

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490548 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.06

(22) Дата подачи заявки
2022.08.24

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) ИМИДАЗОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110976089.5; 202111154964.8;
202111162621.6

(32) 2021.08.24; 2021.09.29; 2021.09.30

(33) CN

(86) PCT/CN2022/114560

(87) WO 2023/025201 2023.03.02

(71) Заявитель:

ДУНБАО ПЁРПЛ СТАР (ХАНЧЖОУ)
БИОФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
(CN)

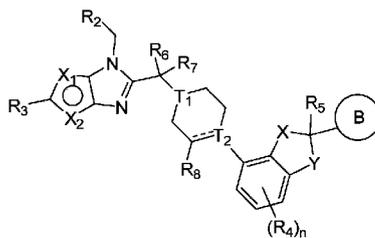
(72) Изобретатель:

Мао Цинхуа, Ван Вэй, Тань Е, Лян
Бинь, Ван Лу, У Чэндэ, Чжан Ян, Чэнь
Шухуэй (CN)

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Ряд имидазоциклических соединений и их применение, которые конкретно относятся к соединению, представленному формулой (P), и его фармацевтически приемлемой соли.



A1

202490548

202490548

A1

ИМИДАЗОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение испрашивает приоритет следующих заявок:

CN202110976089.5, дата подачи: 24 августа 2021 г.;

CN202111154964.8, дата подачи: 29 сентября 2021 г.;

CN202111162621.6, дата подачи: 30 сентября 2021 г.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к ряду имидазоциклических соединений и их применению, конкретно к соединению формулы (P) и его фармацевтически приемлемой соли.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Сахарный диабет 2 типа (T2DM) представляет собой одно из наиболее распространенных хронических метаболических заболеваний, часто встречающееся у людей среднего и пожилого возраста, а также индивидуумов с ожирением, и серьезно влияющее на физическое и психическое здоровье и качество жизни пациентов. Основными патогенетическими механизмами сахарного диабета 2 типа являются дисфункция β -клеток поджелудочной железы, резистентность к инсулину, аномальная секреция глюкагона и т. д. Обычные гипогликемические лекарственные средства (такие как инсулин, лекарственные средства на основе сульфонилмочевины и лекарственные средства на основе тиазолидиндиона) главным образом действуют посредством обеспечения улучшения применительно к секреторной функции β -клеток поджелудочной железы или резистентности к инсулину у пациента, но часто обуславливают побочные реакции, такие как гипогликемия, которые, в свою очередь, оказывают отрицательное влияние на сердечно-сосудистую функцию. В последние годы в руководствах по клиническим исследованиям, связанным с диабетом, указывалось на

то, что в дополнение к контролю гликемии клиническое лечение T2DM также должно приносить пользу пациентам с точки зрения снижения веса и здоровья сердечно-сосудистой системы. Следовательно, имеет место необходимость срочной разработки лекарственных средств с новым механизмом действия для лечения T2DM.

[0004] Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) представляет собой гормон, секретируемый L-клетками кишечника после приема пищи, и представляет собой полипептид, состоящий из 30 аминокислот. После связывания с рецептором глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R) GLP-1 усиливает стимулированную глюкозой секрецию инсулина (GSIS) за счет активации нижележащих cAMP, MAPK и других сигналов, способствует секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, снижает риск гипогликемии, способствует пролиферации β -клеток, подавляет апоптоз β -клеток, подавляет секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы, защищает сердечно-сосудистую функцию, задерживает опорожнение желудка и снижает потребление пищи, тем самым приводя к потере веса. Следовательно, разработка лекарственных средств на основе GLP-1 для лечения T2DM является новой стратегией, включая аналоги GLP-1, агонисты GLP-1R и ингибиторы DPP-4.

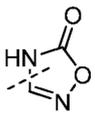
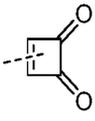
[0005] Агонисты GLP-1R, доступные в настоящее время в Китае, включая лираглутид и эксенатид, по сути являются аналогами GLP-1, которые могут стимулировать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, защищать функцию β -клеток поджелудочной железы и обладают очевидным эффектом снижения веса тела пациентов. Однако такие лекарственные средства необходимо вводить подкожно или внутривенно, что увеличивает риск инфекции, характеризуется низкой степенью соблюдения режима лечения пациентом и высокой стоимостью, затрудняя их широкое применение в клинической практике. Единственный пероральный агонист GLP-1R, семаглутид, характеризуется строгими условиями введения, высокими требованиями к хранению и высокой ценой. Следовательно, разработка более эффективных, малотоксичных низкомолекулярных пероральных агонистов GLP-1R обладает лучшей перспективой применения.

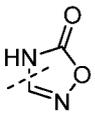
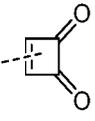
замещены 1, 2 или 3 R_a;

[0016] каждый из Y₁ и Y₂ независимо выбран из CH₂, NH и O;

[0017] каждый из o и p независимо выбран из 0, 1, 2 и 3;

[0018] R₃ выбран из -C(=O)-NH-R_b, -C(=O)-R_b, -C(=O)-NH-S(=O)₂-R_b, -S(=O)₂-NH-R_b,

-S(=O)₂-R_b, -P(=O)(R_b)₂, C₁₋₃-алкила, тетразолила, изоксазолила,  и ,

C₁₋₃-алкил, тетразолил, изоксазолил,  и  обязательно замещены 1, 2 или 3 R_b;

[0019] R₄ выбран из D, F, Cl, Br, I и C₁₋₃-алкила, и C₁₋₃-алкил обязательно замещен 1, 2 или 3 R;

[0020] R₅ выбран из H, D и CH₃, и CH₃ обязательно замещен 1, 2 или 3 R;

[0021] каждый из R₆, R₇, R₈ и R₉ независимо выбран из H, D и C₁₋₃-алкила, и C₁₋₃-алкил обязательно замещен 1, 2 или 3 R;

[0022] n выбран из 0, 1 и 2;

[0023] каждый R_a независимо выбран из F, Cl, Br и I;

[0024] каждый R_b независимо выбран из OH, CN, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино и оксазолила, и C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси и оксазолил обязательно замещены 1, 2 или 3 R;

[0025] каждый R независимо выбран из D, F, Cl, Br и I.

[0026] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_b независимо выбран из OH, CN, CH₃, CF₃ и OCH₃, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0027] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₂ выбран из

 и , и  и  необязательно замещены 1, 2 или 3 R_a, и другие переменные определены в настоящем изобретении.

[0028] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₂ выбран из  и , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0029] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₂ выбран из , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0030] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₃ выбран из -COOH, -C(=O)-NH-CN, -C(=O)-NH-OH, -C(=O)-NH-OCH₃, -C(=O)-CF₃, -S(=O)₂-NH-CH₃ и -S(=O)₂-OH, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0031] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₃ выбран из -COOH, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0032] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₄ выбран из F и CH₃, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0033] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₅ выбран из H, D, CH₃, CF₃, CHF₂, CHD₂ и CD₃, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0034] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₅ выбран из CH₃, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0035] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из R₆, R₇, R₈ и R₉ независимо выбран из H, D и CH₃, и CH₃ необязательно замещен 1, 2 или 3 R,

и другие переменные определены в настоящем изобретении.

[0036] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₆ выбран из H, D и CH₃, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0037] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₇ выбран из H, D и CH₃, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0038] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₈ выбран из H, D и CH₃, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

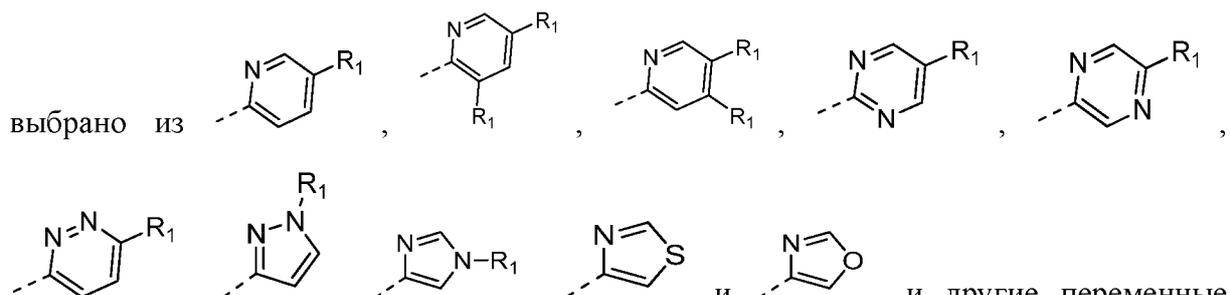
[0039] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₉ выбран из H, D и CH₃, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0040] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В выбрано из 6-членного гетероарила, и 6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 R₁, и другие переменные определены в настоящем изобретении.

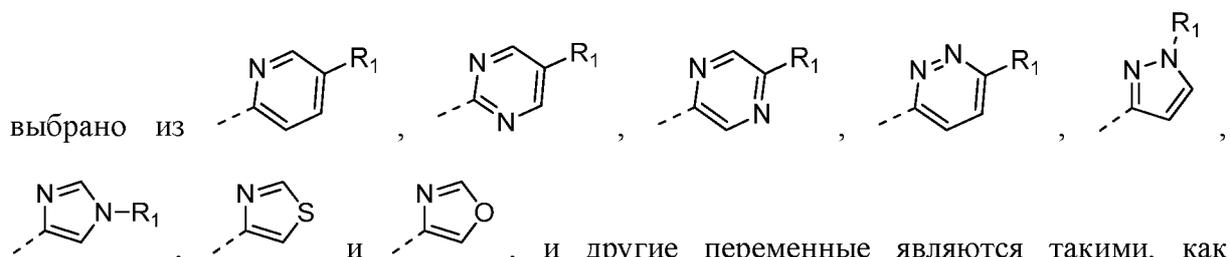
[0041] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В выбрано из пиридила, пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, пиазолила, имидазолила, тиазолила и оксазолила, и пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пиазолил, имидазолил, тиазолил и оксазолил необязательно замещены 1, 2 или 3 R₁, и другие переменные определены в настоящем изобретении.

