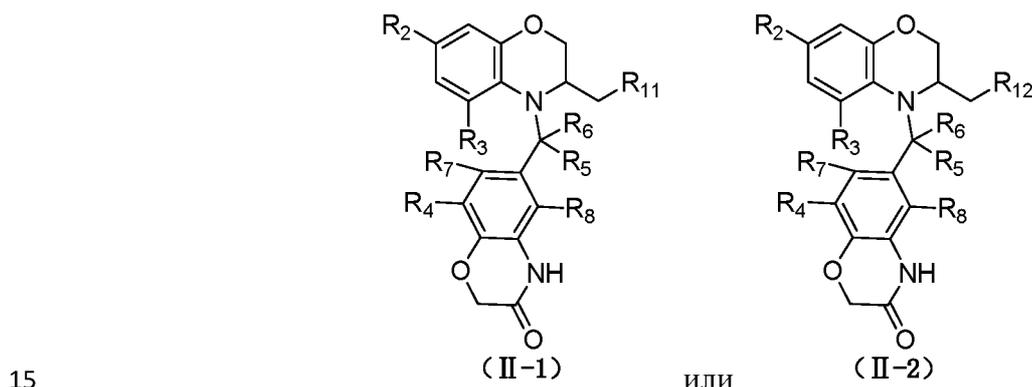
каждый из R_{aa} , R_{ab} и R_{ac} независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -
CN, -NH₂ и -OH;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂ и -OH;

и

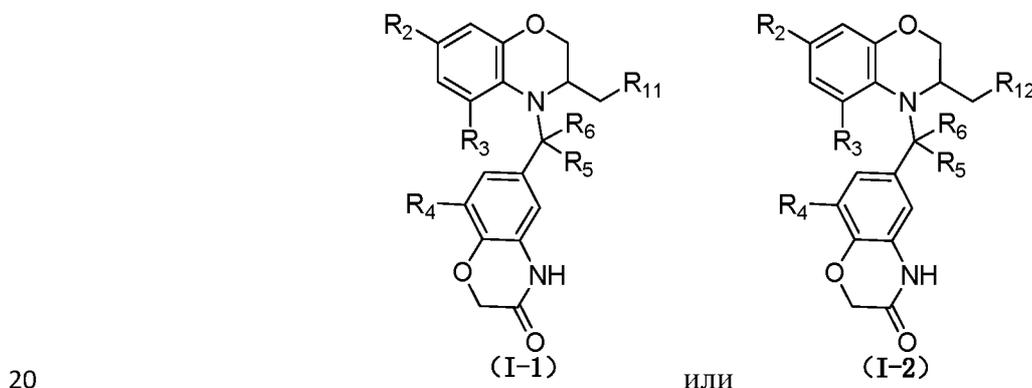
10 «гетеро» в 5-членном гетероариле означает 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из -N-, -O-, -S- и -NH-.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение, описанное выше, имеет структуру формулы (II-1) или (II-2):



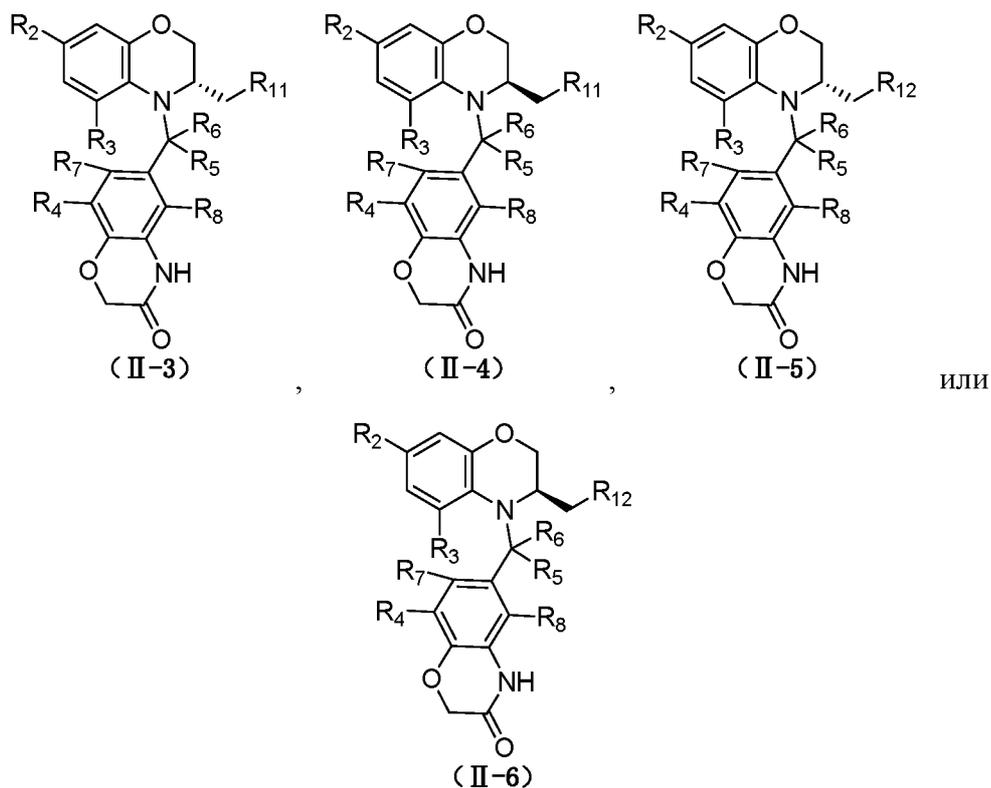
где R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{11} и R_{12} являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение, описанное выше, имеет структуру формулы (I-1) или (I-2):



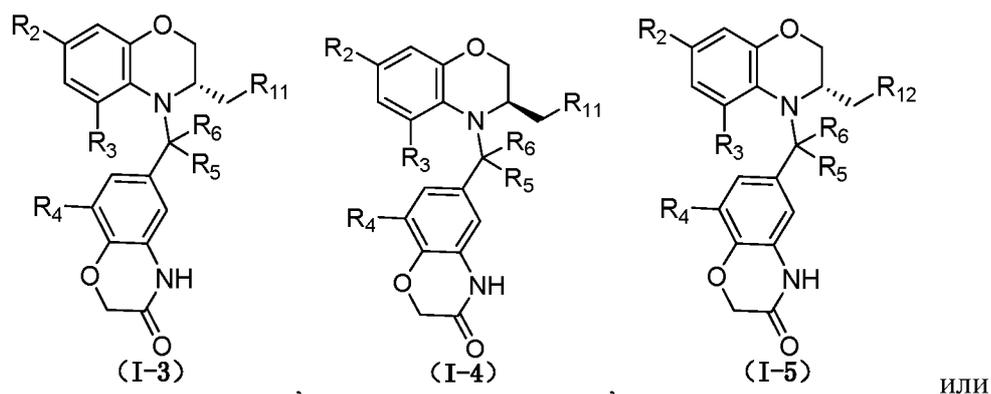
где R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{11} и R_{12} являются такими, как определено в настоящем документе.

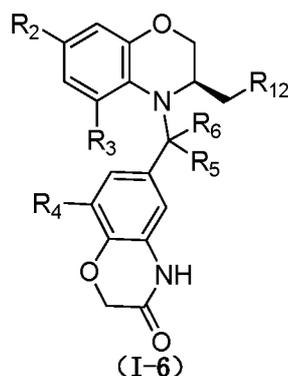
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение, описанное выше, имеет структуру формулы (II-3), (II-4), (II-5) или (II-6):



5 где R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁ и R₁₂ являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение, описанное выше, имеет структуру формулы (I-3), (I-4), (I-5) или (I-6):





где R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{11} и R_{12} являются такими, как определено в настоящем документе.

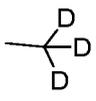
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_a , описанный выше, выбран из H, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки каждый из R_b и R_c , описанных выше, независимо выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и , тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки каждый R_d , описанный выше, независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br и C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{ac} , тогда как R_{ac} и другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

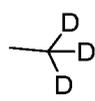
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки каждый R_d , описанный выше, независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br и $-CH_3$, где указанный $-CH_3$ необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{ac} , тогда как R_{ac} и другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_{ac} , описанный выше, выбран из группы, состоящей из D и $-OH$, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

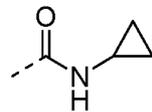
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки каждый R_d , описанный выше, независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, $-CH_3$,  и , тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки каждый R_{ac} , описанный выше, независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br и $-CH_3$, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

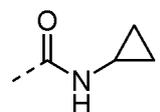
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки каждый R_d , описанный

выше, независимо выбран из группы, состоящей из H, -CH₃,  и , тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R₁₁, описанный выше, выбран из группы, состоящей из -OH, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NHCH₂CH₃,

5  и -S(=O)₂CH₃, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

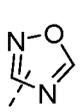
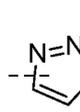
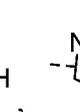
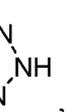
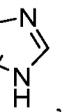
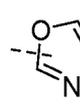
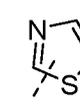
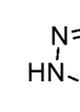
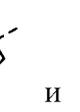
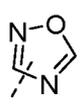
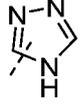
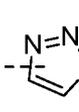
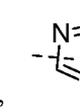
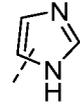
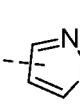
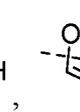
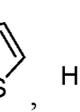
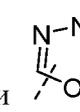
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R₁₁, описанный выше,

выбран из группы, состоящей из -OH, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NHCH₂CH₃,  и -S(=O)₂CH₃, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R₁₂ выбран из 5-членного гетероарила, где «гетеро» в 5-членном гетероариле означает 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из -N-, -O- и -NH-, и указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_d, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

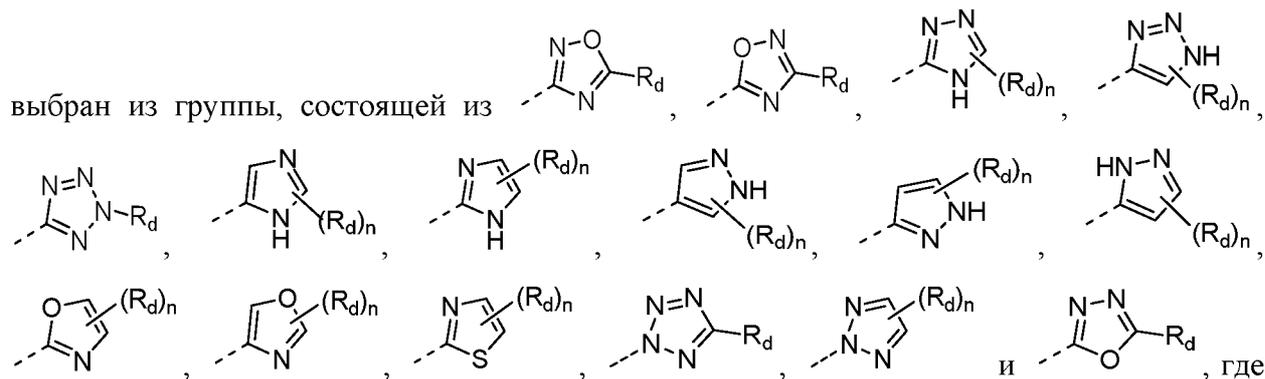
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R₁₂ выбран из 5-членного гетероарила, где «гетеро» в 5-членном гетероариле означает 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из -N-, -O- и -NH-, и указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_d, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R₁₂, описанный выше,

выбран из группы, состоящей из , , , , , , , ,  и , где каждый из , , , , , , , ,  и  независимо и необязательно замещен

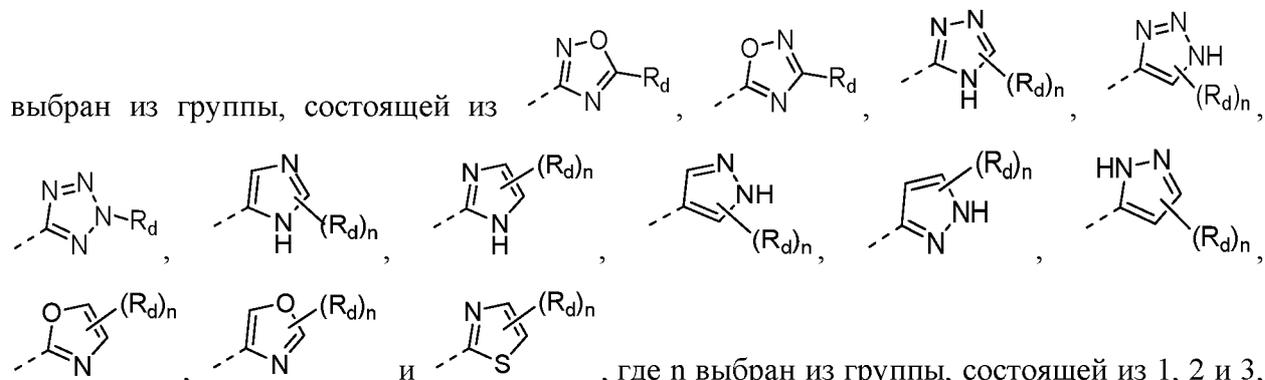
25 1, 2 или 3 R_d, тогда как R_d и другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_{12} , описанный выше,



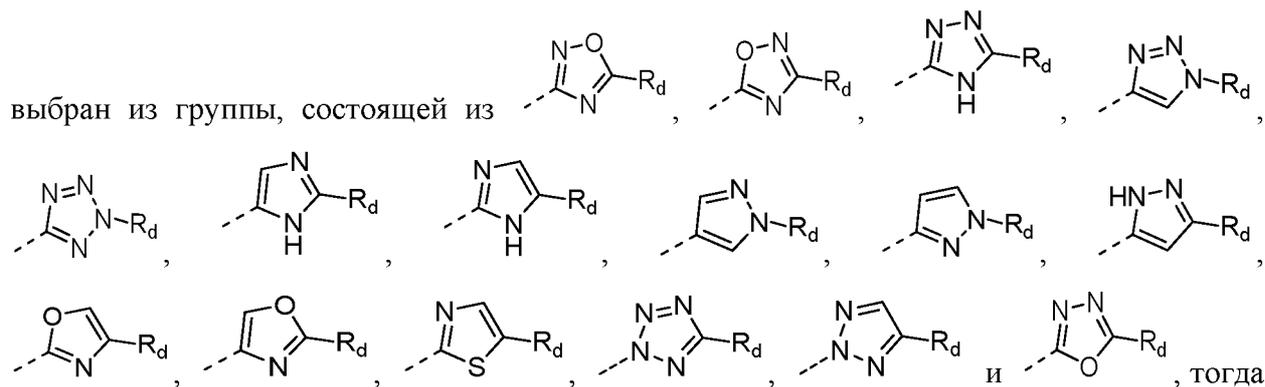
5 n выбран из группы, состоящей из 1, 2 и 3, тогда как R_d и другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_{12} , описанный выше,



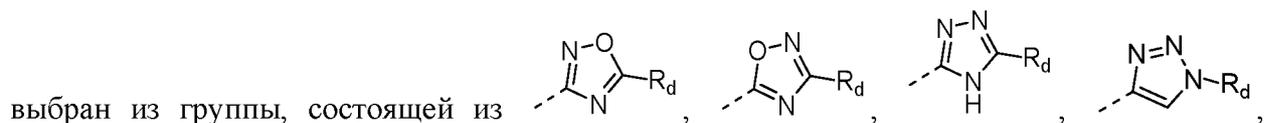
10 n выбран из группы, состоящей из 1, 2 и 3, тогда как R_d и другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

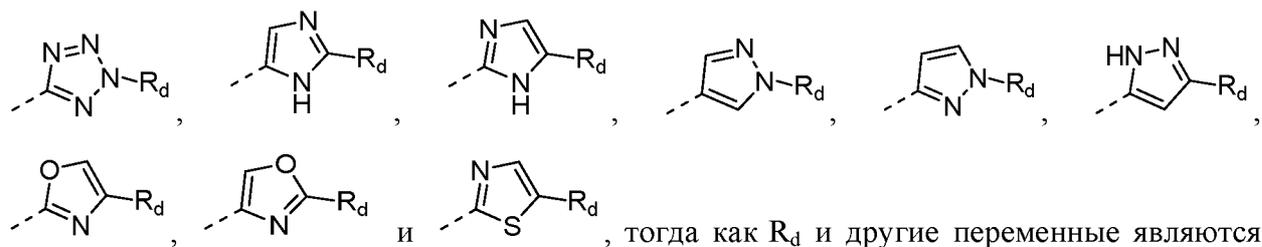
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_{12} , описанный выше,



15 n выбран из группы, состоящей из 1, 2 и 3, тогда как R_d и другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

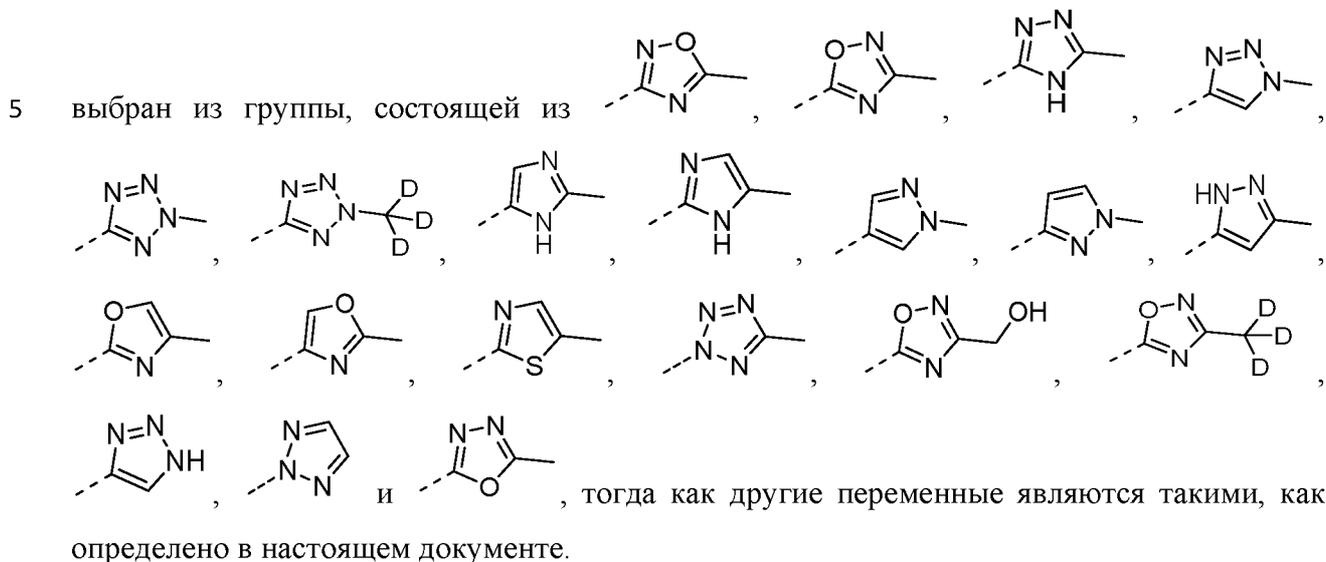
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_{12} , описанный выше,





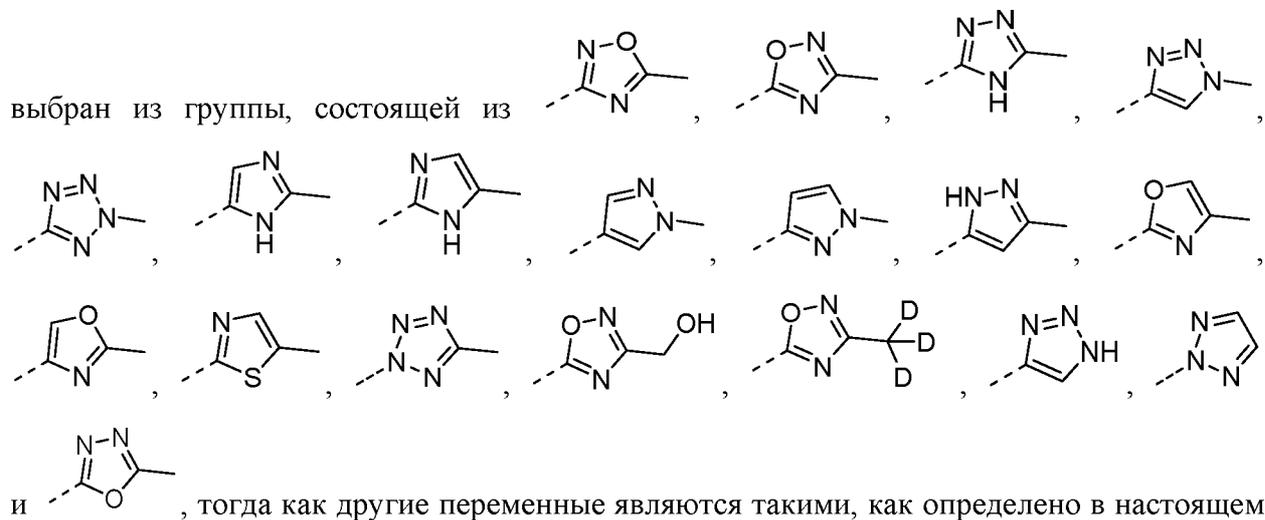
такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R₁₂, описанный выше,



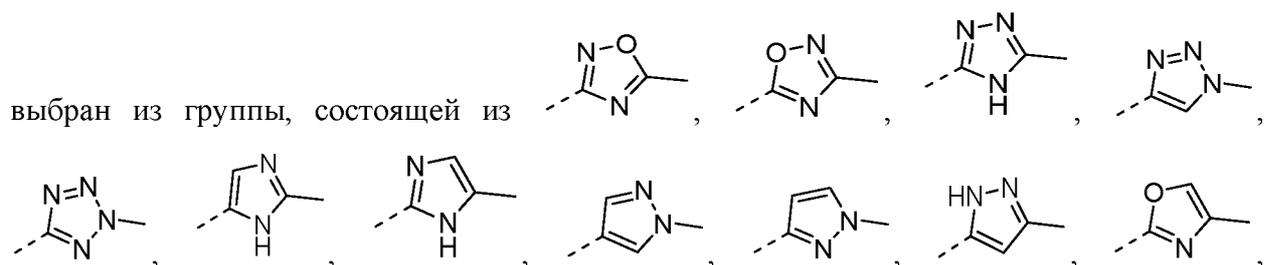
определено в настоящем документе.

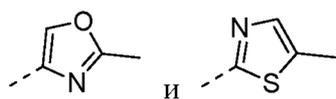
10 В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R₁₂, описанный выше,



15 документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R₁₂, описанный выше,



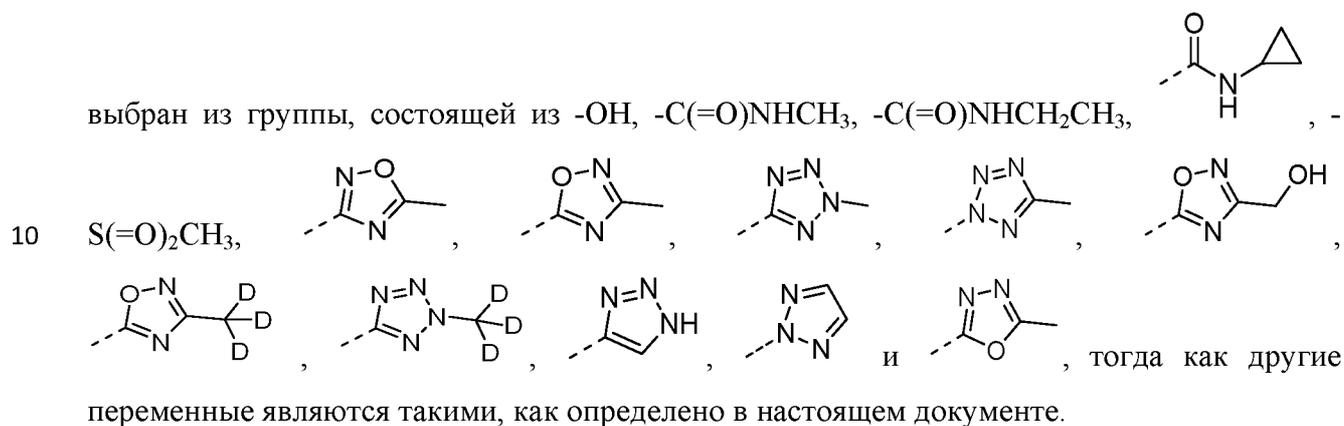


и , тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_1 , описанный выше, выбран из группы, состоящей из $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$,



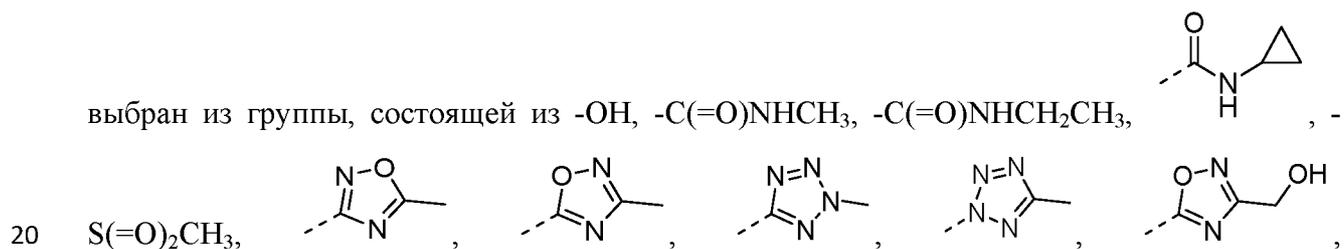
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_1 , описанный выше,

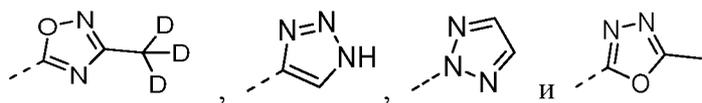


В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_1 , описанный выше, выбран из группы, состоящей из $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$,



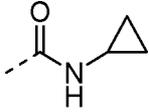
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_1 , описанный выше,

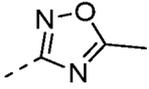




, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_1 , описанный выше,

выбран из группы, состоящей из $-OH$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, , -

5 $S(=O)_2CH_3$ и , тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки каждый из R_2 и R_3 , описанных выше, независимо выбран из группы, состоящей из H, F и Cl, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_2 , описанный выше, выбран из F, и R_3 выбран из группы, состоящей из H и F, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_2 , описанный выше, выбран из F, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

15

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_3 , описанный выше, выбран из группы, состоящей из H и F, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_4 , описанный выше, выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и C_{1-4} алкила, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

20

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_4 , описанный выше, выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и $-CH_3$, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_4 , описанный выше, выбран из H, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки каждый из R_5 и R_6 , описанных выше, независимо выбран из группы, состоящей из H, D и C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{ab} , тогда как R_{ab} и другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

30

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_5 , описанный выше, выбран из группы, состоящей из H, D и C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{ab} , тогда как R_{ab} и другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки каждый из R_5 и R_6 , описанных выше, независимо выбран из группы, состоящей из H, D и $-CH_3$, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_5 , описанный выше, выбран из группы, состоящей из H, D и $-CH_3$, тогда как другие переменные являются
10 такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_6 , описанный выше, выбран из группы, состоящей из H и D, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки каждый из R_5 и R_6 ,
15 описанных выше, независимо выбран из группы, состоящей из H и $-CH_3$, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_5 , описанный выше, выбран из группы, состоящей из H и $-CH_3$, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

20 В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_6 , описанный выше, выбран из H, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_7 , описанный выше, выбран из группы, состоящей из H и F, тогда как другие переменные являются такими, как
25 определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_7 , описанный выше, выбран из H, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

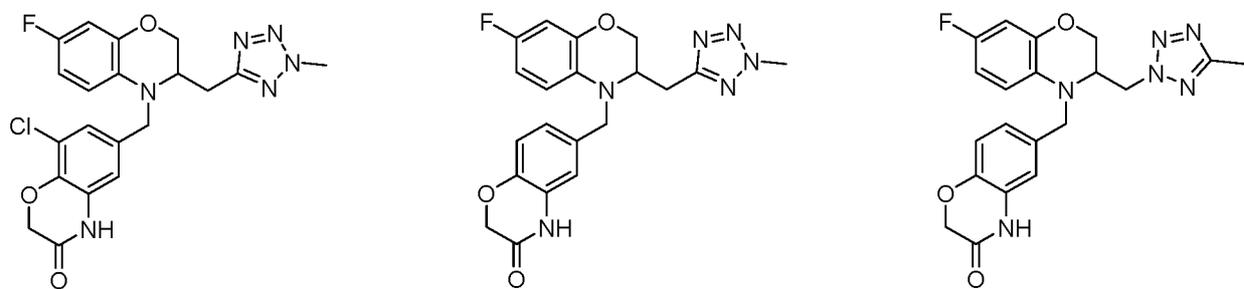
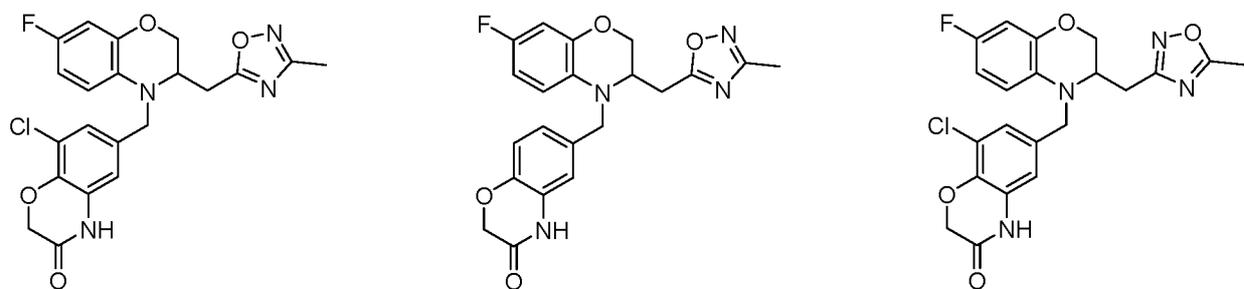
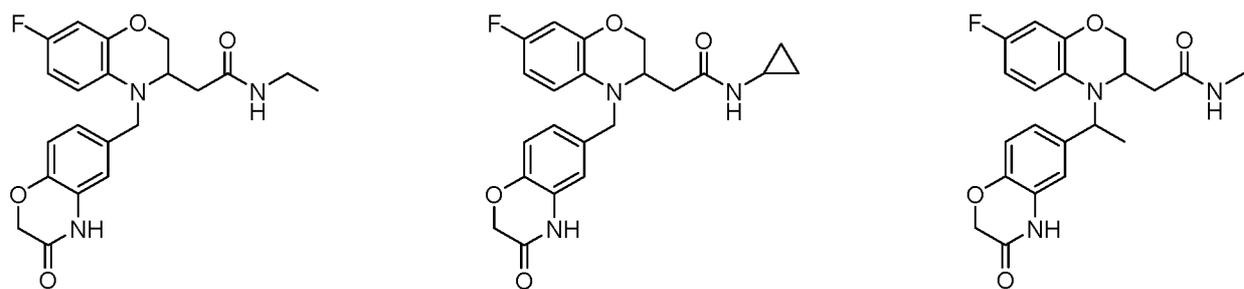
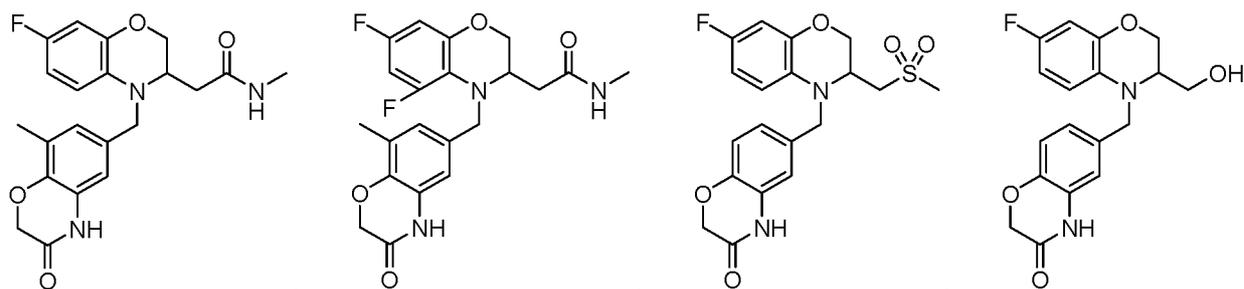
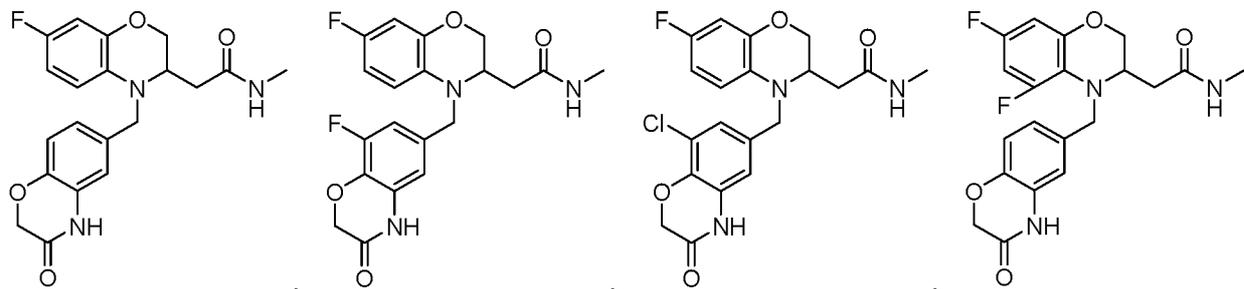
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_8 , описанный выше,
30 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и C_{1-4} алкила, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

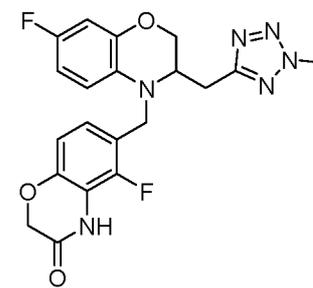
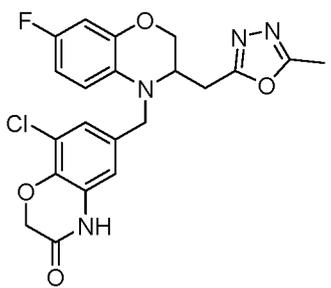
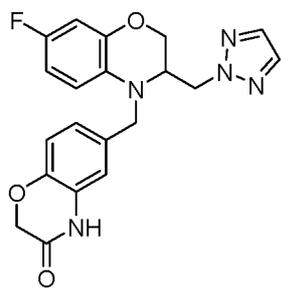
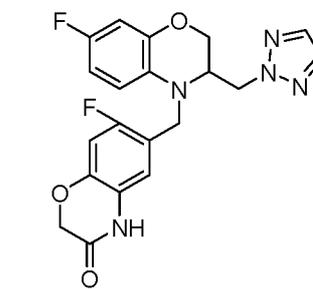
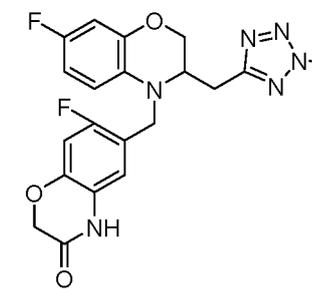
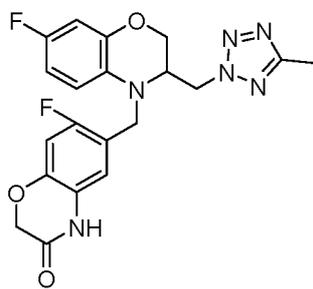
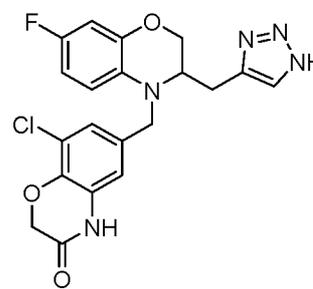
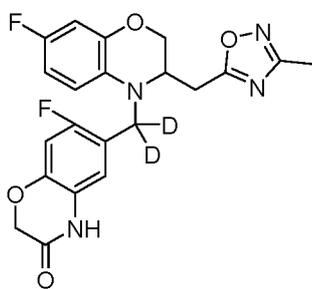
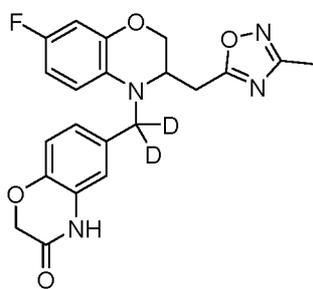
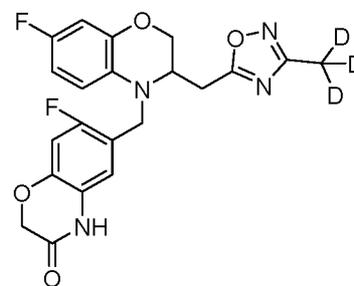
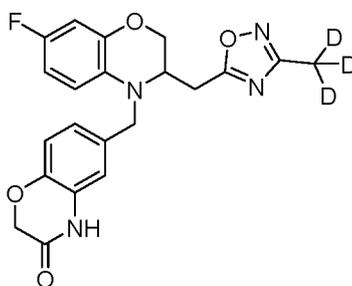
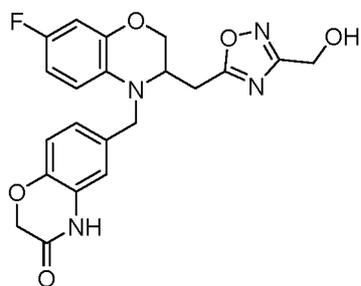
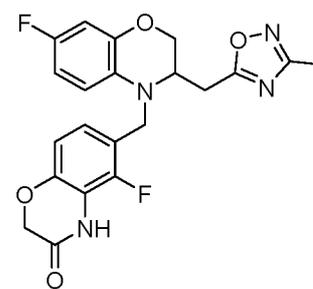
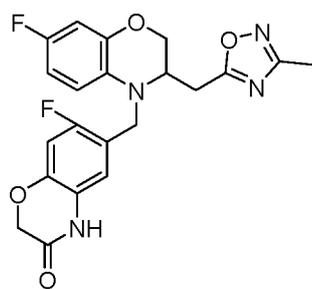
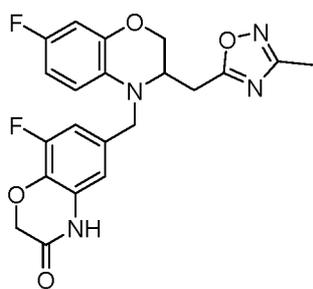
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_8 , описанный выше, выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и $-CH_3$, тогда как другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

35 Некоторые другие варианты осуществления настоящей заявки получены из любой

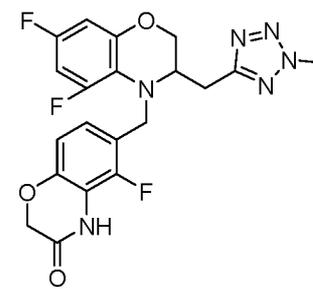
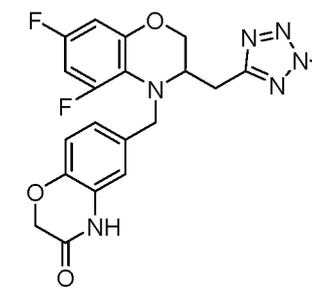
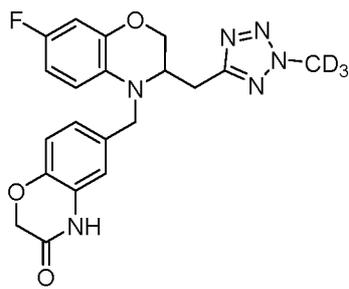
комбинации переменных, описанных выше.