[0042] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В выбрано из пиридила, и пиридил необязательно замещен 1, 2 или 3 R₁, и другие переменные определены в настоящем изобретении.

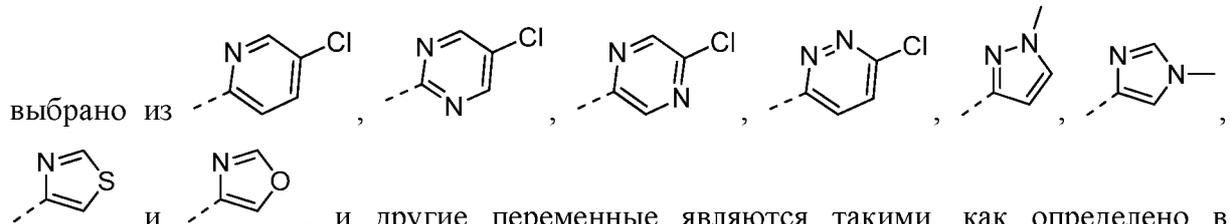
[0043] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В

выбрано из  , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

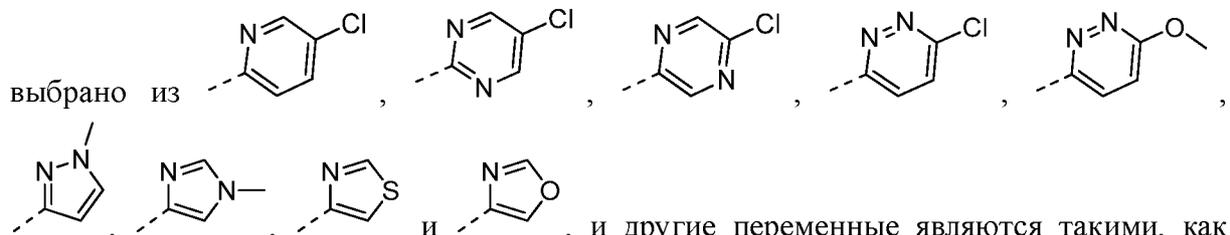
[0044] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В

выбрано из  , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0045] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В

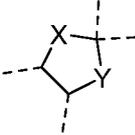
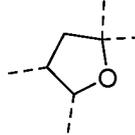
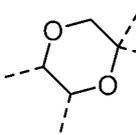
выбрано из  , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0046] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В

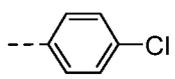
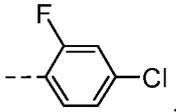
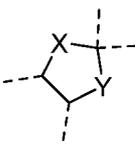
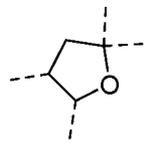
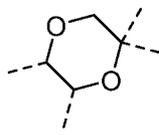
выбрано из  , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0047] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В

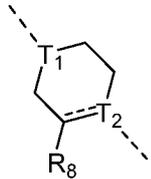
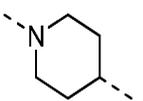
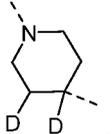
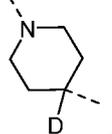
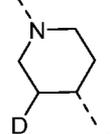
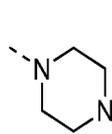
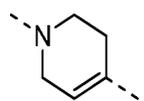
[0052] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В выбрано из фенила, и фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 R₁, структурный

фрагмент  выбран из  и , и другие переменные определены в настоящем изобретении.

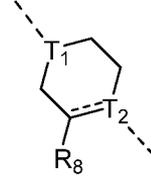
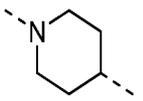
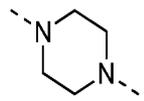
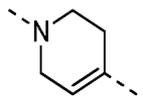
[0053] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В

выбрано из  и , структурный фрагмент  выбран из  и , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

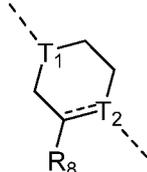
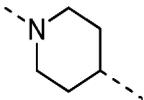
[0054] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

фрагмент  выбран из , , , , , и , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

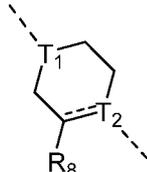
[0055] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

фрагмент  выбран из ,  и , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

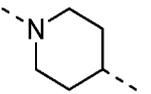
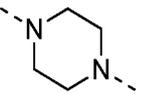
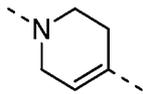
[0056] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

фрагмент  выбран из , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

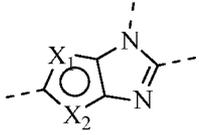
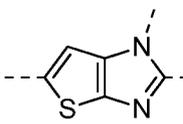
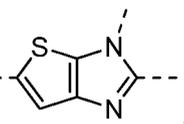
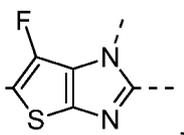
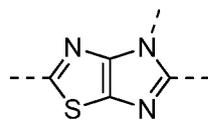
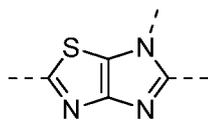
[0057] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

фрагмент  выбран из , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

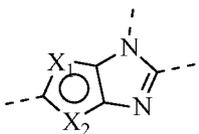
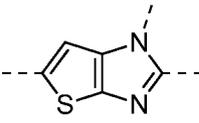
[0058] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

фрагмент  выбран из ,  и , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0059] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

фрагмент  выбран из , , ,  и , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

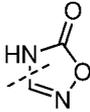
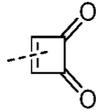
[0060] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

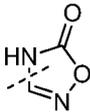
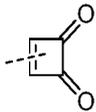
фрагмент  выбран из , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0061] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение

[0080] каждый из о и р независимо выбран из 0, 1, 2 и 3;

[0081] R_3 выбран из $-C(=O)-NH-R_b$, $-C(=O)-R_b$, $-C(=O)-NH-S(=O)_2-R_b$, $-S(=O)_2-NH-R_b$,

$-S(=O)_2-R_b$, $-P(=O)(R_b)_2$, C_{1-3} алкила, тетразолила, изоксазолила,  и , и

C_{1-3} алкил, тетразолил, изоксазолил,  и  обязательно замещены 1, 2 или 3 R_b ;

[0082] R_4 выбран из F, Cl, Br, I и C_{1-3} алкила;

[0083] R_5 выбран из H и CH_3 ;

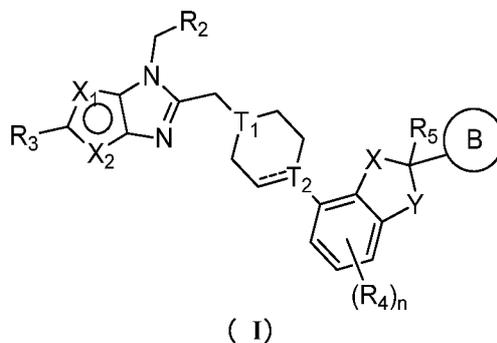
[0084] n выбран из 0, 1 и 2;

[0085] каждый R_a независимо выбран из F, Cl, Br и I;

[0086] каждый R_b независимо выбран из OH, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкиламино и оксазолила, и C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси и оксазолил обязательно замещены 1, 2 или 3 R;

[0087] каждый R независимо выбран из F, Cl, Br и I.

[0088] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



[0089] где

[0090] --- выбрана из одинарной связи и двойной связи, и, если T_2 выбран из N, то --- выбрана из одинарной связи;

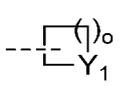
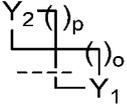
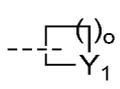
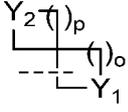
[0091] T_1 и T_2 выбраны из N и CH;

[0092] каждый из X и Y независимо выбран из CH_2 , NH, O и C(=O) ;

[0093] каждый из X_1 и X_2 независимо выбран из CH, N, O и S, и CH необязательно замещен одним F, Cl, Br и CH_3 ;

[0094] кольцо B выбрано из 5-6-членного гетероарила, и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_1 ;

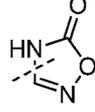
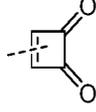
[0095] R_1 выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CH_3 и OCH_3 ;

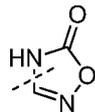
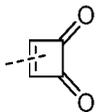
[0096] R_2 выбран из  и , и  и  необязательно замещены 1, 2 или 3 R_a ;

[0097] каждый из Y_1 и Y_2 независимо выбран из CH_2 , NH и O;

[0098] каждый из o и p независимо выбран из 0, 1, 2 и 3;

[0099] R_3 выбран из -C(=O)-NH-R_b , -C(=O)-R_b , $\text{-C(=O)-NH-S(=O)}_2\text{-R}_b$, $\text{-S(=O)}_2\text{-NH-R}_b$,

$\text{-S(=O)}_2\text{-R}_b$, $\text{-P(=O)(R}_b)_2$, C_{1-3} -алкила, тетразолила, изоксазолила,  и , и

C_{1-3} -алкил, тетразолил, изоксазолил,  и  необязательно замещены 1, 2 или 3 R_b ;

[0100] R_4 выбран из F, Cl, Br, I и C_{1-3} -алкила;

[0101] R_5 выбран из H и CH_3 ;

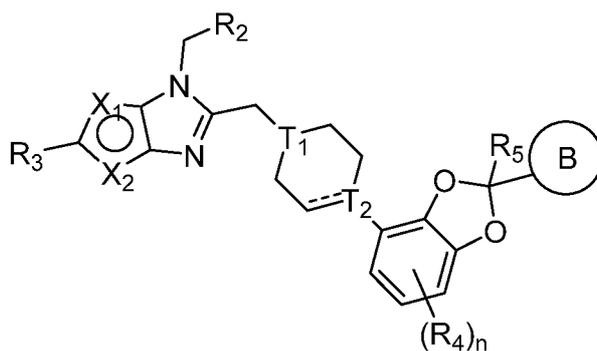
[0102] n выбран из 0, 1 и 2;

[0103] каждый R_a независимо выбран из F, Cl, Br и I;

[0104] каждый R_b независимо выбран из OH, CN, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино и оксазолила, и C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси и оксазолил необязательно замещены 1, 2 или 3 R ;

[0105] каждый R независимо выбран из F, Cl и Br.

[0106] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль,



(II)

[0107] где

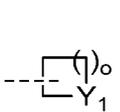
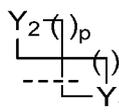
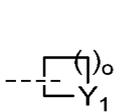
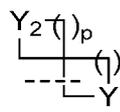
[0108] --- выбрана из одинарной связи и двойной связи, и, если T_2 выбран из N, то --- выбрана из одинарной связи;

[0109] T_1 и T_2 выбраны из N и CH;

[0110] каждый из X_1 и X_2 независимо выбран из CH, N, O и S, и CH необязательно замещен одним F, Cl, Br и CH_3 ;

[0111] кольцо B выбрано из 5-6-членного гетероарила, и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_1 ;

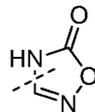
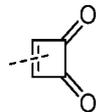
[0112] R_1 выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃ и OCH₃;

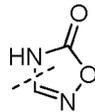
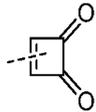
[0113] R_2 выбран из  и , и  и  необязательно замещены 1, 2 или 3 R_a ;

[0114] каждый из Y_1 и Y_2 независимо выбран из CH₂, NH и O;

[0115] каждый из o и p независимо выбран из 0, 1, 2 и 3;

[0116] R_3 выбран из -C(=O)-NH- R_b , -C(=O)- R_b , -C(=O)-NH-S(=O)₂- R_b , -S(=O)₂-NH- R_b ,

-S(=O)₂- R_b , -P(=O)(R_b)₂, C₁₋₃-алкила, тетразолила, изоксазолила,  и , и

C₁₋₃-алкил, тетразолил, изоксазолил,  и  необязательно замещены 1, 2 или 3 R_b ;

[0117] R_4 выбран из F, Cl, Br, I и C₁₋₃-алкила;

[0118] R_5 выбран из H и CH₃;

[0119] n выбран из 0, 1 и 2;

[0120] каждый R_a независимо выбран из F, Cl, Br и I;

[0121] каждый R_b независимо выбран из OH, CN, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино и оксазолила, и C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси и оксазолил необязательно замещены 1, 2 или 3 R ;

[0122] каждый R независимо выбран из F, Cl и Br.

[0123] Существуют еще некоторые другие варианты осуществления настоящего изобретения, которые получают посредством любой комбинации вышеуказанных переменных.

[0124] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение или его фармацевтически приемлемую соль анализируют посредством SFC как два независимых хроматографических пика. Способ анализа посредством SFC предусматривает: модель колонки: Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза А представлена диоксидом углерода, и подвижная фаза В выбрана из метанола (0,1% изопропиламин), этанола (0,2% аммиачной воды) или метанола.

[0125] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения доля подвижной фазы В составляет 5%-35%, 5%-50% или предусматривается градиентная настройка в способе анализа посредством SFC. Например, градиентная настройка заключается в том, что содержание подвижной фазы В увеличивается с 5% до 50% за 0,2 минуты и удерживается в течение 2 минут, а затем снижается с 50% до 5% за 2,2 минуты.

[0126] В примере 1 настоящего изобретения соединение 001 характеризуется значением времени удерживания, составляющим 1,422 минуты, по результатам анализа посредством SFC (хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: сверхкритический диоксид углерода, В: метанол (0,1% изопропиламин); градиент: содержание В увеличивается с 5% до 50% за 0,2 минуты и удерживается в течение 2 минут, а затем снижается с 50% до 5% за 2,2 минуты).

[0127] В примере 2 настоящего изобретения соединение 002 характеризуется значением времени удерживания, составляющим 1,264 минуты, по результатам анализа посредством SFC (хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: сверхкритический диоксид углерода, В: метанол (0,1% изопропиламин); градиент: содержание В увеличивается с 5% до 50% за 0,2 минуты и удерживается в течение 2 минут, а затем снижается с 50% до 5% за 2,2 минуты).

[0128] В некоторых примерах настоящего изобретения соединения 002 и 002' анализировали посредством хиральной HPLC (хроматографическая колонка: Chiralpak IG-U, 50 × 3,0 мм I.D., 1,6 мкм; подвижная фаза А: *n*-гексан, В: этанол (0,1% трифторуксусная кислота); градиент: подвижная фаза А:В = 85:15), что показало, что

соединение 002 характеризуется значением времени удерживания, составляющим 2,931 минуты; соединение 002' характеризуется значением времени удерживания, составляющим 4,354 минуты.

[0129] В примере 3 настоящего изобретения соединение 003 характеризуется значением времени удерживания, составляющим 1,856 минуты, по результатам анализа посредством SFC (хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: сверхкритический диоксид углерода, В: метанол (0,1% изопропиламин); градиент: содержание В увеличивается с 5% до 50% за 0,2 минуты и удерживается в течение 2 минут, а затем снижается с 50% до 5% за 2,2 минуты).

[0130] В примере 8 настоящего изобретения соединение 008 характеризуется значением времени удерживания, составляющим 1,215 минуты, по результатам анализа посредством SFC (хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: метанол (0,1% изопропиламин); градиент: (В%): 5%-50%).

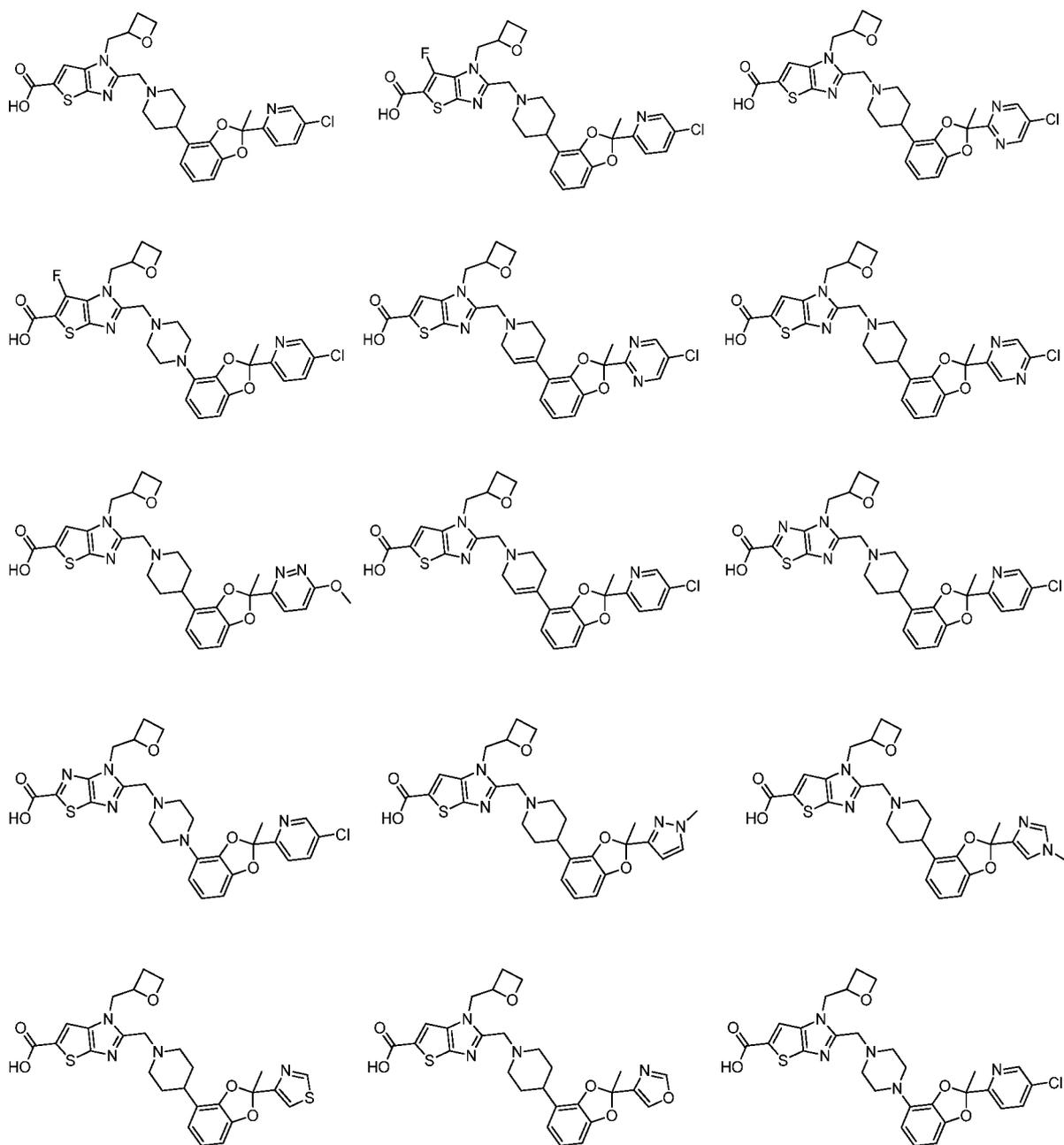
[0131] В примере 9 настоящего изобретения соединение 009 характеризуется значением времени удерживания, составляющим 1,373 минуты, по результатам анализа посредством SFC (хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: метанол (0,1% изопропанол); градиент: (В%): 5%-50%).