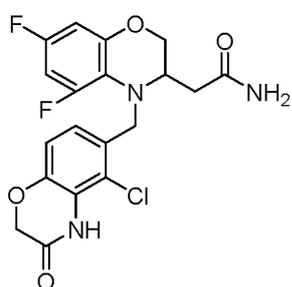
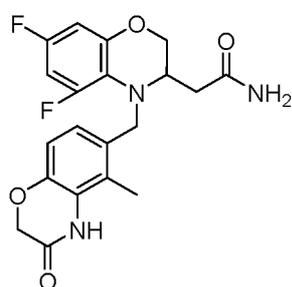
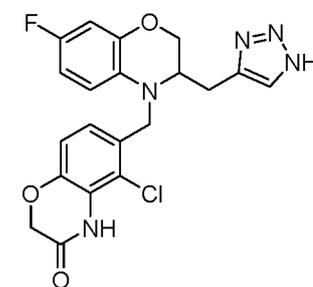
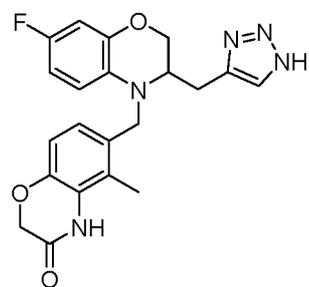
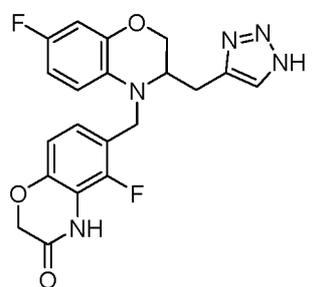
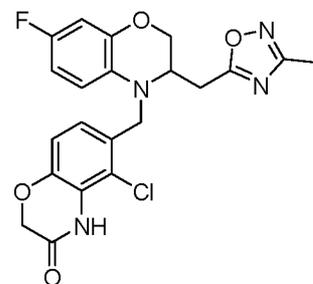
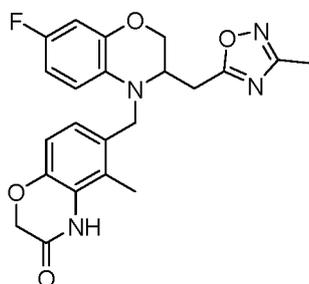
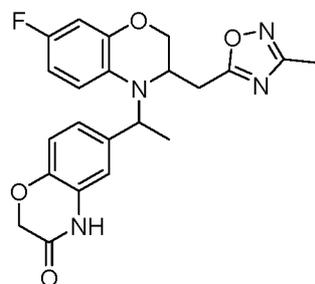
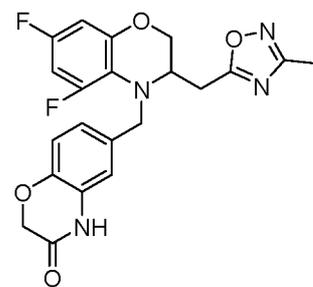
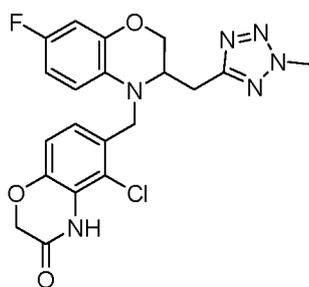
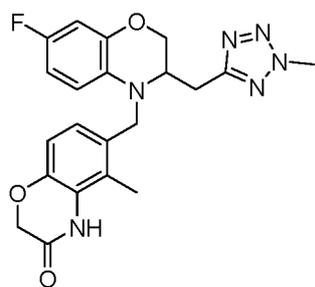
В настоящей заявке дополнительно предложены соединения следующих формул, их стереоизомеры или их фармацевтически приемлемые соли:





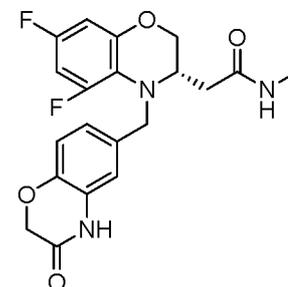
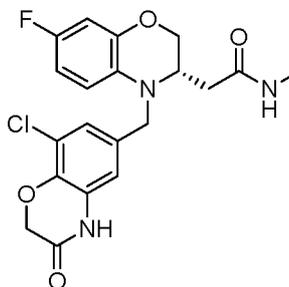
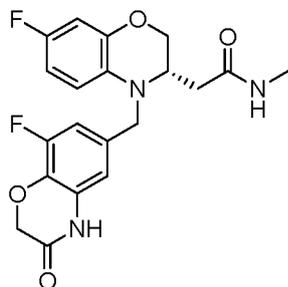
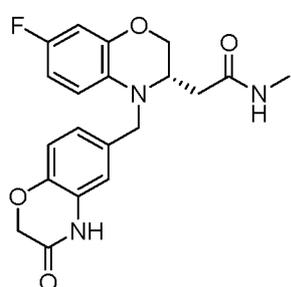
5

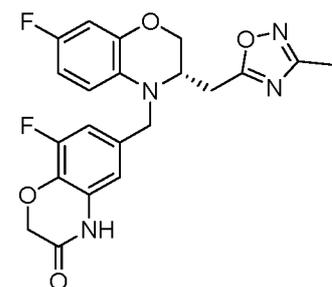
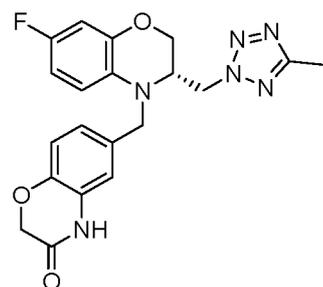
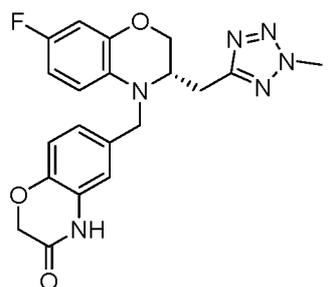
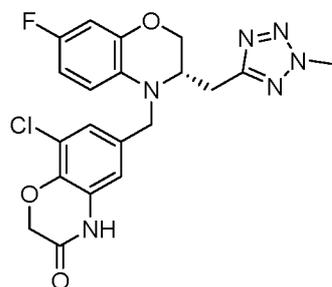
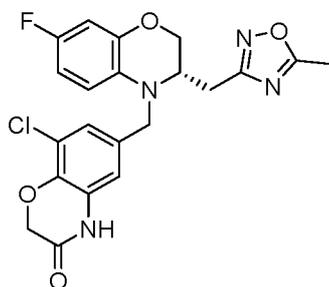
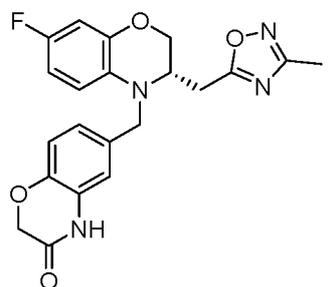
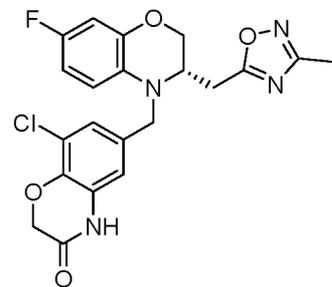
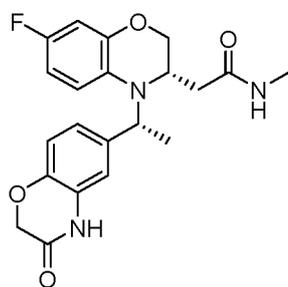
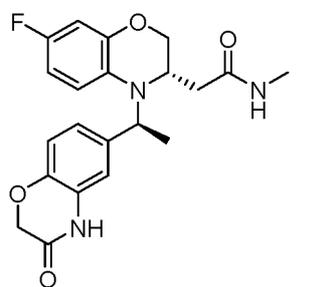
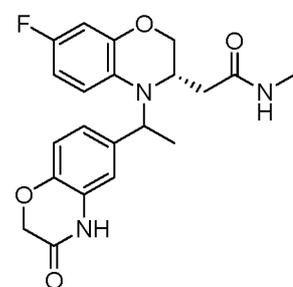
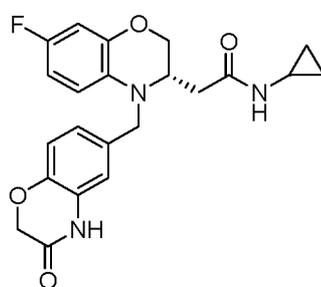
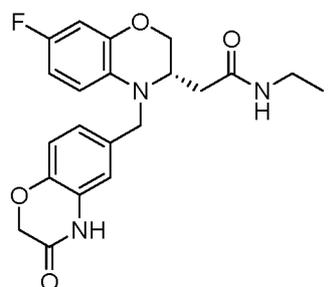
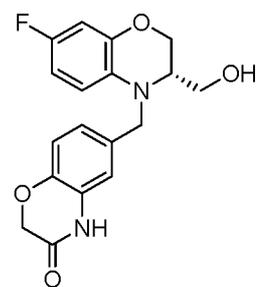
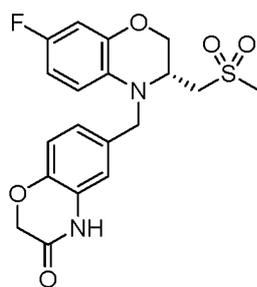
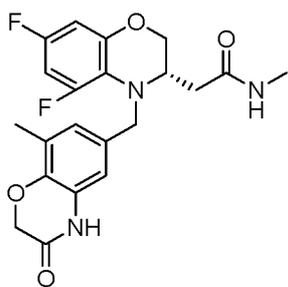
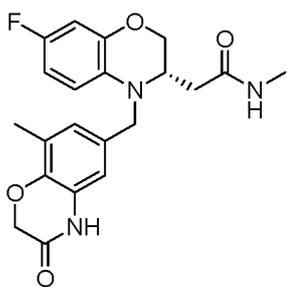




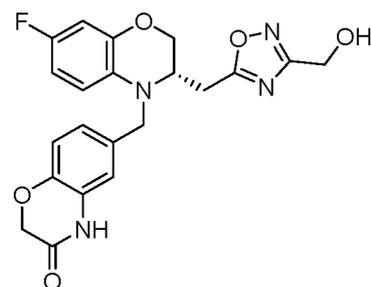
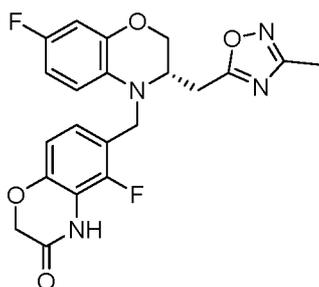
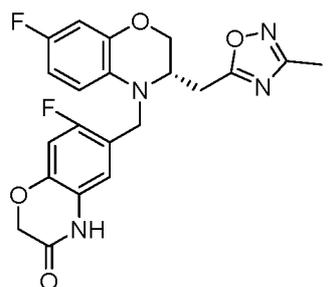
и

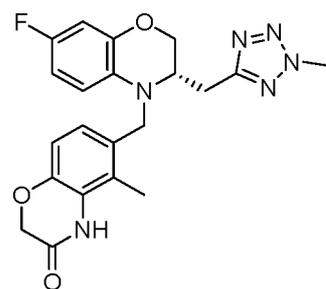
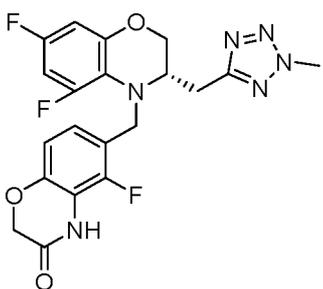
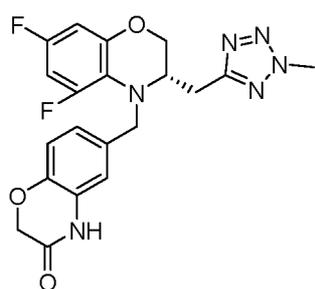
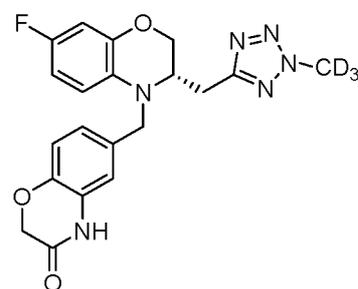
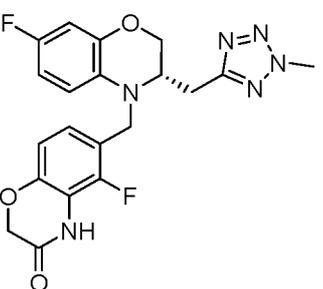
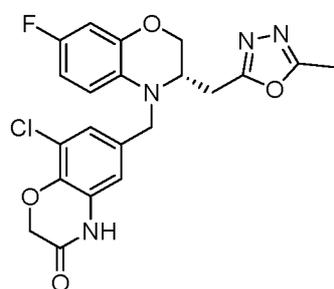
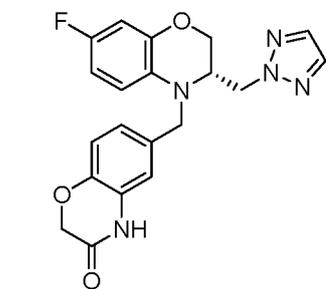
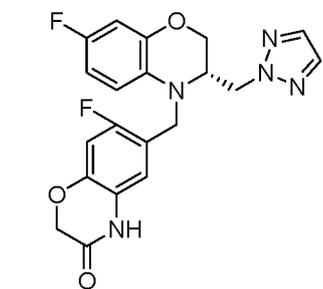
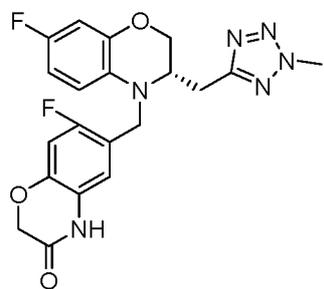
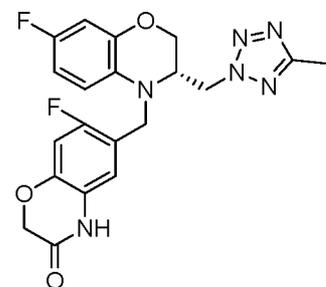
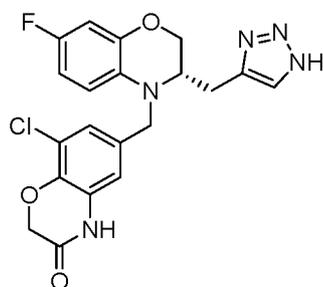
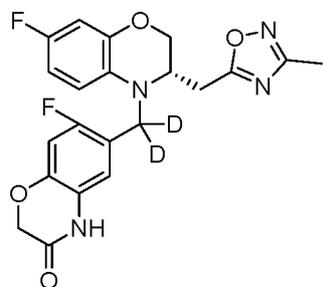
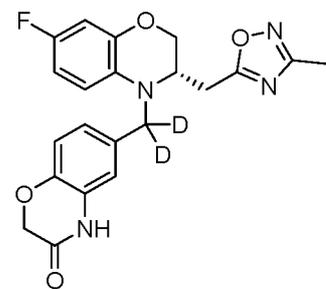
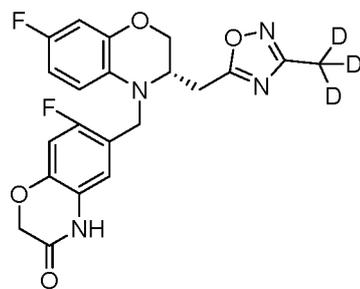
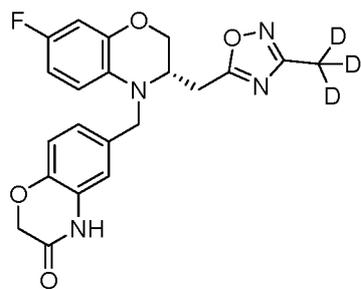
5 В настоящей заявке дополнительно предложены соединения следующих формул, их стереоизомеры или их фармацевтически приемлемые соли:



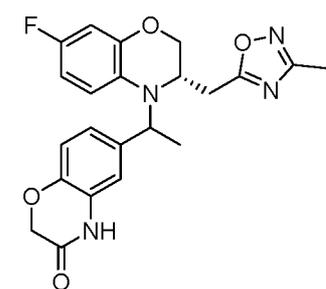
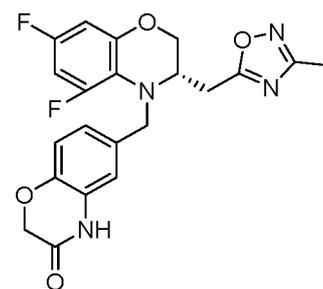
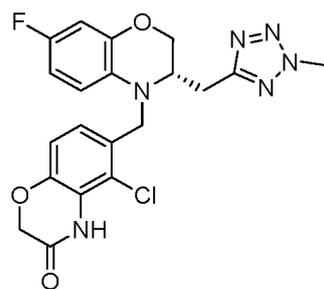


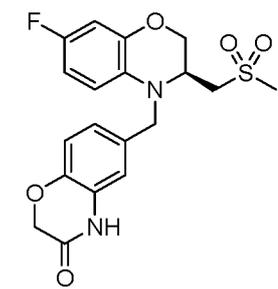
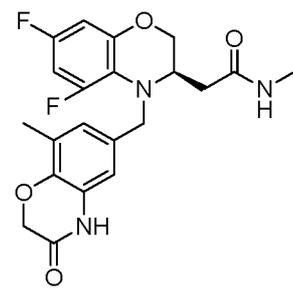
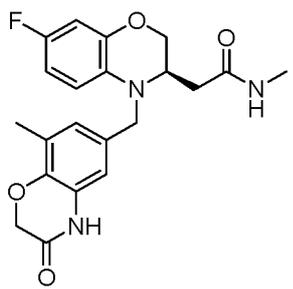
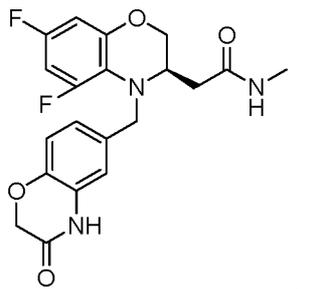
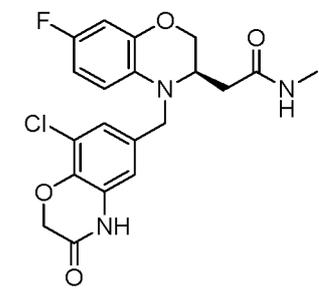
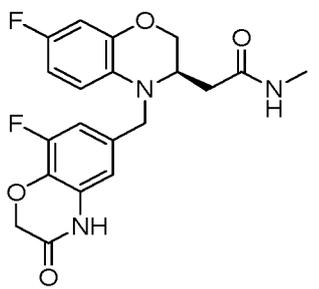
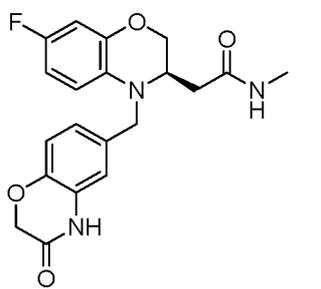
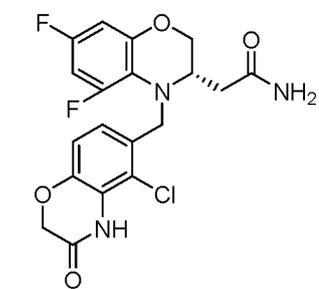
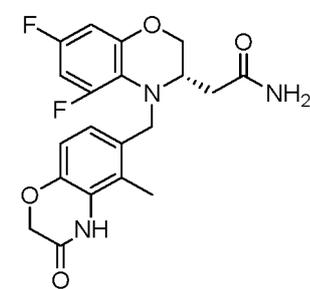
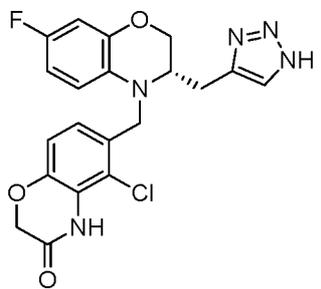
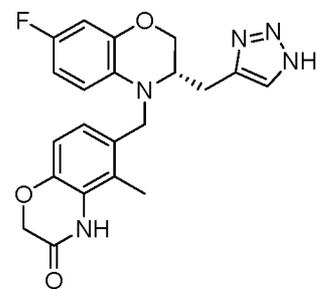
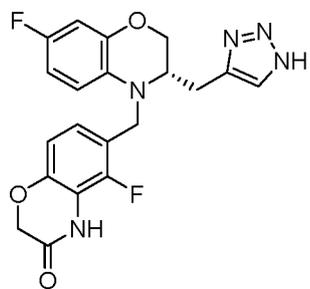
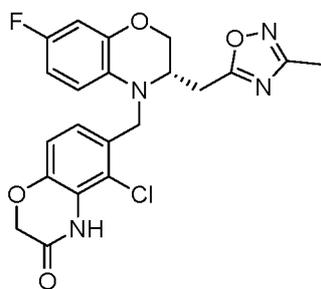
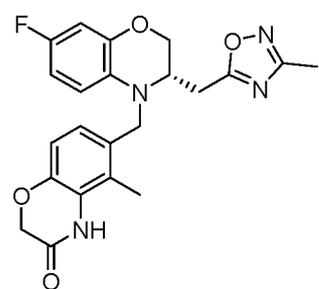
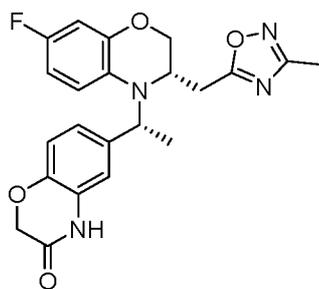
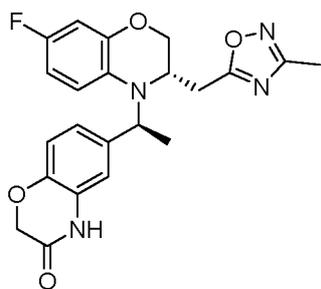
5



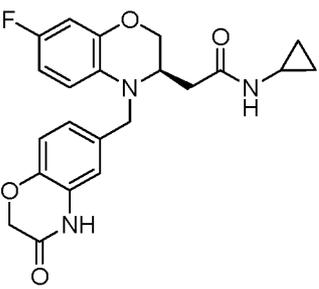
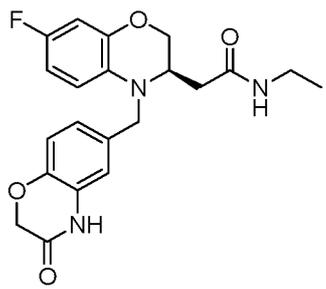
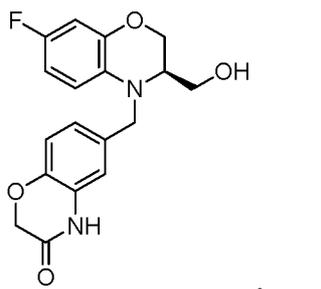


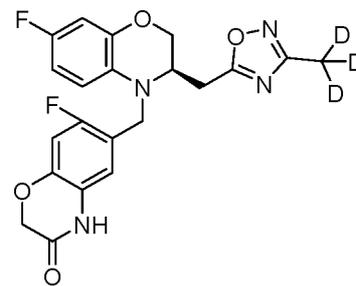
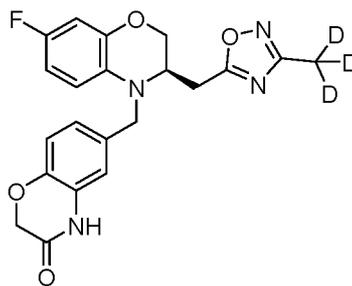
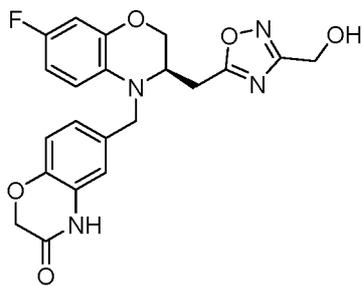
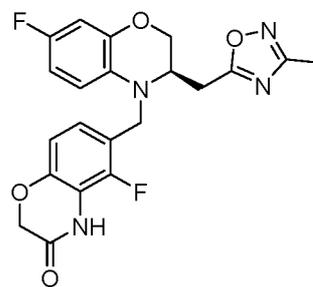
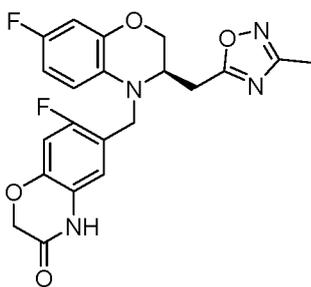
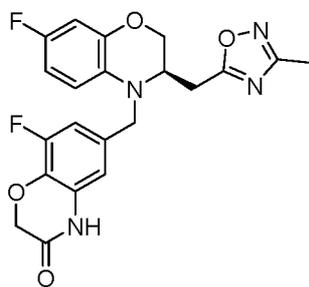
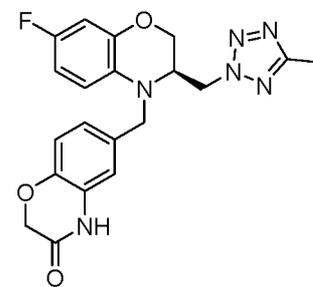
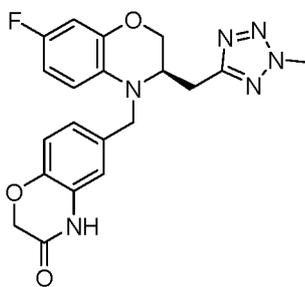
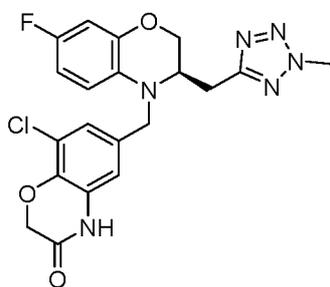
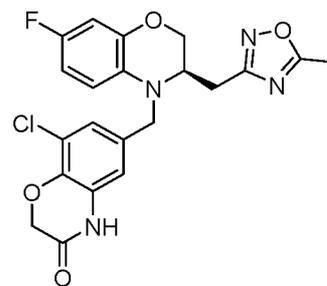
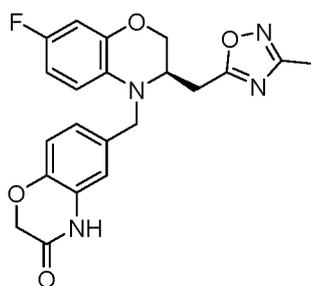
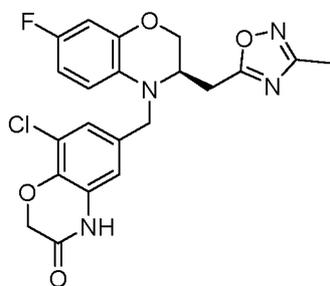
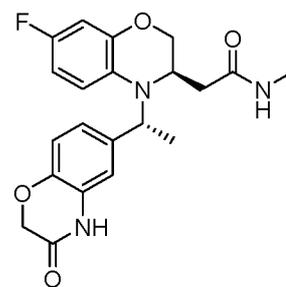
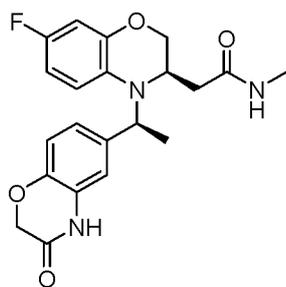
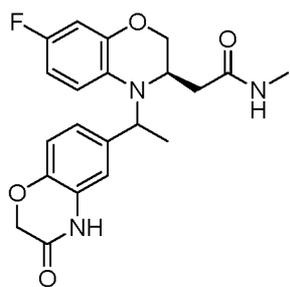
5



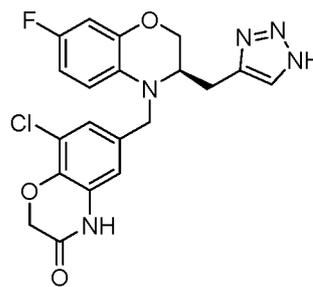
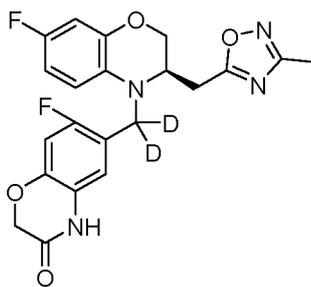
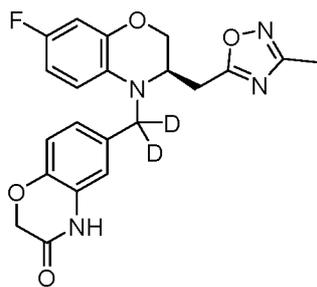


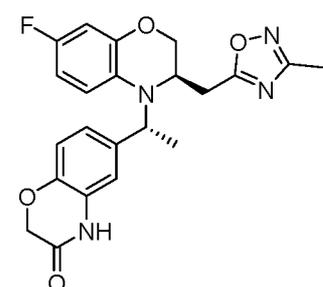
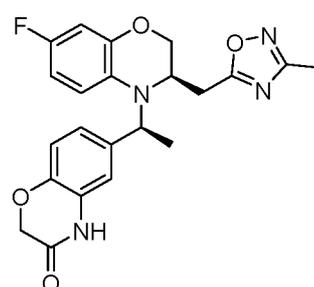
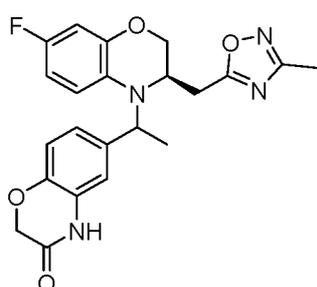
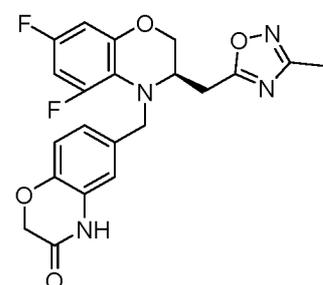
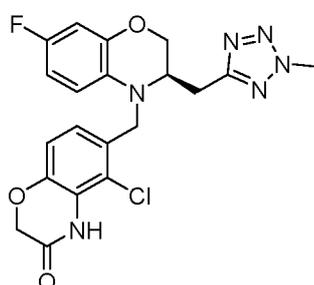
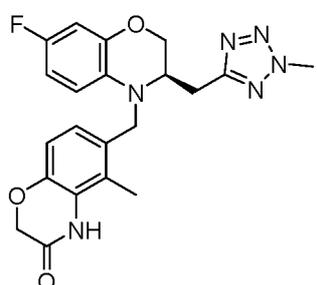
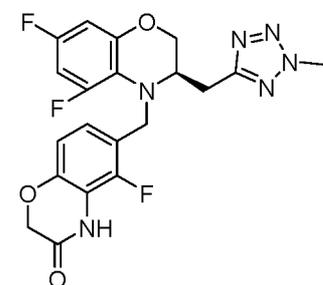
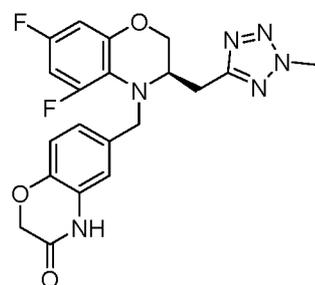
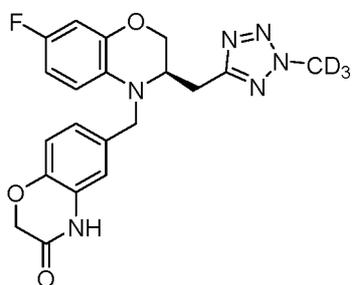
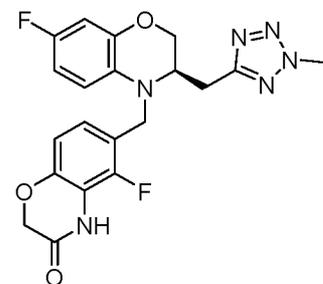
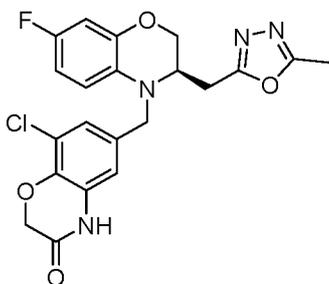
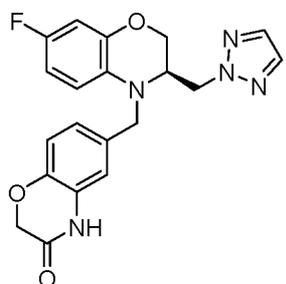
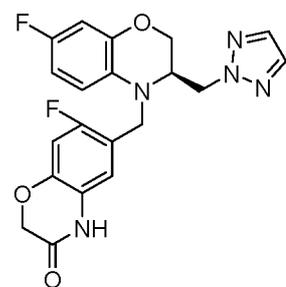
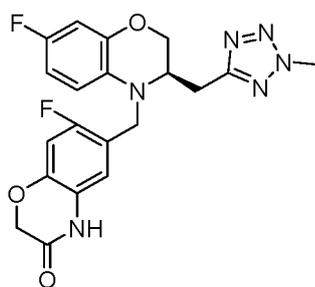
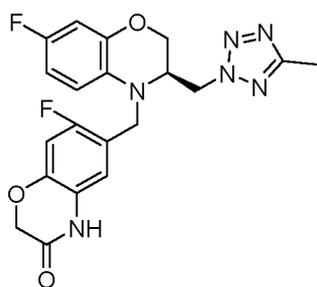
5



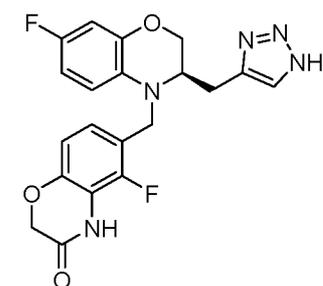
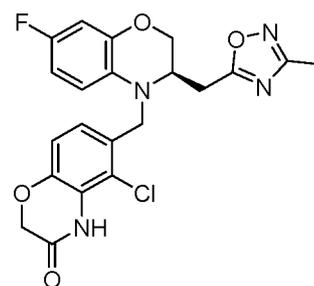
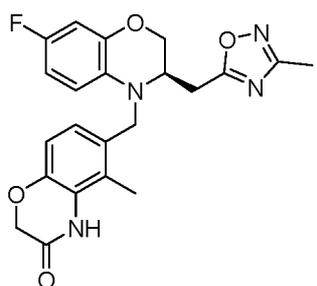


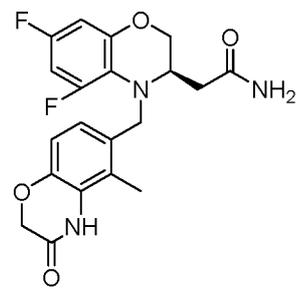
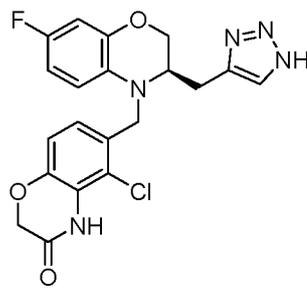
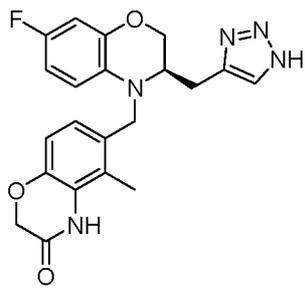
5



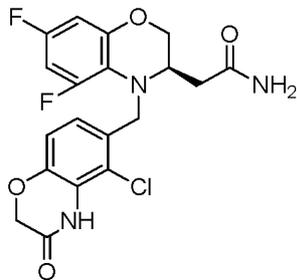


5





и



В настоящей заявке дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящей заявке дополнительно предложено применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных выше, или фармацевтической композиции, описанной выше, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с антагонистом минералокортикоидного рецептора.

В настоящей заявке дополнительно предложено применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных выше, или фармацевтической композиции, описанной выше, для получения лекарственного средства для лечения диабетической нефропатии.

В настоящей заявке дополнительно предложен способ лечения заболевания, связанного с антагонистом минералокортикоидного рецептора, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий обеспечение эффективной дозы соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных выше, или фармацевтической композиции, описанной выше, указанному субъекту.

В настоящей заявке дополнительно предложено применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных выше, или фармацевтической композиции, описанной выше, для лечения заболевания, связанного с антагонистом минералокортикоидного рецептора.

В настоящей заявке дополнительно предложено соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, описанные выше, или фармацевтическая композиция, описанная выше, для применения в лечении заболевания, связанного с

антагонистом минералокортикоидного рецептора.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки заболевание, связанное с антагонистом минералокортикоидного рецептора, выбрано из диабетической нефропатии.

В настоящей заявке дополнительно предложен биологический экспериментальный способ тестирования соединения, описанного выше.

Технические эффекты

Соединение согласно настоящей заявке обладает хорошей антагонистической активностью в отношении минералокортикоидных рецепторов. Кроме того, соединение проявляет превосходные фармакокинетические и фармакодинамические свойства, обладая при этом хорошей мембранной проницаемостью и растворимостью.

Определения и пояснения

Если не указано иное, следующие термины и фразы, используемые в настоящем документе, имеют следующие значения. Конкретный термин или фраза, если не указано иное, не должны рассматриваться как неопределенные или неясные, а должны толковаться в соответствии с его общим значением. Когда речь идет о торговом наименовании, оно предназначено для обозначения соответствующего коммерческого продукта или его активного ингредиента.

Термин «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе по отношению к таким соединениям, веществам, композициям и/или дозированным формам, которые, в пределах здравого медицинского суждения, пригодны для использования в контакте с тканями людей и животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, и соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения по настоящей заявке, которая получена из соединения, содержащего конкретные заместители, обнаруженные в настоящей заявке, и относительно нетоксичной кислоты или основания. Когда соединение согласно настоящей заявке содержит относительно кислую функциональную группу, соль присоединения основания может быть получена путем приведения такого соединения в контакт с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания включают соли натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или аналогичные соли. Когда соединение согласно настоящей заявке содержит относительно основную функциональную группу, соль присоединения кислоты может быть получена путем приведения такого соединения в контакт с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе.

Некоторые конкретные соединения, описанные в настоящем документе, содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют соединениям превращаться в соли присоединения основания или кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, имеющего кислотную или основную группу, с использованием обычных химических способов. Как правило, такие соли получают путем взаимодействия свободной кислотной или основной формы соединения со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде, или органическом растворителе, или их смеси.

Соединения согласно настоящей заявке могут быть в форме геометрического изомера или стереоизомера. Все такие соединения рассматриваются в настоящем документе, включая цис-и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереоизомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры и рацемические смеси и другие их смеси, такие как смесь, обогащенная энантиомером или диастереоизомером, все из которых включены в объем настоящей заявки. Заместители, такие как алкил, могут иметь дополнительный асимметричный атом углерода. Все эти изомеры и их смеси включены в объем настоящей заявки.

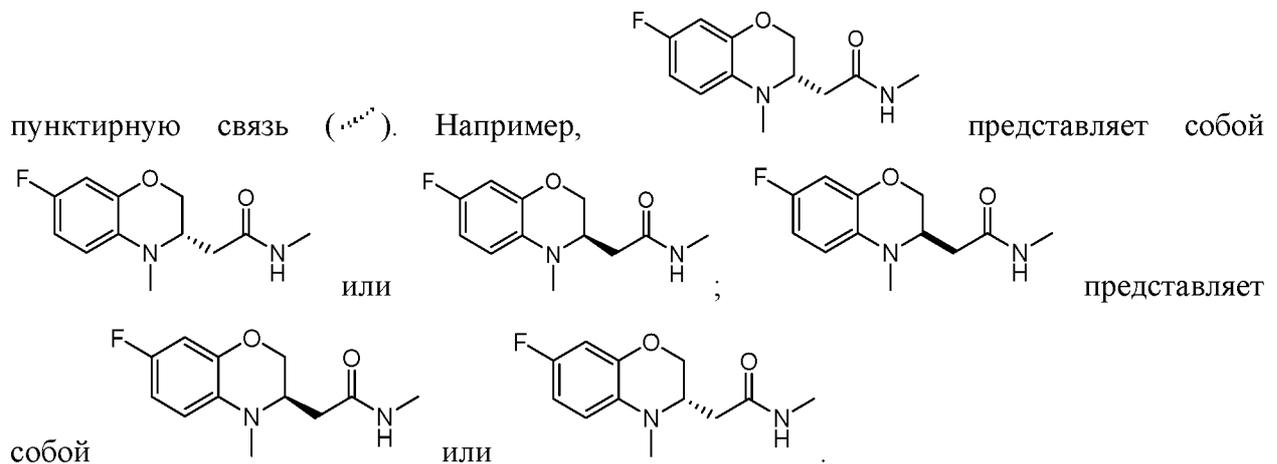
Если не указано иное, термин «энантиомер» или «оптический изомер» относится к стереоизомерам, которые являются зеркальным отражением друг друга.

Если не указано иное, термин «цис-транс-изомер» или «геометрический изомер» является результатом неспособности одинарной связи кольцевого атома углерода или двойной связи свободно вращаться.

Если не указано иное, термин «диастереоизомер» относится к стереоизомерам, молекулы которых имеют два или более хиральных центров и не являются зеркальным отражением друг друга.

Если не указано иное, «(+)» означает вращение по часовой стрелке, «(-)» означает вращение против часовой стрелки, а «(±)» означает рацемизацию.

Если не указано иное, абсолютная конфигурация стереогенного центра представлена клиновидной сплошной связью () и клиновидной пунктирной связью () , а относительная конфигурация стереогенного центра представлена прямой сплошной связью () и прямой пунктирной связью () . Волнистая линия () представляет собой клиновидную сплошную связь () или клиновидную пунктирную связь () , или волнистая линия () представляет собой прямую сплошную связь () и прямую" data-bbox="66 729 908 876"/>



Если не указано иное, термин «таутомер» или «таутомерная форма» означает, что различные функциональные изомеры находятся в динамическом равновесии при комнатной температуре и могут быстро превращаться друг в друга. Если таутомеры возможны (например, в растворе), может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Например, протонный таутомер, также известный как прототропный таутомер, включает взаимное превращение путем переноса протонов, такую как кето-енольная изомеризация и имин-енаминная изомеризация. Валентный изомер включает взаимное превращение путем рекомбинации некоторых связывающих электронов. Конкретным примером кето-енольной таутомеризации является взаимное превращение между таутомерами пентан-2,4-дион и 4-гидроксипент-3-ен-2-он.

Если не указано иное, термин «обогащенный одним изомером», «обогащенный одним энантиомером», «обогащенный одним энантиомером» или «обогащенный энантиомером» означает, что содержание одного из изомеров или энантиомеров составляет менее 100 % и больше или равно 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % или 99,9 %.

Если не указано иное, термин «изомерный избыток» или «энантиомерный избыток» относится к разнице между относительными процентами двух изомеров или энантиомеров. Например, если содержание одного из изомеров или энантиомеров составляет 90 %, а содержание другого изомера или энантиомера составляет 10 %, то изомерный или энантиомерный избыток (ee) составляет 80 %.

Оптически активные (R)- и (S)-изомеры и D- и L-изомеры могут быть получены хиральным синтезом или с применением хиральных реагентов или другими традиционными методами. Энантиомер определенного соединения, описанного в настоящем документе, может быть получен путем асимметричного синтеза или дериватизации с использованием хиральной добавки, при этом полученную диастереоизомерную смесь отделяют, а вспомогательную группу расщепляют с

получением желаемого чистого энантиомера. В альтернативном варианте, когда молекула содержит основную функциональную группу (такую как амина) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксил), соединение реагирует с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с образованием соли диастереоизомера, которая затем подвергается диастереомерному разделению с помощью обычных способов в данной области техники с получением чистого энантиомера. Кроме того, энантиомер и диастереоизомер обычно разделяют с помощью хроматографии с использованием хиральной стационарной фазы, необязательно в комбинации с химической дериватизацией (например, карбаматом, полученным из аминов).