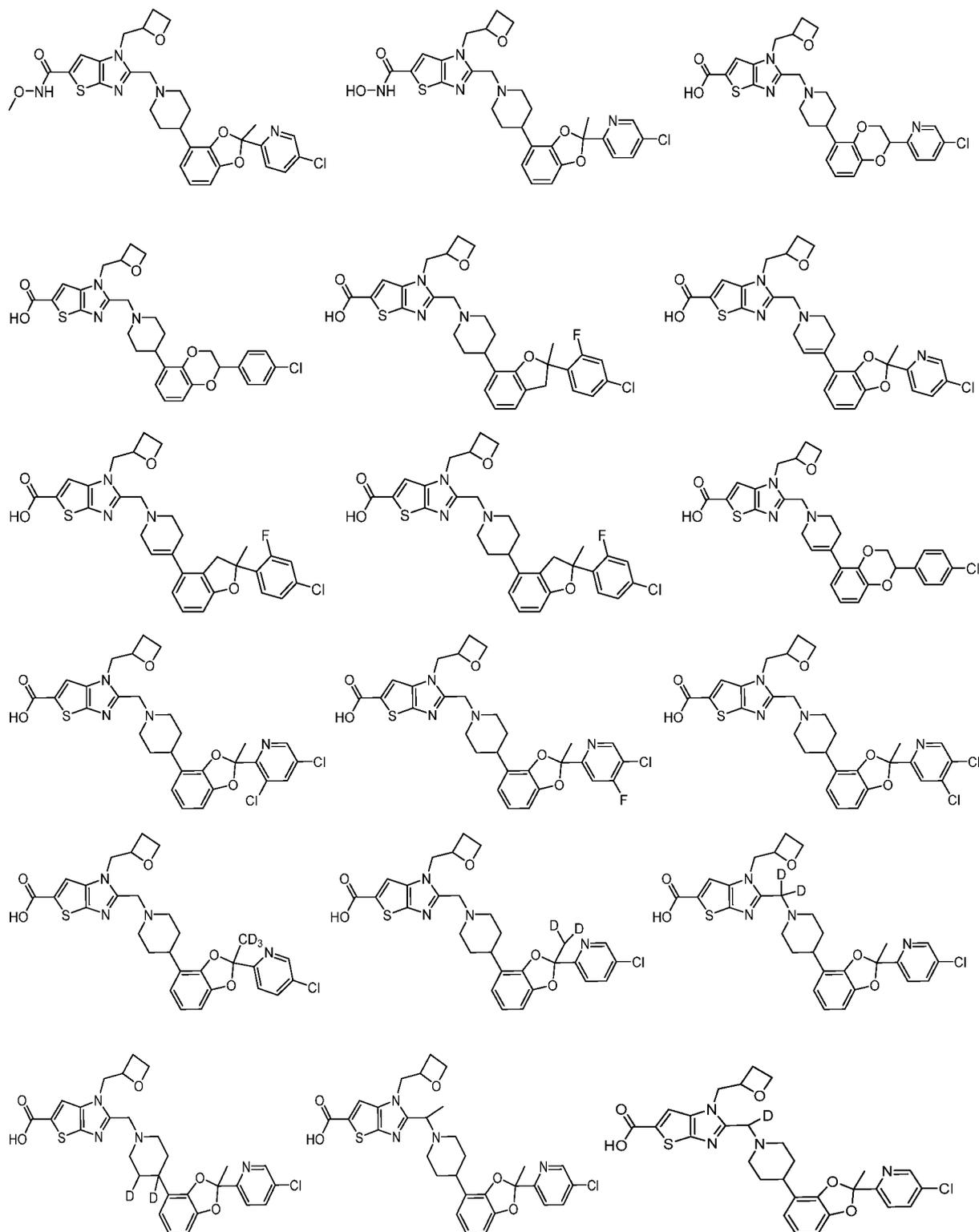
[0132] В примере 10 настоящего изобретения соединение 010 характеризуется значением времени удерживания, составляющим 1,264 минуты, по результатам анализа посредством SFC (хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, фаза В представляла собой метанол (0,1% изопропанол); градиент: содержание В увеличивается с 5% до 50% за 0,2 минуты и удерживается в течение 2 минут, а затем снижается с 50% до 5% за 2,2 минуты).

[0133] В примере 12 настоящего изобретения соединение 012 характеризуется

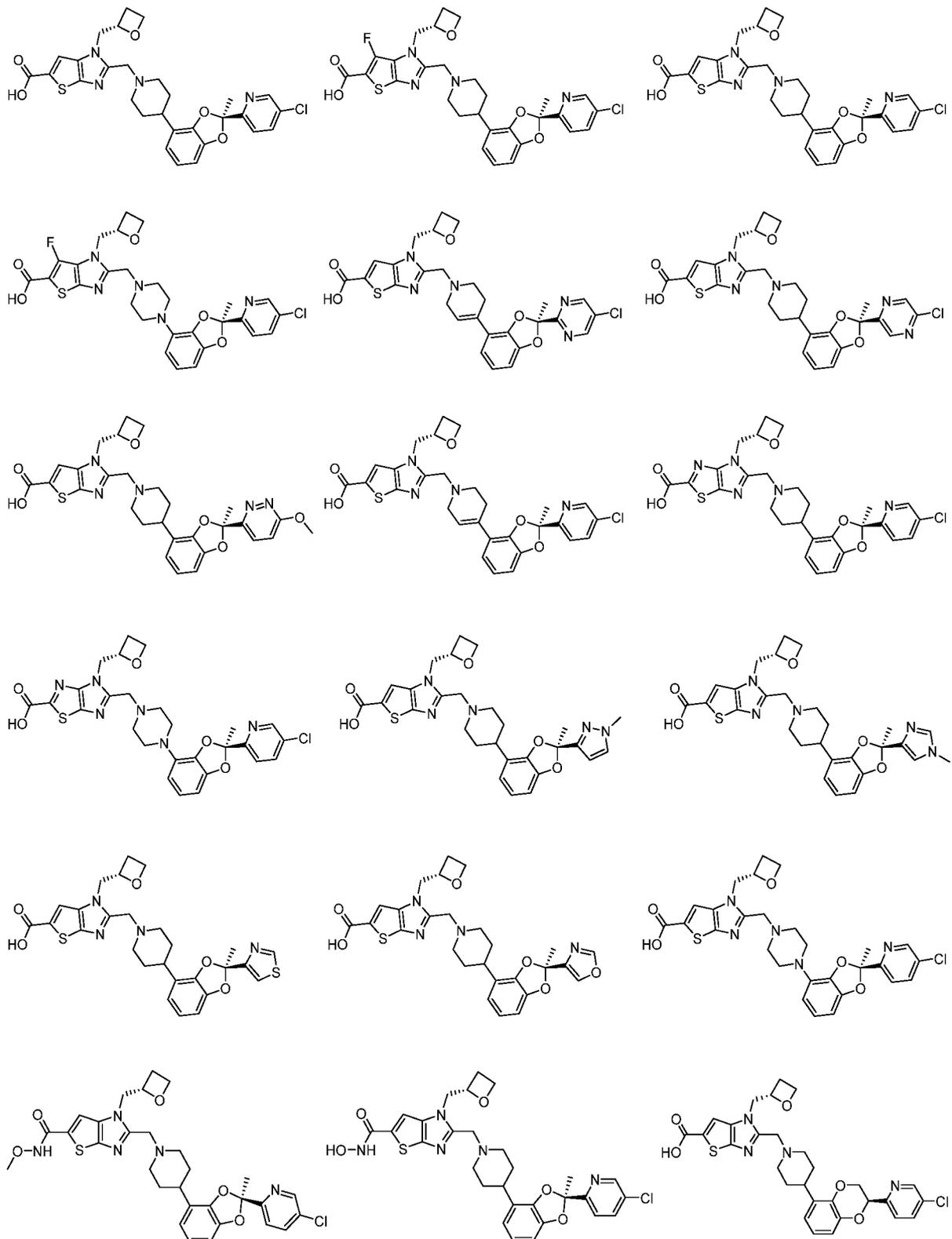
значением времени удерживания, составляющим 1,142 минуты, по результатам анализа посредством SFC (хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: этанол (0,1% изопропанол); градиент: содержание В увеличивается с 5% до 50% за 0,2 минуты и удерживается в течение 2 минут, а затем снижается с 50% до 5% за 2,2 минуты).

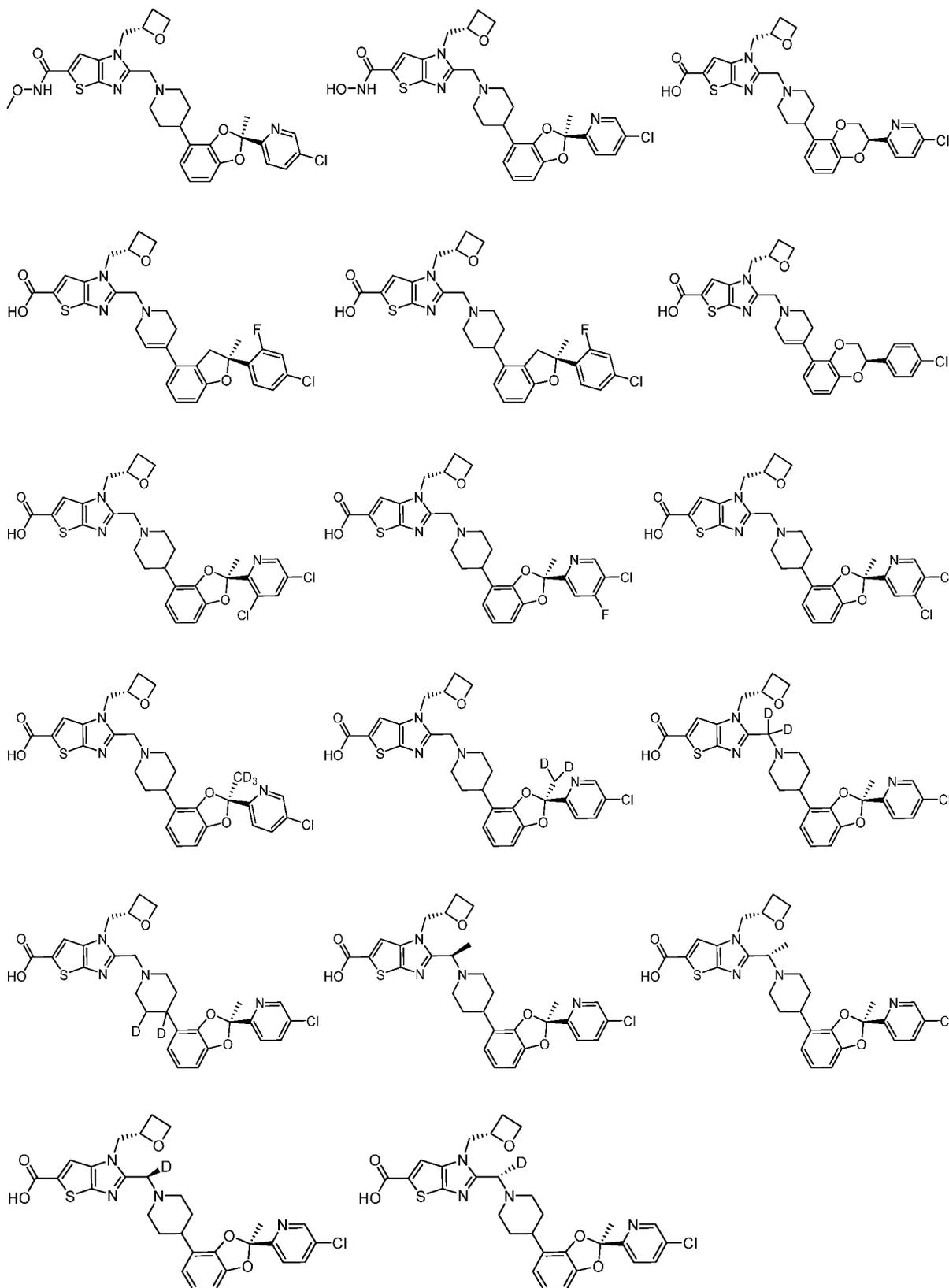
[0134] В настоящем изобретении также предусмотрено соединение следующей формулы или его фармацевтически приемлемая соль:

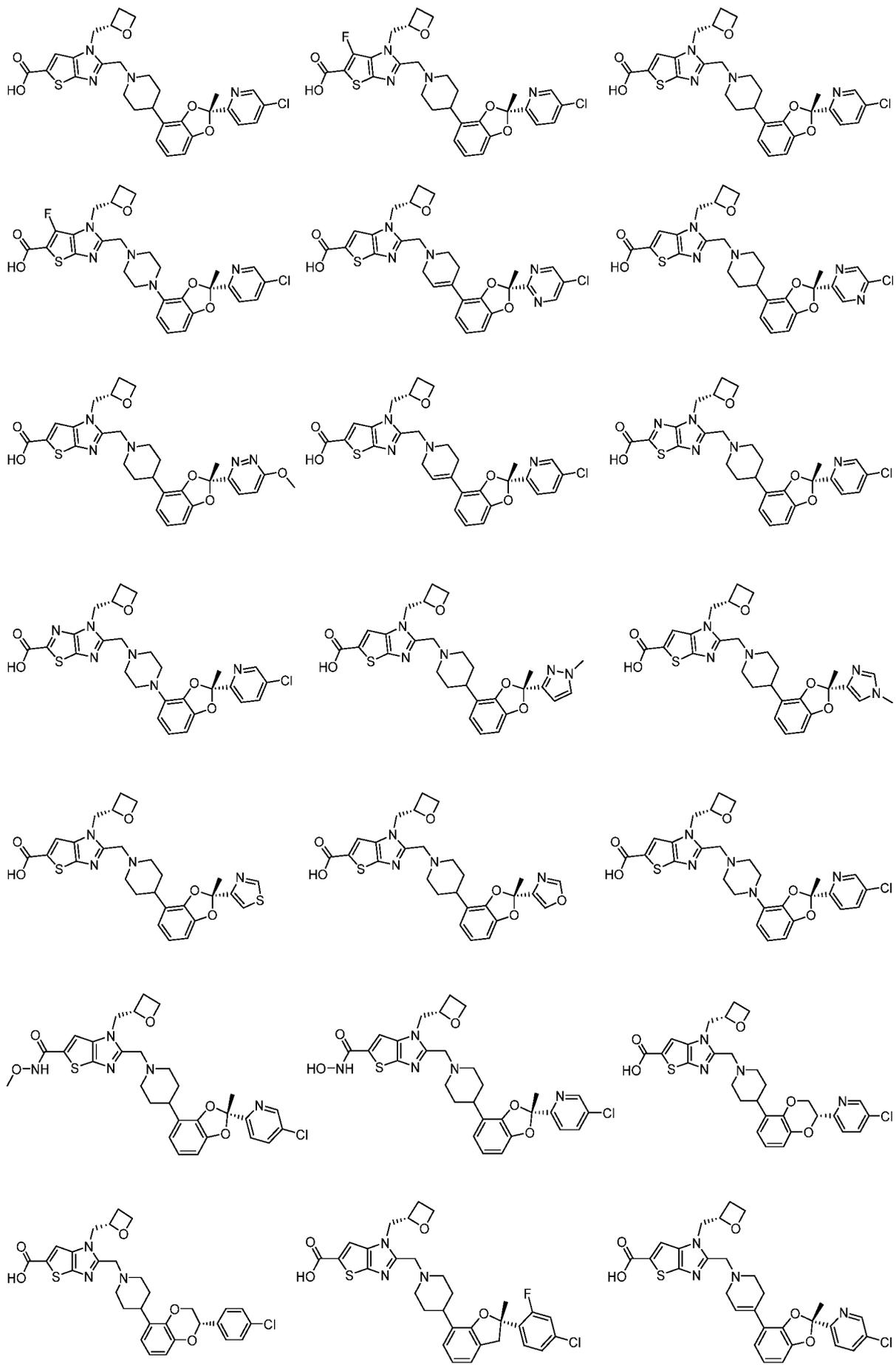


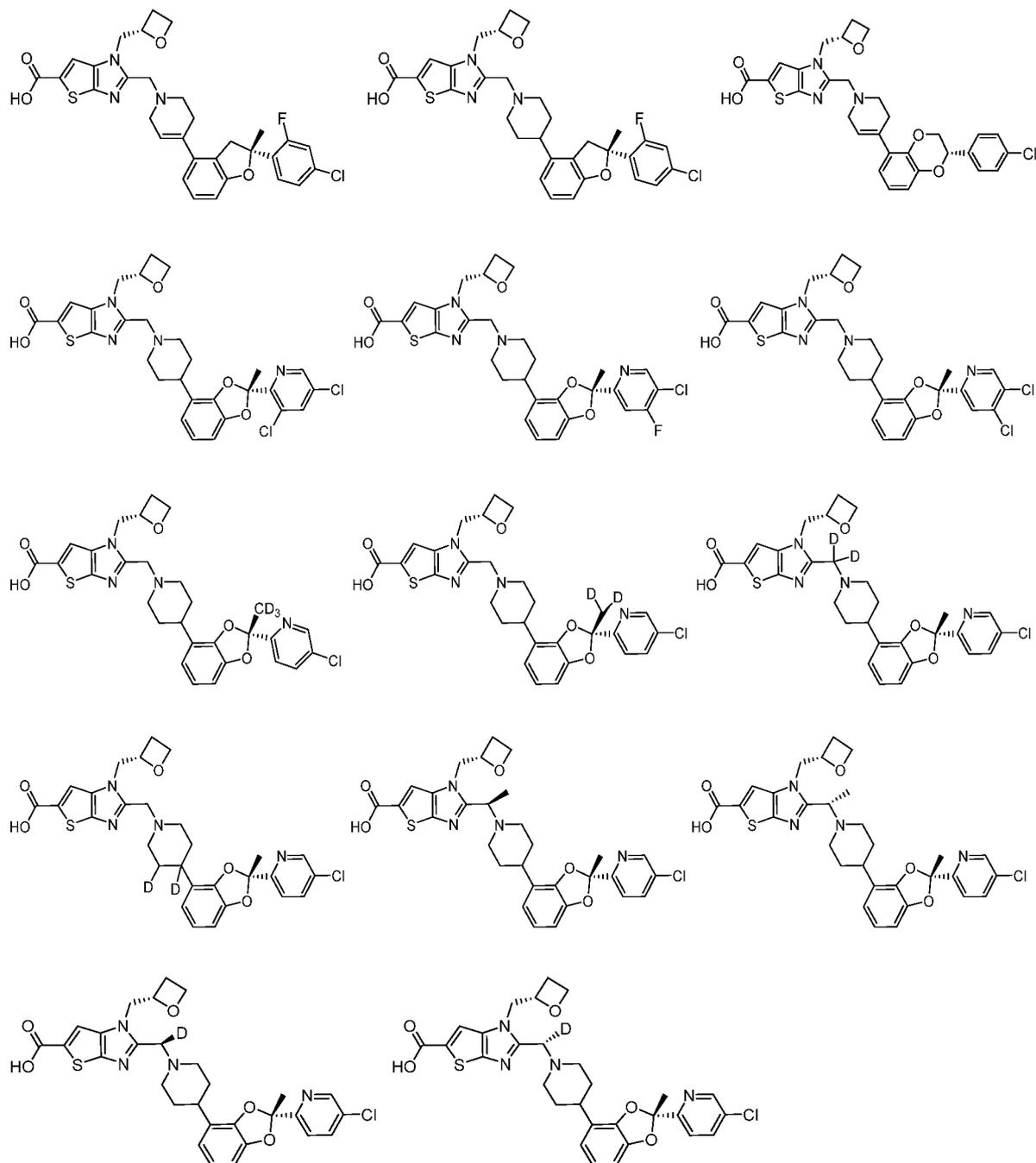


[0135] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из









[0136] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения диабета.

[0137] **Определение и описание**

[0138] Если не указано иное, следующие термины и выражения при использовании в данном документе имеют следующие значения. Конкретный термин или выражение при

отсутствии точного определения не следует считать неопределенными или неясными, а следует понимать в соответствии с общепринятым значением. Если в данном документе встречается торговое название, то предполагается, что оно относится к соответствующему продукту или его активному ингредиенту.