Соединение по настоящей заявке может содержать неестественную долю атомного изотопа в одном или более атомах, составляющих соединение. Например, соединение может быть мечено радиоизотопом, таким как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или С-14 (^{14}C). В другом примере водород может быть замещен дейтерием с образованием дейтерированного лекарственного средства, и связь, образованная дейтерием и углеродом, является более прочной, чем связь, образованная обычным водородом и углеродом. По сравнению с недейтерированным лекарственным средством дейтерированное лекарственное средство имеет преимущества в виде снижения токсических побочных эффектов, повышения стабильности, повышения эффективности, продления биологического периода полувыведения и тому подобного. Все изотопные вариации соединения по настоящей заявке, будь то радиоактивные или нет, включены в объем настоящей заявки.

Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее событие или обстоятельство может происходить или не происходить, и описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит.

Термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода на конкретном атоме замещены заместителями, причем заместители могут включать дейтерированные и водородные варианты, при условии, что валентность конкретного атома является нормальной, а замещенное соединение является стабильным. Когда заместитель представляет собой кислород (т.е. $=\text{O}$), это означает, что замещены два атома водорода. Замещение кислородом не происходит на ароматических группах. Термин «необязательно замещенный» означает, что атом может быть или может не быть замещен заместителем. Если не указано иное, тип и количество заместителя могут быть произвольными до тех пор, пока они являются химически достижимыми.

Когда любая переменная (например, R) встречается один или более раз в составе или структуре соединения, определение переменной в каждом случае является независимым.

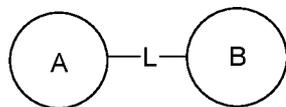
Таким образом, например, если группа замещена 0-2 R, группа может быть необязательно замещена до двух R, и определение R в каждом случае является независимым. Кроме того, комбинация заместителя и/или его варианта допустима только в том случае, если комбинация может привести к стабильному соединению.

5 Когда количество соединительных групп равно 0, например, $-(CRR)_0-$, это означает, что соединительная группа представляет собой одинарную связь.

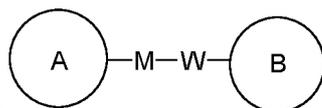
Когда одна из переменных выбрана из одинарной связи, это означает, что две группы, связанные одинарной связью, соединены напрямую. Например, в A-L-Z, когда L представляет собой одинарную связь, это означает, что структура фактически представляет собой A-Z.

Когда заместитель отсутствует, это означает, что заместитель не существует. Например, когда X отсутствует в A-X, структура A-X фактически представляет собой A. Если не указано, каким атомом указанный заместитель связан с группой, подлежащей замещению, заместитель может быть связан через любой атом группы. Например, пиридинил в качестве заместителя может быть связан с группой, подлежащей замещению, через любой атом углерода на пиридиновом кольце.

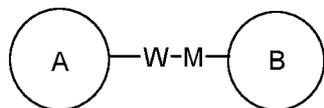
Когда направление для связи указанной соединительной группы не указано, направление для связи является произвольным. Например, когда соединительная группа L,



содержащаяся в $-(M-W)-$, то $-(M-W)-$ может либо соединять кольцо A и кольцо B в направлении, аналогичном порядку считывания слева



направо, чтобы сформировать $-(M-W)-$, либо соединять кольцо A и кольцо B в направлении, противоположном порядку считывания слева направо, чтобы сформировать

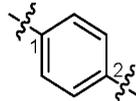


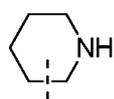
25 комбинация соединительной группы, заместителя и/или его варианта допустима только в том случае, если комбинация может привести к стабильному соединению.

Если не указано иное, когда группа имеет один или более соединяемых сайтов, любой один или более сайтов группы могут быть связаны с другими группами химическими связями. Если для химических связей нет обозначенного режима соединения, и атомы H присутствуют в соединяемом сайте, когда соединяемый сайт соединен с химическими связями, количество атомов H в соединяемом сайте соответственно

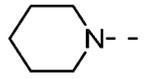
уменьшается на основе количества связанных химических связей, и таким образом образуется количество групп, соответствующих валентному числу. Химическая связь, которая соединяет сайт и другую группу, может быть представлена прямой сплошной связью (—), прямой пунктирной связью (---) или волнистой линией (~~~~). Например,

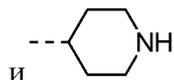
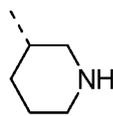
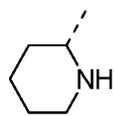
5 прямая сплошная связь в $-OCH_3$ указывает, что группа соединена с другой группой через атом кислорода; в  прямая пунктирная связь указывает, что группа соединена с

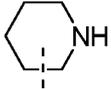
другой группой через два конца атома азота; в  волнистая линия указывает, что фенильная группа соединена с другой группой через атомы углерода в положениях 1 и 2.

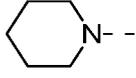


указывает, что любой соединяемый сайт на пиперидиниле может быть соединен

10 с другой группой через 1 связь по меньшей мере в 4 режимах соединения: ,



; даже если $-N-$ соединен с атомом H,  включает

режим соединения , но когда 1 химическая связь соединена с сайтом, количество H на этом сайте соответственно уменьшается на 1, и таким образом образуется одновалентный пиперидинил.

15 Когда химическая связь заместителя пересекает химическую связь между двумя атомами на соединительном кольце, это означает, что заместитель может быть связан с любым атомом на кольце. Если атом, с которым соединен заместитель, не указан, заместитель может быть связан с любым атомом, и если атом, с которым соединен заместитель, находится в бициклической или трициклической кольцевой системе, это

20 означает, что заместитель может быть связан с любым атомом на любом кольце в системе.

Комбинация заместителей и/или переменных допустима только в том случае, если комбинация приводит к стабильному соединению. Например, структурное звено



или



представляет собой то, что замещение может происходить в любом одном положении циклогексила или циклопентила.

25 Если не указано иное, термин « C_{1-4} алкил» относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, состоящей из 1-4 атомов углерода. C_{1-4} алкил включает, но не ограничивается, C_{1-2} алкил, C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкил и тому подобное и может быть одновалентным (например, метил), двухвалентным (например, метилен) или

поливалентным (например, метенил). Примеры C_{1-4} алкила включают, но не ограничиваются, метил (Me), этил (Et), пропил (включая н-пропил и изопропил), бутил (включая н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил) и тому подобное.

Если не указано иное, термин « C_{3-4} циклоалкил» относится к любой стабильной циклической алкильной группе, содержащей от 3 до 4 атомов углерода, которая представляет собой моноциклическую кольцевую систему и может быть одновалентной, двухвалентной или поливалентной. Примеры C_{3-4} циклоалкила включают циклопропил и циклобутил.

Если не указано иное, термины «5-членное гетероароматическое кольцо» и «5-членный гетероарил» используются взаимозаменяемо, и термин «5-членный гетероарил» относится к моноциклической группе, состоящей из 5 атомов кольца с сопряженной π -электронной системой, из которых 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода. Атом азота необязательно кватернизирован, и гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (т.е. NO и $S(O)_p$, где p равен 1 или 2). 5-6-членный гетероарил может быть соединен с остальной частью молекулы через гетероатом или атом углерода. Примеры 5-членного гетероарила включают, но не ограничиваются, пирролил (включая N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил и тому подобное), пиразолил (включая 2-пиразолил, 3-пиразолил и тому подобное), имидазолил (включая N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил и тому подобное), оксазолил (включая 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил и тому подобное), триазолил (включая 1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, 1H-1,2,4-триазолил, 4H-1,2,4-триазолил и тому подобное), тетразолил, изоксазолил (включая 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил и тому подобное), тиазолил (включая 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил и тому подобное), фуранил (включая 2-фуранил, 3-фуранил и тому подобное) и тиенил (включая 2-тиенил, 3-тиенил и тому подобное).

Если не указано иное, C_{n-n+m} или C_n-C_{n+m} включает любой из конкретных случаев с от n до n+m атомов углерода. Например, C_{1-12} включает C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} и C_{12} . Кроме того, может быть включен любой диапазон в пределах от n до n+m. Например, C_{1-12} включает C_{1-3} , C_{1-6} , C_{1-9} , C_{3-6} , C_{3-9} , C_{3-12} , C_{6-9} , C_{6-12} и C_{9-12} и т. д. Аналогично, от n- до n+m-членный означает, что число атомов в кольце составляет от n до n+m. Например, 3-12-членное кольцо включает 3-членное кольцо, 4-членное кольцо, 5-членное кольцо, 6-членное кольцо, 7-членное кольцо, 8-членное кольцо, 9-членное кольцо, 10-членное кольцо, 11-членное кольцо и 12-членное кольцо. От n- до n+m-членное также представляет собой любой диапазон в пределах от n до n+m. Например, 3-12-членное

кольцо включает 3-6-членное кольцо, 3-9-членное кольцо, 5-6-членное кольцо, 5-7-членное кольцо, 6-7-членное кольцо, 6-8-членное кольцо, 6-10-членное кольцо и тому подобное.

Термин «уходящая группа» относится к функциональной группе или атому, которые могут быть заменены другой функциональной группой или атомом посредством реакции замещения (например, нуклеофильного замещения). Например, типичные уходящие группы включают трифлат; хлор, бром и йод; сульфонатные группы, такие как мезилат, тозилат, п-бромбензолсульфонат и п-толуолсульфонат; и ацилоксигруппы, такие как ацетокси и трифторацетокси.

Термин «защитная группа» включает, но не ограничивается, «амино-защитную группу», «гидрокси-защитную группу» или «сульфидрил-защитную группу». Термин «амино-защитная группа» относится к защитной группе, подходящей для предотвращения побочных реакций на атоме азота амина. Иллюстративные амино-защитные группы включают, но не ограничиваются: формил; ацил, такой как алканоил (такой как ацетил, трихлорацетил или трифторацетил); алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил (Boc); арилметоксикарбонил, такой как карбобензоксид (Cbz) и 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc); арилметил, такой как бензил (Bn), тритил (Tr), 1,1-ди-(4'-метоксифенил)метил; и силил, такой как триметилсилил (TMS), 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM) и трет-бутилдиметилсилил (TBS) и т. д. Термин «гидрокси-защитная группа» относится к защитной группе, подходящей для предотвращения побочных реакций гидроксигруппы. Типичные гидрокси-защитные группы включают, но не ограничиваются: алкил, такой как метил, этил и трет-бутил; ацил, такой как алканоил (такой как ацетил); арилметил, такой как бензил (Bn), п-метоксибензил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm) и дифенилметил (DPM); и силил, такой как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS) и т. д.

Соединения по настоящей заявке могут быть получены с использованием различных способов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, включая конкретные варианты осуществления, перечисленные ниже, варианты осуществления, полученные их комбинациями с другими химическими способами синтеза, и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты осуществления включают, но не ограничиваются, примеры получения по настоящей заявке.

Соединение по настоящей заявке может быть структурно подтверждено традиционными способами, хорошо известными специалистам в данной области техники; если настоящая заявка относится к абсолютной конфигурации соединения, эта абсолютная конфигурация может быть подтверждена с помощью традиционных методов в данной

области техники. Например, в рентгеновской дифракции монокристаллов (SXRД) данные интенсивности дифракции выращенного монокристалла собирают с помощью дифрактометра Bruker D8 venture, причем источником света является излучение Cu-K α , а режим сканирования представляет собой ϕ/ω сканирование; после сбора соответствующих данных для анализа кристаллической структуры дополнительно используется прямой метод (Shelxs97), и, таким образом, может быть подтверждена абсолютная конфигурация.

Растворители, используемые в настоящем документе, являются коммерчески доступными.

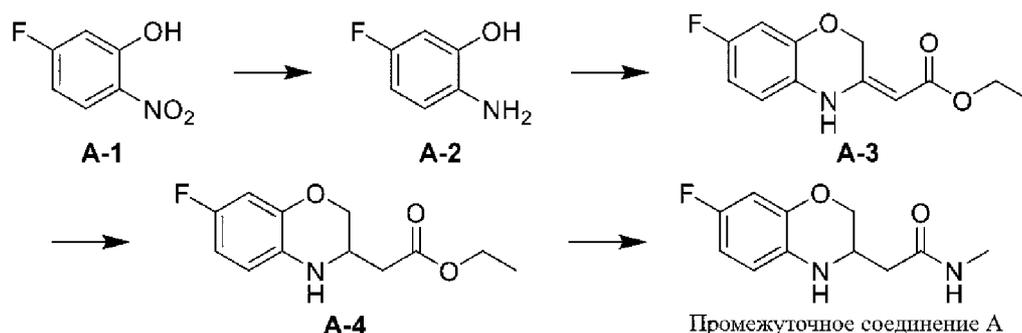
В настоящей заявке используются следующие сокращения: MR для минералокортикоидного рецептора; ACEI для ингибитора ангиотензинпревращающего фермента; ARB для блокатора ангиотензинового рецептора; UACR для соотношения альбумина и креатинина в моче; RAAS для ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; г для грамма; мг для миллиграмма; мкл для микролитра; мл для миллилитра; моль для моля; ммоль для миллимоля; мкмоль для микромоля; М для моль/литр; mM для миллимоль/литр; мкM для микромоль/литр; нM для наномоль/литр; Me для метила; Boc для трет-бутилоксикарбонила; DMSO-d₆ для дейтерированного диметилсульфоксида; CD₃OD для дейтерированного метанола; CDCl₃ для дейтерированного хлороформа; DEA для диэтанолamina; SFC для сверхкритической флюидной хроматографии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящая заявка подробно описана ниже с помощью примеров. Однако это никаким образом не является неблагоприятным ограничением объема настоящей заявки. Хотя настоящая заявка была подробно описана в настоящем документе, а также были раскрыты конкретные примеры, специалистам в данной области техники будет очевидно, что в конкретные примеры могут быть внесены различные изменения и модификации без отступления от сущности и объема настоящей заявки.

Промежуточное соединение A

Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение А-1 (50,0 г, 318 ммоль) растворяли в метаноле (500 мл) и к реакционному раствору добавляли палладий на угле (6,00 г, чистота 10 %) в атмосфере азота. Реакционную смесь несколько раз продували водородом, затем перемешивали в атмосфере водорода 50 фунт/кв. дюйм (psi) при 20 °С в течение 24 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения А-2. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 128, обнаружено 128.

Стадия 2

Этил-4-хлорацетоацетат (47,0 г, 286 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (340 мл) и к реакционному раствору добавляли соединение А-2 (33,0 г, 260 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 °С. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (33,6 г, 260 ммоль) к реакционной смеси при 50 °С, и смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 часов, затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (200 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 20/1-10/1, об./об.) с получением соединения А-3.

MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 238, обнаружено 238.

Стадия 3

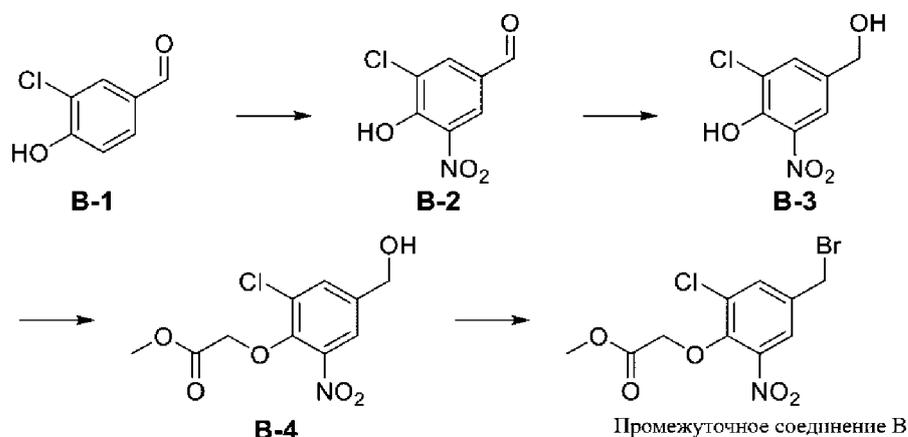
Соединение А-3 (15,0 г, 63,2 ммоль) растворяли в этаноле (200 мл) и к реакционному раствору добавляли палладий на угле (2,00 г, чистота 10 %) в атмосфере азота. Реакционную смесь несколько раз продували водородом, затем перемешивали в атмосфере водорода 50 фунт/кв. дюйм при 20 °С в течение 12 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 50/1-2/1, об./об.) с получением соединения А-4. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 240, обнаружено 240.

Стадия 4

Соединение А-4 (12,0 г, 50,2 ммоль) растворяли в этаноле (50 мл) и к реакционному раствору добавляли раствор метиламина в этаноле (35,5 г, 343 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения А. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 225, обнаружено 225.

Промежуточное соединение В

Схема синтеза:



5 Стадия 1

Соединение В-1 (25,0 г, 160 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (200 мл) и медленно и по каплям добавляли 60% раствор азотной кислоты (22,5 г, 232 ммоль) к реакционному раствору при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли 400 мл ледяной воды и полученную смесь
10 фильтровали. Фильтрационный осадок собирали и сушили с получением неочищенного соединения В-2.

Стадия 2

Соединение В-2 (17,1 г, 84,8 ммоль) растворяли в метаноле (150 мл) и к реакционному раствору при 0 °С медленно и порционно добавляли боргидрид натрия (6,42 г, 170 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (200 мл), и полученную смесь доводили до рН 4 с помощью 12 М соляной кислоты, перемешивали в течение 1 ч и экстрагировали этилацетатом (200 мл×5). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали.
20 Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения В-3.

Стадия 3

Соединение В-3 (22,0 г, 108 ммоль) и метилбромацетат (19,8 г, 130 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (200 мл) и к реакционному раствору добавляли карбонат калия (22,0 г, 162 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1,5 ч, затем разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (300 мл×3),

сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения В-4. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 276, обнаружено 276.

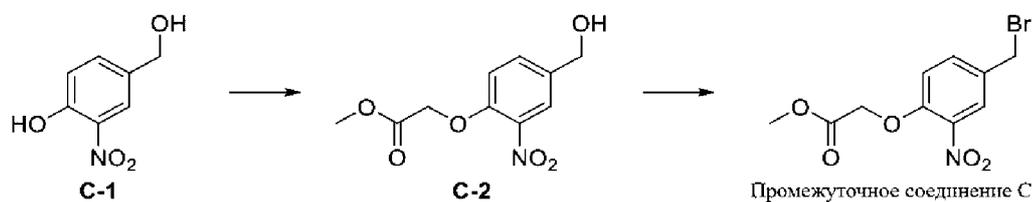
Стадия 4

5 Соединение В-4 (22,1 г, 80,2 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (200 мл) и медленно и по каплям добавляли трибромид фосфора (32,6 г, 120 ммоль) к реакционному раствору при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч, затем разбавляли ледяной водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (400 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл),
10 сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 3/1, об./об.) с получением промежуточного соединения В. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,79 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,83 (s, 3H) млг $^{-1}$.

15

Промежуточное соединение С

Схема синтеза:



Стадия 1

20 Соединение С-1 (0,5 г, 2,96 ммоль) и метилбромацетат (543 мг, 3,55 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (7,5 мл) и к реакционному раствору добавляли карбонат калия (613 мг, 4,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 0,5 ч. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным
25 солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения С-2.

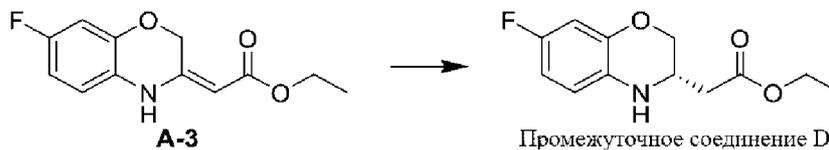
Стадия 2

30 Соединение С-2 (0,72 г, 2,99 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (11 мл) и медленно и по каплям добавляли трибромид фосфора (889 мг, 3,28 ммоль) к реакционному раствору при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1

ч, а затем медленно выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл×2), и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 5/1, об./об.) с получением промежуточного соединения С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,93 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,82 (s, 3H) млг⁻¹.

10 Промежуточное соединение D

Схема синтеза:

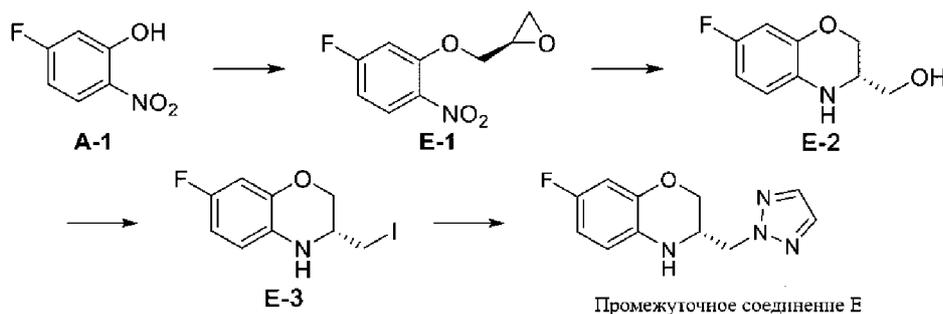


Стадия 1

Соединение A-3 (30,0 г, 126 ммоль) и (+)-1,2-бис((2S,5S)-2,5-дифенилфосфолано)этан(1,5-циклооктадиен)родий (I) тетрафторборат (2,24 г, 2,78 ммоль) растворяли в этаноле (300 мл) и добавляли трифторметансульфонат цинка (4,60 г, 12,7 ммоль) к реакционному раствору в атмосфере азота. Реакционную смесь несколько раз продували водородом, затем перемешивали в атмосфере водорода 50 фунт/кв. дюйм при 60 °C в течение 16 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 200/1-2/1, об./об.) с получением соединения D. MS-ESI расщ. [M+H]⁺ 240, обнаружено 240.

25 Промежуточное соединение E

Схема синтеза:



Стадия 1

(S)-глицидол (10,6 г, 143 ммоль, 9,47 мл) растворяли в тетрагидрофуране (150 мл) и добавляли трифенилфосфин (37,6 г, 143 ммоль) и соединение А-1 (15,0 г, 95,5 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °С и медленно добавляли диэтилазодикарбоксилат (24,9 г, 143 ммоль, 26,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 14 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования, отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 5/1-1/1, об./об.) с получением соединения Е-1.

Стадия 2

Соединение Е-1 (5,00 г, 23,5 ммоль) растворяли в этаноле (920 мл), воде (154 мл) и ледяной уксусной кислоте (12,7 г, 211 ммоль, 12,1 мл) и добавляли порошок железа (7,86 г, 141 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 14 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К неочищенному продукту, полученному в результате концентрирования, добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (100 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (100 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования, отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 100/0-20/1, об./об.) с получением соединения Е-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 184, обнаружено 184.

Стадия 3

Соединение Е-2 (25,0 г, 136 ммоль), имидазол (16,7 г, 24,6 ммоль) и трифенилфосфин (50,1 г, 191 ммоль) растворяли в дихлорметане (250 мл) и добавляли йод (52,0 г, 205 ммоль) к реакционному раствору при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор сульфита натрия (300 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (500 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и перемешивали неочищенный продукт с метил-трет-бутиловым эфиром (1 л). Смесь фильтровали, и фильтрационный осадок собирали и затем разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 10/1-10/1, об./об.) с получением промежуточного соединения Е-3.

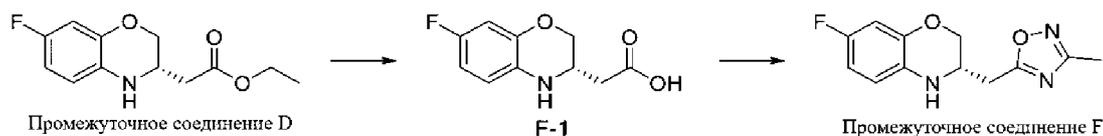
Стадия 4

Промежуточное соединение Е-3 (20 г, 68,2 ммоль) и 1Н-1,2,3-триазол (18,9 г, 273 ммоль) растворяли в ацетонитриле (400 мл) и к реакционному раствору добавляли

карбонат калия (18,9 г, 136 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 18 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования, отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 15/1-8/1, об./об.) с получением промежуточного соединения E. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 235, обнаружено 235.

Промежуточное соединение F

Схема синтеза:



Стадия 1

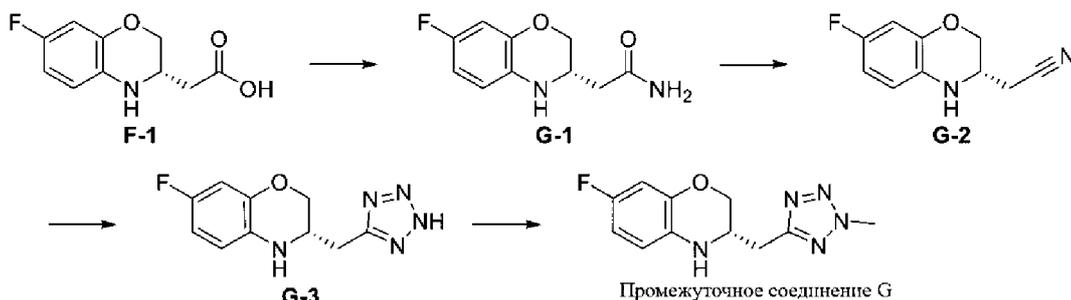
Промежуточное соединение D (20 г, 83,6 ммоль) растворяли в метаноле (200 мл) и к реакционному раствору добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (17,5 г, 418 ммоль) в воде (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Реакционный раствор доводили до pH около 4 с помощью 12 М соляной кислоты и добавляли воду (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл \times 2), и органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения F-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 212, обнаружено 212.

Стадия 2

Соединение F-1 (17,5 г, 82,9 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (200 мл) и к реакционному раствору добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (16,1 г, 99,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли N-гидроксиацетамидин (7,37 г, 99,4 мкмоль) и перемешивали реакционную смесь при 20 °С в течение 1 ч. Затем реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 24 ч. К реакционной смеси добавляли воду (500 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл \times 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 20/1-3/1, об./об.) с получением соединения F. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 250, обнаружено 250.

Промежуточное соединение G

Схема синтеза:



5 Стадия 1

Соединение F-1 (3,00 г, 14,2 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (30 мл) и к реакционному раствору добавляли 1,1'-карбонилдиимдазол (3,46 г, 21,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. Затем к реакционному раствору добавляли хлорид аммония (2,28 г, 42,6 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин

10 (5,51 г, 42,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч, затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения G-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 211, обнаружено 211.

15 Стадия 2

Дихлорид палладия (1,05 г, 5,95 ммоль) добавляли к смешанному раствору соединения G-1 (2,50 г, 1,13 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и воде (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при 50 °С для реакции в течение 12 ч, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали

20 насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 3:1-3:1, об./об.) с получением соединения G-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 193, обнаружено 193.

25 Стадия 3

Соединение G-2 (1,30 г, 6,76 ммоль), азидотриметилсилан (3,28 г, 27,1 ммоль, 3,75 мл) и оксид дибутилолова (1,04 г, 4,19 ммоль) растворяли в толуоле (5 мл) и перемешивали реакционный раствор при 100 °С в атмосфере азота для реакции в течение 2,5 ч. Сначала к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор KF

30 (100 мл) и перемешивали смесь в течение по меньшей мере одного часа. Затем добавляли

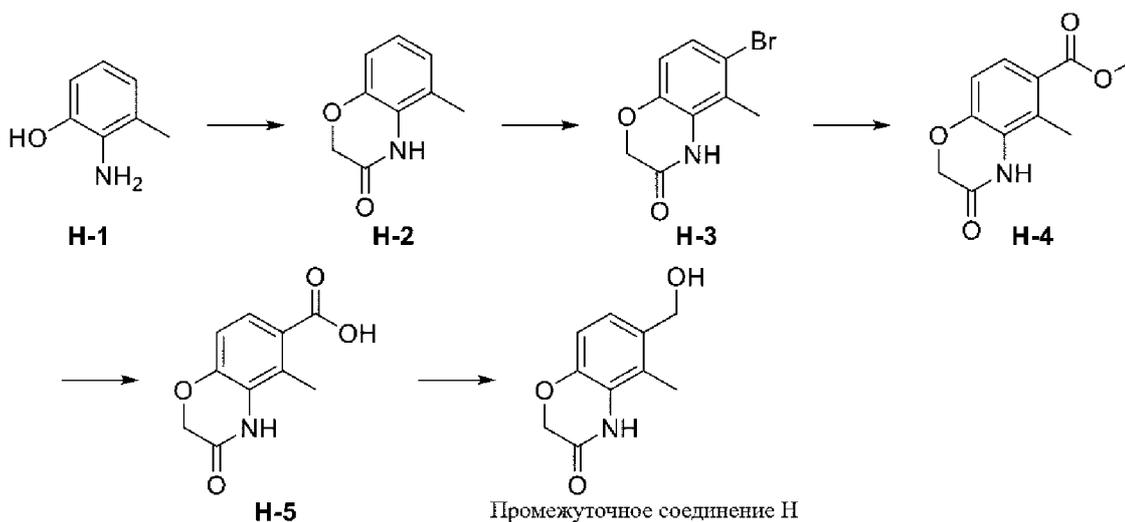
насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (100 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения G-3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 236, обнаружено 236.

Стадия 4

Соединение G-3 (200 мг, 505 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и метаноле (10 мл) и к реакционному раствору добавляли диазометил(триметил)силан (2 M, 11,1 ммоль, 5,53 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1,5 ч, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 5:1-1:1, об./об.) с получением промежуточного соединения G. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 250, обнаружено 250. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ мл $^{-1}$ 6,66 - 6,44 (m, 3H), 4,41 - 4,22 (m, 5H), 4,09 - 3,98 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 1H), 3,20 - 2,99 (m, 2H).

Промежуточное соединение Н

Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение H-1 (25 г, 203 ммоль) и карбонат калия (84,2 г, 609 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (200 мл). Добавляли хлорацетилхлорид (17,0 мл, 213 ммоль) при 0 °С и оставляли смесь реагировать при 20 °С в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли

воду (1,5 л), и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин, а затем фильтровали. Фильтрационный осадок сушили с получением соединения Н-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 164, обнаружено 164.

Стадия 2

5 Соединение Н-2 (25,6 г, 157 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (250 мл). Добавляли N-бромсукцинимид (30,7 г, 173 ммоль) и перемешивали смесь при 20 °С в течение 0,5 ч. К реакционной смеси добавляли воду (1500 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем фильтровали. Фильтрационный осадок сушили при
10 пониженном давлении с получением соединения Н-3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 242/244, обнаружено 242/244.

Стадия 3

Соединение Н-3 (1 г, 4,13 ммоль) и [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия хлорид (302 мг, 413 мкмоль) растворяли в метаноле (20 мл) и N,N-диметилформамиде (10 мл). Добавляли триэтиламин (1,25 г, 12,4 ммоль, 1,72 мл) и перемешивали реакционную
15 смесь при 80 °С в атмосфере монооксида углерода (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 16 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 5/1-1/1, об./об.) с получением соединения Н-4. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 222, обнаружено 222.

20 Стадия 4

Соединение Н-4 (500 мг, 2,26 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и тетрагидрофуране (5 мл) и к реакционному раствору добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (948 мг, 22,6 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при
25 65 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), и смесь доводили до pH около 5 концентрированной соляной кислотой, а затем фильтровали. Фильтрационный осадок сушили с получением неочищенного соединения Н-5. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 208, обнаружено 208.

Стадия 5

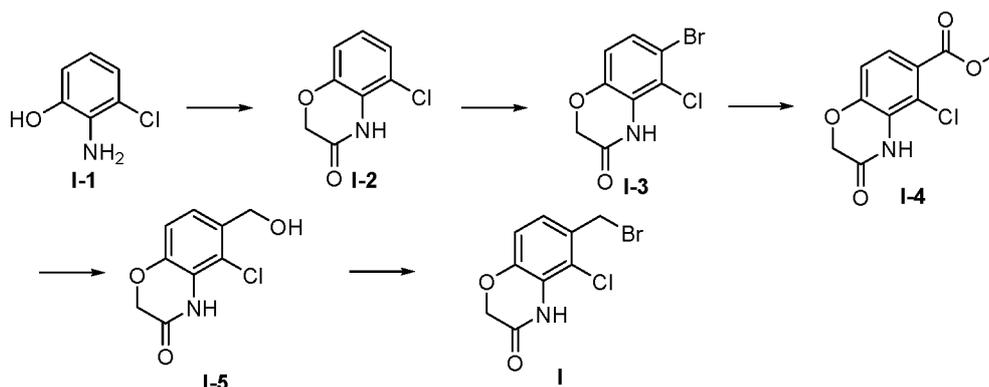
Соединение Н-5 (400 мг, 1,93 ммоль) растворяли в ацетонитриле (15 мл) и к
30 реакционному раствору добавляли 1,1'-карбонилдиимдазол (626 мг, 3,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли раствор боргидрида натрия (361 мг, 9,54 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивали реакционную смесь при 20 °С в течение 0,5 ч, а затем доводили pH до 2 с помощью 2 М соляной кислоты. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (30 мл×2). Органические
35 фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным

сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения H. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 194, обнаружено 194. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 10,25 - 10,06 (m, 1H), 7,02 - 6,85 (m, 1H), 6,83 - 6,70 (m, 1H), 5,06 - 4,88 (m, 1H), 4,50 - 4,33 (m, 4H), 2,22 - 2,06 (m, 3H).

5

Промежуточное соединение I

Схема синтеза:



Стадия 1

10 Соединение I-1 (3 г, 20,9 ммоль) и карбонат калия (8,66 г, 62,69 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (540 мл) и добавляли хлорацетилхлорид (2 мл, 25,15 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли реагировать при 50 °С в течение 16 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Затем к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл), и полученную смесь
15 экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл×2) и фильтровали. Фильтрационный осадок сушили при пониженном давлении с получением соединения I-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 184, обнаружено 184.

Стадия 2

20 Соединение I-2 (3,7 г, 20,15 ммоль) растворяли в ацетонитриле (80 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (3,95 г, 20,17 ммоль). Смесь перемешивали при 30 °С в течение 14 ч, а затем фильтровали. Фильтрационный осадок сушили при пониженном давлении с получением соединения I-3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 262/264, обнаружено 262/264.

Стадия 3

25 Соединение I-3 (4 г, 15,24 ммоль) и [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия хлорид (1,12 г, 1,53 ммоль) растворяли в метаноле (120 мл). Добавляли триэтиламин (4,65 г, 45,98 ммоль, 6,4 мл) и перемешивали реакционную смесь при 80 °С в атмосфере монооксида углерода (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 16 ч, а затем концентрировали при

пониженном давлении с получением соединения I-4. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 242, обнаружено 242.

Стадия 4

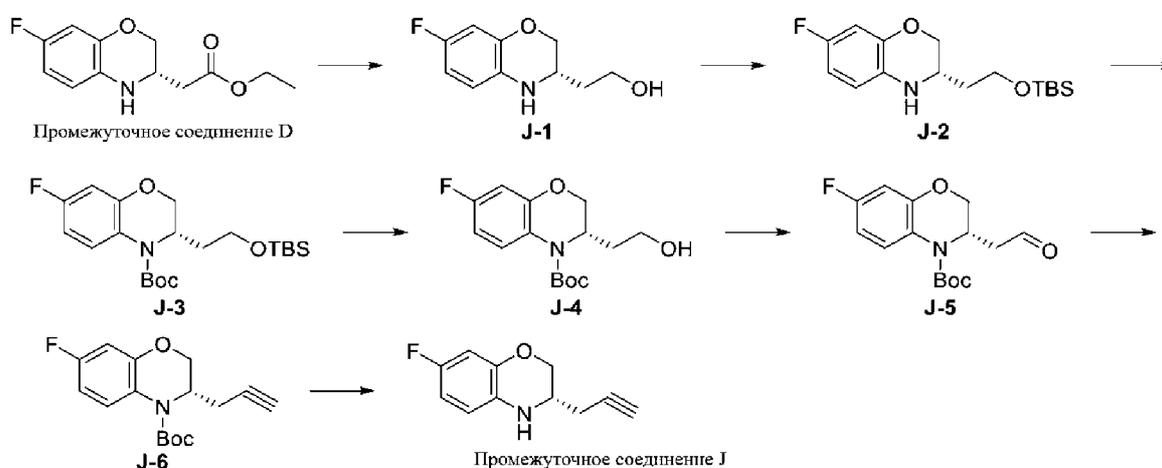
Алюмогидрид лития (314,16 мг, 8,28 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и к реакционному раствору в атмосфере азота при 0 °С добавляли раствор соединения I-4 (800 мг, 3,31 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, а затем охлаждали до 0 °С. Последовательно добавляли воду (10 мл) и водный раствор гидроксида натрия (1 М, 4 мл) для гашения реакции, и смесь доводили до рН около 5 концентрированной соляной кислотой, а затем фильтровали. Фильтрат и осадок сушили с получением неочищенного соединения I-5. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 214, обнаружено 214

Стадия 5

Соединение I-5 (50 мг, 234,06 мкмоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и по каплям добавляли трибромид фосфора (76,03 мг, 280,88 мкмоль) к реакционному раствору при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл), и полученную смесь доводили до рН 8 насыщенным бикарбонатом натрия, а затем экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 276/278, обнаружено 276/278.

Промежуточное соединение J

Схема синтеза:



25

Стадия 1

Алюмогидрид лития (7,14 г, 188,09 ммоль) диспергировали в тетрагидрофуране

(200 мл). Промежуточное соединение D (30 г, 125,40 ммоль) растворяли в 100 мл тетрагидрофурана на ледяной водяной бане и по каплям добавляли раствор в систему диспергирования алюмогидрида лития. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. К реакционной смеси добавляли воду (7 мл) и 15% водный раствор гидроксида натрия (7 мл), и полученную смесь разбавляли водой (21 мл) и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения J-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 198, обнаружено 198.

Стадия 2

Диметил-трет-бутилхлорсилан (82,54 г, 547,65 ммоль) и имидазол (49,71 г, 730,20 ммоль) добавляли к раствору соединения J-1 (72 г, 365,10 ммоль) в N,N-диметилформамиде (500 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С для реакции в течение 3 ч, затем разбавляли водой (5000 мл) и экстрагировали этилацетатом (800 мл×3), и органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 100/0-100/5, об./об.) с получением соединения J-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 312, обнаружено 312.

Стадия 3

Соединение J-2 (50 г, 160,53 ммоль) и Вос-ангидрид (210,21 г, 963,19 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (300 мл) и добавляли 4-диметиламинопиридин (58,84 г, 481,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в атмосфере азота для реакции в течение 4 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 100/0-100/3, об./об.) с получением соединения J-3. MS-ESI расщ. $[M-56+H]^+$ 356, обнаружено $[M-56+H]^+$ 356.

Стадия 4

Соединение J-3 (60 г, 145,78 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (700 мл) и к реакционному раствору добавляли фторид тетрабутиламония (1 М раствор в тетрагидрофуране, 145,78 ммоль, 145,78 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 100/0-5/1, об./об.) с получением соединения J-4. MS-ESI расщ. $[M-56+H]^+$ 242, обнаружено $[M-56+H]^+$ 242.

Стадия 5

Соединение J-4 (40 г, 134,53 ммоль) растворяли в дихлорметане (450 мл) и порционно добавляли реагент Десса-Мартина (74,18 г, 174,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С для реакции в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором сульфита натрия (450 мл) и разбавляли реакционную смесь насыщенным раствором бикарбоната натрия (300 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3), и органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения J-5. MS-ESI расщ. $[M-56+H]^+$ 240, обнаружено $[M-56+H]^+$ 240.

10 Стадия 6

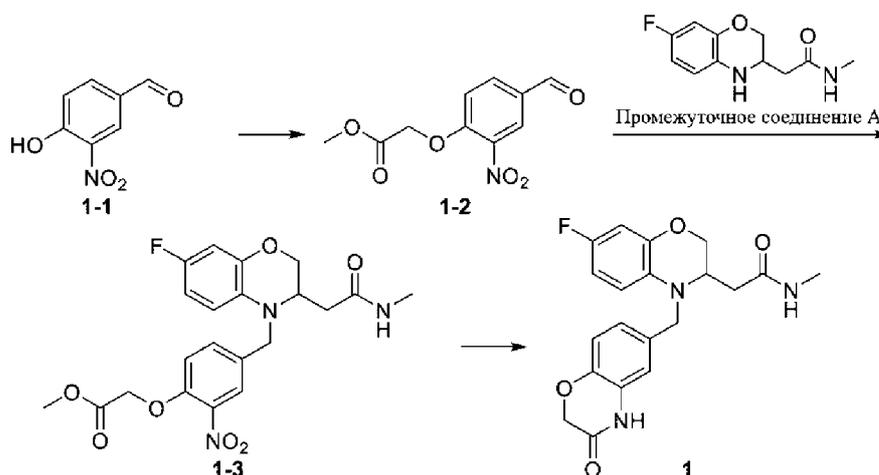
Соединение J-5 (33 г, 111,75 ммоль) растворяли в метаноле (85 мл) и добавляли диметил(1-диазо-2-оксипропил)фосфонат (42,94 г, 223,50 ммоль) и карбонат калия (46,33 г, 335,25 ммоль). Реакционную смесь оставляли реагировать при 25 °С в течение 1 ч, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 100/0-10/1, об./об.) с получением соединения J-6. MS-ESI расщ. $[M-56+H]^+$ 236, обнаружено $[M-56+H]^+$ 236.