[0139] Термин «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе применительно к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животного без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, обеспечивая при этом разумное соотношение польза/риск.

[0140] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения по настоящему изобретению, которую получают путем осуществления реакции соединения, содержащего конкретный заместитель по настоящему изобретению, с относительно нетоксичными кислотой или основанием. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно кислотную функциональную группу, то соль присоединения основания может быть получена посредством приведения в контакт таких соединений с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно основную функциональную группу, то соль присоединения кислоты может быть получена посредством приведения таких соединений в контакт с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Определенные конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, и поэтому могут быть превращены в любую соль присоединения основания или соль присоединения кислоты.

[0141] Фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению можно получать из исходного соединения, которое содержит кислотный или основной фрагмент, с помощью традиционных химических способов. Как правило, такая соль

может быть получена путем осуществления реакции свободной кислотной или основной формы соединения со стехиометрическим количеством соответствующих основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси.

[0142] Соединения по настоящему изобретению могут существовать в формах конкретного геометрического изомера или стереоизомера. В настоящем изобретении рассматриваются все такие соединения, в том числе цис- и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереоизомеры, (*D*)-изомеры, (*L*)-изомеры, а также рацемические и другие их смеси, такие как энантиомерно или диастереомерно обогащенные смеси, все из которых находятся в пределах объема настоящего изобретения. В заместителях, таких как алкил, могут присутствовать дополнительные асимметрические атомы углерода. Все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

[0143] Если не указано иное, термин «энантиомер» или «оптический изомер» относится к стереоизомерам, которые являются зеркальными отражениями друг друга.

[0144] Если не указано иное, термин «цис-транс-изомер» или «геометрический изомер» определяется неспособностью двойных связей или одинарных связей между атомами углерода, образующими кольцо, к свободному вращению.

[0145] Если не указано иное, термин «диастереомер» относится к стереоизомеру, в молекуле которого имеется два или больше хиральных центров, при этом при взаимном расположении молекул они не являются зеркальными отражениями.

[0146] Если не указано иное, «(+))» относится к правостороннему вращению, «(-))» относится к левостороннему вращению и или «(±))» относится к рацемической смеси.

[0147] Если не указано иное, абсолютная конфигурация стереогенного центра представлена клиновидной сплошной связью () и клиновидной пунктирной связью (), и относительная конфигурация стереогенного центра представлена прямой сплошной связью () и прямой пунктирной связью (), волнистую линию () применяют для представления клиновидной сплошной связи () или клиновидной

пунктирной связи (.....) или волнистую линию (~~~~) применяют для представления прямой сплошной связи (—) или прямой пунктирной связи (.....).

[0148] Если не указано иное, то в случае, если в соединении имеется структура двойной связи, такая как углерод-углеродная двойная связь, углерод-азотная двойная связь и азот-азотная двойная связь, и каждый из атомов при двойной связи присоединен к двум разным заместителям (включая условие, при котором в двойной связи содержится атом азота, и неподеленная пара электронов, присоединенная при атоме азота, рассматривается в качестве присоединенного заместителя), если атом при

двойной связи в соединении и его заместитель представлены , то речь идет о (*Z*)-изомере, (*E*)-изомере или смеси двух изомеров соединения.

[0149] Если не указано иное, термин «таутомер» или «таутомерная форма» означает, что при комнатной температуре изомеры разных функциональных групп находятся в состоянии динамического равновесия и могут быстро превращаться друг в друга. Если возможно наличие таутомеров (как, например, в растворе), то может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Например, протонный таутомер (также называемый прототропным таутомером) предусматривает взаимопревращение посредством миграции протона, такое как кето-енольная изомеризация и имин-енаминовая изомеризация. Валентный таутомер предусматривает некоторую перестройку электронов, участвующих в образовании связи, со взаимным преобразованием. Конкретным примером кето-енольной таутомеризации является таутомерия между двумя таутомерами – пентан-2,4-дионом и 4-гидроксипент-3-ен-2-оном.

[0150] Если не указано иное, термины «обогащенный одним изомером», «обогащенный изомерами», «обогащенный одним энантиомером» или «обогащенный энантиомерами» относятся к содержанию одного из изомеров или энантиомеров, составляющему менее 100%, и содержанию изомера или энантиомера, большему или равному 60%, или большему или равному 70%, или большему или равному 80%, или большему или равному 90%, или большему или равному 95%, или большему или

равному 96%, или большему или равному 97%, или большему или равному 98%, или большему или равному 99%, или большему или равному 99,5%, или большему или равному 99,6%, или большему или равному 99,7%, или большему или равному 99,8%, или большему или равному 99,9%.

[0151] Если не указано иное, термин «избыток изомера» или «энантиомерный избыток» относится к разности значений относительного процентного содержания двух изомеров или двух энантиомеров. Например, если содержание одного изомера или энантиомера составляет 90%, а содержание другого изомера или энантиомера составляет 10%, то избыток изомера или энантиомера (значение ее) составляет 80%.

[0152] Оптически активные (*R*)- и (*S*)-изомеры или *D*- и *L*-изомеры могут быть получены с применением хирального синтеза, хиральных реагентов или других общепринятых методик. Если требуется получить один тип энантиомера определенного соединения по настоящему изобретению, то он может быть получен путем асимметричного синтеза или дериватирующего действия хирального вспомогательного вещества, при этом полученную диастереоизомерную смесь разделяют и отщепляют группу вспомогательного вещества с получением чистого требуемого энантиомера. В качестве альтернативы, если молекула содержит основную функциональную группу (такую как амина) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксил), соль диастереоизомера образуется с подходящей оптически активной кислотой или основанием, а затем разделение диастереоизомеров выполняется общепринятыми способами, известными в уровне техники, а затем восстанавливается чистый энантиомер. Кроме того, энантиомер и диастереоизомер обычно разделяют посредством хроматографии, в которой используется хиральная неподвижная фаза, и необязательно совместно со способом химической дериватизации (например, карбамат, полученный из амина).

[0153] Соединение по настоящему изобретению может содержать неприродное соотношение атомных изотопов при одном или более атомах, которые составляют соединение. Например, соединение может быть мечено радиоактивным изотопом,

таким как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или С-14 (^{14}C). В качестве другого примера дейтерированные лекарственные средства могут быть образованы путем замены водорода дейтерием, при этом связь, образованная дейтерием и углеродом, сильнее, чем связь обычного водорода и углерода, при этом по сравнению с недейтерированными лекарственными средствами дейтерированные лекарственные средства обладают преимуществами, заключающимися в уменьшенных токсических и побочных эффектах, повышенной стабильности лекарственного средства, повышенной эффективности, продлении биологического периода полувыведения лекарственных средств и т. п. Все изотопные варианты соединения по настоящему изобретению, вне зависимости от того, радиоактивные они или нет, включены в объем настоящего изобретения.

[0154] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что последующее событие или условие может реализовано, но не обязательно, так что термин включает случай, при котором событие или условие реализуется, и случай, при котором событие или условие не реализуется.

[0155] Термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода при конкретном атоме замещены заместителем, в том числе дейтерием и вариантами водорода, при условии, что валентность конкретного атома является нормальной, и замещенное соединение является стабильным. Если заместитель представляет собой атом кислорода (т. е. $=\text{O}$), то это означает, что два атома водорода являются замещенными. Положения в ароматическом кольце не могут быть замещены кетоном. Термин «необязательно замещенный» означает, что атом может быть замещен или не замещен заместителем, если не указано иное, причем тип и число заместителей могут быть произвольными при условии, что это химически достижимо.

[0156] Если любая переменная (такая как R) встречается более одного раза в составе или структуре соединения, то определение переменной в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа замещена 0-2 R, то данная группа может быть необязательно замещена не более чем двумя R, при этом определение R в каждом случае является независимым. Более того, комбинация заместителя и/или его

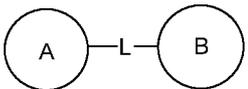
варианта является допустимой, только если такая комбинация приводит к образованию стабильного соединения.

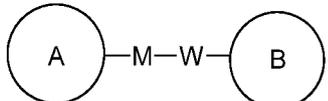
[0157] Если число линкерных групп равно 0, например $-(CRR)_0-$, это означает, что линкерная группа представляет собой одинарную связь.

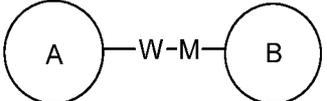
[0158] Если одна из переменных выбрана из одинарной связи, это означает, что две группы, соединенные одинарной связью, соединены непосредственно. Например, если L в A-L-Z представляет собой одинарную связь, то структура A-L-Z фактически представляет собой A-Z.

[0159] Если заместитель не указан, это означает, что заместитель отсутствует, например, если X не указан в A-X, то структура A-X фактически представляет собой A. Если в перечисленном заместителе не указано, посредством какого атома он связан с замещаемой группой, такой заместитель может быть связан посредством любого его атома. Например, если пиридил выполняет функцию заместителя, он может быть присоединен к замещаемой группе посредством любого атома углерода в пиридиновом кольце.

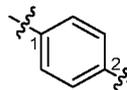
[0160] Если в перечисленной линкерной группе не указано направление связывания, то направление связывания является произвольным; например, если линкерная группа L,

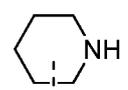
содержащаяся в , представляет собой $-M-W-$, то $-M-W-$ может

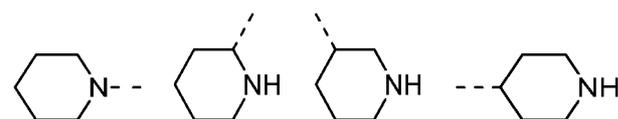
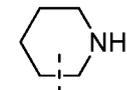
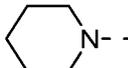
связывать кольцо A и кольцо B с образованием  в направлении, соответствующем порядку чтения слева направо, и с образованием

 в направлении, противоположном порядку чтения слева направо. Комбинация линкерных групп, заместителей и/или их переменных является допустимой, только если такая комбинация может приводить к образованию стабильного соединения.