20 Стадия 7

Соединение J-6 (37 г, 127,01 ммоль) растворяли в дихлорметане (370 мл) и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (113,96 г, 999,44 ммоль, 74,00 мл). Реакционный раствор оставляли реагировать при 25 °С в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным бикарбонатом натрия (300 мл) и реакционный раствор разбавляли водой (500 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл×3), и органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения J. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 192, обнаружено 192.

30 Пример 1

Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение 1-1 (1,00 г, 5,98 ммоль) и метилбромацетат (1,10 г, 7,18 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и к реакционному раствору добавляли карбонат калия (1,24 г, 8,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 1-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 240, обнаружено 240.

Стадия 2

Соединение 1-2 (250 мг, 1,05 ммоль) и промежуточное соединение А (260 мг, 1,10 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (3 мл) и добавляли уксусную кислоту (126 мг, 2,10 ммоль) к реакционному раствору. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч, а затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (267 мг, 1,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение еще 12 ч, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования, отделяли с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий растворитель: дихлорметан/метанол, 15/1, об./об.) с получением соединения 1-3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 448, обнаружено 448.

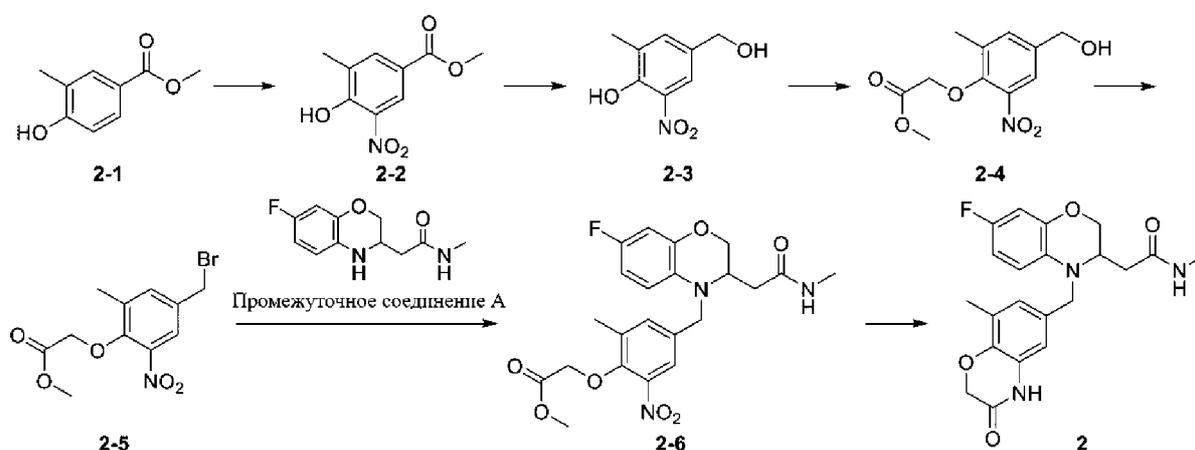
Стадия 3

Соединение 1-3 (120 мг, 0,268 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (3 мл) и к реакционному раствору добавляли порошок железа (74,9 мг, 1,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали

насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования, отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: 0,225% водный раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил 27-57%, 10 мин) с получением соединения 1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 386, обнаружено 386. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 7,99-7,81 (m, 1H), 6,94-6,76 (m, 3H), 6,70-6,62 (m, 1H), 6,60-6,51 (m, 1H), 6,51-6,38 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,39 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 4,28 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 4,09-3,91 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 1H), 2,56 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,41-2,22 (m, 2H) мл $^{-1}$.

Пример 2

Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение 2-1 (4,00 г, 24,1 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (40 мл) и добавляли азотную кислоту (2,36 г, 37,5 ммоль) к реакционному раствору при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (400 мл) и полученную смесь фильтровали. Фильтрат осадок собирали и сушили с получением неочищенного соединения 2-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 212, обнаружено 212.

Стадия 2

Соединение 2-2 (2,20 г, 10,4 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл) и медленно добавляли раствор гидроксида диизобутилалюминия в толуоле (1 М, 31,3 мл) к реакционному раствору при минус 65 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре от минус 65 до 20 °С в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли 1 М соляную кислоту (100 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 100/1-10/1, об./об.) с получением соединения 2-3.

Стадия 3

5 Соединение 2-3 (2,50 г, 13,7 ммоль) и метилбромацетат (2,51 г, 16,4 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (25 мл) и к реакционному раствору добавляли карбонат калия (2,45 г, 17,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органические фазы объединяли, один раз промывали насыщенным солевым раствором
10 (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 2-4. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 256, обнаружено 256.

Стадия 4

15 Соединение 2-4 (3,10 г, 12,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл) и к реакционному раствору при 0 °С добавляли трибромид фосфора (3,62 г, 13,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Реакционный раствор доводили до pH 7 насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесь дихлорметаном (100 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали.
20 Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 2-5. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 318/320, обнаружено 318/320.

Стадия 5

Промежуточное соединение А (1,20 г, 5,35 ммоль) и соединение 2-5 (2,04 г, 6,42 ммоль) растворяли в ацетонитриле (12 мл) и к реакционному раствору добавляли
25 йодид натрия (802 мг, 5,35 ммоль) и карбонат калия (2,22 г, 16,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 10/1-1/2, об./об.) с получением соединения 2-6. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 462,
30 обнаружено 462.

Стадия 6

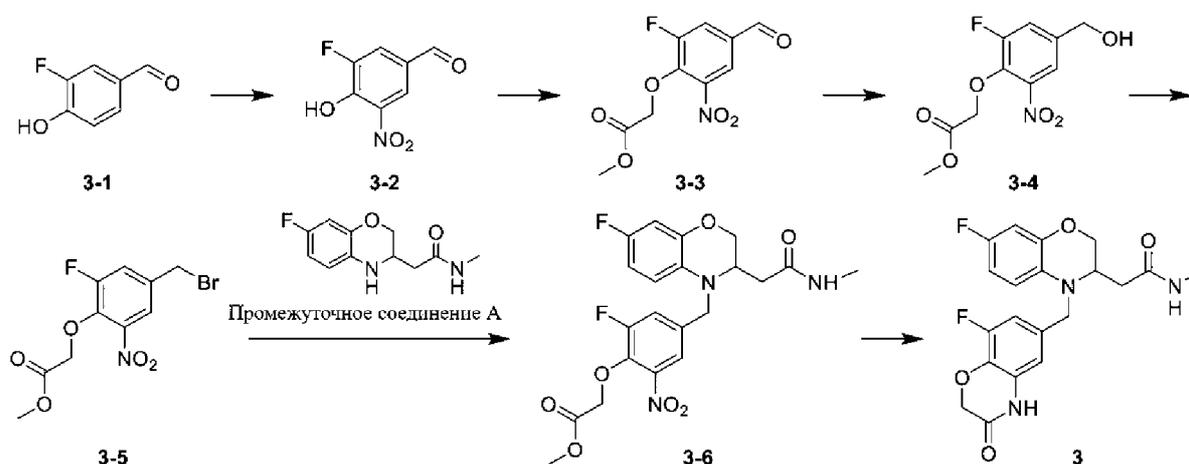
35 Соединение 2-6 (1,80 г, 3,90 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (18 мл) и к реакционному раствору добавляли порошок железа (1,09 г, 19,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (200 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл), и полученную смесь экстрагировали

этилацетатом (200 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5 этилацетат) с получением соединения 2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 400, обнаружено 400. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,69 - 6,60 (m, 2H), 6,60 - 6,52 (m, 1H), 6,51 - 6,42 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 4,29 - 4,15 (m, 2H), 4,15 - 4,01 (m, 1H), 3,86 - 3,74 (m, 1H), 2,56 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 2,40 - 2,33 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,13 (s, 3H) млн $^{-1}$.

10

Пример 3

Схема синтеза:



Стадия 1

15 Соединение 3-1 (5,60 г, 40 ммоль) и уксусную кислоту (65 мл) добавляли в реакционную колбу и смесь трижды продували азотом. Азотную кислоту (8,09 г, 128 ммоль, 5,78 мл) добавляли медленно и по каплям при перемешивании, и реакционную смесь перемешивали при 20 °С для реакции в течение 1 ч, а затем выливали в ледяную воду (30 мл). Полученную смесь фильтровали, и фильтрационный осадок промывали водой 20 (50 мл) и затем собирали с получением неочищенного соединения 3-2.

Стадия 2

25 Соединение 3-2 (2,00 г, 10,8 ммоль), метилбромацетат (1,98 г, 13,0 ммоль, 1,22 мл), карбонат калия (2,24 г, 16,2 ммоль) и N,N-диметилформаид (20 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь медленно нагревали до 80 °С, перемешивали для реакции в течение 1 ч, а затем медленно выливали в воду (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×3), и органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и

фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 3-3.

Стадия 3

Соединение 3-3 (0,8 г, 3,11 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1 мл) и раствор трижды продували азотом, а затем охлаждали до минус 78 °С. Добавляли боргидрид натрия (235 мг, 6,22 ммоль) и оставляли смесь реагировать при 78 °С в течение 2 ч, а затем медленно выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×3), и органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 3-4.

Стадия 4

Соединение 3-4 (0,75 г, 2,89 ммоль) и дихлорметан (11,5 мл) добавляли в реакционную колбу, и смесь трижды продували азотом, а затем охлаждали до 0 °С. Добавляли трибромид фосфора (3,15 г, 11,64 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 20 °С, перемешивали для реакции в течение 1 ч, а затем медленно выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×3), и органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 1/1, об./об.) с получением соединения 3-5.

Стадия 5

Промежуточное соединение А (50,0 мг, 223 мкмоль), соединение 3-5 (108 мг, 335 мкмоль), йодид натрия (33,4 мг, 223 мкмоль), карбонат калия (92,5 мг, 669 мкмоль) и ацетонитрил (1,5 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь трижды продували азотом, нагревали до 80 °С, перемешивали для реакции в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 3-6.

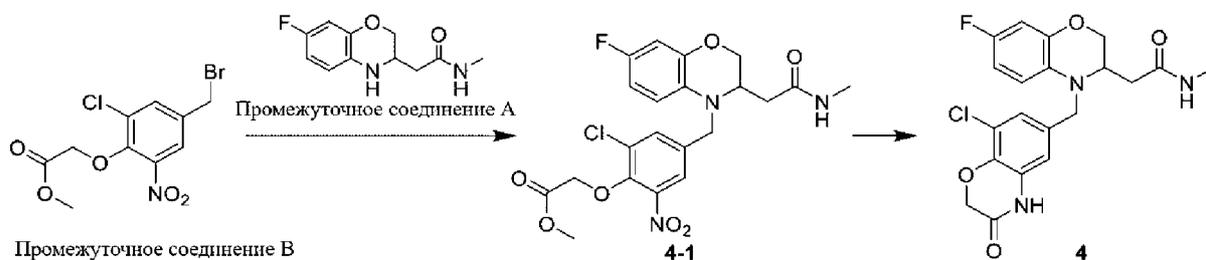
Стадия 6

Соединение 3-6 (350 мг, 752 мкмоль), восстановленный порошок железа (420 мг, 7,52 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (8 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь трижды продували азотом, нагревали до 80 °С и перемешивали для реакции в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через диатомит. Фильтрационный осадок промывали метанолом (20 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования при пониженном давлении, растворяли в этилацетате (50 мл) и промывали водой (30 мл). Органическую фазу сушили

над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования, отделяли и очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 5 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [10 mM водный раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил]; градиент: ацетонитрил 20-45%, 6 мин) с получением соединения 3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 404, обнаружено 404. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,80 (s, 1 H), 7,89 (d, J =4,4 Гц, 1 H), 6,90-6,78 (m, 1 H), 6,71-6,62 (m, 2 H), 6,62-6,51 (m, 1 H), 6,49-6,41 (m, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,38-4,27 (m, 2 H), 4,23-4,17 (m, 1 H), 4,10-4,02 (m, 1 H), 3,84-3,77 (m, 1 H), 2,56 10 (d, J =4,4 Гц, 3 H), 2,40-2,25 (m, 2 H) млн⁻¹.

Пример 4

Схема синтеза:



Стадия 1

15 Промежуточное соединение А (0,700 г, 3,12 ммоль) и промежуточное соединение В (2,05 г, 6,06 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и к реакционному раствору добавляли йодид натрия (468 мг, 3,12 ммоль) и карбонат калия (1,29 г, 9,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 4-1. MS-ESI расщ. 20 $[M+H]^+$ 482, обнаружено 482.

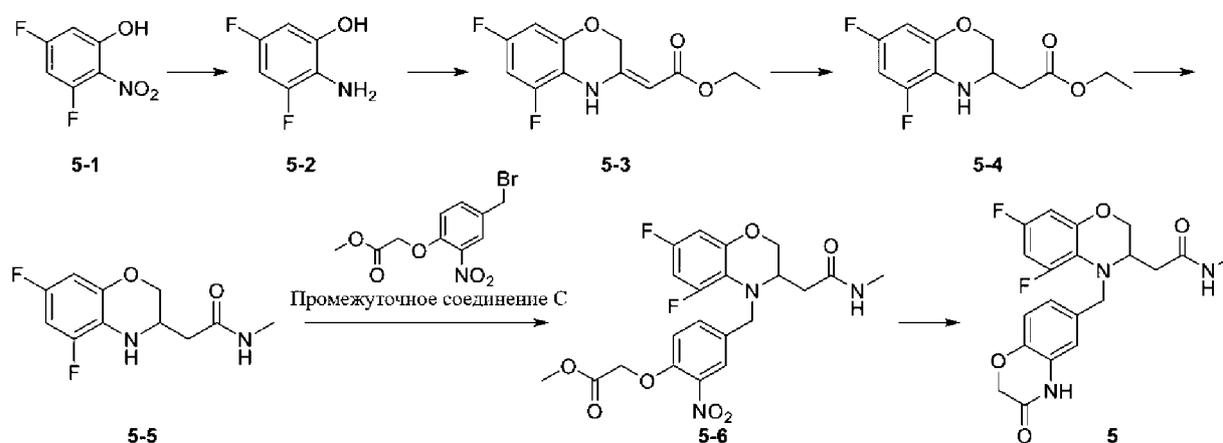
Стадия 2

Соединение 4-1 (1,30 г, 2,70 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл) и к реакционному раствору добавляли порошок железа (1,51 г, 27,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 0,5 ч. К реакционной смеси добавляли воду (100 25 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл) для гашения реакции, и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органические фазы объединяли, один раз промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 30 (элюент: этилацетат), а затем отделяли с помощью препаративной высокоэффективной

жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: 0,225% водный раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил 35-65%, 14 мин) с получением соединения 4. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 420, обнаружено 420. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 7,93-7,83 (m, 1H), 6,97 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,69-6,63 (m, 1H), 6,60-6,54 (m, 1H), 6,49-6,43 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,41-4,26 (m, 2H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,81 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 2,56 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,46-2,25 (m, 2H) млн $^{-1}$.

Пример 5

10 Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение 5-1 (1,00 г, 5,71 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл) и добавляли палладий на угле (100 мг, чистота 10 %). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм) при 20 °С в течение 4 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 5-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 146, обнаружено 146.

Стадия 2

Соединение 5-2 (820 мг, 5,65 ммоль) и этил-4-хлорацетоацетат (1,12 г, 6,78 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и нагревали раствор до 50 °С. К реакционному раствору добавляли триэтиламин (787 мкл, 5,65 ммоль) и перемешивали смесь при 50 °С в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл), а органическую фазу промывали водой (50 мл), промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 100/1-10/1, об./об.) с получением соединения 5-3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 256, обнаружено

256.

Стадия 3

Соединение 5-3 (500 мг, 1,96 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл) и к реакционному раствору добавляли палладий на угле (100 мг, чистота 10 %). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм) при 20 °С в течение 14 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт растворяли в этаноле (10 мл). Добавляли палладий на угле (200 мг, чистота 10 %) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм) при 20 °С в течение 14 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 5-4. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 258, обнаружено 258.

Стадия 4

Соединение 5-4 (400 мг, 1,56 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и к реакционному раствору добавляли раствор метиламина (4,78 г, 46,2 ммоль) в этаноле. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 14 ч, затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 5-5. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 243, обнаружено 243.

Стадия 5

Соединение 5-5 (150 мг, 619 мкмоль) и промежуточное соединение С (188 мг, 619 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и к реакционному раствору добавляли йодид натрия (93 мг, 619 мкмоль) и карбонат калия (257 мг, 1,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент: дихлорметан/метанол, 200/1-20/1, об./об.) с получением соединения 5-6. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 466, обнаружено 466.

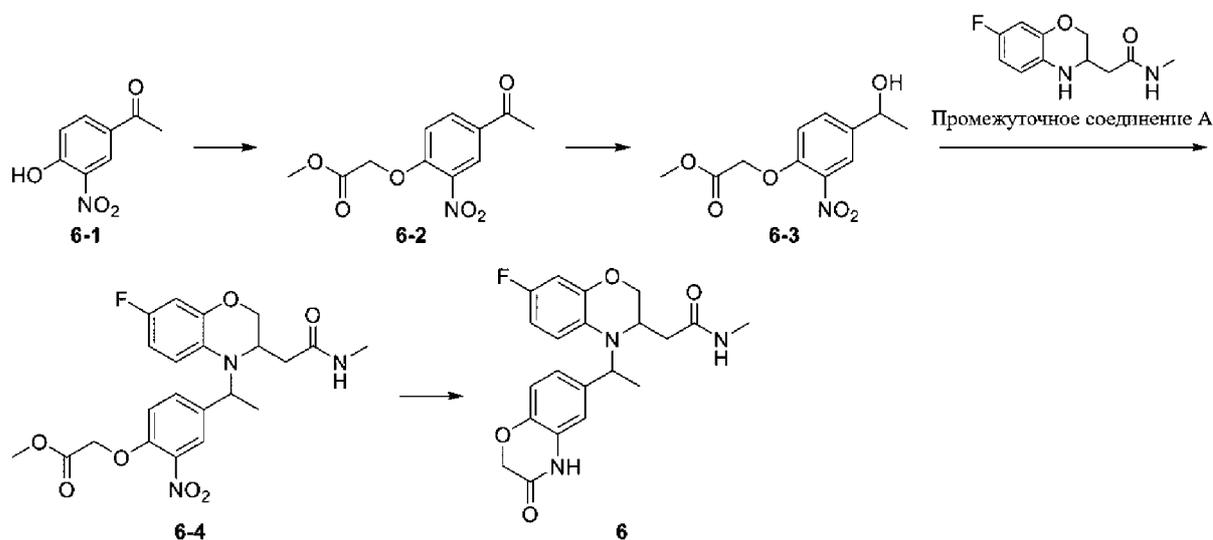
Стадия 6

Соединение 5-6 (75,0 мг, 161 мкмоль) растворяли в уксусной кислоте (2 мл) и к реакционному раствору добавляли порошок железа (90,0 мг, 1,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 14 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования, подвергали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: 10 mM водный раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил: 26-56%, 9 мин) с получением соединения 5. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 404, обнаружено 404. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ

10,68 (s, 1H), 7,69 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,87 - 6,79 (m, 1H), 6,69 - 6,61 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 3,97 - 3,78 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 1H), 2,52-2,50 (m, 3H), 2,16 - 1,92 (m, 2H) млн⁻¹.

5 Пример 6

Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение 6-1 (2,23 г, 12,3 ммоль) и метилбромацетат (1,88 г, 12,3 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и к реакционному раствору добавляли карбонат калия (1,70 г, 12,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 6-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 254, обнаружено 254.

Стадия 2

Соединение 6-2 (2,70 г, 10,7 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл) и медленно добавляли боргидрид натрия (448 мг, 11,9 ммоль) к реакционному раствору при минус 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при минус 20 °С в течение 2 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (150 мл) для гашения реакции, и смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл×3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 10/1-1/1, об./об.) с получением соединения 6-3. MS-ESI расщ. $[M-H]^-$ 254, обнаружено 254.

Стадия 3

Соединение 6-3 (428 мг, 1,68 ммоль) и промежуточное соединение А (220 мг,

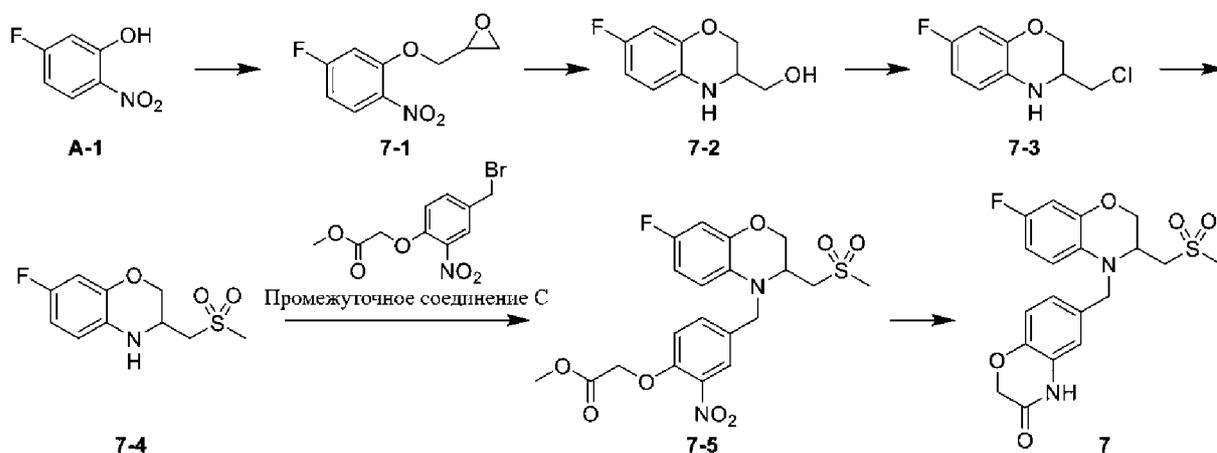
932 мкмоль) растворяли в толуоле (5 мл) и к реакционному раствору добавляли бромид железа (10,1 мг, 46,6 мкмоль) и гидросульфат калия (127 мг, 932 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/метанол, 200/1-20/1, об./об.) с получением соединения 6-4. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 462, обнаружено 462.

Стадия 4

Соединение 6-4 (150 мг, 325 мкмоль) растворяли в этаноле (3 мл) и воде (3 мл) и к реакционному раствору добавляли порошок железа (182 мг, 3,25 ммоль) и хлорид аммония (348 мг, 6,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч, а затем концентрировали. Полученный остаток перемешивали в смешанном растворе метанол/этилацетат (1/10, 50 мл, об./об.) при 25 °С в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования, отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [10 мМ водный раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил]; градиент: ацетонитрил: 26-56%) с получением соединения 6. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 400, обнаружено 400. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,98-7,52 (m, 1H), 6,99-6,78 (m, 4H), 6,70-6,58 (m, 2H), 4,98-4,81 (m, 1H), 4,61-4,48 (m, 2H), 4,15-3,98 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1,5H), 3,38-3,35 (m, 0,5H), 2,60-2,52 (m, 3H), 2,36-2,10 (m, 1,5H), 1,96 - 1,85 (m, 0,5H), 1,52-1,37 (m, 3H) млн⁻¹.

Пример 7

25 Схема синтеза:



Стадия 1

Глицидол (2,59 г, 35,0 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) и добавляли трифенилфосфин (8,35 г, 31,8 ммоль) и соединение А-1 (5,00 г, 31,8 ммоль). Температуру понижали до 0 °С и медленно добавляли диэтилазодикарбоксилат (5,54 г, 31,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 1/1, об./об.) с получением соединения 7-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 214, обнаружено 214.

Стадия 2

Соединение 7-1 (4 г, 18,8 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл) и воде (40 мл) и добавляли порошок железа (5,24 г, 93,8 ммоль) и уксусную кислоту (20 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, а затем фильтровали. К фильтрату для экстракции добавляли воду (20 мл) и этилацетат (30 мл), и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 1/1, об./об.) с получением соединения 7-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 184, обнаружено 184.

Стадия 3

Соединение 7-2 (1,40 г, 7,64 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) и добавляли триэтиламин (2,13 мл, 15,3 ммоль) и метансульфонилхлорид (887 мкл, 11,5 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл) для гашения реакции и экстрагировали смесь дихлорметаном (10 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования, отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 1/1, об./об.) с получением соединения 7-3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 202, обнаружено 202.

Стадия 4

Йодид калия (395 мг, 2,38 ммоль) и метилсульфинильную соль натрия (486 мг, 4,76 ммоль) добавляли к раствору соединения 7-3 (0,48 г, 2,38 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) и смесь подвергали микроволновой реакции при 100 °С в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) для гашения реакции и экстрагировали смесь водой (10 мл) и этилацетатом (10 мл). Органическую фазу сушили

над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования, отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 1/1, об./об.) с получением соединения

5 7-4. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 246, обнаружено 246.

Стадия 5

Соединение 7-4 (0,2 г, 815 мкмоль), промежуточное соединение С (372 мг, 1,22 ммоль), йодид натрия (122 мг, 815 мкмоль), карбонат калия (338 мг, 2,45 ммоль) и ацетонитрил (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь трижды

10 продували азотом, нагревали до 80 °С, перемешивали для реакции в течение 16 ч, а затем непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 7-5.

Стадия 6

Соединение 7-5 (0,50 г, 1,07 ммоль), восстановленный порошок железа (596 мг,

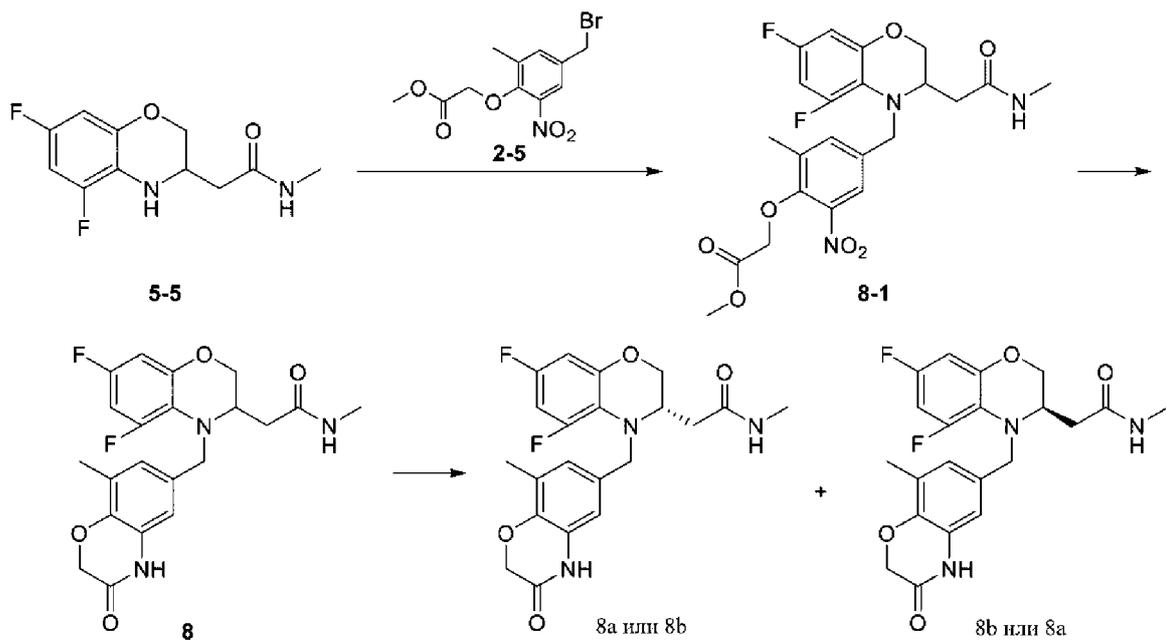
15 10,7 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (5 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь трижды продували азотом, нагревали до 80 °С, перемешивали для реакции в течение 1 ч, и затем фильтровали через диатомит. Фильтрационный осадок промывали этилацетатом (20 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растворяли в этилацетате (10 мл) и промывали водой

20 (10 мл×3), а органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования, отделяли и очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [10 mM водный раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил]; градиент: ацетонитрил 25-45%, 6 мин) с получением соединения 7. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 407, обнаружено 407. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,61 (s, 1 H), 6,92-6,88 (m, 1 H), 6,88-6,85 (m, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,70 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 6,63-6,58 (m, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 4,52-4,46 (m, 1 H), 4,44-4,38 (m, 1 H), 4,32-4,24 (m, 1 H), 4,10-4,05 (m, 1 H), 4,04-3,97 (m, 1 H), 3,40-3,36 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H) млг $^{-1}$.

30

Пример 8

Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение 2-5 (0,220 г, 0,692 ммоль) и соединение 5-5 (0,168 г, 0,692 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и к реакционному раствору добавляли йодид натрия (149 мг, 0,691 ммоль) и безводный карбонат калия (286 мг, 2,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования, разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 1:1, об./об.) с получением соединения 8-1. Рассч. $[M+H]^+$ 480, обнаружено 480.

Стадия 2

Соединение 8-1 (250 мг, 2,70 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (6 мл) и к реакционному раствору добавляли порошок железа (582 мг, 10,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 14 ч, затем фильтровали и концентрировали. Добавляли воду (100 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл) для гашения реакции и экстрагировали смесь этилацетатом (100 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: 10 mM водный раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил: 33-63%, 10 мин) с получением соединения. Затем соединение отделяли с помощью SFC (сверхкритическая флюидная хроматография, хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм×30

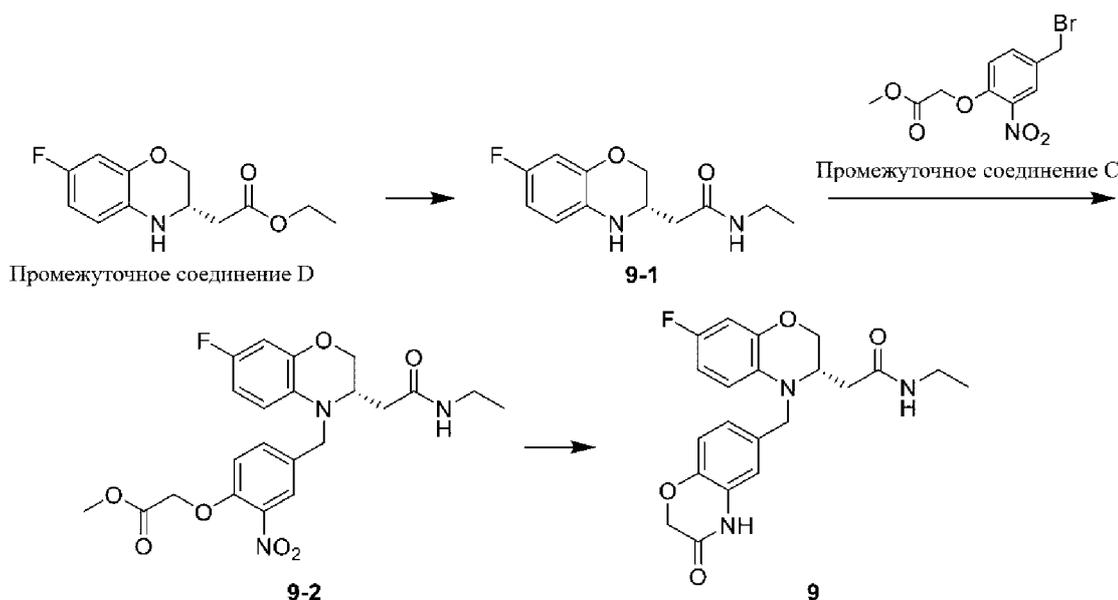
мм×10 мкм); подвижная фаза: [сверхкритический CO₂-метанол]; градиент: метанол 60-60%, 4,1 мин, 30 мин) с получением соединений 8a (первый основной пик) и 8b (второй основной пик). Соединения тестировали на значение е.е.% с помощью SFC (хроматографическая колонка: Chiralpak AS-3 50×4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм; подвижная фаза: 5
сверхкритический CO₂-раствор 0,05% диэтиламина в метаноле; градиент: раствор 0,05% диэтиламина в метаноле: 5-40%; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: DAD (детектор на диодной матрице); температура хроматографической колонки: 35 °С; обратное давление: 100 бар).

Соединение 8a: MS-ESI расщ. [M+H]⁺ 418, обнаружено 418. е.е. % = 100%, RT =
10 1,477 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,83 - 6,81 (m, 1H), 6,80 - 6,78 (m, 1H), 6,61 - 6,51 (m, 1H), 6,49 - 6,42 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,16 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 1H), 3,77 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (d, J = 7,6 Гц, 2H) млн⁻¹.

Соединение 8b: MS-ESI расщ. [M+H]⁺ 418, обнаружено 418. е.е. % = 100%, RT =
15 2,443 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,88 - 6,85 (m, 1H), 6,84 - 6,81 (m, 1H), 6,63 - 6,56 (m, 1H), 6,52 - 6,46 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,20 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,81 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,52 - 3,46 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (d, J = 7,6 Гц, 2H) млн⁻¹.

20 Пример 9

Схема синтеза:



Стадия 1

Промежуточное соединение D (0,50 г, 2,09 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и к

реакционному раствору добавляли этиламин (471 мг, 10,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч, и затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали.

5 Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 9-1.

MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 239, обнаружено 239.

Стадия 2

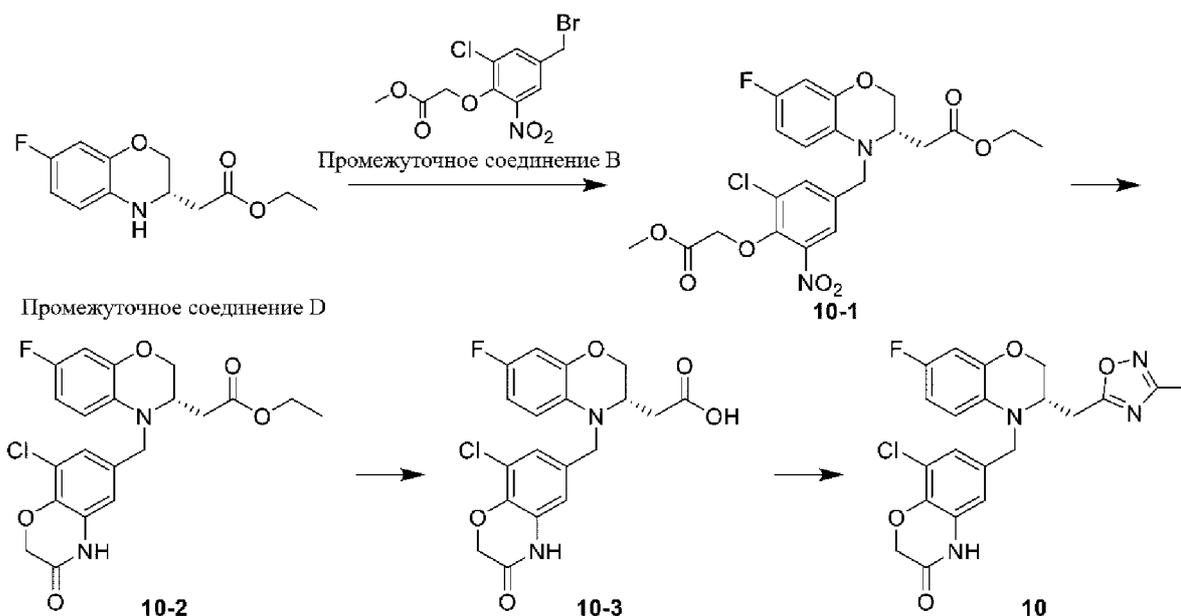
10 Соединение 9-1 (200 мг, 839 мкмоль) и промежуточное соединение С (306 мг, 1,01 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и к реакционному раствору добавляли йодид натрия (126 мг, 839 мкмоль) и карбонат калия (348 мг, 2,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 9-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 462, обнаружено 462.

15 Стадия 3

Соединение 9-2 (300 мг, 650 мкмоль) растворяли в уксусной кислоте (3 мл) и к реакционному раствору добавляли порошок железа (363 мг, 6,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) для гашения реакции, и смесь
20 экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, один раз промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования, отделяли и очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая
25 колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: 10 мМ водный раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил: 32-62%, 10 мин) с получением соединения 9. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 400, обнаружено 400. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,02-7,93 (m, 1H), 6,97-6,76 (m, 3H), 6,72-6,62 (m, 1H), 6,61-6,51 (m, 1H), 6,51-6,41 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,45-4,25 (m, 2H), 4,19 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,11-3,97 (m, 1H), 3,87-
30 3,74 (m, 1H), 3,15-2,96 (m, 2H), 2,42-2,20 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,2 Гц, 3H) млг $^{-1}$.

Пример 10

Схема синтеза:



Стадия 1

Промежуточное соединение D (500 мг, 2,09 ммоль) и промежуточное соединение B (920 мг, 2,72 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и к реакционному раствору добавляли йодид натрия (313 мг, 2,09 ммоль) и карбонат калия (867 мг, 6,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 200/1-8/1, об./об.) с получением соединения 10-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 497, обнаружено 497.

Стадия 2

Соединение 10-1 (900 мг, 1,81 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл) и к реакционному раствору добавляли порошок железа (1,01 г, 18,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 0,5 ч, а затем фильтровали через диатомит. Фильтрат разбавляли этилацетатом (250 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (250 мл×2) и насыщенным солевым раствором (250 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 10-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 435, обнаружено 435.

Стадия 3

Соединение 10-2 (0,500 г, 1,15 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и к реакционному раствору добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (386 мг, 9,20 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), и полученную смесь доводили до pH 4 с

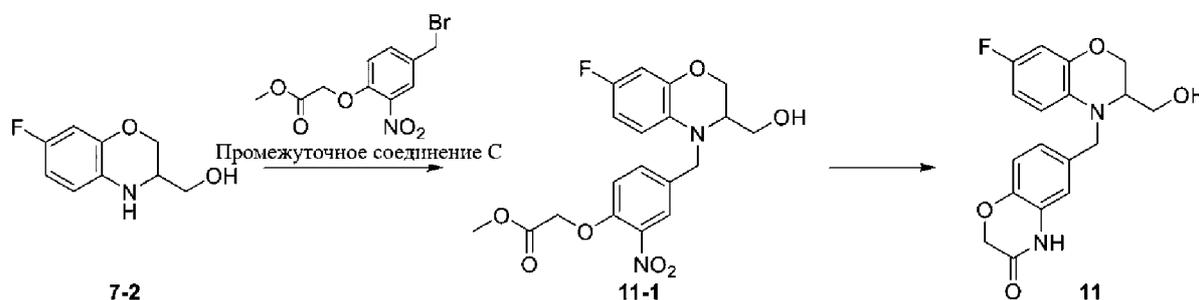
помощью 1 М соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 10-3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 407, обнаружено 407.

Стадия 4

Соединение 10-3 (60,0 мг, 0,148 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) и к реакционному раствору добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (28,7 мг, 0,177 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. Затем к реакционной смеси добавляли N-гидроксиацетамидин (32,3 мг, 0,442 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч, а затем перемешивали при 80 °С в течение еще 11 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий растворитель: петролейный эфир/этилацетат/этанол, 4/3/1, об./об./об.) с получением соединения 10. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 445, обнаружено 445. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,89 (s, 1H), 6,74 - 6,64 (m, 2H), 6,63 - 6,52 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,34 - 4,17 (m, 3H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,05 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,27 (s, 3H) млн^{-1} .

Пример 11

Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение 7-2 (0,2 г, 1,09 ммоль), промежуточное соединение C (498 мг, 1,64 ммоль), йодид натрия (164 мг, 1,09 ммоль), карбонат калия (453 мг, 3,28 ммоль) и ацетонитрил (3 мл) добавляли в реакционную колбу и трижды продували смесь азотом. В атмосфере азота реакционную смесь нагревали до 80 °С, перемешивали для реакции в течение 16 ч и затем выливали в воду (10 мл). Полученную смесь экстрагировали

этилацетатом (10 мл×3), и органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 11-1. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 407, обнаружено 407.

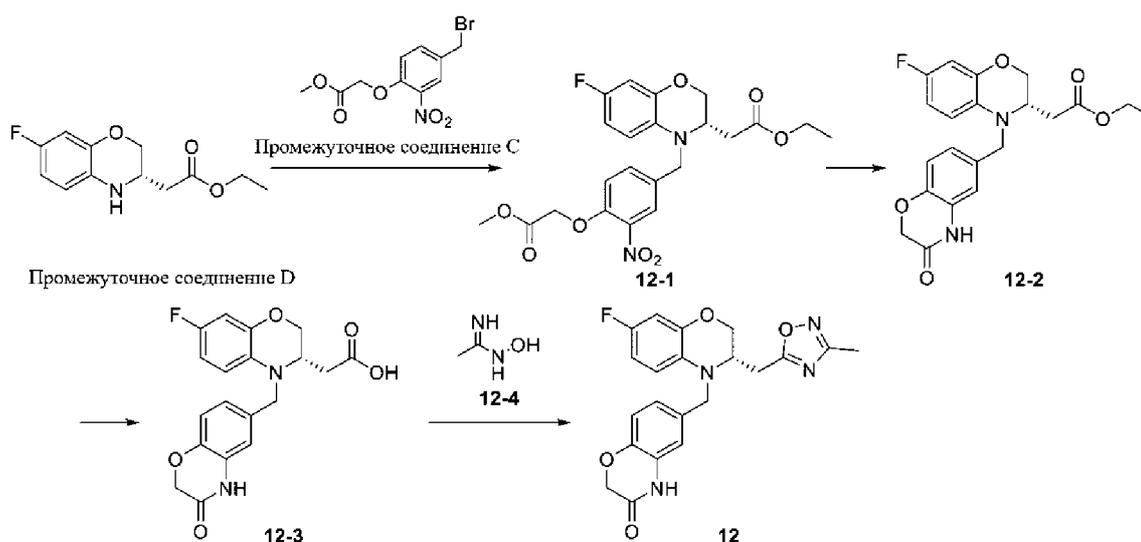
Стадия 2

- 5 Соединение 11-1 (0,5 г, 1,23 ммоль), порошок железа (68,7 мг, 1,23 ммоль) и уксусную кислоту (5 мл) добавляли в реакционную колбу и смесь трижды продували азотом. В атмосфере азота реакционную смесь нагревали до 80 °С, перемешивали для реакции в течение 1 ч и затем фильтровали через диатомит. Фильтрационный осадок промывали этилацетатом (20 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении.
- 10 Полученный остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и промывали водой (10 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью высокоэффективной жидкостной
- 15 хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: 10 мМ водный раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил: 25-50%, 6 мин) с получением соединения 11. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 344, обнаружено 344. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 2H), 6,65 - 6,59 (m, 1H), 6,54 - 6,46 (m, 1H), 6,42 - 6,34 (m, 1H), 4,94 - 4,91 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,47 - 4,34 (m, 2H), 3,97 - 3,92 (m, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,40 - 3,30 (m, 2H) млг $^{-1}$.

20

Пример 12

Схема синтеза:



Стадия 1

- 25 Промежуточное соединение D (720 мг, 3,01 ммоль), промежуточное соединение C (763 мг, 2,51 ммоль), карбонат калия (1,04 г, 7,52 ммоль), йодид натрия (376 мг, 2,51 ммоль)

и ацетонитрил (10 мл) добавляли в реакционную колбу и реакционную смесь нагревали до 80 °С для реакции в течение 5 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 20/1-2/1, об./об.) с получением соединения 12-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 463, обнаружено 463.

Стадия 2

Соединение 12-1 (1 г, 2,16 ммоль), порошок железа (1,09 г, 19,5 ммоль) и уксусную кислоту (10 мл) добавляли в реакционную колбу, и реакционную смесь трижды продували азотом, нагревали до 80 °С, перемешивали для реакции в течение 16 ч, а затем фильтровали при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли этилацетат (25 мл), и смесь перемешивали в течение 0,5 ч и промывали насыщенным раствором карбоната натрия (15 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 12-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 401, обнаружено 401.

Стадия 3

Соединение 12-2 (920 мг, 2,30 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл) и воде (6 мл) и добавляли гидроксид лития (275 мг, 11,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С для реакции в течение 2 ч. Добавляли воду (30 мл) для гашения реакции и экстрагировали смесь этилацетатом (20 мл×2). Водную фазу доводили до pH около 4 с помощью 1 М водного раствора соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 12-3.

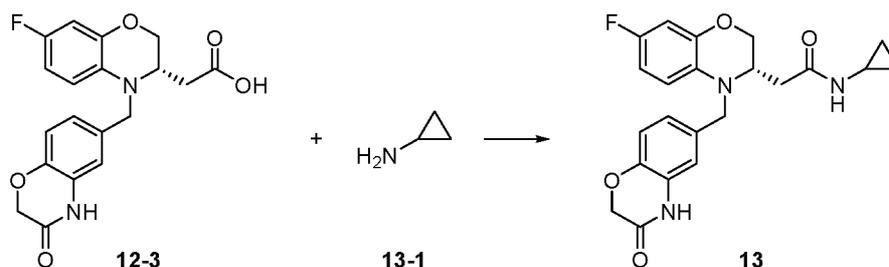
Стадия 4

Соединение 12-3 (250 мг, 671 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2,5 мл) и добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (131 мг, 806 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С для реакции в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли соединение 12-4 (149 мг, 2,01 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20 °С для реакции в течение 1 ч, затем нагревали до 80 °С и перемешивали для реакции в течение еще 14 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) для гашения реакции, и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 2/1-1/1, об./об.) с получением соединения 12. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 411, обнаружено 411. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,64 - 6,59 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,41 - 4,21 (m, 3H), 4,04 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,92 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 3,07 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H) млн $^{-1}$.

Пример 13

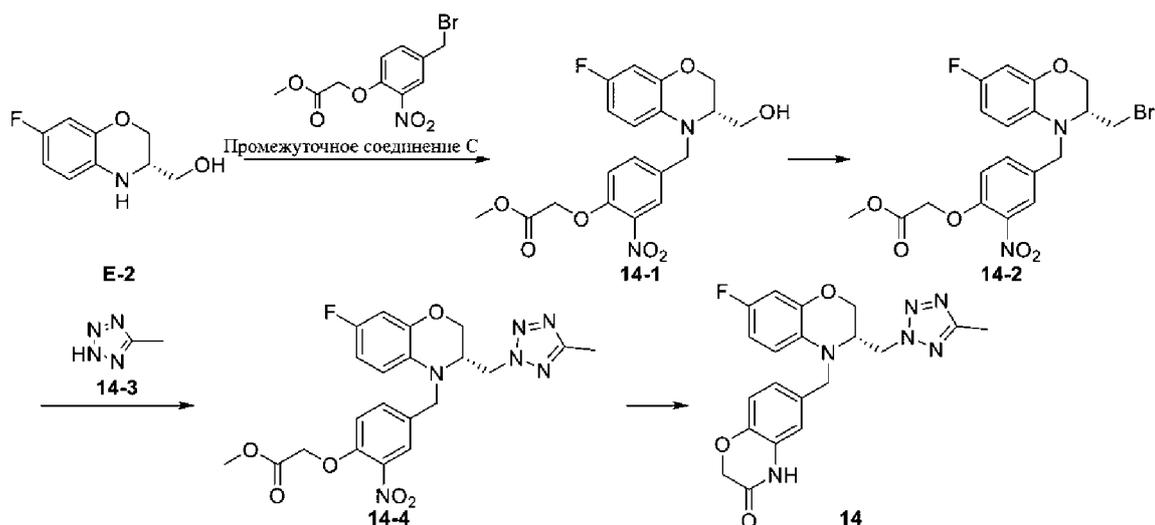
Схема синтеза:



Соединение 12-3 (50 мг, 134 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (65 мг, 403 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С для реакции в течение 0,5 ч. К реакционной смеси добавляли циклопропиламин (31 мг, 571 мкмоль) и перемешивали реакционную смесь для реакции в течение еще 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) для гашения реакции, и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: 10 mM водный раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил: 28-58%, 8 мин) с получением соединения 13. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 412, обнаружено 412. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,01 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 2,8, 9,6 Гц, 1H), 6,59 - 6,51 (m, 1H), 6,48 - 6,42 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,42 - 4,24 (m, 2H), 4,18 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 1,8, 10,8 Гц, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 0,63 - 0,55 (m, 2H), 0,39 - 0,30 (m, 2H) млн $^{-1}$.

Пример 14

Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение E-2 (3,00 г, 16,4 ммоль) и промежуточное соединение C (5,48 г, 18,0 ммоль) растворяли в ацетонитриле (40 мл) и добавляли йодид натрия (2,45 г, 16,4 ммоль) и карбонат калия (6,79 г, 49,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С для реакции в течение 12 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 8/1-1/2, об./об.) с получением соединения 14-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 407, обнаружено 407.

Стадия 2

Соединение 14-1 (6,4 г, 15,8 ммоль) и трифенилфосфин (6,2 г, 23,6 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (64 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (4,20 г, 23,6 ммоль) при 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С для реакции в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (600 мл) для гашения реакции, и смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (200 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 8/1-4/1, об./об.) с получением соединения 14-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 469/471, обнаружено 469/471.

Стадия 3

Соединения 14-2 (200 мг, 426 мкмоль) и 14-3 (108 мг, 1,28 ммоль) растворяли в ацетонитриле (4 мл) и добавляли карбонат натрия (70,8 мг, 852 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

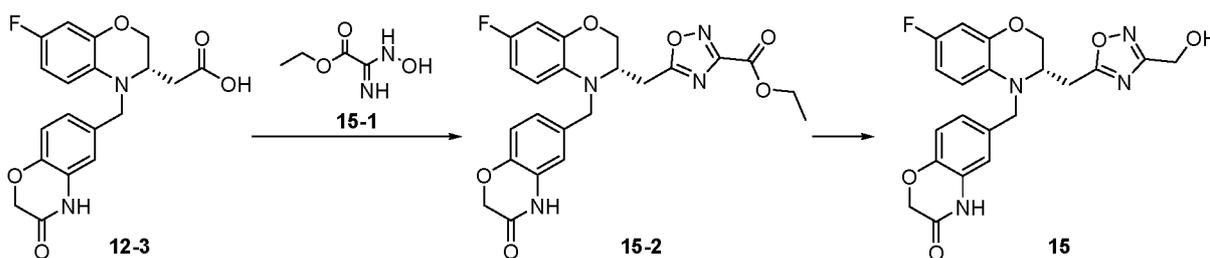
Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1/1, об./об.) с получением соединения 14-4. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 473, обнаружено 473.

Стадия 4

5 Соединение 14-4 (50 мг, 106 мкмоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (2 мл) и добавляли порошок железа (59 мг, 1,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий растворитель: дихлорметан/метанол, 20/1, об./об.) с получением соединения 14. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 411, обнаружено 411. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,88 - 6,83 (m, 1H), 6,80 - 6,69 (m, 3H), 6,67 - 6,56 (m, 2H), 4,66 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,31 - 4,14 (m, 3H), 4,07 - 3,95 (m, 2H), 2,42 (s, 3H) млн^{-1} .

15 Пример 15

Схема синтеза:



Стадия 1

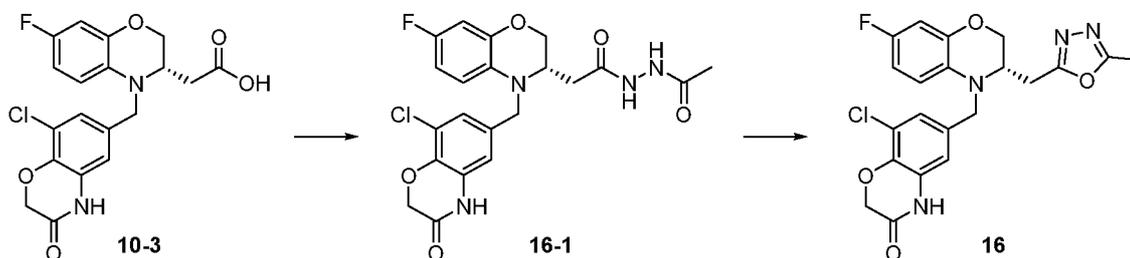
Соединение 12-3 (680 мг, 1,83 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и к реакционному раствору добавляли 1,1'-карбонилдиимдазол (355 мг, 2,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, а затем добавляли соединение 15-1 (723 мг, 5,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение еще 1 ч, затем нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 14 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования, отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 5/1-1/1, об./об.) с получением соединения 15-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 469, обнаружено 469.

Стадия 2

Соединение 15-2 (600 мг, 1,28 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и абсолютном этаноле (15 мл) и порционно добавляли боргидрид натрия (97,0 мг, 2,56 ммоль) к реакционному раствору. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч, а затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл×3), и органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: 0,225% водный раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил 40-50%, 7 мин) с получением соединения 15. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 427, обнаружено 427. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 6,89 - 6,85 (m, 1H), 6,81 - 6,76 (m, 2H), 6,73 - 6,68 (m, 1H), 6,64 - 6,59 (m, 2H), 5,71 - 5,57 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,49 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 4,08 - 4,02 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,12 (d, J = 6,8 Гц, 2H) млн⁻¹.

Пример 16

Схема синтеза:



20 Стадия 1

Соединение 10-3 (200 мг, 492 ммоль) и ацетидразид (182 мг, 2,46 ммоль) растворяли в этилацетате (5 мл), к реакционному раствору добавляли 50% раствор три-н-пропилциклофосфорного ангидрида (1,56 г, 2,46 ммоль) в этилацетате и триэтиламине (249 мг, 2,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 16-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 463, обнаружено 463.

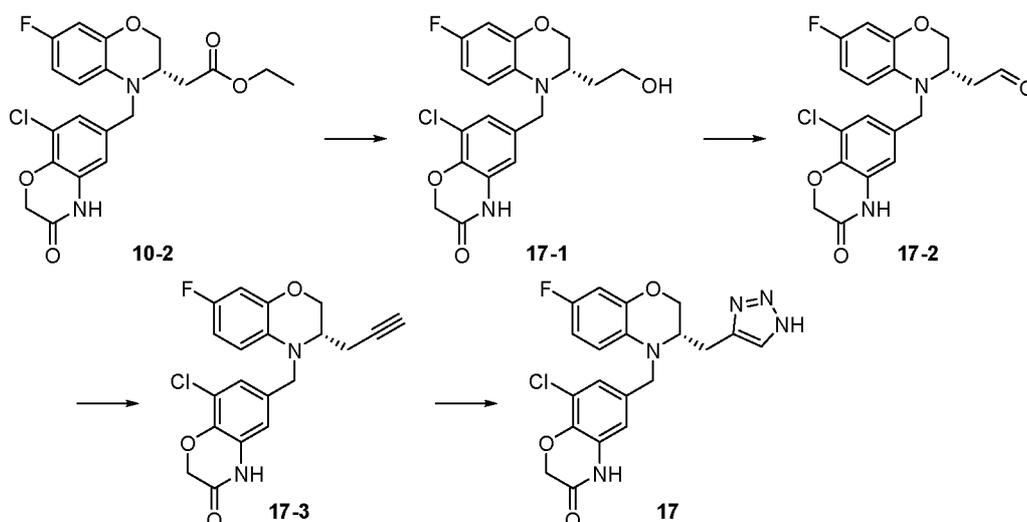
30 Стадия 2

Соединение 16-1 (200 мг, 432 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (3 мл) и к

реакционному раствору добавляли N,N-диизопропилэтиламин (168 мг, 1,30 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорид (165 мг, 864 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: 0,225% водный раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил 38-38%, 2 мин) с получением соединения 16. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 445, обнаружено 445. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,84 - 10,72 (m, 1H), 6,99 - 6,89 (m, 1H), 6,79 - 6,67 (m, 2H), 6,67 - 6,55 (m, 2H), 4,70 - 4,62 (m, 2H), 4,40 - 4,21 (m, 3H), 4,14 - 4,02 (m, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,08 - 2,92 (m, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 3H) млн⁻¹.

15 Пример 17

Схема синтеза:



Стадия 1

Алюмогидрид лития (209 мг, 5,52 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и к реакционному раствору в атмосфере азота при 0 °С добавляли раствор соединения 10-2 (2,00 г, 4,60 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл), и полученную смесь доводили до pH 2 с помощью 2 М соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт

отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 2/1-1/2, об./об.) с получением соединения 17-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 393, обнаружено 393.

Стадия 2

- 5 Соединение 17-1 (200 мг, 489 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и к реакционному раствору добавляли периодинан Десса-Мартина (311 мг, 733 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл) и насыщенный раствор сульфита натрия (30 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2).
- 10 Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 5/1-1/1, об./об.) с получением соединения 17-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 391,
- 15 обнаружено 391.

Стадия 3

- Соединение 17-2 (260 мг, 665 мкмоль) и диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (256 мг, 1,33 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и к реакционному раствору добавляли карбонат калия (276 мг, 2,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение
- 20 12 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий
- 25 растворитель: петролейный эфир/этилацетат, 1/1, об./об.) с получением соединения 17-3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 387, обнаружено 387.

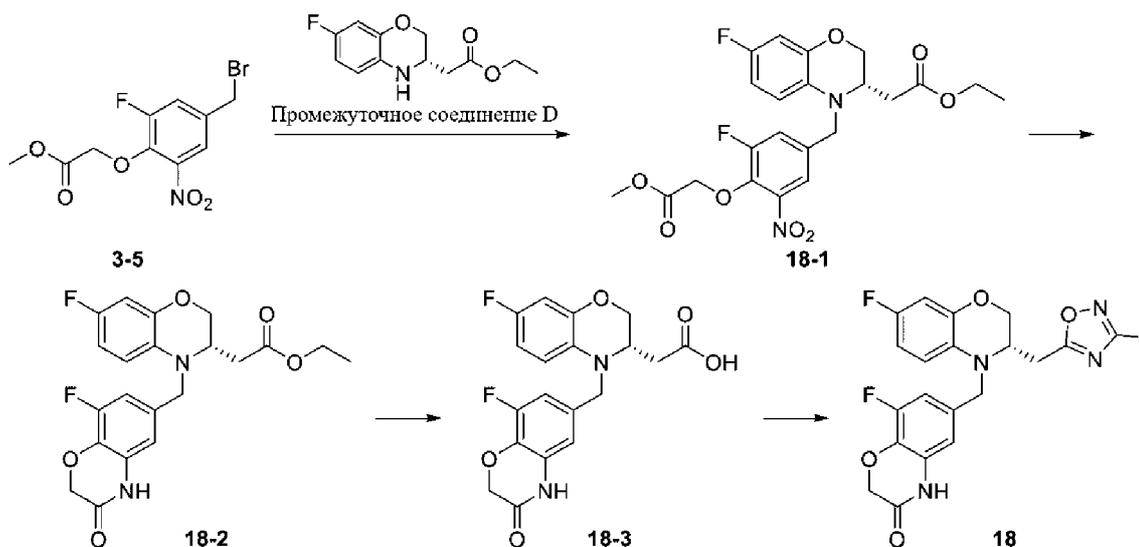
Стадия 4

- Соединение 17-3 (200 мг, 517 мкмоль), безводный сульфат меди (82,5 мг, 517 ммоль) и аскорбат натрия (205 мг, 1,03 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (15 мл) и воде (5 мл) и
- 30 добавляли азидотриметилсилан (179 мг, 1,55 ммоль) к реакционному раствору при 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл), и полученную смесь доводили до pH 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным
- 35 сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий растворитель: дихлорметан/метанол, 10/1, об./об.) с получением соединения 17. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 430, обнаружено 430. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,64 - 7,48 (m, 1H), 7,03 - 6,88 (m, 1H), 6,83 - 6,70 (m, 1H), 6,67 - 6,46 (m, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,71 - 3,61 (m, 1H), 3,02 - 2,88 (m, 2H) млг⁻¹.

Пример 18

Схема синтеза:



10

Стадия 1

Соединение 3-5 (300 мг, 1,25 ммоль) и промежуточное соединение D (444 мг, 2,72 ммоль) растворяли в ацетонитриле (3 мл) и к реакционному раствору добавляли йодид натрия (188 мг, 1,25 ммоль) и карбонат калия (520 мг, 3,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 18-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 481, обнаружено 481.

15

Стадия 2

Соединение 18-1 (500 мг, 1,04 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (5 мл) и к реакционному раствору добавляли порошок железа (581 мг, 10,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч, а затем фильтровали через диатомит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий растворитель: петролейный эфир/этилацетат, 1/1, об./об.) с получением соединения 18-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 419, обнаружено 419.

25

Стадия 3

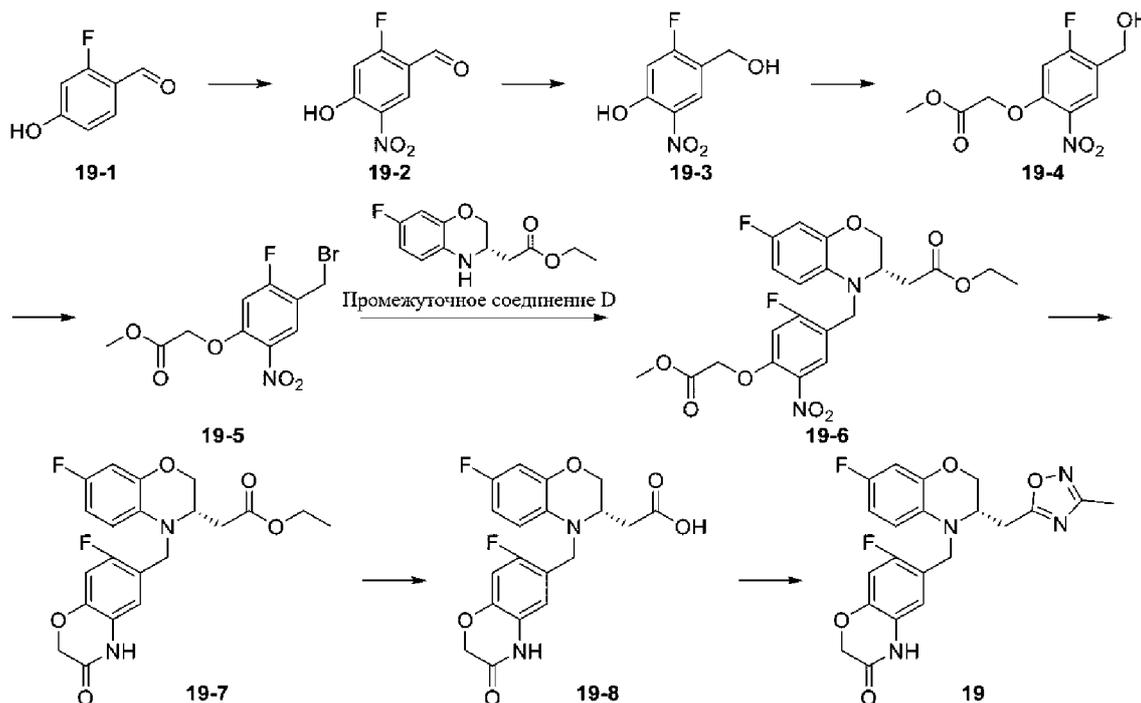
Соединение 18-2 (370 мг, 884 мкмоль) растворяли в метаноле (3 мл) и к реакционному раствору добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (297 мг, 7,07 ммоль) в воде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), и полученную смесь доводили до рН около 3 с помощью 1 М соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 18-3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 391, обнаружено 391.

Стадия 4

Соединение 18-3 (300 мг, 769 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (3 мл) и к реакционному раствору добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (150 мг, 922 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. К реакционной смеси добавляли N-гидроксиацетамидин (114 мг, 1,54 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 20 °С в течение 0,5 ч, а затем перемешивали при 80 °С в течение еще 11 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: 0,225% водный раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил 42-72%, 10 мин) с получением соединения 18. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 429, обнаружено 429. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,94 - 10,65 (m, 1H), 6,81 - 6,67 (m, 2H), 6,67 - 6,54 (m, 3H), 4,68 - 4,57 (m, 2H), 4,37 - 4,21 (m, 3H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,31 - 2,22 (m, 3H) млн⁻¹.

Пример 19

Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение 19-1 (3,00 г, 21,4 ммоль) растворяли в серной кислоте (25 мл). При минус 20 °С 65% раствор азотной кислоты (4,7 г, 48,5 ммоль) растворяли в серной кислоте (5 мл) и полученный раствор добавляли к вышеуказанному реакционному раствору. Реакционную смесь перемешивали при минус 20 °С в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли 300 мл ледяной воды и полученную смесь фильтровали. Фильтрационный осадок собирали и сушили с получением неочищенного соединения 19-2.

Стадия 2

Соединение 19-2 (2,10 г, 11,3 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл) и к реакционному раствору при 20 °С добавляли раствор боргидрида натрия (1,00 г, 26,4 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, а затем доводили до рН около 3 с помощью 2 М соляной кислоты. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 19-3.

Стадия 3

Соединение 19-3 (1,90 г, 10,2 ммоль) и метилбромацетат (2,33 г, 15,2 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл) и к реакционному раствору добавляли карбонат калия (2,11 г, 15,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 0,5 ч, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×2).

Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 19-4.

Стадия 4

5 Соединение 19-4 (2,70 г, 10,4 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл) и медленно и по каплям добавляли трибромид фосфора (3,10 г, 11,5 ммоль) к реакционному раствору при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч, затем разбавляли водой (100 мл), доводили до рН около 7 насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (100 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали
10 насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 20/1-10/1, об./об.) с получением соединения 19-5. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 322/324, обнаружено 322/324.

15 Стадия 5

Промежуточное соединение D (150 мг, 627 мкмоль) и соединение 19-5 (242 мг, 752 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (3 мл) и к реакционному раствору добавляли йодид натрия (94,0 мг, 627 мкмоль) и карбонат калия (260 мг, 1,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали
20 при пониженном давлении с получением соединения 19-6. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 481, обнаружено 481.

Стадия 6

Соединение 19-6 (400 мг, 833 мкмоль) растворяли в уксусной кислоте (5 мл) и к реакционному раствору добавляли порошок железа (465 мг, 8,33 ммоль). Реакционную
25 смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч, а затем фильтровали через диатомит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К неочищенному продукту добавляли воду (20 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали.
30 Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий растворитель: петролейный эфир/этилацетат, 2/1, об./об.) с получением соединения 19-7. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 419, обнаружено 419.

Стадия 7

35 Соединение 19-7 (250 мг, 598 мкмоль) растворяли в метаноле (3 мл) и к

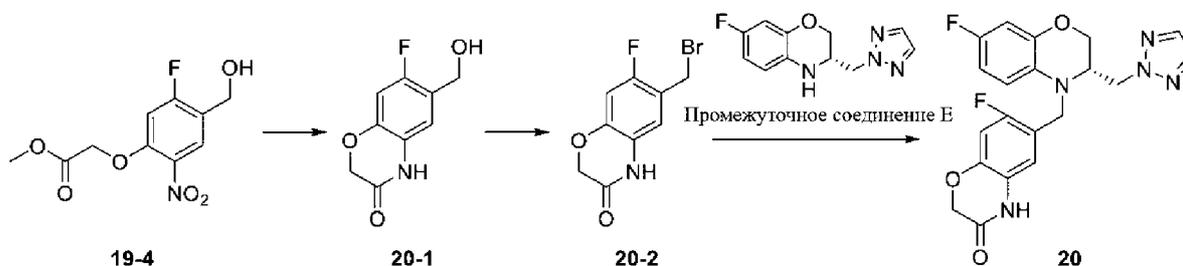
реакционному раствору добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (201 мг, 4,78 ммоль) в воде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), и смесь доводили до pH около 4 с помощью 2 М соляной кислоты и фильтровали. Фильтрационный осадок концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 19-8. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 391, обнаружено 391.

Стадия 8

Соединение 19-8 (160 мг, 410 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (3 мл) и к реакционному раствору добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (79,8 мг, 492 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. К реакционной смеси добавляли N-гидроксиацетамидин (60,7 мг, 820 мкмоль) и перемешивали реакционную смесь при 20 °С в течение 0,5 ч, а затем перемешивали при 80 °С в течение еще 11 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий растворитель: петролейный эфир/этилацетат, 1/1, об./об.) с получением соединения 19. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 429, обнаружено 429. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,68 - 10,42 (m, 1H), 6,93 - 6,84 (m, 1H), 6,80 - 6,70 (m, 2H), 6,70 - 6,58 (m, 2H), 4,60 - 4,52 (m, 2H), 4,46 - 4,24 (m, 3H), 4,08 - 3,99 (m, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,14 - 3,03 (m, 2H), 2,33 - 2,19 (m, 3H) млн $^{-1}$.

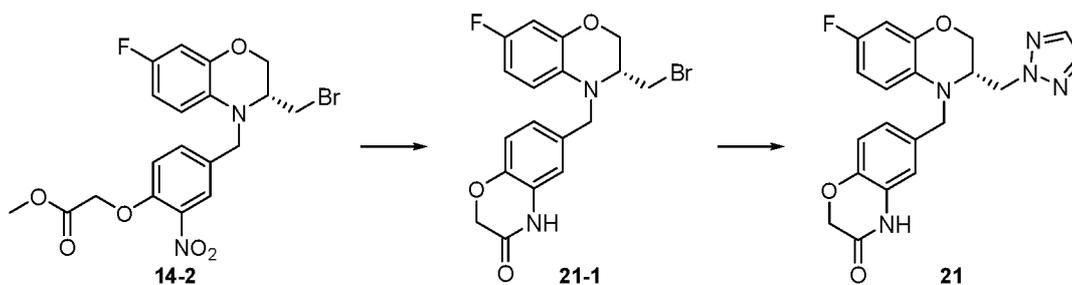
Пример 20

Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение 19-4 (50,0 г, 833 мкмоль) и порошок железа (86,2 г, 1,54 ммоль) растворяли в этаноле (500 мл) и к реакционному раствору добавляли раствор хлорида аммония (82,6 г, 1,54 ммоль) в воде (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С



Стадия 1

Соединение 14-2 (750 мг, 1,60 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (8 мл) и к реакционному раствору добавляли порошок железа (893 мг, 16,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч, а затем фильтровали через диатомит. Фильтрационный осадок промывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл×2), промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

10 Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 20/1-5/1, об./об.) с получением соединения 21-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 407/409, обнаружено 407/409.

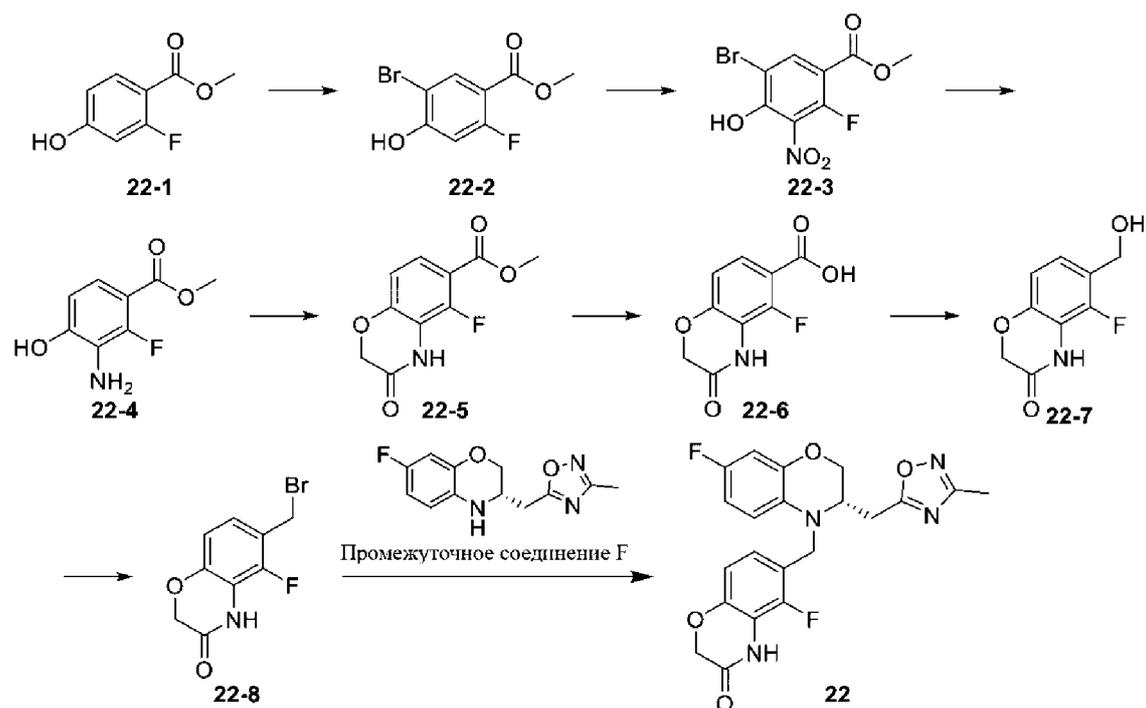
Стадия 2

Соединение 21-1 (200 мг, 491 мкмоль) и 1H-1,2,3-триазол (170 мг, 18,0 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и к реакционному раствору добавляли йодид натрия (73,6 мг, 491 мкмоль) и карбонат калия (204 мг, 1,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт, полученный в результате концентрирования, разделяли с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий растворитель: петролейный эфир/этилацетат, 1/1, об./об.) с получением соединения 21. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 396, обнаружено 396. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 - 10,48 (m, 1H), 7,90 - 7,71 (m, 2H), 6,90 - 6,81 (m, 1H), 6,78 - 6,68 (m, 3H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 6,57 - 6,49 (m, 1H), 4,63 - 4,43 (m, 4H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 4,07 - 3,93 (m, 2H), 3,92 - 3,79 (m, 1H) млн $^{-1}$.

25

Пример 22

Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение 22-1 (25,0 г, 147 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (400 мл) и к реакционному раствору добавляли раствор жидкого брома (8,33 мл, 162 ммоль) в уксусной кислоте (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч, а затем выливали в воду (2,5 л). Полученную смесь фильтровали, и полученный фильтрационный осадок сушили с получением неочищенного соединения 22-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 249/251, обнаружено 249/251.

Стадия 2

Соединение 22-2 (22,5 г, 90,4 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (160 мл) и трифторуксусной кислоте (80 мл) и добавляли азотную кислоту (8,36 мл, 121 ммоль, чистота 65 %). Смесь оставляли реагировать при 20 °С в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (500 мл) и полученную смесь фильтровали. Фильтрационный осадок сушили с получением неочищенного соединения 22-3. MS-ESI расщ. $[M-H]^-$ 292/294, обнаружено 292/294.

Стадия 3

Соединение 22-3 (86 г, 292 ммоль) растворяли в этаноле (800 мл) и добавляли влажный палладий на угле (15 г, 57,5 ммоль, содержание 10 %). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм) при 25 °С в течение 16 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения 22-4. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 186, обнаружено 186.

Стадия 4

Соединение 22-4 (54 г, 292 ммоль) и карбонат калия (121 г, 875 ммоль) растворяли в

N,N-диметилформамиде (600 мл) и добавляли хлорацетилхлорид (25,5 мл, 321 ммоль) при 0 °С. Смесь оставляли реагировать при 20 °С в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли воду (1,5 л), и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем фильтровали. Фильтрационный осадок сушили с получением неочищенного соединения 22-5. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 226, обнаружено 226.

Стадия 5

Соединение 22-5 (40 г, 178 ммоль) растворяли в метаноле (350 мл) и к реакционному раствору добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (29,8 г, 711 ммоль) в воде (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли воду (1,5 л), и полученную смесь доводили до pH около 1 с помощью концентрированной соляной кислоты, а затем фильтровали. Фильтрационный осадок сушили с получением неочищенного соединения 22-6. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 212, обнаружено 212.

Стадия 6

Соединение 22-6 (16 г, 75,8 ммоль) растворяли в ацетонитриле (400 мл) и к реакционному раствору добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (24,6 г, 152 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Раствор борогидрида натрия (5,76 г, 152 ммоль) в воде (130 мл) медленно и по каплям добавляли к реакционной смеси, и полученную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, а затем доводили pH до 2-3 с помощью концентрированной соляной кислоты. Затем добавляли воду (500 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (400 мл + 300 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали с получением остатка. Остаток растворяли в растворе гидроксида натрия (1 М, 100 мл), и полученный раствор доводили до pH около 7 с помощью соляной кислоты и фильтровали. Фильтрационный осадок сушили с получением неочищенного соединения 22-7. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 198, обнаружено 198.

Стадия 7

Соединение 22-7 (15 г, 70,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (400 мл) и к реакционному раствору при 0 °С добавляли трибромид фосфора (22,7 г, 84,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (200 мл) и фильтровали полученную смесь. Фильтрат отделяли, а затем органические фазы концентрировали с получением остатка. Остаток объединяли с фильтрационным осадком и сушили смесь с получением неочищенного соединения 22-8. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 260/262, обнаружено 260/262.

Стадия 8

Промежуточное соединение F (10 г, 40,1 ммоль) растворяли в ацетонитриле (200 мл)

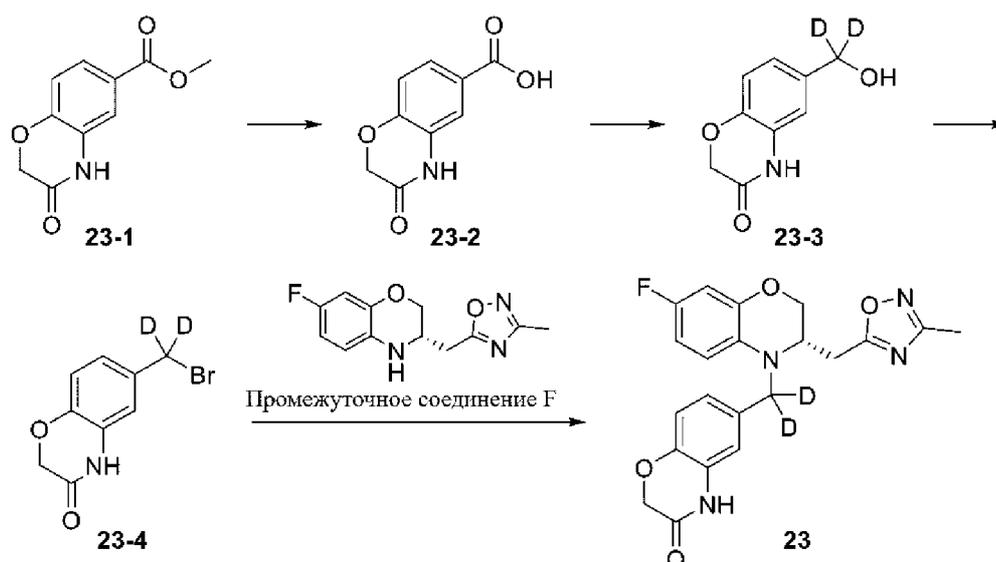
и к реакционному раствору добавляли карбонат калия (11,1 г, 80,2 ммоль) и йодид натрия (6,01 г, 40,1 ммоль). Затем добавляли соединение 22-8 (13,6 г, 52,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

5 Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/дихлорметан, 3/1-0/1, об./об.) с получением масла. Масло перемешивали с этилацетатом/н-гептаном (2 об./15 об.) в течение 30 мин и затем фильтровали. Фильтрационный осадок сушили с получением соединения 22. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 429, обнаружено 429. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,87 - 6,82 (m, 2H), 6,73 - 6,70 (m, 1H), 6,62 - 6,58 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,37 - 4,26 (m, 3H), 4,03 - 3,99 (m, 1H), 3,88 - 3,84 (m, 1H), 3,01 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,27 (s, 3H).

10

Пример 23

Схема синтеза:



15

Стадия 1

Соединение 23-1 (1 г, 4,83 ммоль) растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (10 мл), воды (10 мл) и метанола (10 мл) и к реакционному раствору добавляли гидроксид лития (1,16 г, 48,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 25 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Водную фазу доводили до pH около 4 с помощью 1 М раствора соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 23-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 194,

25

обнаружено 194.

Стадия 2

Соединение 23-2 (500 мг, 2,59 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и к реакционному раствору добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (839 мг, 5,18 ммоль).
5 Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. Затем к реакционной смеси добавляли раствор бородейтерида натрия (195 мг, 5,18 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл), и полученную смесь доводили до рН около 4 с помощью 1 М раствора соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным
10 солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 23-3. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 182, обнаружено 182.

Стадия 3

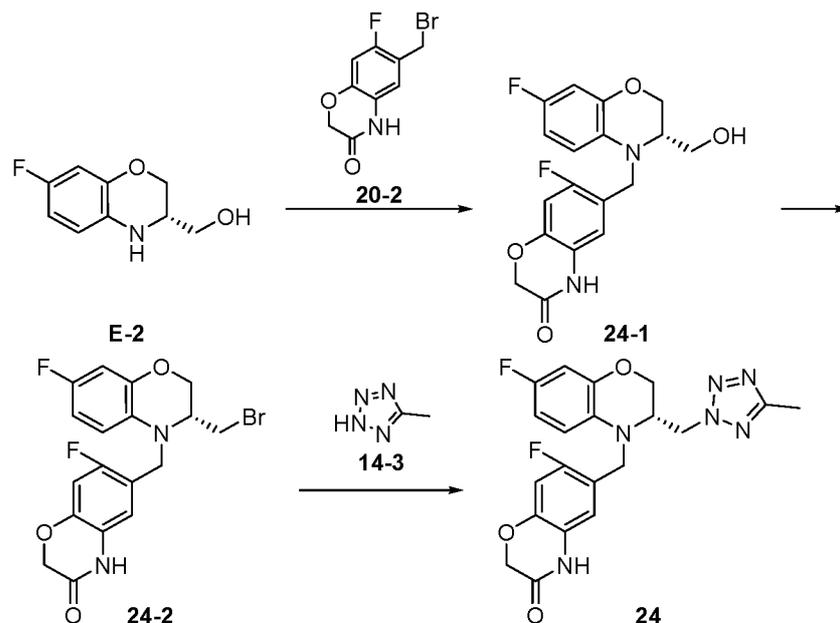
Соединение 23-3 (100 мг, 0,55 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (3 мл)
15 и медленно и по каплям добавляли раствор трибромид фосфора (164 мг, 0,60 ммоль) к реакционному раствору при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли ледяную воду (50 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (40 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и
20 фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 23-4.

Стадия 4

Соединение 23-4 (102 мг, 0,42 ммоль) и промежуточное соединение F (69 мг, 0,28 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1,5 мл) и к реакционному раствору добавляли
25 йодид натрия (42 мг, 0,42 ммоль) и безводный карбонат калия (115 мг, 0,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, затем фильтровали через диатомит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 20/1-2/1, об./об.) с получением соединения 23. MS-ESI рассч. $[M+H]^+$ 413, обнаружено 413. ¹H
30 ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 6,91 - 6,85 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,65 - 6,58 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,36 - 4,24 (m, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 1H), 3,07 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H) млн⁻¹.

Пример 24

35 Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение E-2 (0,40 мг, 2,18 ммоль) и соединение 20-2 (0,68 г, 2,62 ммоль) растворяли в ацетонитриле (15 мл) и к реакционному раствору добавляли йодид натрия (327 мг, 2,18 ммоль) и безводный карбонат натрия (0,91 г, 6,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, и затем фильтровали через диатомит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 20/1-2/1, об./об.) с получением соединения 24-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 363, обнаружено 363.

Стадия 2

Соединение 24-1 (1,06 г, 2,31 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл) и к реакционному раствору добавляли трифенилфосфин (0,91 г, 3,47 ммоль). N-бромсукцинимид (0,62 г, 3,47 ммоль) добавляли порционно при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 200/1-5/1, об./об.) с получением соединения 24-2.