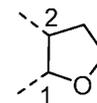
[0161] Если не указано иное, при содержании в группе одного или более соединяемых сайтов любой один или более сайтов группы могут быть соединены с другими группами посредством химических связей. Если сайт присоединения химической связи не установлен, и в присоединяемом сайте присутствует атом Н, то число атомов Н в указанном сайте будет соответственно уменьшаться на число присоединяемых к нему химических связей, чтобы соответствовать соответствующей валентности. Химическая связь, связывающая данный сайт с другими группами, может быть представлена связью, обозначенной прямой сплошной линией (—), связью, обозначенной прямой пунктирной линией (---), или волнистой линией (~~~~) соответственно, при этом связь, обозначенная прямой пунктирной линией (---), или волнистая линия (~~~~) могут представлять собой одинарные, двойные или тройные связи, связанные с другими группами. Соответственно, данный сайт будет восстановлен с помощью 1, 2 или 3 Н, чтобы превратиться в одновалентную, двухвалентную или трехвалентную группу. Например, связь, обозначенная прямой сплошной линией, в $-\text{OCH}_3$ означает присоединение к другим группам посредством атома кислорода в группе; связь, обозначенная прямой пунктирной линией, в N означает присоединение к другим

группам с двух концов от атома азота в группе; волнистые линии в  означают, что фенильная группа присоединена к другим группам посредством атомов углерода в

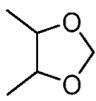
положении 1 и положении 2.  означает, что он может быть связан с другими группами посредством любых доступных для присоединения сайтов на пиперидиниле одной химической связью, включая по меньшей мере четыре типа связи, включая

 . Несмотря на то, что атом Н изображен при $-\text{N}-$,  все равно включает связь  , исключительно в случае образования одной химической связи, количество атомов Н данного сайта будет

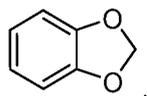
уменьшено на один до соответствующего одновалентного пиперидинила.



может быть присоединен к другим группам посредством атомов углерода в положениях

1 и 2 тетрагидрофурановой группы либо одинарной связью, такой как , либо

двойной связью, такой как



[0162] Если не указано иное, термин «С₁₋₃алкил» относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, состоящей из 1-3 атомов углерода. С₁₋₃алкил включает С₁₋₂- и С₂₋₃алкил, и т. п.; при этом он может быть одновалентным (таким как метил), двухвалентным (таким как метилен) или многовалентным (таким как метин). Примеры С₁₋₃алкила включают без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (включая *n*-пропил и изопропил) и т. д.

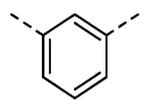
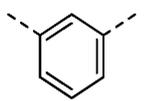
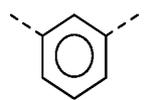
[0163] Если не указано иное, термин «С₁₋₃алкокси» относится к алкильной группе, содержащей 1-3 атома углерода, которые присоединены к остальной части молекулы посредством атома кислорода. С₁₋₃алкокси включает С₁₋₂-, С₂₋₃-, С₃-, С₂алкокси и т. д. Примеры С₁₋₃алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси (включая *n*-пропокси и изопропокси) и т. д.

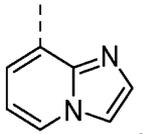
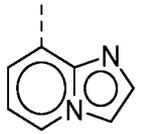
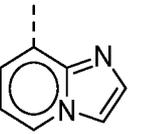
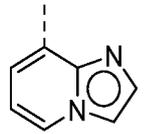
[0164] Если не указано иное, термин «С₁₋₃алкиламино» относится к алкильной группе, содержащей 1-3 атома углерода, которые присоединены к остальной части молекулы посредством аминогруппы. С₁₋₃алкиламино включает С₁₋₂-, С₃-, С₂алкиламино и т. п. Примеры С₁₋₃алкиламино включают без ограничения -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂(CH₃)₂ и т. п.

[0165] Если не указано иное, термины «5-6-членное гетероарильное кольцо» и «5-6-членный гетероарил» используются взаимозаменяемо. Термин «5-6-членный гетероарил» относится к моноциклической группе, состоящей из 5-6 атомов в кольце с сопряженной π-электронной системой, в которой 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, а остальные

представляют собой атомы углерода. В данном случае атом азота необязательно кватернизирован, а гетероатомы, представленные азотом и серой, могут быть необязательно окислены (т. е. NO и S(O)_p, где p равняется 1 или 2). 5-6-членный гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы посредством гетероатома или атома углерода. 5-6-членный гетероарил включает 5-членный и 6-членный гетероарил. Примеры 5-6-членного гетероарила включают без ограничения пирролил (в том числе *N*-пирролил, 2-пирролил и 3-пирролил и т. д.), пиразолил (в том числе 2-пиразолил и 3-пиразолил и т. д.), имидазолил (в том числе *N*-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил и 5-имидазолил и т. д.), оксазолил (в том числе 2-оксазолил, 4-оксазолил и 5-оксазолил и т. д.), триазолил (в том числе 1*H*-1,2,3-триазолил, 2*H*-1,2,3-триазолил, 1*H*-1,2,4-триазолил и 4*H*-1,2,4-триазолил и т. д.), тетразолил, изоксазолил (в том числе 3-изоксазолил, 4-изоксазолил и 5-изоксазолил и т. д.), тиазолил (в том числе 2-тиазолил, 4-тиазолил и 5-тиазолил и т. д.), фурил (в том числе 2-фурил и 3-фурил и т. д.), тиенил (в том числе 2-тиенил и 3-тиенил и т. д.), пиридил (в том числе 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил и т. д.), пиразинил, пиримидинил (в том числе 2-пиримидинил, 4-пиримидинил и т. д.).

[0166] Если не указано иное, термин «ароматическое кольцо» означает циклическую группу, характеризующуюся сопряженной π-электронной системой, атомы которой покрыты делокализованным π-электронным облаком. В структурной формуле его можно записывать в виде чередующихся одинарных и двойных связей или может использоваться  для обозначения делокализованного π-электронного облака при соблюдении правил атомной валентности и ковалентного связывания. Например, все

структуры, представленные структурными формулами ,  и , являются одинаковыми; все структуры, представленные структурными

формулами , ,  и  являются одинаковыми.

[0167] Если не указано иное, C_{n-n+m} или C_n-C_{n+m} включает любой конкретный случай 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} , при этом также включен любой диапазон от n до $n + m$, например, C_{1-12} включает $C_{1-3}, C_{1-6}, C_{1-9}, C_{3-6}, C_{3-9}, C_{3-12}, C_{6-9}, C_{6-12}, C_{9-12}$ и т. д.; подобным образом диапазон от n -членного до $n+m$ -членного 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, при этом также включен любой диапазон 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 т. д.

[0168] Структура соединений по настоящему изобретению может быть подтверждена общепринятыми способами, известными специалистам в данной области техники, и, если настоящее изобретение включает абсолютную конфигурацию соединения, то абсолютная конфигурация может быть подтверждена с помощью средств общепринятых методик из данной области техники. Например, в случае рентгеновской дифракции монокристаллов (SXRD) абсолютная конфигурация может быть подтверждена путем сбора данных об интенсивности дифракции выращенного монокристалла с применением дифрактометра Bruker D8 Venture с источником излучения $CuK\alpha$ в качестве источника света и режимом сканирования, представляющим собой сканирование φ/ω , и после сбора соответствующих данных структуру кристалла можно дополнительно анализировать прямым способом (Shelxs97).

[0169] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством различных способов синтеза, известных специалистам в данной области техники, в том числе посредством конкретных вариантов осуществления, перечисленных ниже, вариантов осуществления, образованных путем их объединения с другими способами химического синтеза, и эквивалентных альтернатив, известных специалистам в данной области техники, при этом предпочтительные варианты осуществления включают без ограничения примеры настоящего изобретения.

[0170] Используемый в настоящем изобретении растворитель является коммерчески доступным. В настоящем изобретении используются следующие сокращения: аq обозначает воду; экв. обозначает эквивалент, «равный»; DCM обозначает дихлорметан; PE обозначает петролейный эфир; DMF обозначает *N,N*-диметилформамид; DMSO обозначает диметилсульфоксид; оба из EtOAc и EA обозначают этилацетат; EtOH обозначает этанол; MeOH обозначает метанол; BOC обозначает трет-бутилоксикарбонил, который представляет собой защитную группу для амина; HOAc обозначает уксусную кислоту; оба из RT и Rt обозначают время удерживания; O/N обозначает «в течение ночи»; ч. обозначает час; THF обозначает тетрагидрофуран; Boc₂O обозначает ди-*трет*-бутилдикарбонат; TFA обозначает трифторуксусную кислоту; DIPEA обозначает диизопропилэтиламин; Xantphos обозначает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен; BINAP обозначает 1,1'-бинафтил-2,2'-бисдифенилфосфин; SEMCl обозначает 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид; TBDPSCl обозначает *трет*-бутилдифенилхлорсилан; NBS обозначает *N*-бромсукцинимид; *i*-PrMgCl обозначает изопропилмагнийхлорид; N₂ обозначает азот; NaBH₄ обозначает борогидрид натрия; DIAD обозначает диизопропилазодикарбоксилат; и Pd(PPh₃)₄ обозначает тетраakis(трифенилфосфин)палладий.

[0171] Соединения по настоящему изобретению названы в соответствии с традиционными принципами номенклатуры в данной области техники или с помощью программного обеспечения ChemDraw®, а для коммерчески доступных соединений используют названия согласно каталогу поставщика.