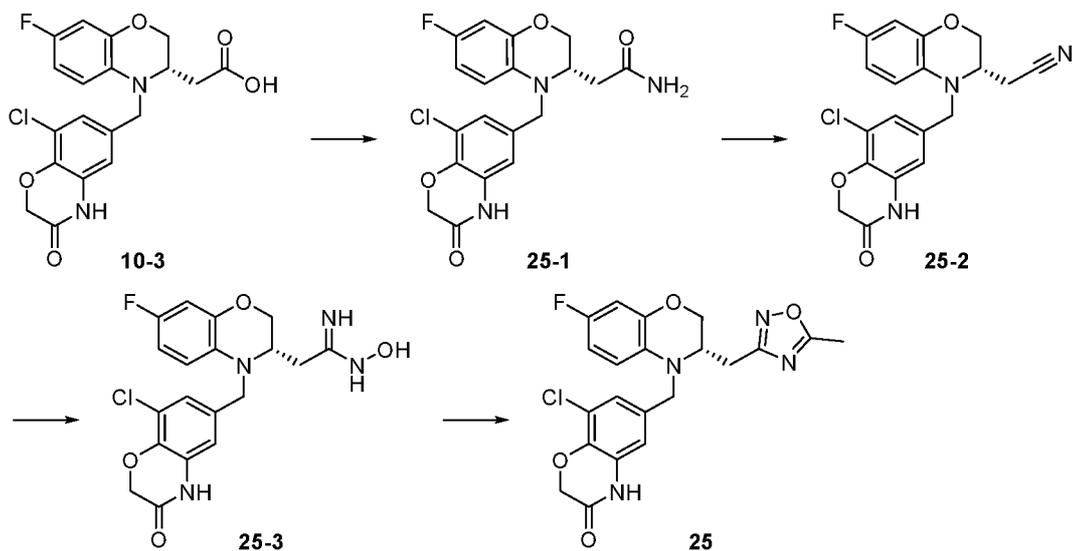
Стадия 3

Соединение 24-2 (100 мг, 0,24 ммоль) и соединение 14-3 (59,3 мг, 0,71 ммоль) растворяли в ацетонитриле (3 мл) и к реакционному раствору добавляли безводный

карбонат натрия (39,0 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл), и полученную смесь затем экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 5/1-1/1, об./об.) с получением соединения 24. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 429, обнаружено 429. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 6,87 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 6,79 - 6,74 (m, 1H), 6,72 - 6,62 (m, 3H), 4,71 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,37 - 4,26 (m, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 3H), 2,40 (s, 3H) млг $^{-1}$.

Пример 25

Схема синтеза:



15 Стадия 1

Соединение 10-3 (830 мг, 2,04 ммоль) и 4-метилморфолин (289 мг, 2,86 ммоль, 314 мкл) растворяли в тетрагидрофуране (8 мл) и добавляли изобутилхлорформиат (334 мг, 2,45 ммоль, 322 мкл). Затем добавляли гидроксид аммония (511 мг, 4,08 ммоль, 561 мкл, чистота 28 %), и реакционную смесь перемешивали при 0 °С для реакции в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 100:1-20:1, об./об.) с получением соединения 25-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 406, обнаружено 406.

25 Стадия 2

Дихлорид палладия (60,3 мг, 340 мкмоль) добавляли к смешанному раствору соединения 25-1 (460 мг, 1,13 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и воде (5 мл), и реакционную

смесь перемешивали при 50 °С для реакции в течение 5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 100:1-20:1, об./об.) с получением соединения 25-2.

5 Стадия 3

Соединение 25-2 (440 мг, 1,13 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (315 мг, 4,54 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли триэтиламин (689 мг, 6,81 ммоль, 948 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С для реакции в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

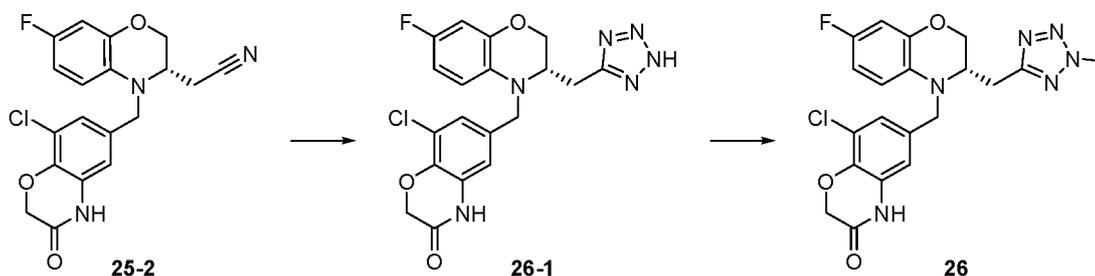
10 Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 100:1-10:1, об./об.) с получением соединения 25-3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 421, обнаружено 421.

Стадия 4

15 Соединение 25-3 (120 мг, 285 мкмоль) и этилацетат (75,4 мг, 855 мкмоль, 83,8 мкл) растворяли в диметилсульфоксиде (2 мл) и добавляли гидроксид натрия (34,2 мг, 855 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч, затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с
20 получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: 10 mM водный раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил 32-62%, 8 мин) с
25 получением соединения 25. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 445, обнаружено 445. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,95 - 6,91 (m, 1H), 6,77 - 6,73 (m, 1H), 6,68 - 6,52 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,36 - 4,21 (m, 3H), 4,07 (dd, J = 2,0, 11,0 Гц, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 2,96 - 2,82 (m, 2H), 2,50 (s, 3H) млн⁻¹.

Пример 26

30 Схема синтеза:



Стадия 1

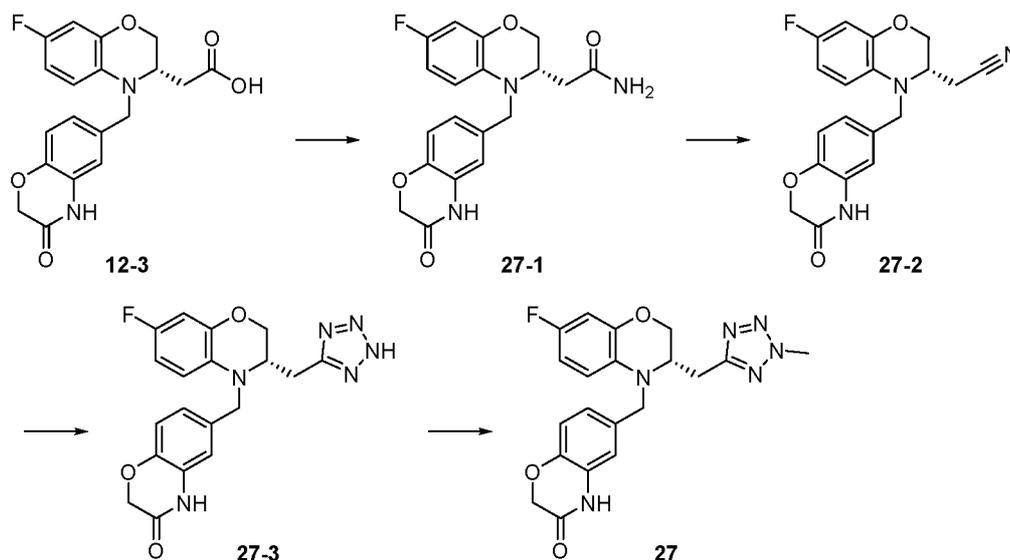
Соединение 25-2 (200 мг, 516 мкмоль), азидотриметилсилан (238 мг, 2,06 ммоль, 271 мкл) и оксид дибутилолова (20 мг, 80,3 мкмоль) растворяли в толуоле (3 мл) и перемешивали реакционный раствор в атмосфере азота при 10 °С для реакции в течение 5 14 ч. Сначала к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор KF (20 мл) и перемешивали смесь в течение по меньшей мере одного часа. Затем добавляли насыщенный бикарбонат натрия (50 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью 10 колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (2:1)-дихлорметан/метанол (20:1), об./об.) с получением соединения 26-1. MS-ESI расщ. [M+H]⁺ 431, обнаружено 431.

Стадия 2

Соединение 26-1 (50 мг, 116 мкмоль), йодметан (165 мг, 1,16 ммоль, 72,3 мкл) и 15 триэтиламин (58,7 мг, 580 мкмоль, 80,8 мкл) растворяли в ацетонитриле (1 мл) и перемешивали реакционный раствор при 85 °С для реакции в течение 0,5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий 20 растворитель: дихлорметан/метанол, 10/1, об./об.) с получением соединения 26. MS-ESI расщ. [M+H]⁺ 445, обнаружено 445. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,51 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,69 - 6,59 (m, 2H), 6,56 - 6,45 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,32 - 4,21 (m, 6H), 4,09 (dd, J = 2,0, 11,0 Гц, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 1H), 3,18 - 3,05 (m, 2H) млн⁻¹.

Пример 27

25 Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение 12-3 (220 мг, 591 мкмоль) и 4-метилморфолин (83,7 мг, 827 ммоль, 91,0 мкл) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл) и добавляли изобутилхлорформат (96,8 мг, 709 мкмоль, 93,1 мкл). Затем добавляли гидроксид аммония (148 мг, 1,18 ммоль, 163 мкл, чистота 28%), и реакционную смесь перемешивали при 0 °С для реакции в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 100:1-20:1, об./об.) с получением соединения 27-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 372, обнаружено 372.

Стадия 2

Дихлорид палладия (37,2 мг, 210 мкмоль) добавляли к смешанному раствору соединения 27-1 (260 мг, 1,13 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и воде (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 50 °С для реакции в течение 11 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 100:1-20:1, об./об.) с получением соединения 27-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 354, обнаружено 354.

Стадия 3

Соединение 27-2 (230 мг, 651 мкмоль), азидотриметилсилан (300 мг, 2,60 ммоль, 342 мкл) и оксид дибутилолова (110 мг, 442 мкмоль) растворяли в толуоле (5 мл) и перемешивали реакционный раствор в атмосфере азота при 80 °С для реакции в течение 30 ч. Сначала к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор KF (20 мл) и перемешивали смесь в течение по меньшей мере одного часа. Затем добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом

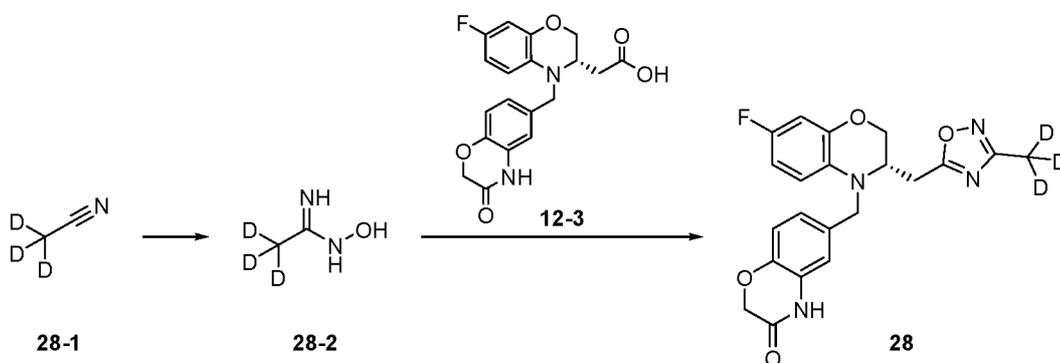
(20 мл×3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (2:1)-дихлорметан/метанол (20:1), об./об.) с получением соединения 27-3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 397, обнаружено 397.

Стадия 4

Соединение 27-3 (200 мг, 505 мкмоль) и (триметилсилил)дiazометан (2 М, 706 мкмоль, 353 мкл) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и метаноле (0,5 мл), и реакционный раствор перемешивали при 10 °С для реакции в течение 0,5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий растворитель: дихлорметан/метанол, 10/1, об./об.) с получением соединения 27. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 411, обнаружено 411. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 1H), 6,73 - 6,60 (m, 2H), 6,60 - 6,48 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,36 - 4,24 (m, 6H), 4,17 - 3,98 (m, 1H), 3,92 - 3,70 (m, 1H), 3,22 - 3,08 (m, 2H) млн⁻¹.

Пример 28

Схема синтеза:



Стадия 1

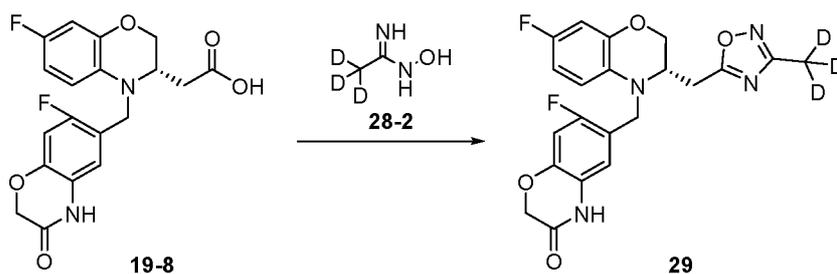
К раствору гидрохлорида гидроксиламина (500 мг, 7,20 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли метоксид натрия (400 мг, 7,41 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0 °С в течение одного часа. Затем добавляли соединение 28-1 (430 мг, 9,77 ммоль, 0,51 мл), и реакционную смесь нагревали до 15 °С, перемешивали для реакции в течение 15 ч, затем нагревали до 40 °С и перемешивали для реакции в течение еще 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта и к неочищенному продукту добавляли этилацетат (50 мл×3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 28-2.

Стадия 2

Соединение 12-3 (300 мг, 806 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (3 мл) и добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (157 мг, 967 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 15 °С для реакции в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли
5 соединение 28-2 (182 мг, 2,36 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 15 °С для реакции в течение 1 ч, затем нагревали до 90 °С и перемешивали для реакции в течение еще 64 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий растворитель: петролейный эфир/этилацетат,
10 1/2, об./об.) с получением соединения 28. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 414, обнаружено 414. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 2H), 6,74 - 6,67 (m, 1H), 6,65 - 6,57 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,40 - 4,21 (m, 3H), 4,04 (dd, J = 2,2, 11,0 Гц, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,08 (d, J = 6,8 Гц, 2H) мл $н^{-1}$.

15 Пример 29

Схема синтеза:

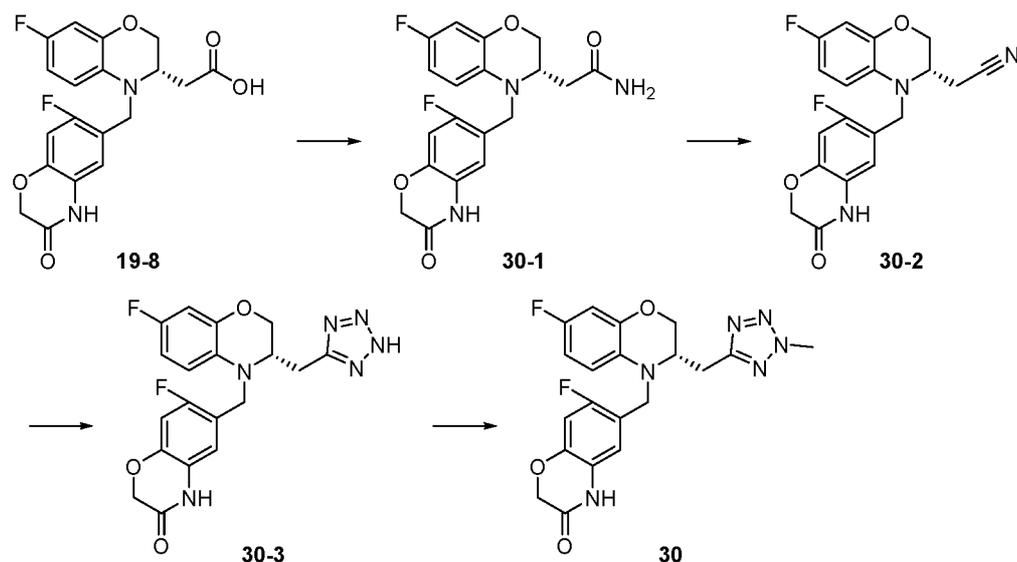


Стадия 1

Соединение 19-8 (95 мг, 243 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1 мл) и
20 добавляли 1,1'-дикарбонилимидазол (48 мг, 296 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 15 °С для реакции в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли соединение 28-2 (60 мг, 778 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 15 °С для реакции в течение 1 ч, а затем нагревали до 90 °С для реакции в течение еще 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением
25 неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:2, об./об.) с получением соединения 29. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 432, обнаружено 432. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 6,88 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 6,79 - 6,69 (m, 2H), 6,69 - 6,51 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 4,37 - 4,24 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 2,0, 11,0 Гц, 1H), 3,98 - 3,71 (m, 1H), 3,18
30 - 2,99 (m, 2H) мл $н^{-1}$.

Пример 30

Схема синтеза:



Стадия 1

5 Соединение 19-8 (250 мг, 640 мкмоль) и 4-метилморфолин (129 мг, 1,27 ммоль, 140 мкл) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли изобутилхлорформиат (130 мг, 952 мкмоль, 125 мкл). Затем добавляли гидроксид аммония (241 мг, 1,93 ммоль, 265 мкл, чистота 28 %), и реакционную смесь перемешивали при 0 °С для реакции в течение 2 ч, а затем разбавляли этилацетатом (20 мл). Органическую фазу последовательно промывали

10 10% водным раствором лимонной кислоты (10 мл), 10% раствором бикарбоната натрия (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 30-1. MS-ESI расщ. [M-H]⁻ 388, обнаружено 388.

Стадия 2

15 Дихлорид палладия (45,5 мг, 257 мкмоль) добавляли к смешанному раствору соединения 30-1 (200 мг, 514 мкмоль) в ацетонитриле (0,5 мл) и воде (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 50 °С для реакции в течение 1 ч, а затем экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и

20 фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 100:1-20:1, об./об.) с получением соединения 30-2.

Стадия 3

25 Соединение 30-2 (200 мг, 539 мкмоль), азидотриметилсилан (263 мг, 2,17 ммоль,

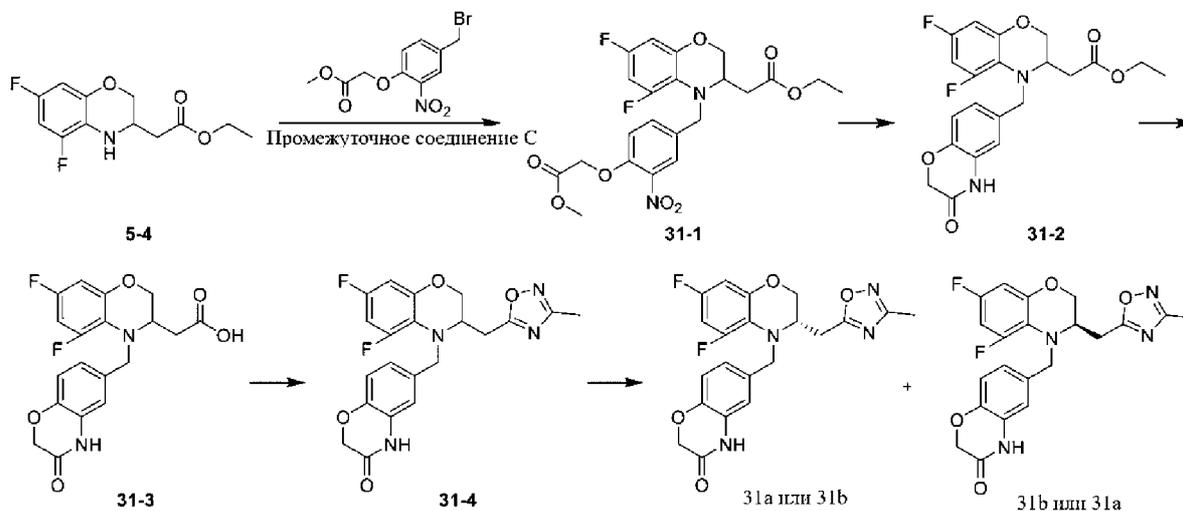
300 мкл) и оксид дибутилолова (20 мг, 80,3 мкмоль) растворяли в толуоле (5 мл) и перемешивали реакционный раствор в атмосфере азота при 100 °С для реакции в течение 14 ч. Сначала к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор KF (20 мл) и перемешивали смесь в течение по меньшей мере одного часа. Затем добавляли насыщенный бикарбонат натрия (50 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 100:1-20:1, об./об.) с получением соединения 30-3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 415, обнаружено 415.

10 Стадия 4

Соединение 30-3 (180 мг, 434 мкмоль) и (триметилсилил)дiazометан (2 М, 608 мкмоль, 304 мкл) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл) и метаноле (1 мл) и перемешивали реакционный раствор при 10 °С для реакции в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий растворитель: дихлорметан/метанол, 10/1, об./об.) с получением соединения 30. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 429, обнаружено 429. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,23 - 8,93 (m, 1H), 6,73 - 6,67 (m, 2H), 6,64 - 6,59 (m, 1H), 6,56 - 6,51 (m, 2H), 4,60 - 4,54 (m, 2H), 4,42 - 4,21 (m, 6H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 1H), 3,16 - 3,09 (m, 2H) млн⁻¹.

Пример 31

25 Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение 5-4 (1,00 г, 3,89 ммоль) и промежуточное соединение С (1,42 г, 4,67 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и к реакционному раствору добавляли йодид натрия (583 мг, 3,89 ммоль) и карбонат калия (1,61 г, 11,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 31-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 481, обнаружено 481.

Стадия 2

Соединение 31-1 (2,00 г, 4,16 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (20 мл) и к реакционному раствору добавляли порошок железа (2,33 г, 41,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали через диатомит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 6/1-2/1) с получением соединения 31-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 419, обнаружено 419.

Стадия 3

Соединение 31-2 (900 мг, 2,15 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и к реакционному раствору добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (903 мг, 21,51 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч, а затем доводили рН до 2 с помощью 12 М соляной кислоты. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 31-3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 391, обнаружено 391.

Стадия 4

Соединение 31-3 (400 мг, 1,02 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) и к реакционному раствору добавляли 1,1-карбонилдиимидазол (199 мг, 1,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. К реакционной смеси добавляли N-гидроксиацетамидин (152 мг, 2,05 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 20 °С в течение 0,5 ч, а затем перемешивали при 80 °С в течение еще 15 ч. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной

жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: 0,225% водный раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил 42-72%) с получением соединения 31-4. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 429, обнаружено 429.

5 Стадия 5

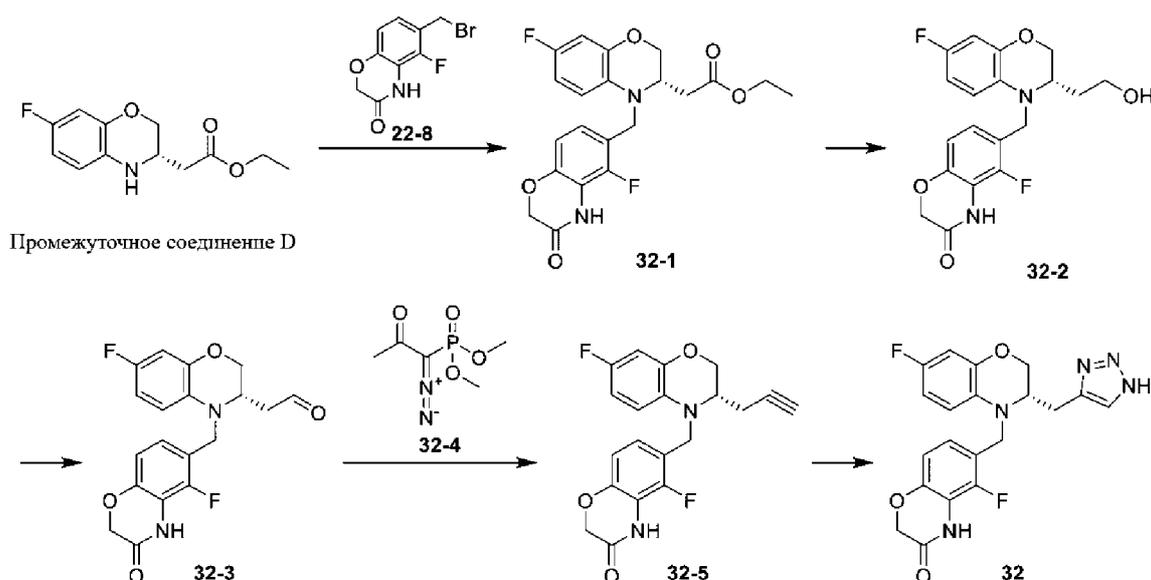
Соединение 31-4 разделяли с помощью SFC (разделительная колонка: DAICEL CHIRALPAK AD 250 мм×30 мм×10 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO₂-раствор 0,1% гидроксида аммония в изопропанол; градиент: раствор 0,1% гидроксида аммония в изопропанол 25-25%) с получением соединений 31b (первый основной пик) и 31a (второй основной пик). Затем соединения тестировали на значение е.е. с помощью SFC (хроматографическая колонка: Chiralcel AD-3 50 мм×4,6 мм×3 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO₂-раствор 0,05% диэтиламина в этаноле; градиент: раствор 0,05% диэтиламина в этаноле: 5-40%).

Соединение 31a: е.е. % = 98%, RT = 1,569 мин. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 429, обнаружено 429; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,63 (s, 1H), 6,96 - 6,85 (m, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,74 - 6,68 (m, 2H), 4,54 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 4,29 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,16 - 3,94 (m, 2H), 3,71 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,19 (s, 3H).

Соединение 31b: е.е.% = 100%, RT = 1,336 мин. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 429, обнаружено 429; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,63 (s, 1H), 6,96 - 6,85 (m, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,74 - 6,68 (m, 2H), 4,54 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 4,29 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,16 - 3,94 (m, 2H), 3,71 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,19 (s, 3H).

25 Пример 32

Схема синтеза:



Стадия 1

Промежуточное соединение D (3 г, 12,54 ммоль) и соединение 22-8 (3,59 г, 13,79 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл) и к реакционному раствору добавляли йодид натрия (1,88 г, 12,54 ммоль) и карбонат калия (5,20 г, 37,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, затем концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 1/0-3/1) с получением соединения 32-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 419, обнаружено 419.

Стадия 2

Алюмогидрид лития (68,58 мг, 1,81 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл) и к реакционному раствору добавляли раствор соединения 32-1 (0,63 г, 1,51 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) для гашения реакции, и смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 32-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 377, обнаружено 377.

Стадия 3

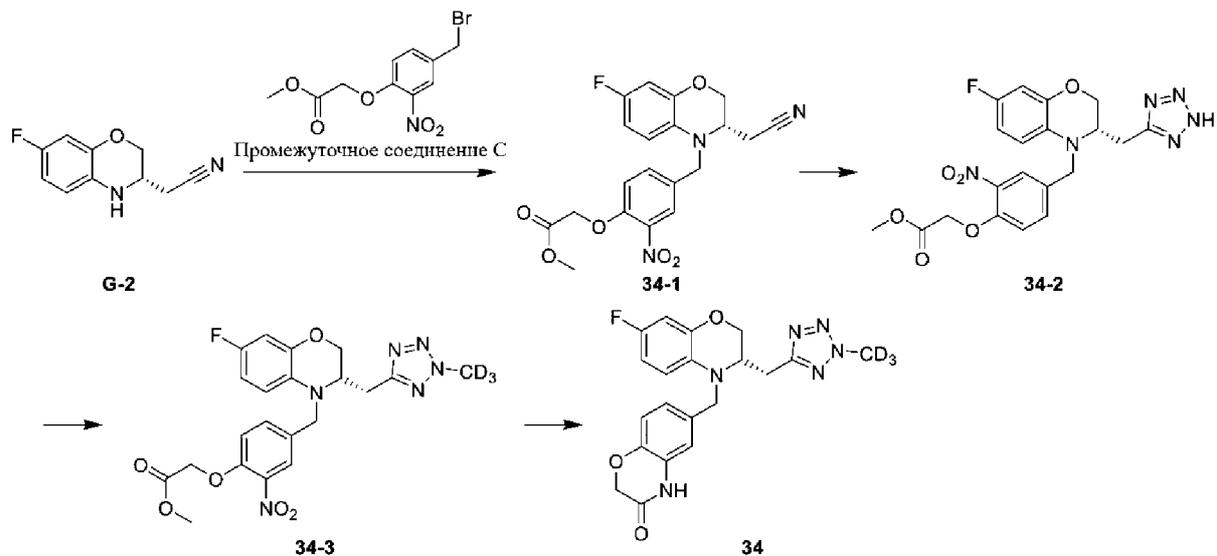
Соединение 32-2 (550 мг, 1,46 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли DMP (929,76 мг, 2,19 ммоль) к реакционному раствору. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия (20 мл) для гашения реакции. Затем смесь доводили до рН 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 32-3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 375, обнаружено 375.

10 Стадия 4

Соединение 32-3 (460 мг, 1,23 ммоль) и соединение 32-4 растворяли в метаноле (10 мл) и к реакционному раствору добавляли карбонат калия (509,5 мг, 3,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (20 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×3), и сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 1/0-3/1) с получением соединения 32-5. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 371, обнаружено 371.

20 Стадия 5

Соединение 32-5 (150 мг, 405,02 мкмоль), безводный сульфат меди (64,65 мг, 405,02 мкмоль) и аскорбат натрия (160,48 мг, 810,05 мкмоль) растворяли в трет-бутаноле (10 мл) и воде (4 мл) и трижды продували смешанный раствор азотом. В атмосфере азота добавляли (триметилсилил)диазометан (139,99 мг, 1,22 ммоль) при 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. После завершения реакции добавляли гидроксид аммония (2 мл) при 25 °С и перемешивали смешанный раствор при 25 °С в течение еще 30 мин. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали полученную смесь этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×2), и сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150×25 мм×3 мкм; подвижная фаза: 0,225% водный раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил 26-56%) с получением соединения 32. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 414, обнаружено



Стадия 1

Соединение G-2 (750 мг, 3,90 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и к реакционному раствору добавляли йодид натрия (585 мг, 3,90 ммоль), бикарбонат натрия (983 мг, 11,71 ммоль) и промежуточное соединение C (1,78 г, 5,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 5/1-1/1) с получением соединения 34-1. MS-ESI расщ. $[M+Na]^+$ 438, обнаружено 438.

Стадия 2

Соединение 34-1 (1,20 г, 2,89 ммоль) и оксид дибутилолова (321 мг, 1,29 ммоль) растворяли в толуоле (15 мл) и добавляли азидотриметилсилан (1,40 г, 11,56 ммоль, 1,60 мл) к реакционному раствору при 25 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100 °С для реакции в течение 12 ч. К реакционной смеси сначала добавляли водный насыщенный раствор фторида калия (50 мл) и перемешивали смесь в течение по меньшей мере одного часа. Затем добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 10/1-1/2) с получением соединения 34-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 459, обнаружено 459.

Стадия 3

Соединение 34-2 (450 мг, 982 мкмоль) и карбонат калия (204 мг, 1,47 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и к реакционному раствору добавляли

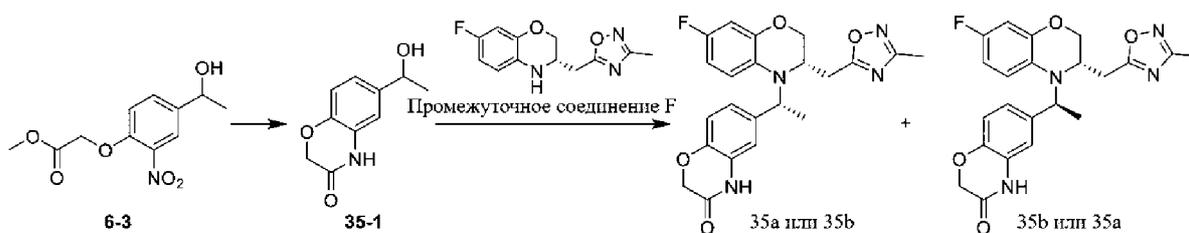
дейтерированный йодметан (209 мг, 1,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С для реакции в течение 12 ч, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 34-3. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 476, обнаружено 476.

Стадия 4

Соединение 34-3 (400 мг, 841 мкмоль) растворяли в уксусной кислоте (5 мл) и к реакционному раствору добавляли порошок железа (376 мг, 6,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали через диатомит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Luna 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: 0,225% водный раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил 33-63%) с получением соединения 34. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 414, обнаружено 414. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 1H), 6,73 - 6,62 (m, 2H), 6,56 - 6,48 (m, 2H), 4,65 - 4,55 (m, 2H), 4,35 - 4,21 (m, 3H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 1H), 3,20 - 3,06 (m, 2H).

Пример 35

Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение 6-3 (3 г, 11,14 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и воде (5 мл) и к реакционному раствору добавляли восстановленный порошок железа (4,98 г, 89,14 ммоль) и хлорид аммония (4,77 г, 89,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при минус 80 °С в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали. К фильтрату добавляли воду (30 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×2) и промывали насыщенным соевым раствором (30 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на

силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 100/1-1/1, об./об.) с получением соединения 35-1. MS-ESI расщ. $[M-H]^-$ 192, обнаружено 192.

Стадия 2

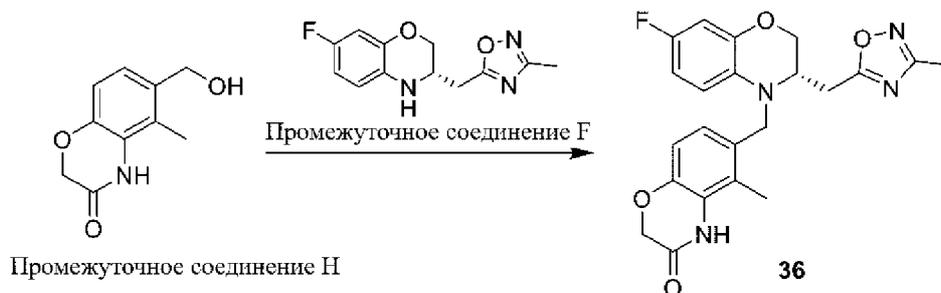
Соединение 35-1 (1,00 г, 4,01 ммоль) и промежуточное соединение F (1,16 г, 6,02 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (20 мл) и к реакционному раствору добавляли гипофосфорную кислоту (52,2 мг, 802 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Luna 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: 0,1% раствор гидроксида аммония-этанол; градиент: 35-65%, 20 мин) с получением соединения. Затем соединение отделяли с помощью SFC (разделительная колонка: Agela Innoval ODS-2 250 мм×100 мм×10 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO₂-раствор 0,1% гидроксида аммония в этаноле; градиент: раствор 0,1% гидроксида аммония в этаноле 30-30%) с получением соединений 35a (первый основной пик) и 35b (второй основной пик). Затем соединения тестировали на значение е.е. с помощью SFC (хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3 50 мм×4,6 мм×3 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO₂-раствор 0,05% диэтиламина в этаноле; градиент: раствор 0,05% диэтиламина в этаноле: 5-40%).

Соединение 35a: е.е.% = 98%, RT = 1,344 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 6,99 - 6,89 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,80 - 6,62 (m, 4H), 4,93 - 4,75 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,09 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,08 - 2,97 (m, 1H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,32 (d, J = 7,0 Гц, 3H). MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 425, обнаружено 425.

Соединение 35b: е.е.% = 98%, RT = 1,515 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 1H), 6,97 - 6,82 (m, 3H), 6,80 - 6,68 (m, 2H), 5,03 - 4,89 (m, 1H), 4,65 - 4,45 (m, 2H), 4,23 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,93 - 3,67 (m, 2H), 2,92 - 2,74 (m, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,34 (m, 3H). MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 425, обнаружено 425.

Пример 36

30 Схема синтеза:

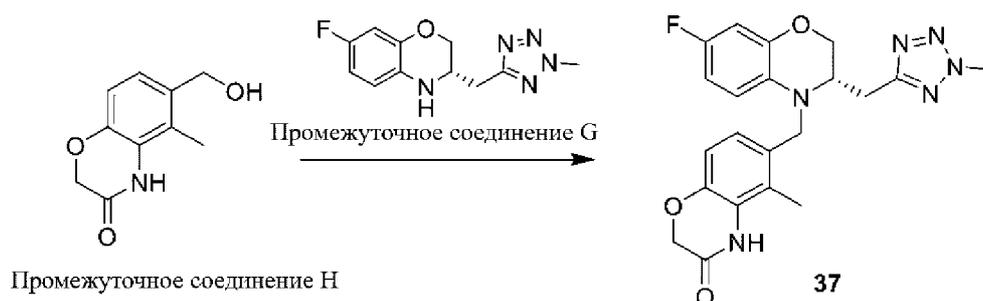


Промежуточное соединение Н (200 мг, 1,04 ммоль) и промежуточное соединение F (387 мг, 1,55 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтане (5 мл) и к реакционному раствору добавляли гипофосфорную кислоту (67,3 мг, 1,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий растворитель: дихлорметан/метанол, 15/1, об./об.) с получением соединения. Затем соединение отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Luna 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: 0,225% водный раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил 42-72%, 10 мин) с получением соединения 36. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 425, обнаружено 425. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,24 (s, 1H), 6,84 - 6,57 (m, 5H), 4,49 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 4,37 - 4,14 (m, 3H), 4,12 - 3,99 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

15

Пример 37

Схема синтеза:



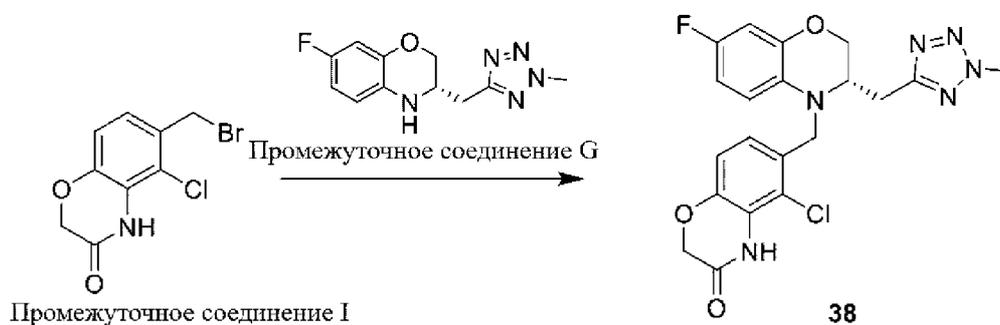
Промежуточное соединение Н (200 мг, 802 мкмоль) и промежуточное соединение G (233 мг, 1,20 мкмоль) растворяли в 1,2-дихлорэтане (5 мл) и к реакционному раствору добавляли гипофосфорную кислоту (52,2 мг, 802 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 24 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий растворитель: петролейный эфир/этилацетат, 1/1, об./об.) с получением соединения. Затем соединение отделяли с

25

помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Luna 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: 0,225% водный раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил 38-68%) с получением соединения 37. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 425, обнаружено 425. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,25 (s, 1H), 6,82 - 6,66 (m, 3H), 6,66 - 6,55 (m, 2H), 4,49 (d, $J = 1,2$ Гц, 2H), 4,36 (d, $J = 15,6$ Гц, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,22 - 4,12 (m, 2H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 3,13 - 2,88 (m, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 3H).

Пример 38

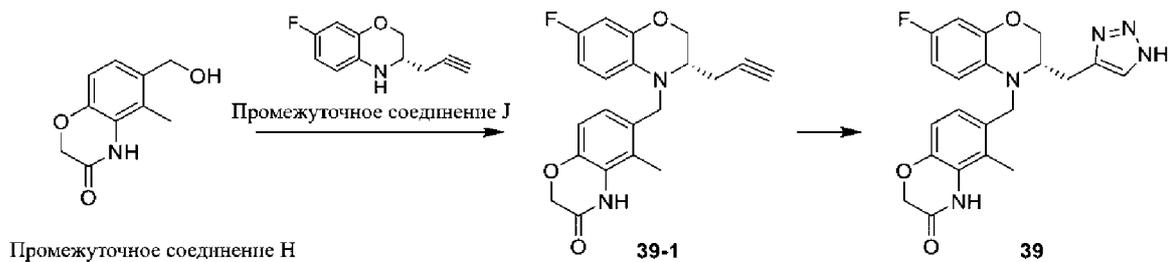
10 Схема синтеза:



Промежуточное соединение I (50,0 мг, 181 мкмоль) и промежуточное соединение G (54,1 мг, 217 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (3 мл) и к реакционному раствору добавляли йодид натрия (27,1 мг, 181 мкмоль) и карбонат калия (75,0 мг, 542 мкмоль).
 15 Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт разделяли с помощью тонкослойной хроматографии (проявляющий растворитель: петролейный эфир/этилацетат, 1/1, об./об.) с получением соединения. Затем соединение отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии
 20 (хроматографическая колонка: Phenomenex Luna 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: 0,225% водный раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил 39-69%, 10 мин) с получением соединения 38. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 445, обнаружено 445. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,49 (s, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 1H), 6,66 - 6,54 (m, 1H), 6,53 - 6,42 (m, 1H), 4,67 - 4,55 (m, 2H), 4,46 - 4,33 (m, 1H), 4,31 - 4,20
 25 (m, 5H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,14 - 2,94 (m, 2H).

Пример 39

Схема синтеза:



Стадия 1

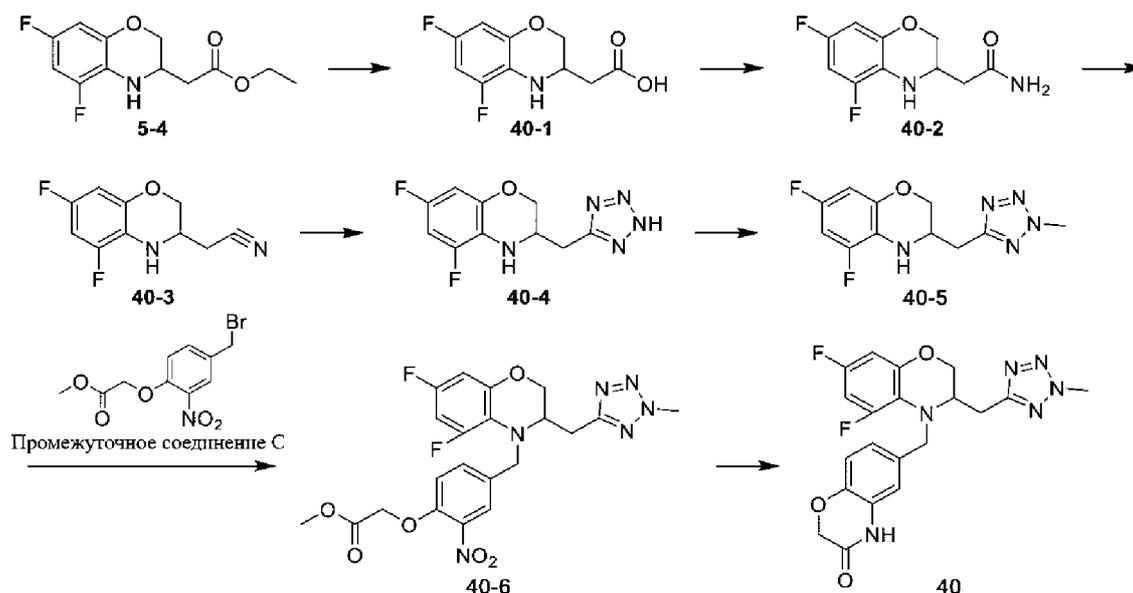
Промежуточное соединение Н (500 мг, 2,59 ммоль) и промежуточное соединение J (594 мг, 3,11 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтане (20 мл) и к реакционному раствору добавляли гипофосфорную кислоту (168 мг, 2,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 24 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 10/1-2/1, об./об.) с получением соединения 39-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 367, обнаружено 367.

Стадия 2

Соединение 39-1 (270 мг, 737 мкмоль), аскорбат натрия (292 мг, 1,47 ммоль) и безводный сульфат меди (118 мг, 737 мкмоль) растворяли в трет-бутаноле (20 мл) и воде (8 мл) и добавляли азидотриметилсилан (255 мг, 2,21 ммоль) к реакционному раствору при 20 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение еще 12 ч, затем разбавляли водой (50 мл) и гидроксидом аммония (20 мл), и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Luna 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: 0,225% водный раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил 29-59%) с получением соединения 39. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 410, обнаружено 410. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,31 - 10,12 (m, 1H), 7,66 - 7,47 (m, 1H), 6,72 (br s, 2H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 6,63 - 6,55 (m, 1H), 6,54 - 6,45 (m, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 2H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 4,28 - 4,15 (m, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 1H), 3,56 - 3,52 (m, 1H), 2,98 - 2,74 (m, 2H), 2,20 - 2,08 (m, 3H).

Пример 40

30 Схема синтеза:



Стадия 1

Соединение 5-4 (5,5 г, 21,38 ммоль) растворяли в метаноле (60 мл) и к реакционному раствору добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (1,35 г, 32,07 ммоль) в воде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола, затем разбавляли водой (50 мл), доводили рН до 4 водным раствором соляной кислоты (2 М) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 40-1. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 230, обнаружено 230.

Стадия 2

Соединение 40-1 (4,66 г, 20,33 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (50 мл) и к реакционному раствору добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (4,95 г, 30,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли хлорид аммония (3,26 г, 61 ммоль) и DIPEA (диизопропилэтиламин, 7,88 г, 61 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 25 °С в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат-этилацетат/метанол, 5/1-20/1, об./об.) с получением соединения, которое затем отделяли с получением соединения 40-2. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 229, обнаружено 229.

Соединение 40-2 (6,58 г, 28,83 ммоль) растворяли в ацетонитриле (70 мл) и воде (70 мл) и к реакционному раствору добавляли дихлорид палладия (2,56 г, 14,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл×2).

5 Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 10/1-3/1, об./об.) с получением соединения, которое затем отделяли с получением соединения 40-3. MS-ESI
10 расщ. $[M+H]^+$ 211, обнаружено 211.

Стадия 4

Соединение 40-3 (0,73 г, 3,47 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл) и к реакционному раствору добавляли азидотриметилсилан (1,60 г, 13,89 ммоль) и оксид дибутилолова (899,20 мг, 3,61 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали в атмосфере
15 азота при 100 °С в течение 2,5 ч. После завершения реакции добавляли водный раствор фторида калия (100 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч, а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл) и водой (20 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 40-
20 4. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 254, обнаружено 254.

Стадия 5

Соединение 40-4 (1,4 г, 5,53 ммоль) растворяли в метаноле (16 мл) и тетрагидрофуране (3 мл) и к реакционному раствору добавляли (триметилсилил)дiazометан (2 М, 8,85 мл). Реакционную смесь перемешивали при 5 °С в
25 течение 12 ч. После завершения реакции смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле
30 (петролейный эфир/этилацетат, 10/1-2/1, об./об.) с получением соединения 40-5. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 268, обнаружено 268.

Стадия 6

Соединение 40-5 (300 мг, 1,12 ммоль) и промежуточное соединение С (682,76 мг, 2,25 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и к реакционному раствору добавляли
35 йодид натрия (336,54 мг, 2,25 ммоль) и бикарбонат натрия (282,93 мг, 3,37 ммоль).

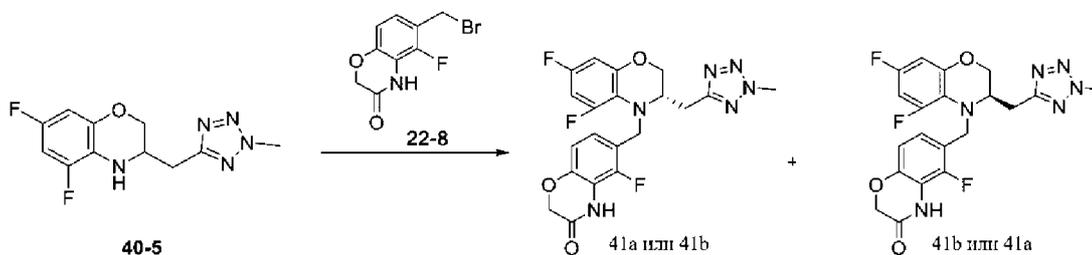
Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 40-6. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 491, обнаружено 491.

Стадия 7

5 Соединение 40-6 (1 г, 2,04 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (15 мл) и к реакционному раствору добавляли порошок железа (1,51 г, 27,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: 0,225% водный раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил 35-65%, 20 мин) с получением соединения 40. MS-ESI расщ. $[M+H]^+$ 429, обнаружено 429. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl) δ = 8,48 (s, 1H), 6,89 - 6,75 (m, 2H), 6,67 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,56 - 6,43 (m, 2H), 4,63 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,59 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,40 (br t, J = 7,6 Гц, 1H), 2,93 - 2,75 (m, 2H).

Пример 41

Схема синтеза:



20 Соединение 40-5 (280 мг, 1,05 ммоль) и соединение 22-8 (817,45 мг, 3,14 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и к реакционному раствору добавляли йодид натрия (314,10 мг, 2,10 ммоль) и бикарбонат натрия (264,07 мг, 3,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который разделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250×0 мм×10 мкм; подвижная фаза: 0,225% водный раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил; градиент: 40-65%, 21 мин) с получением соединений 41a (первый основной пик) и 41b (второй основной пик). Затем соединения тестировали на значение e.e. с помощью SFC (хроматографическая колонка: Chiralpak AS-3 50×4,6 мм внутренний

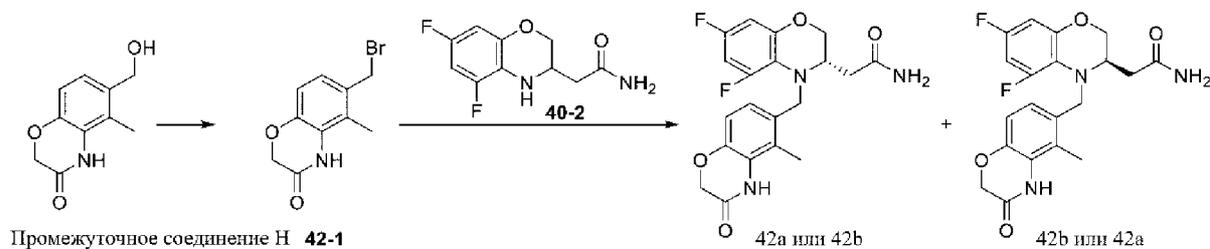
диаметр, 3 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO₂-раствор 0,05% DEA в метаноле; градиент: раствор 0,05% DEA в метаноле: 5-40%).

Соединение 41b: е.е.% = 100%, RT = 1,214 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl) δ = 8,30 (br s, 1H), 6,88 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,56 - 6,44 (m, 2H), 4,66 (d, J = 0,8, 2H), 4,28 - 4,09 (m, 5H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 3,47 (br t, J = 7,6 Гц, 1H), 2,97 - 2,75 (m, 2H). MS-ESI расщ. [M+H]⁺ 447, обнаружено 447.

Соединение 41b: е.е.% = 100%, RT = 1,517 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl) δ = 8,30 (br s, 1H), 6,88 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,56 - 6,44 (m, 2H), 4,66 (d, J = 0,8, 2H), 4,28 - 4,09 (m, 5H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 3,47 (br t, J = 7,6 Гц, 1H), 2,97 - 2,75 (m, 2H). MS-ESI расщ. [M+H]⁺ 447, обнаружено 447.

Пример 42

Схема синтеза:



15 Стадия 1

Промежуточное соединение Н (14 г, 72,46 ммоль) растворяли в толуоле (200 мл) и перемешивали реакционный раствор при 45 °С в течение 0,5 ч. Трибромид фосфора (33,35 г, 123,19 ммоль) медленно и по каплям добавляли к реакционному раствору, и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (1000 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем фильтровали. Фильтрационный осадок сушили с получением соединения 42-1. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 6,94 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).

Стадия 2

25 Соединение 42-1 (8,42 г, 32,87 ммоль) и соединение 40-2 (7,5 г, 32,87 ммоль) растворяли в ацетонитриле (90 мл) и к реакционному раствору добавляли йодид натрия (4,93 г, 32,87 ммоль) и карбонат калия (13,63 г, 98,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт концентрировали. К неочищенному продукту добавляли метанол и воду (метанол/вода, 1/1, об./об., 65 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем фильтровали

30

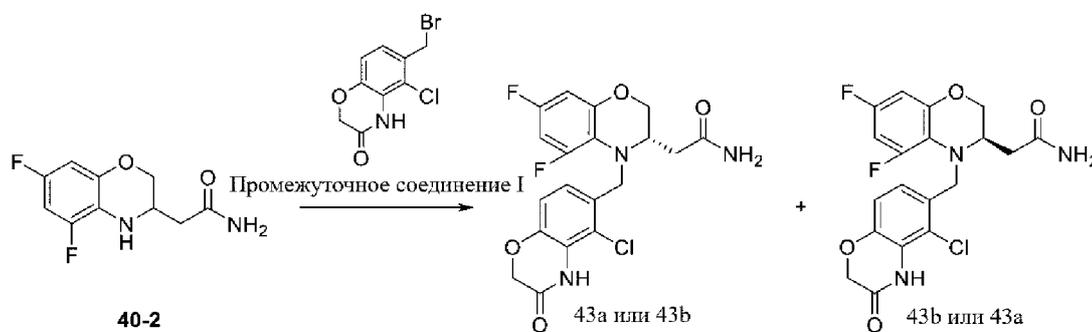
с получением фильтрационного осадка. Фильтрационный осадок сушили с получением соединения, которое затем разделяли с помощью SFC (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAKIG (250 мм×50 мм×10 мкм); подвижная фаза: сверхкритический CO₂-раствор 0,1% гидроксида аммония в этаноле; градиент: 50-50%) с получением соединений 42a (первый основной пик) и 42b (второй основной пик). Затем соединения тестировали на значение е.е. с помощью SFC (хроматографическая колонка: Chiralpak AS-3 50×4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO₂-раствор 0,05% DEA в этаноле; градиент: раствор 0,05% DEA в этаноле: 5-40%).

Соединение 42a: е.е.% = 100%, RT = 0,800 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,21 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,91 - 6,75 (m, 3H), 6,72 - 6,60 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,23 - 3,90 (m, 4H), 3,38 - 3,26 (m, 3H), 2,24 (s, 3H). MS-ESI расщ. [M+H]⁺ 404, обнаружено 404.

Соединение 42b: е.е.% = 100%, RT = 1,129 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,21 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,91 - 6,75 (m, 3H), 6,72 - 6,60 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,23 - 3,90 (m, 4H), 3,38 - 3,26 (m, 3H), 2,24 (s, 3H). MS-ESI расщ. [M+H]⁺ 404, обнаружено 404.

Пример 43

Схема синтеза:



Соединение 40-2 (204,25 мг, 895,07 мкмоль) и промежуточное соединение I (275 мг, 994,52 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и к реакционному раствору добавляли карбонат калия (412,35 мг, 2,98 ммоль) и йодид натрия (149,07 мг, 994,52 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 2 ч, а затем фильтровали. Фильтрат экстрагировали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем отделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматографическая колонка: Phenomenex Luna C18 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: 0,225% водный раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил; градиент: ацетонитрил 34-64%, 10 мин) с получением соединения. Затем соединение разделяли с помощью SFC (разделительная колонка: DAICEL CHIRALPAK

25

30

AY-H 250 мм×30 мм×10 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO₂-раствор 0,1% гидроксида аммония в этаноле; градиент: раствор 0,1% гидроксида аммония в этаноле 60-60%) с получением соединений 43a (первый основной пик) и 43b (второй основной пик). Затем соединения тестировали на значение e.e. с помощью SFC (хроматографическая колонка: Chiralpak AY-3 50 мм×4,6 мм×3 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO₂-раствор 0,05% диэтиламина в изопропаноле и ацетонитриле; градиент: 40% раствор 0,05% диэтиламина в изопропаноле и ацетонитриле).

Соединение 43a: e.e.% = 100%, RT = 0,497 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,45 (s, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,86 - 6,78 (m, 2H), 6,67 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 2H), 3,95 - 3,90 (m, 1H), 3,43 - 3,40 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 2H). MS-ESI расщ. [M+H]⁺ 424, обнаружено 424.

Соединение 43b: e.e.% = 99,74%, RT = 1,555 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,45 (s, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,86 - 6,78 (m, 2H), 6,68 - 6,66 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 4,15 - 4,12 (m, 2H), 3,92 - 3,89 (m, 1H), 3,41 - 3,40 (m, 1H), 2,15 - 2,11 (m, 2H). MS-ESI расщ. [M+H]⁺ 424, обнаружено 424.

Анализ активности

Экспериментальный пример 1: Оценка антагонистической активности в отношении MR *in vitro*

Цель эксперимента: проанализировать антагонистическую активность соединений в отношении MR

Экспериментальные материалы:

Среда DMEM (минимальная эссенциальная среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко), приобретенная у BI; фетальная бычья сыворотка, приобретенная у Biosera; клеточная линия HEK293/Gal4/MR, предоставленная Wuhan Heyan Biomedical Technology Co., Ltd.; Bright Glo, приобретенный у Promega; и мультимаркерный анализатор EnVision (PerkinElmer).

Процедуры:

Клетки MR высевали в белый 96-луночный планшет, при этом в каждую лунку добавляли 80 мкл клеточной суспензии, содержащей 40000 клеток. Клеточный планшет инкубировали в CO₂-инкубаторе в течение ночи.

Тестируемые соединения серийно разбавляли 5 раз до 8-й точки концентрации с помощью многоканальной пипетки, и концентрация соединения находилась в диапазоне от 2 ммоль до 0,026 мкмоль. Добавляли 38 мкл среды в промежуточный планшет, и соединение добавляли в соответствующие лунки промежуточного планшета при 2

мкл/лунку. После тщательного перемешивания раствор соединения переносили в клеточный планшет при 10 мкл/лунку и клеточный планшет инкубировали в CO₂-инкубаторе в течение 1 ч. Альдостерон разбавляли до 10 нмоль средой, т.е. к 1980 мкл среды добавляли 20 мкл альдостерона с концентрацией 1 мкмоль. После тщательного

5 перемешивания в каждую лунку клеточного планшета, за исключением лунок положительного контроля, добавляли 10 мкл раствора альдостерона. Клеточный планшет инкубировали в CO₂-инкубаторе в течение 24 ч. Конечная концентрация соединения находилась в диапазоне от 10 мкмоль до 0,128 нмоль, а конечная концентрация альдостерона составляла 1 нмоль.

10 После завершения инкубации супернатант клеток отбрасывали и добавляли реагент Bright Glo в клеточный планшет при 100 мкл/лунку. Показания снимали сразу на мультимаркерном анализаторе EnVision.

Анализ данных:

Исходные данные были преобразованы в степени ингибирования с использованием

15 следующего уравнения: $\% \text{ингибирования} = \frac{(\text{RFU}_{\text{Смпд}} - \text{AVER}(\text{RFU}_{\text{Отриц. контроль}}))}{(\text{AVER}(\text{RFU}_{\text{Полож. контроль}}) - \text{AVER}(\text{RFU}_{\text{Отриц. контроль}}))} \times 100 \%$. Кривые для соединения аппроксимировали как $\log(\text{ингибитор})$ в зависимости от ответа-переменной угловой коэффициент Graphpad Prism 5. Значения IC₅₀ рассчитывали с помощью программного обеспечения по следующей формуле: $Y = \text{Нижнее} + (\text{Верхнее} - \text{Нижнее}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{HillSlope}))}$.

20

Результаты эксперимента приведены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты анализа антагонистической активности в отношении MR

Соединение	IC ₅₀ (нМ) для MR
2	372
4	289
5	325
6	273
7	519
8a	130
9	403
10	15
12	27
14	78
15	107

Соединение	IC ₅₀ (нМ) для MR
18	62
19	66
20	27
21	50
22	9
23	29
24	32
25	72
26	32
27	80
28	35
29	22
30	68
31a	80
32	50,8
33	11
34	130
35a	251,1
35b	76,6
36	13,7
37	43,9
38	22,6
42a	29,14
43a	18,03

Экспериментальный вывод: Соединения согласно настоящей заявке обладают хорошей антагонистической активностью в отношении минералокортикоидных рецепторов.

5 Экспериментальный пример 2: Оценка фармакокинетики

Экспериментальные материалы:

Крысы SD (самцы, 7-9 недель, Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.)

Процедуры:

Фармакокинетические характеристики соединений после внутривенной инъекции (IV) и перорального введения (PO) грызунам тестировали по стандартной схеме. Крыс подвергали внутривенной инъекции и пероральному введению один раз в эксперименте.

5 Носителем для внутривенной инъекции была вода. Носителем для внутривенной инъекции был прозрачный раствор 80 % полиэтиленгликоля 400/20 % воды, а носителем для перорального введения была гомогенная суспензия 99,9 % (0,5% НРМС:Солютол HS15 = 95:5)/0,1% твин 80. В этом проекте использовали четырех самцов крыс SD. Двух крыс подвергали внутривенной инъекции, и образцы плазмы собирали через 0 ч (до введения) и

10 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч (после введения); других двух крыс подвергали пероральному внутрижелудочному введению, и образцы плазмы собирали через 0 ч (до введения) и 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч (после введения). В течение 24 часов собирали образцы цельной крови. Все образцы крови немедленно переносили в маркированные коммерческие центрифужные пробирки, содержащие K2-EDTA. После сбора образца крови супернатант плазмы

15 отбирали центрифугированием при 3200 g при 4 °C в течение 10 мин, немедленно помещали в сухой лед, а затем хранили при минус 60 °C или более низкой температуре для анализа ЖХ-МС/МС. Данные зависимости концентрации в плазме от времени анализировали с помощью некомпартментной модели с использованием программного пакета WinNonlin (версия 6.3 и выше), и рассчитывали фармакокинетические параметры, такие как

20 максимальное значение концентрации (C_{max}), клиренс (CL), распределение в тканях (V_{dss}), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC_{0-last}), биодоступность (F) и тому подобное.

Результаты эксперимента приведены в таблице 2.

25 Таблица 2. Результаты фармакокинетической оценки соединений примеров, описанных в настоящем документе, на крысах

Соединение	Доза введения	Биодоступность F (%)	Максимальное значение концентрации C_{max} (нМ)	Распределение в тканях V_{dss} (л/кг)	Клиренс CL (мл/мин/кг)	Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени AUC_{0-last} PO (нМ·ч)

Соединение 36	IV (1 мг/кг), PO (100 мг/кг)	64,9	5625	6,96	82,6	29875
Соединение 37	IV (1 мг/кг), PO (100 мг/кг)	141,8	18900	4,75	47,9	115969
Соединение 42a	IV (1 мг/кг), PO (10 мг/кг)	34,6	2740	1,57	24,4	5933

Экспериментальный вывод: Соединения согласно настоящей заявке обладают хорошими фармакокинетическими свойствами.

5 Экспериментальный пример 3: Исследование эффективности *in vivo* на крысах с односторонней нефрэктомией

Экспериментальные материалы:

Крысы SD (самцы, Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.)

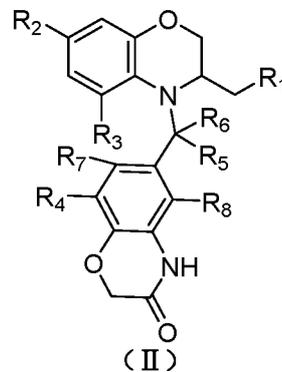
Процедуры:

10 Самцов крыс SD акклиматизировали в течение 2-3 дней перед проведением правой нефрэктомии, и в течение этого периода крыс кормили обычным кормом и поили питьевой водой. После недельного периода восстановления крыс группировали в соответствии с массой тела. После группировки осмотические насосы имплантировали подкожно, альдостерон вводили с концентрацией 3 мг/мл (растворенный в 0,15% ДМСО/приготовленный со стерильной водой) (Yuanye Biotech S30644-5 мг) со скоростью
15 потока 0,75 мг/ч (модель Alzet 2004), и крыс кормили кормом с 6% NaCl высоким содержанием соли (по заказу Beijing Keao Xieli Feed Co., Ltd.) и поили 0,3% KCl питьевой водой (Yuanye Biotech S24120). Осмотические насосы имплантировали подкожно, в то время как пероральное введение выполняли в дозе, указанной при группировке. Носитель (0,5% гидроксипропилметилцеллюлоза:стеарат полиэтиленгликоля 15 = 95:5 (об./об.,
20 содержащий 0,1% твин 80)) вводили перорально контрольной группе. Пероральное введение проводили один раз в сутки в течение 4 последовательных недель. Массы тела измеряли и регистрировали ежедневно.

Экспериментальный вывод: Соединения согласно настоящей заявке оказывают заметное защитное действие на почки и могут эффективно снижать соотношение
25 альбумина к креатинину в моче крыс.

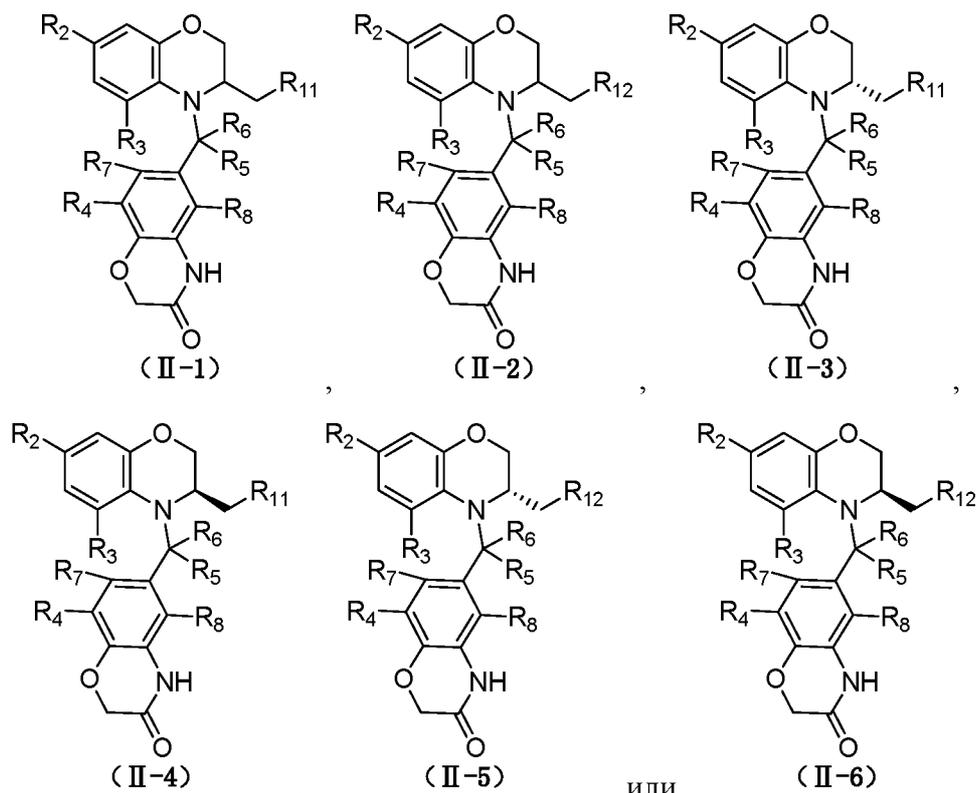
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль:



- 5 где
- R_1 выбран из группы, состоящей из R_{11} и R_{12} ;
- R_{11} выбран из группы, состоящей из $-OR_a$, $-C(=O)NR_bR_c$ и $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{aa} ;
- 10 R_{12} выбран из 5-членного гетероарила, где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_d ;
- каждый из R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$ и C_{1-4} алкила;
- каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из группы, состоящей из H, D, F, Cl, Br и C_{1-4}
- 15 алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{ab} ;
- каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$ и C_{1-4} алкила;
- каждый из R_a , R_b и R_c независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила, где каждый из указанных C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила независимо и
- 20 необязательно замещен 1, 2 или 3 R;
- каждый R_d независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$ и C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{ac} ;
- каждый из R_{aa} , R_{ab} и R_{ac} независимо выбран из группы, состоящей из D, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NH_2$ и $-OH$;
- 25 каждый R независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NH_2$ и $-OH$;
- и
- «гетеро» в 5-членном гетероариле означает 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из $-O-$, $-NH-$, $-S-$ и $-N-$.

2. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение имеет структуру формулы (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5) или (II-6):



5 где $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ и R_{12} являются такими, как определено в п. 1.

3. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где R_a выбран из H.

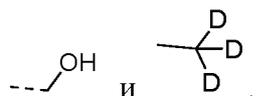
4. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где каждый из R_b и R_c независимо выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$,

10 $-CH_2CH_3$ и .

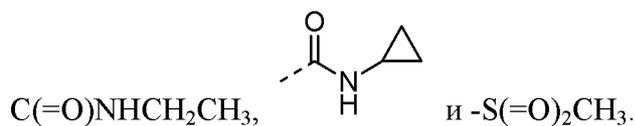
5. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где каждый R_d независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br и C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{ac} ;

15 или каждый R_d независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br и $-CH_3$, где указанный $-CH_3$ необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{ac} ;

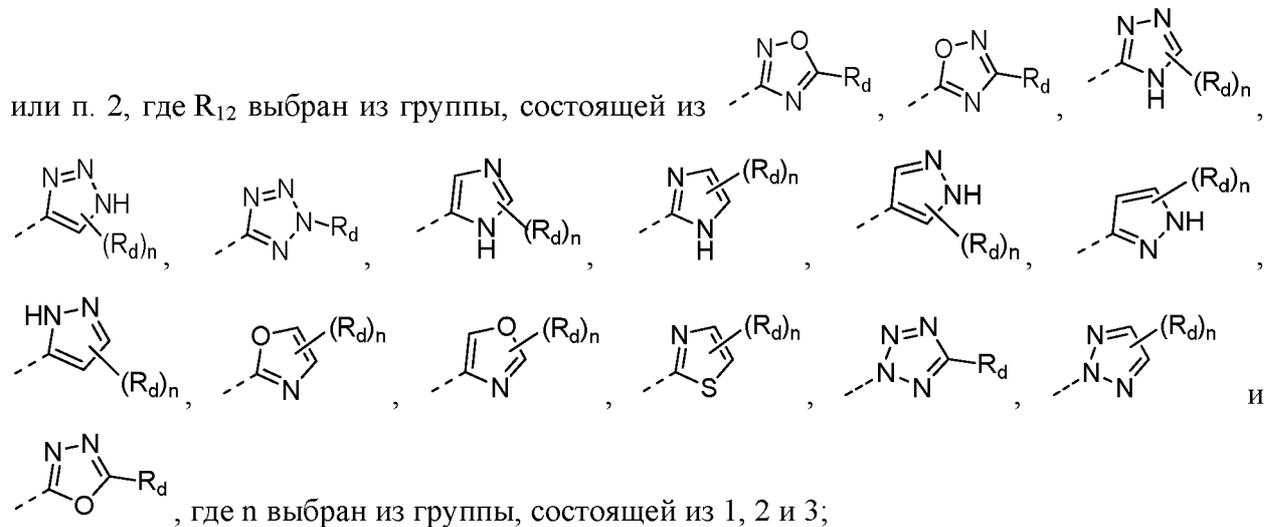
или каждый R_d независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, $-CH_3$,

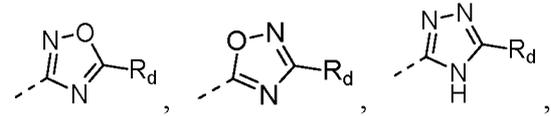


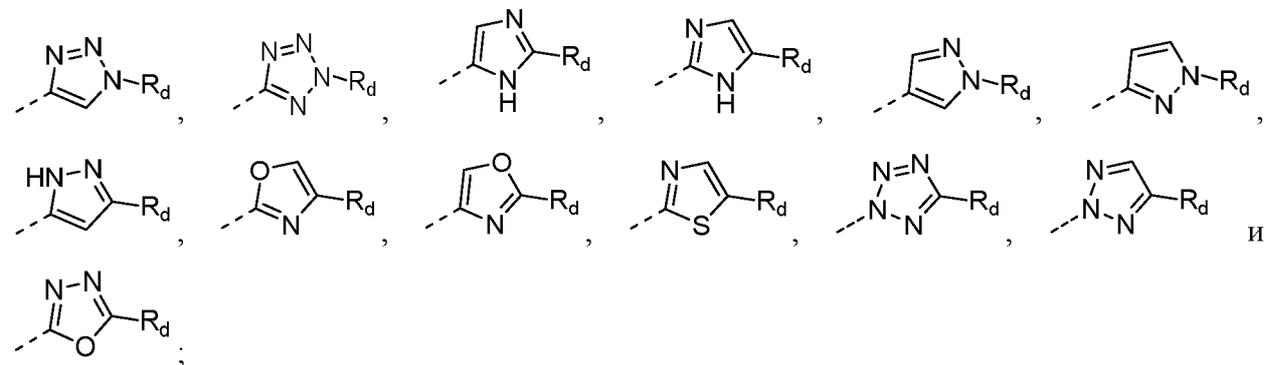
6. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где R_{11} выбран из группы, состоящей из $-OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, -

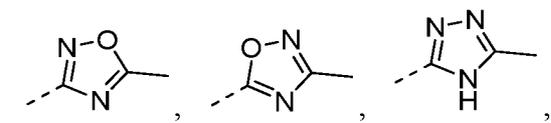


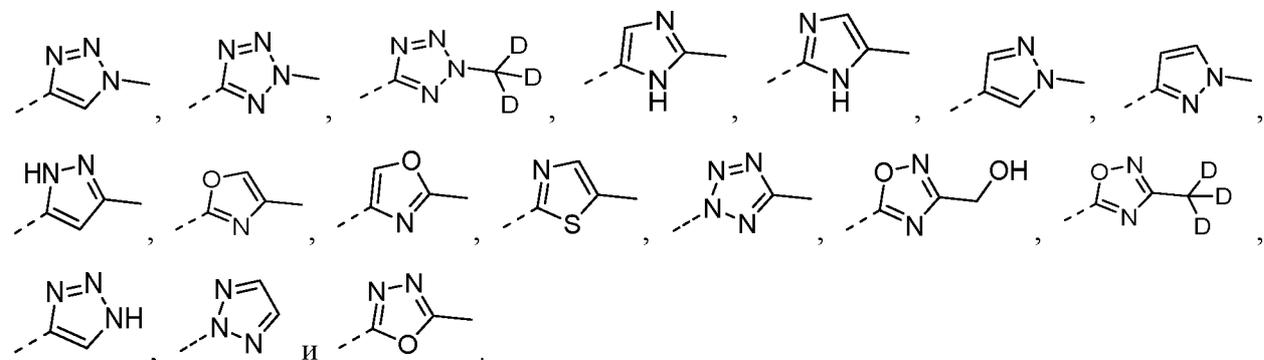
7. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1



или R_{12} выбран из группы, состоящей из ,



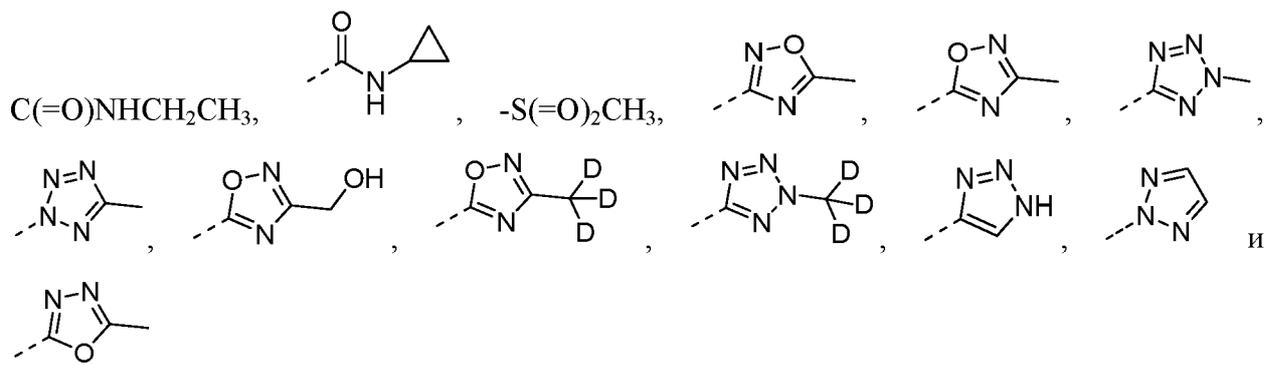
или R_{12} выбран из группы, состоящей из ,



8. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1

или п. 2, где R_1 выбран из группы, состоящей из $-OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, -

15



9. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где каждый из R_2 и R_3 независимо выбран из группы, состоящей из H, F и Cl.

10. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где R_4 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и C_{1-4} алкила; или R_4 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и $-CH_3$.

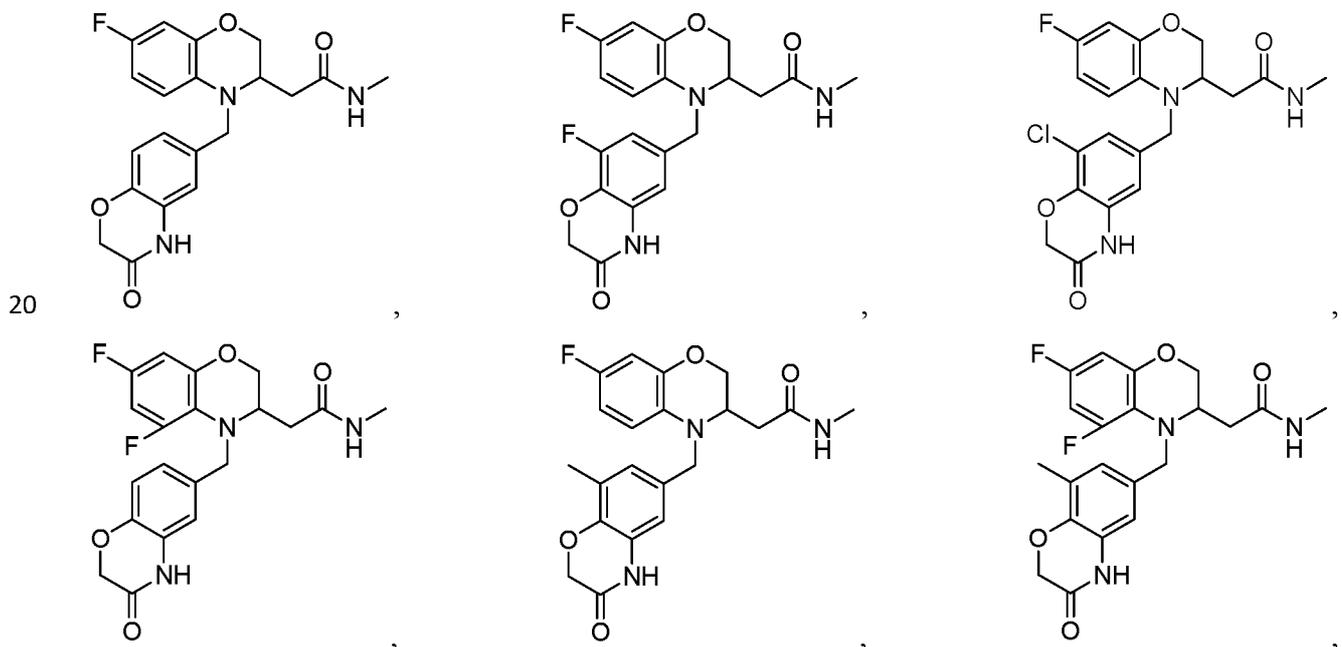
11. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из группы, состоящей из H, D и C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{ab} ;

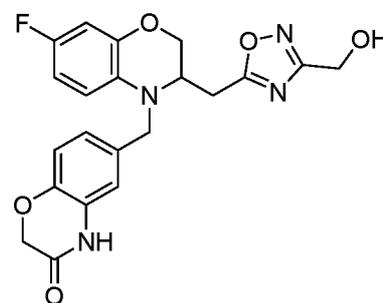
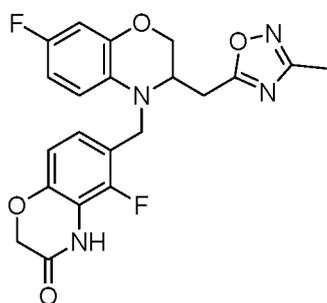
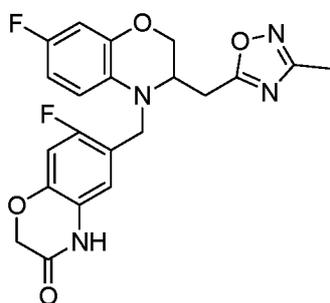
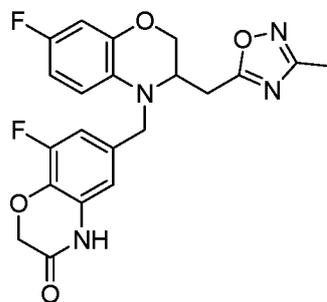
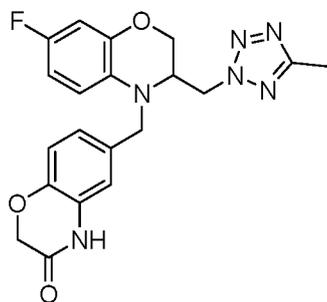
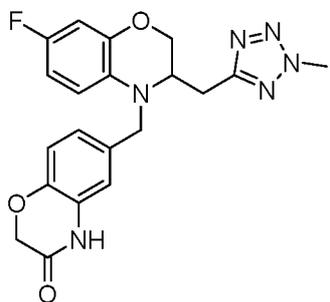
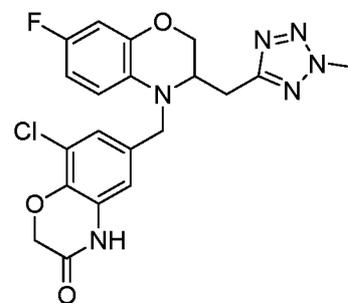
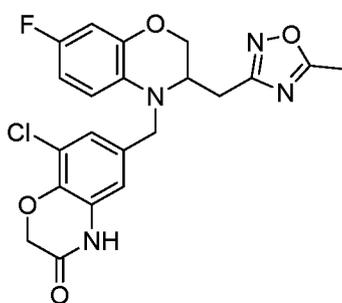
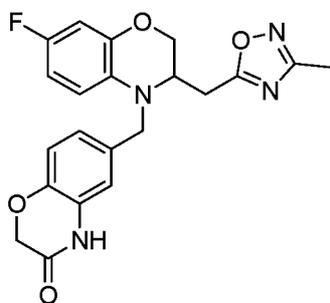
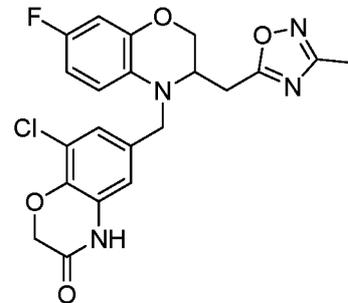
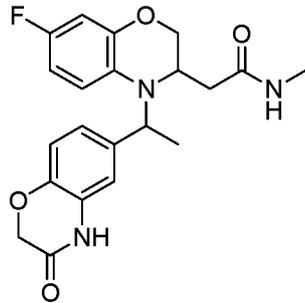
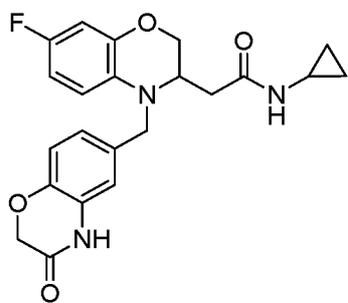
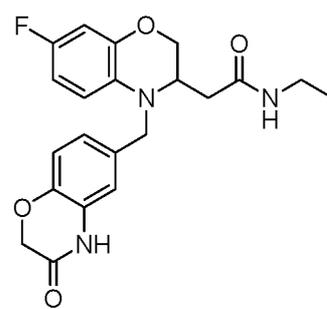
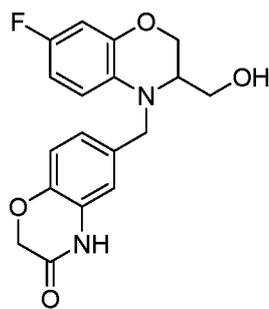
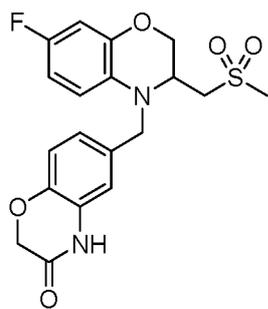
или каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из группы, состоящей из H, D и $-CH_3$.

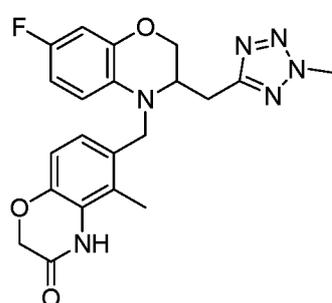
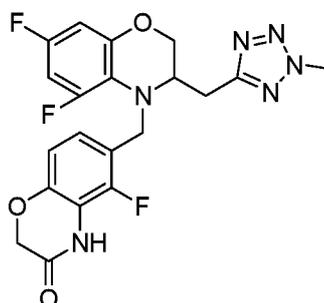
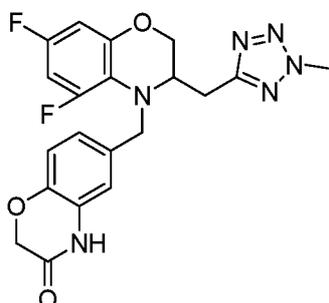
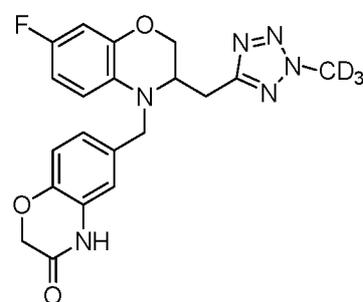
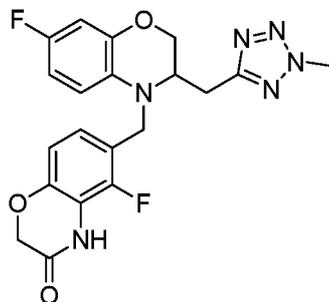
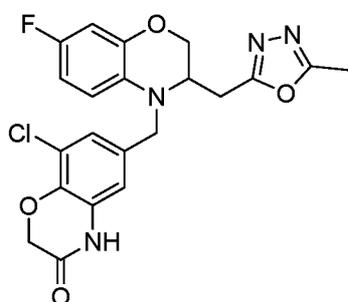
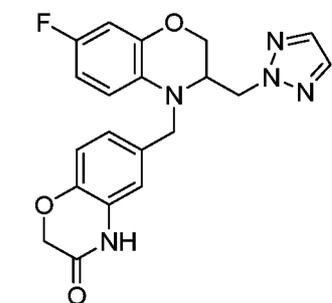
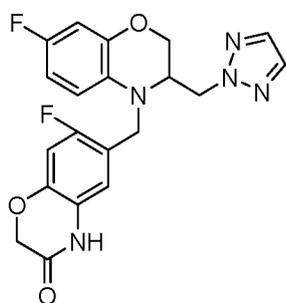
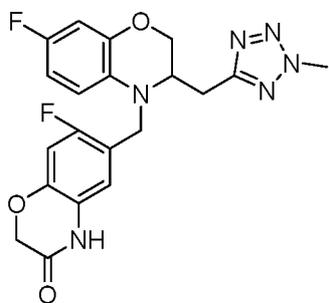
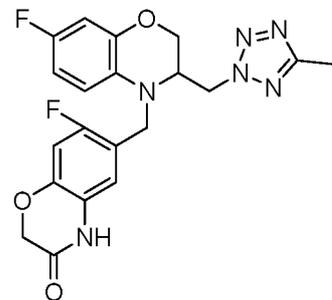
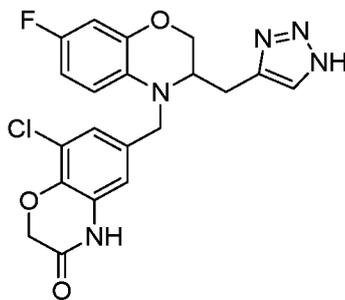
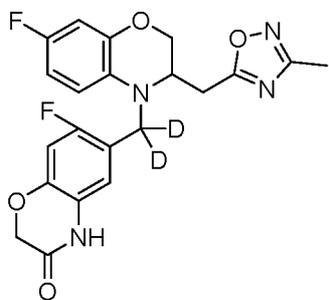
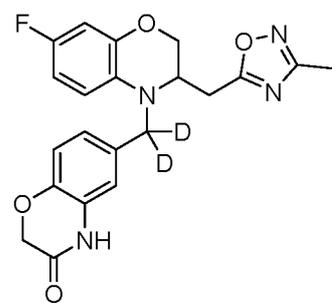
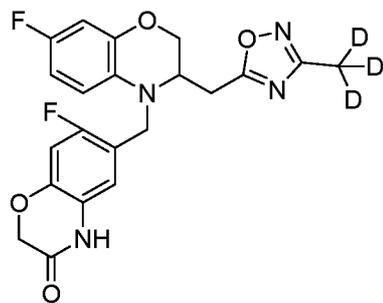
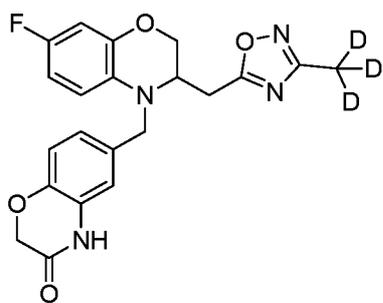
12. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где R_7 выбран из группы, состоящей из H и F.

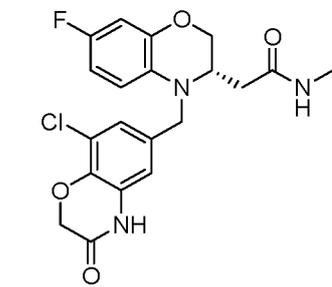
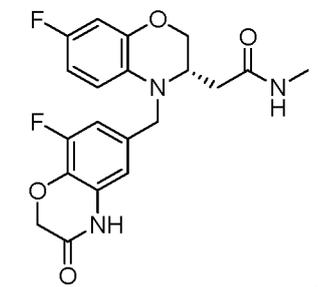
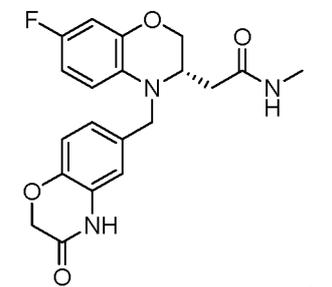
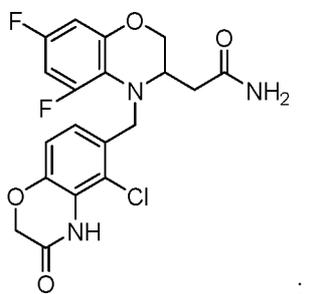
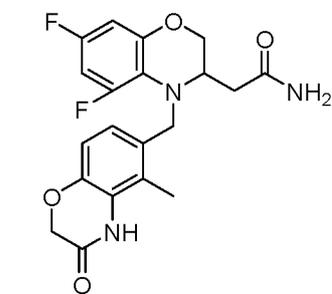
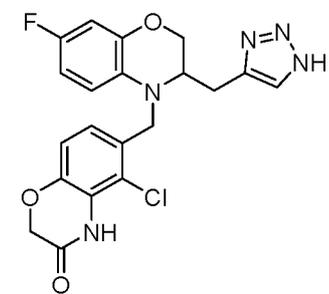
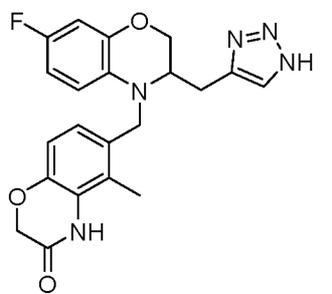
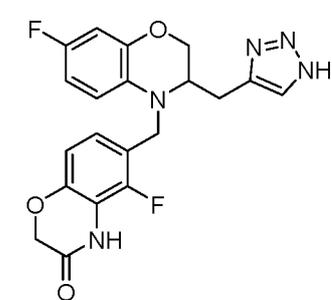
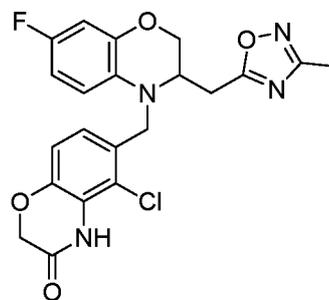
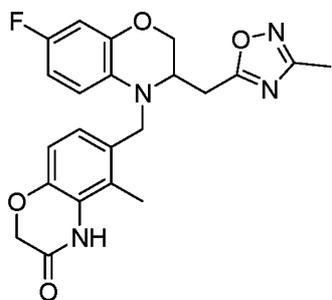
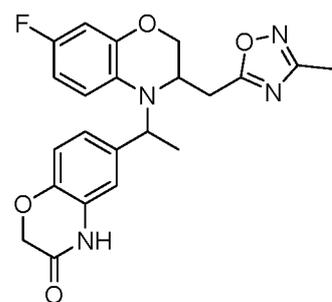
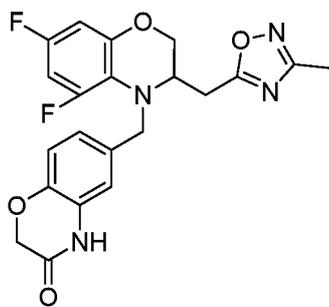
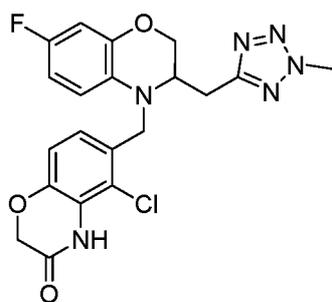
13. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где R_8 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и C_{1-4} алкила; или R_8 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и $-CH_3$.

14. Соединения следующих формул, их стереоизомеры или их фармацевтически приемлемые соли:

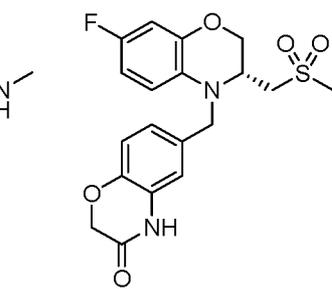
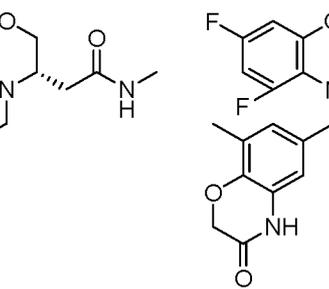
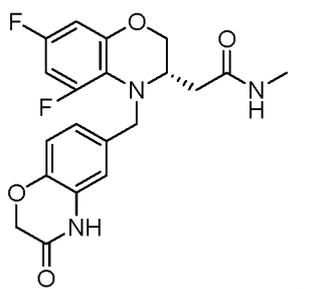


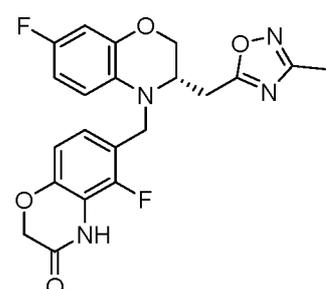
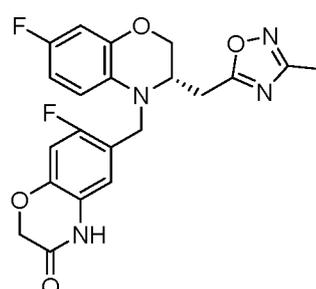
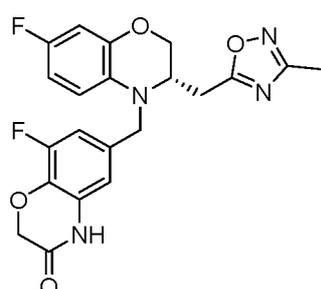
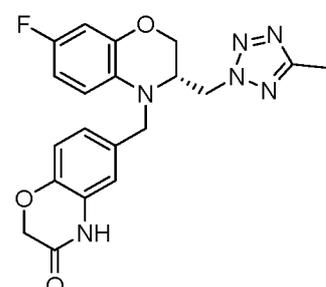
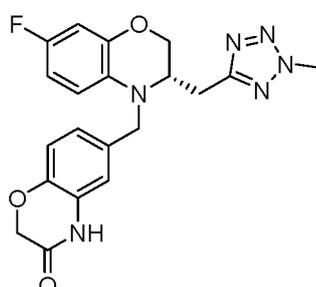
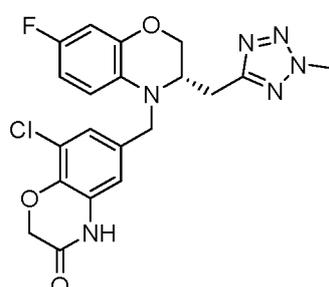
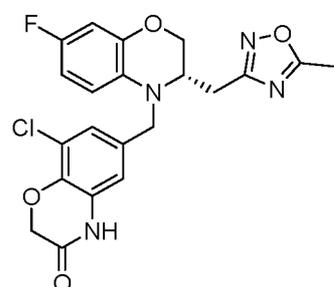
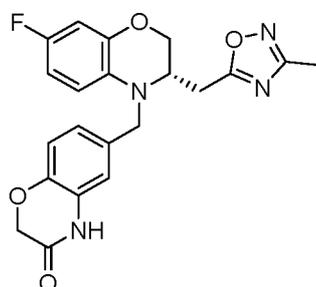
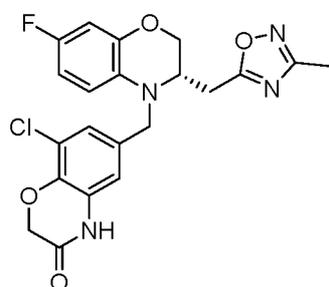
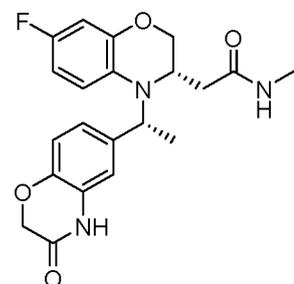
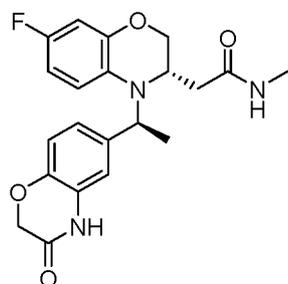
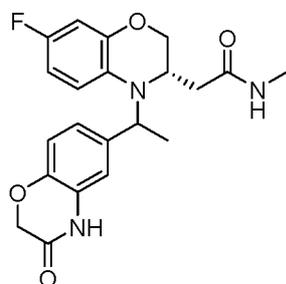
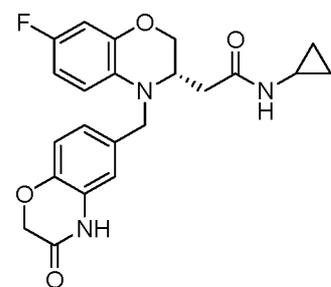
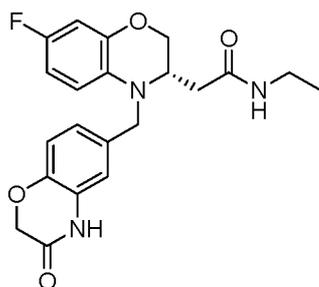
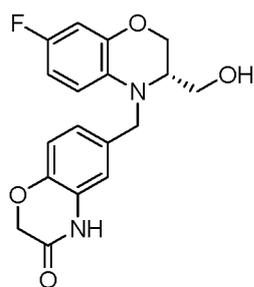




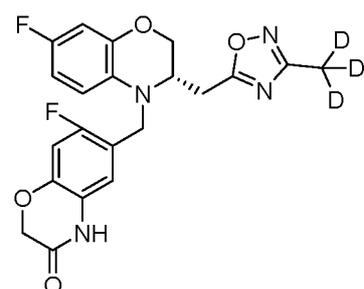
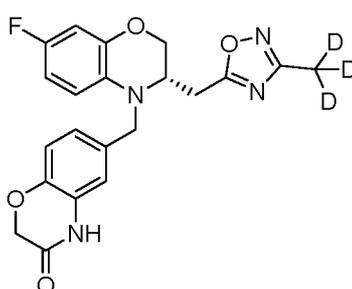
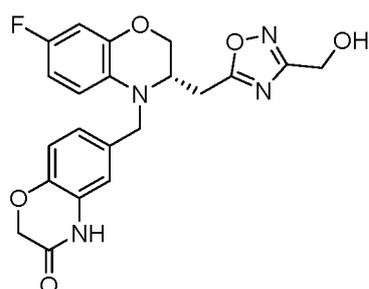


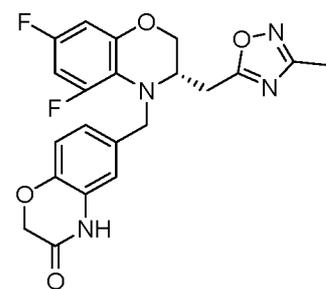
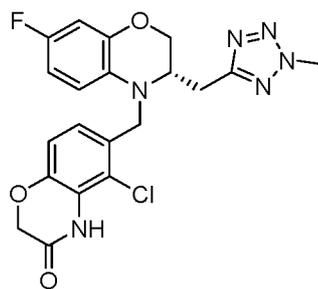
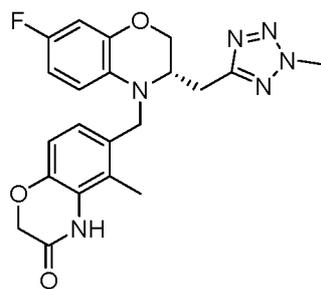
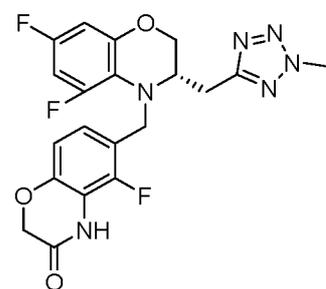
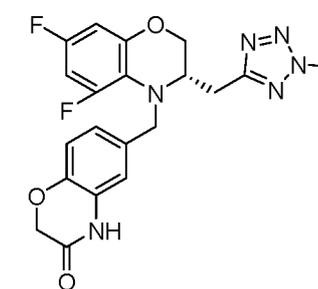
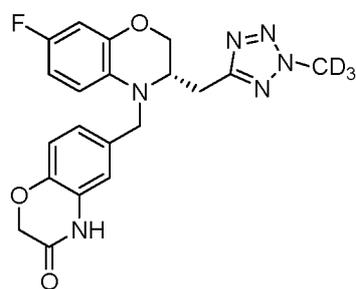
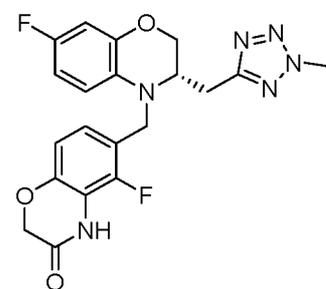
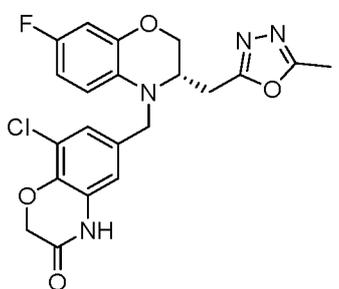
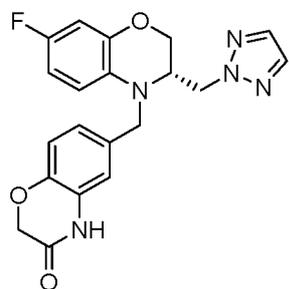
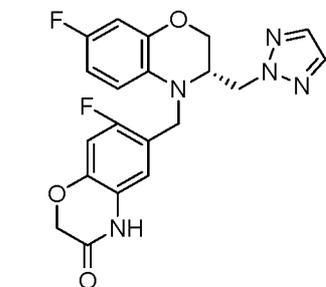
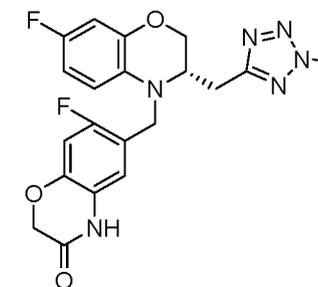
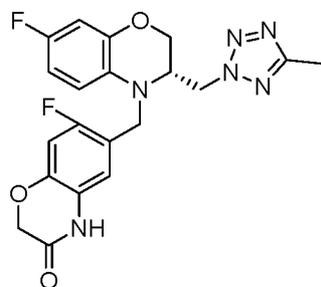
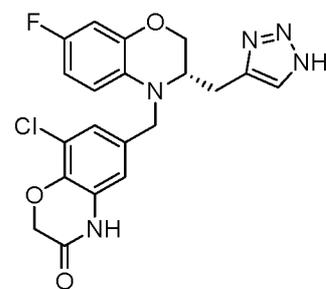
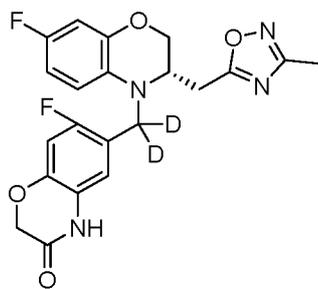
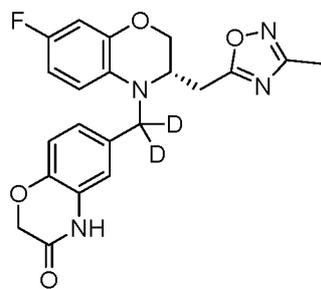
5



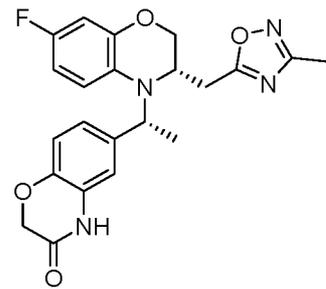
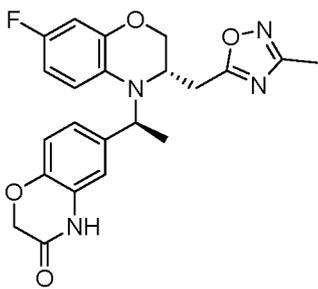
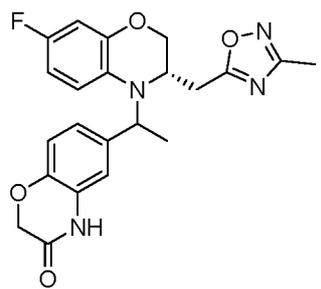


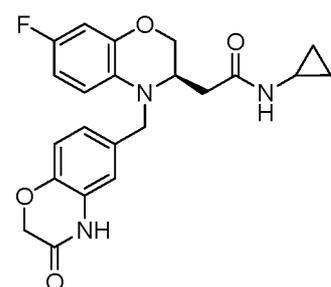
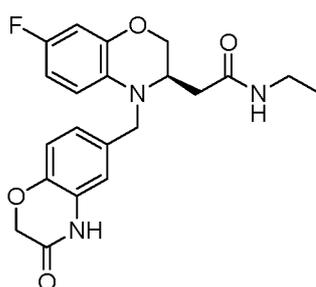
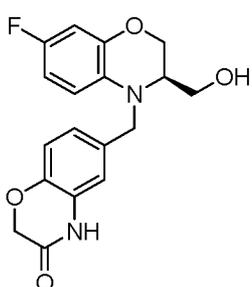
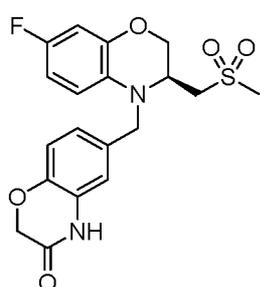
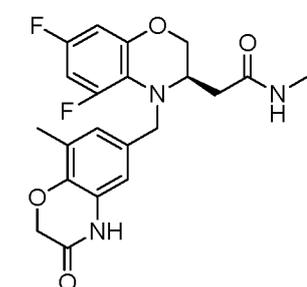
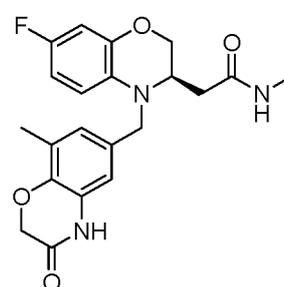
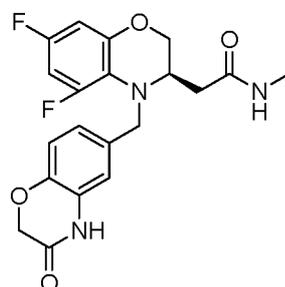
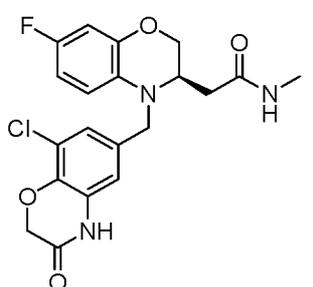
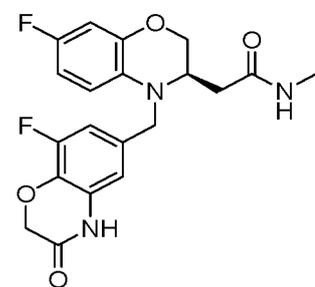
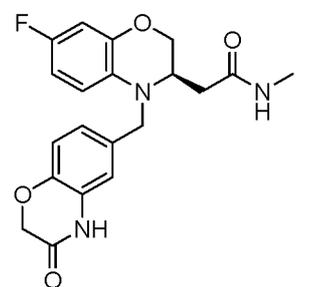
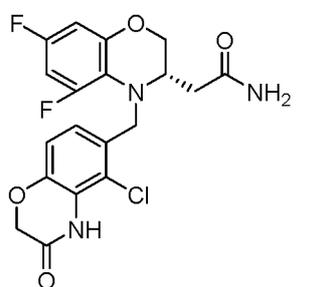
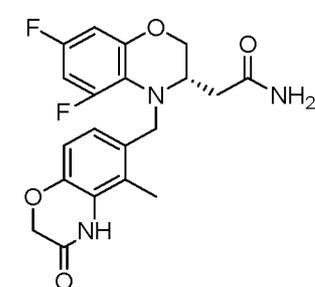
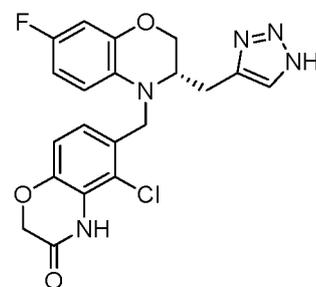
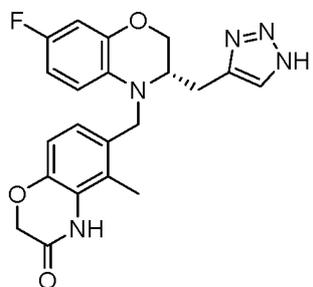
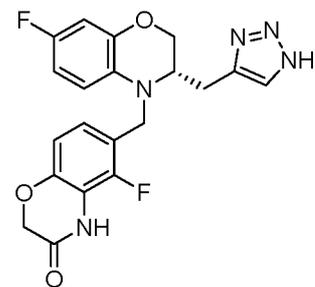
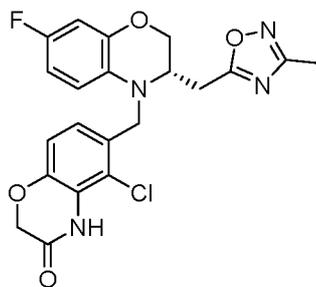
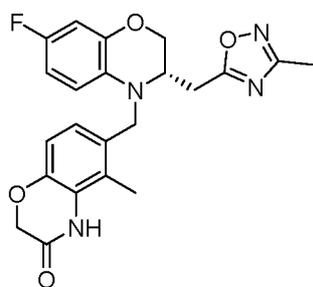
5



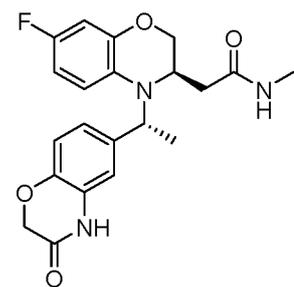
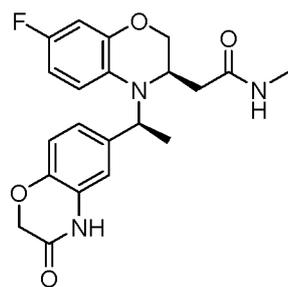
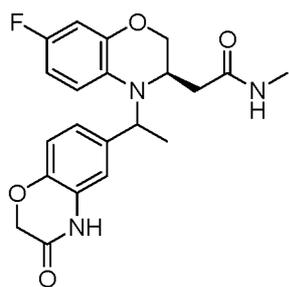


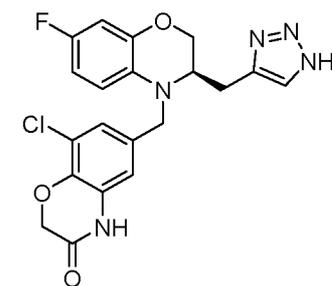
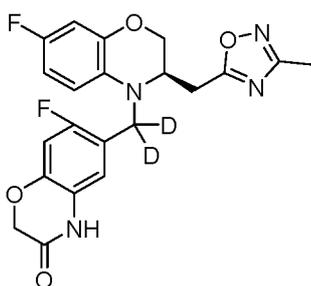
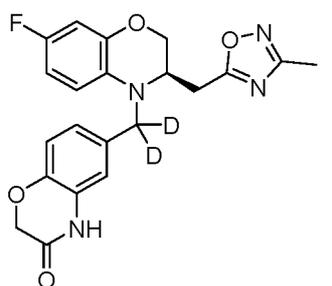
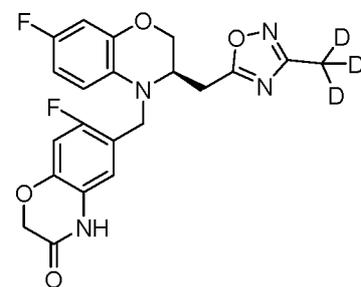
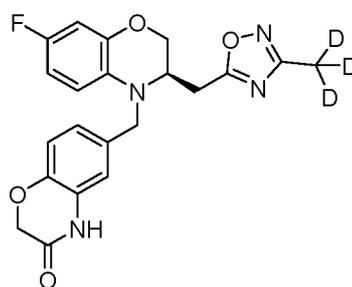
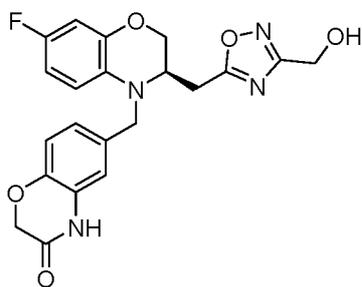
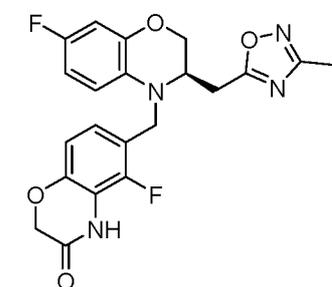
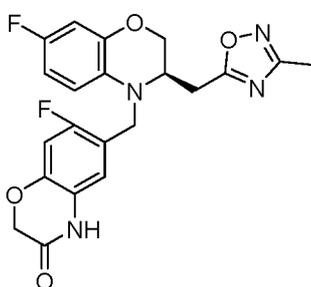
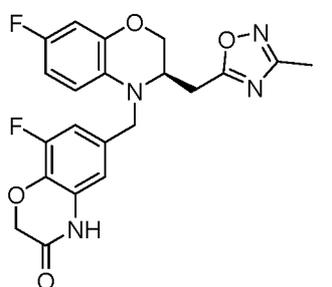
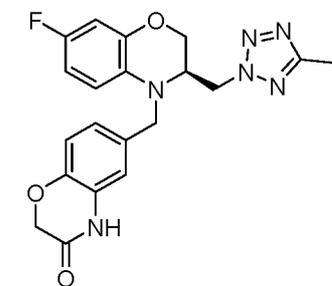
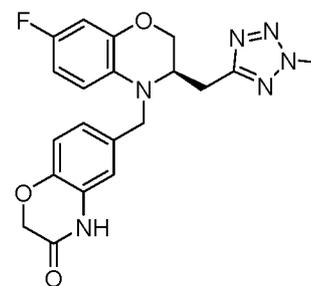
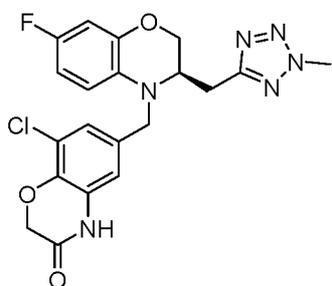
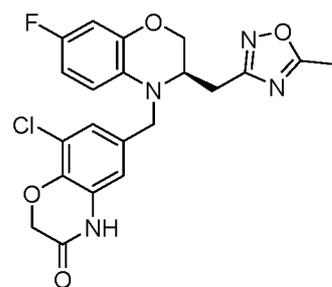
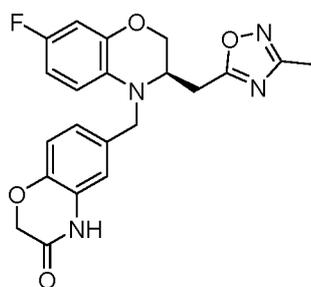
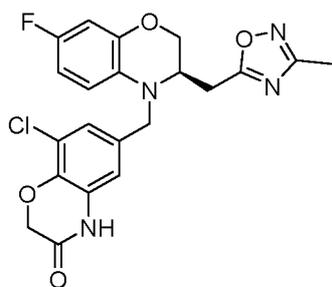
5



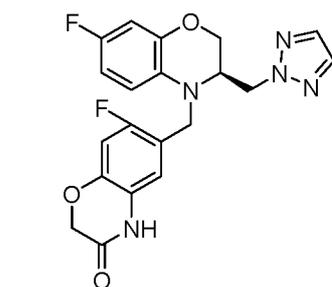
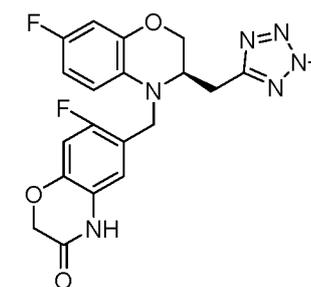
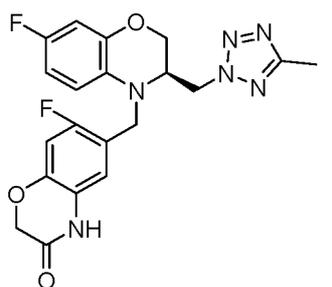


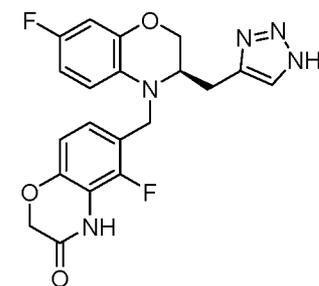
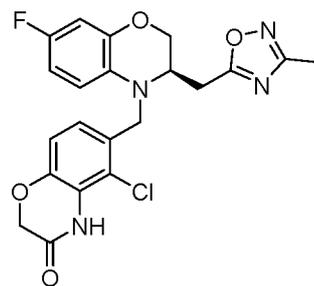
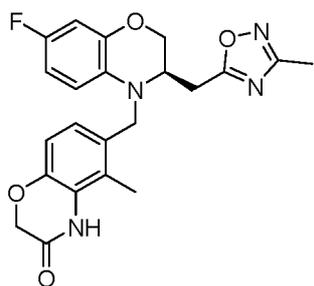
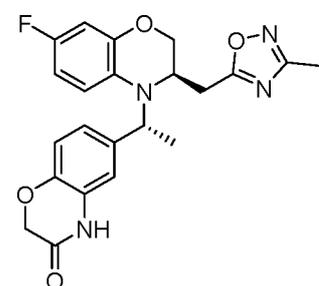
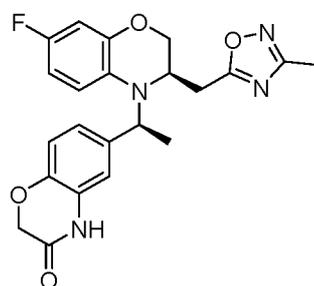
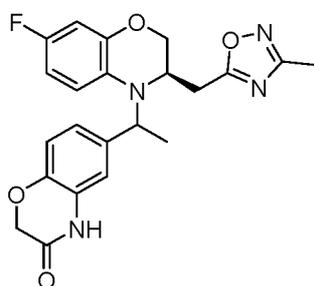
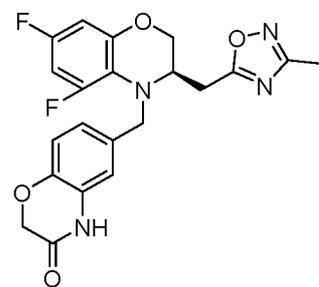
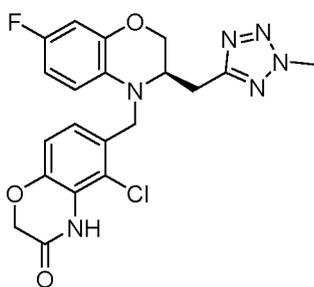
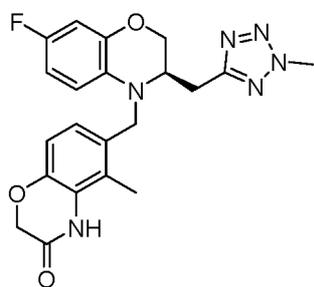
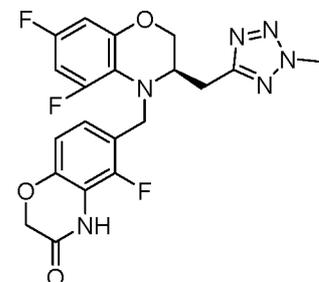
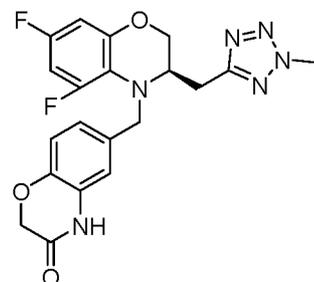
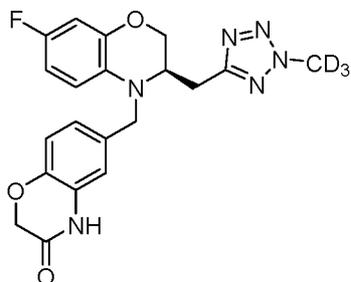
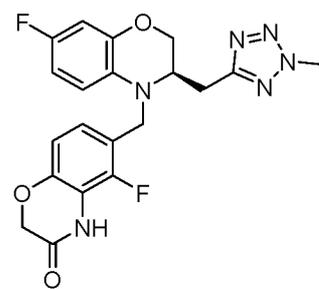
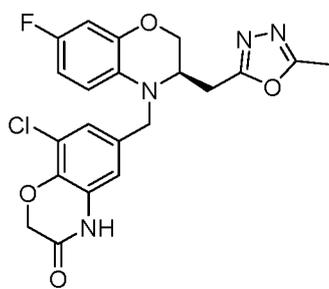
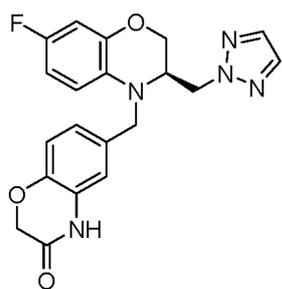
5



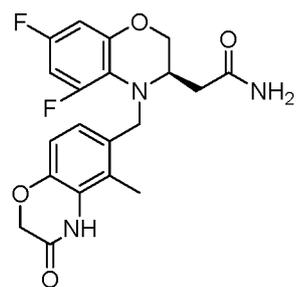
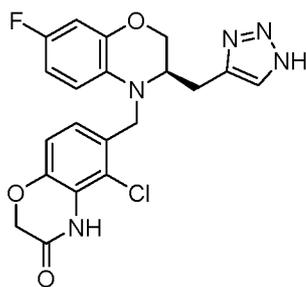
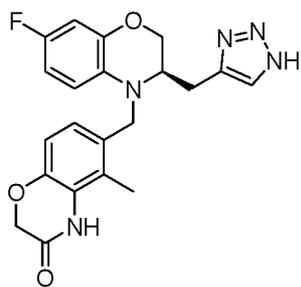


5

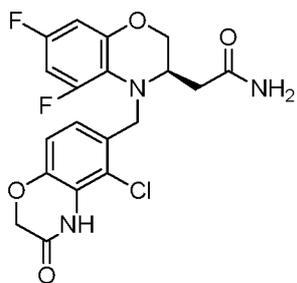




5



H



15. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-14 и фармацевтически приемлемый носитель.

5 16. Применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-14 или фармацевтической композиции по п. 15 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с антагонистом минералокортикоидного рецептора, где предпочтительно заболевание, связанное с антагонистом минералокортикоидного рецептора, выбрано из диабетической нефропатии.