[0172] Технический эффект

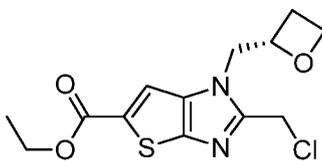
[0173] Соединение по настоящему описанию проявляет превосходную агонистическую активность по отношению к рецептору GLP-1, характеризуется низким риском зависящего от времени ингибирования изофермента 2C19 микросомального цитохрома P450 печени человека, и медленно метаболизируется в гепатоцитах различной видовой принадлежности, и демонстрирует небольшие различия в

зависимости от видовой принадлежности. Соединение по настоящему изобретению характеризуется высокой степенью воздействия при пероральном применении, длительным периодом полувыведения, высокой биологической доступностью и надлежащими фармакокинетическими свойствами *in vivo*.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ВАРИАНТА ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

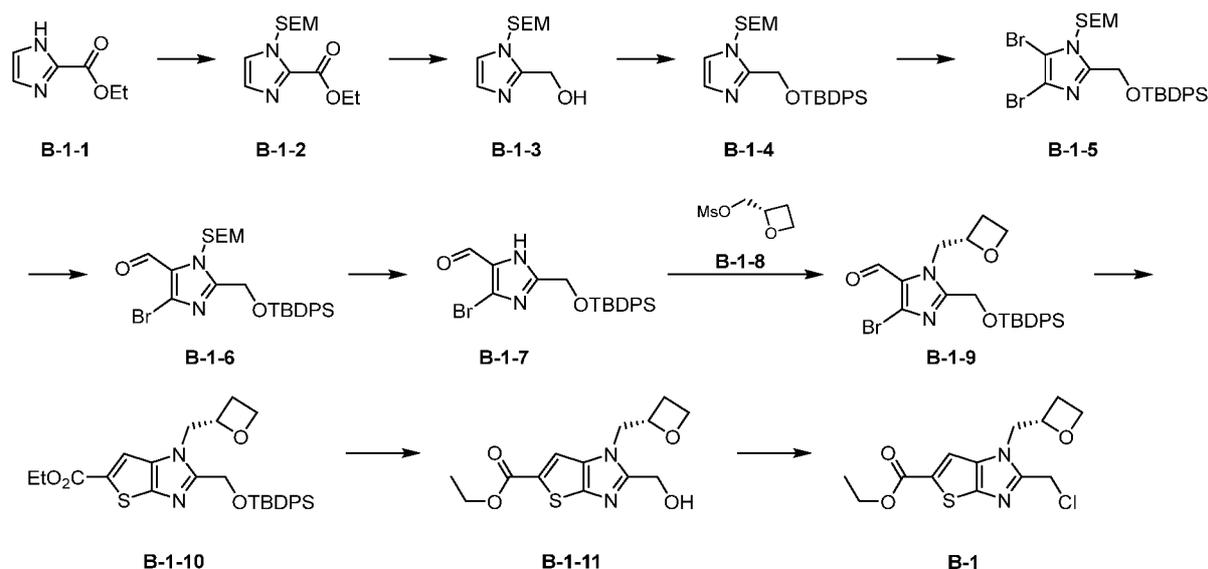
[0174] Настоящее изобретение описано более подробно с помощью примеров ниже, но это не означает, что существуют какие-либо противоречащие ограничения в отношении настоящего изобретения. В данном документе подробно описано настоящее изобретение, а также раскрыты его конкретные примеры; для специалиста в данной области техники очевидно, что осуществление различных модификаций и улучшений по отношению к примерам настоящего изобретения происходит без отступления от сущности и объема настоящего изобретения.

[0175] Иллюстративный пример 1. Фрагмент В-1



В-1

[0176] Путь синтеза:



[0177] Стадия 1. Синтез соединения **B-1-2**

[0178] **B-1-1** (12,9 г, 92,05 ммоль, 1 экв.) растворяли в THF (150,0 мл), затем к полученному медленно партиями добавляли гидрид натрия (5,52 г, 138,08 ммоль, содержание 60%, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере N₂ и смесь перемешивали до обеспечения однородности и затем к полученному добавляли SEMCl (23,55 г, 141,25 ммоль, 25 мл, 1,53 экв.). Реакционную систему постепенно нагревали до 20°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь медленно выливали в ледяную воду (300,0 мл) и тщательно перемешивали, экстрагировали этилацетатом (150,0 мл * 3) и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 1:1) с получением соединения **B-1-2**. LCMS: масса/заряд = 271,1 [M+1]⁺.

[0179] Стадия 2. Синтез соединения **B-1-3**

[0180] Алюмогидрид лития (712,91 мг, 18,78 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в THF (60 мл) и тщательно перемешивали, а затем к полученному медленно добавляли раствор **B-1-2** (3,39 г, 12,52 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 45 минут. Реакционную смесь охлаждали

до 0°C, затем к полученному последовательно добавляли 1 мл воды и 1 мл 15% раствора гидроксида натрия и реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 15 минут, затем добавляли небольшое количество безводного сульфата магния, перемешивали в течение еще 15 минут и фильтровали. Полученный фильтрат промывали насыщенным соевым раствором (350 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл * 3), полученную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **В-1-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 6,95-7,00 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,49-3,56 (m, 2H), 0,88-0,94 (m, 2H), 0,02-0,05 (m, 9H). LCMS: масса/заряд = 229,1 [M+1]⁺.

[0181] Стадия 3. Синтез соединения **В-1-4**

[0182] **В-1-3** (2,4 г, 10,51 ммоль, 1 экв.) растворяли в DMF (30 мл) при 20°C и тщательно перемешивали и затем к полученному последовательно добавляли TBDPSCl (1,3 г, 13,63 ммоль, 1,3 экв.) и имидазол (1,8 г, 26,44 ммоль, 2,52 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили путем выливания в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл * 3). Полученную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (40 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением соединения **В-1-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,67-7,72 (m, 4H), 7,37-7,46 (m, 6H), 7,00-7,03 (m, 1H), 6,98 (d, J = 1,25 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,42-3,47 (m, 2H), 1,06 (s, 9H), 0,85-0,90 (m, 2H), 0,03 (s, 9H). LCMS: масса/заряд = 467,2 [M+1]⁺.

[0183] Стадия 4. Синтез соединения **В-1-5**

[0184] **В-1-4** (10,9 г, 22,342 ммоль, 1 экв.) растворяли в THF (120 мл), затем охлаждали до 0°C, к полученному партиями добавляли NBS (15 г, 84,28 ммоль, 3,60 экв.) и затем

реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь медленно выливали в воду (150 мл), тщательно перемешивали и экстрагировали этилацетатом (100 мл * 2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с использованием нейтрального алюминия (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 20:1) с получением соединения **B-1-5**. LCMS: масса/заряд = 622,9 [M+1]⁺.

[0185] Стадия 5. Синтез соединения **B-1-6**

[0186] **B-1-5** (2,4 г, 3,79 ммоль, 1 экв.) растворяли в THF (24 мл) и охлаждали до -70°C в атмосфере азота. *i*-PrMgCl (2 М, 2,09 мл, 1,1 экв.) добавляли по каплям к полученному и перемешивали в течение 1,5 часа. Затем DMF (55,47 г, 758,94 ммоль, 58,39 мл, 200 экв.) добавляли по каплям к полученному и реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 0,5 часа. Реакционную смесь медленно выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (200 мл) для гашения и экстрагировали этилацетатом (200 мл * 3). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **B-1-6**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,76 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 7,91, 1,38 Гц, 4H), 7,36-7,47 (m, 6H), 5,85 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,48-3,54 (m, 2H), 1,07 (s, 9H), 0,84-0,89 (m, 2H), 0,02-0,06 (m, 9H). LCMS: масса/заряд = 573,0 [M+1]⁺.

[0187] Стадия 6. Синтез соединения **B-1-7**

[0188] **B-1-6** (1,1 г, 1,97 ммоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (5 мл) и затем TFA (8,98 г, 78,79 ммоль, 5,83 мл, 40 экв.) добавляли по каплям к полученному и перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в

насыщенный раствор бикарбоната натрия (70 мл) с регулированием pH реакционной смеси до 5–6 и экстрагировали этилацетатом (40 мл * 3). Органическую фазу промывали водой (30 мл) и насыщенным солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **B-1-7**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,65 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,94$, 1,44 Гц, 4H), 7,40-7,50 (m, 6H), 4,83 (s, 2H), 1,13 (s, 9H). LCMS: масса/заряд = 442,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0189] Стадия 7. Синтез соединения **B-1-9**

[0190] **B-1-7** (0,02 г, 45,11 мкмоль, 1 экв.) растворяли в ацетонитриле (0,5 мл), затем к полученному последовательно добавляли карбонат цезия (16,17 мг, 49,62 мкмоль, 1,1 экв.) и **B-1-8** (11,24 мг, 67,66 мкмоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C, перемешивали в течение 16 часов и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью силикагелевой пластины для препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением **B-1-9**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,70 (s, 1H), 7,67 (ddd, $J = 12,38$, 7,82, 1,31 Гц, 4H), 7,38-7,48 (m, 6H), 4,84-5,00 (m, 3H), 4,65-4,75 (m, 1H), 4,46-4,65 (m, 2H), 4,19 (dt, $J = 9,07$, 6,10 Гц, 1H), 2,62-2,75 (m, 1H), 2,17-2,29 (m, 1H), 1,07-1,13 (m, 9H). LCMS: масса/заряд = 512,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0191] Стадия 8. Синтез соединения **B-1-10**

[0192] Этоксид натрия (13 мг, 191,04 мкмоль, 3,77 экв.) растворяли в этаноле (0,5 мл), затем к полученному последовательно добавляли этилтиогликолят (183,07 мкмоль, 20 мкл, 3,62 экв.) и **B-1-9** (26 мг, 50,63 мкмоль, 1 экв.) и реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 20 часов. pH реакционной смеси регулировали до 2–3 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты, водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3) и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и затем концентрировали с получением неочищенного продукта, который

очищали с помощью силикагелевой пластины для препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением **B-1-10**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,74 (s, 1H), 7,63-7,70 (m, 4H), 7,37-7,47 (m, 6H), 4,95 (s, 2H), 4,03-4,71 (m, 7H), 2,57-2,71 (m, 1H), 2,28-2,39 (m, 1H), 1,39 (t, $J = 7,15$ Гц, 3H), 1,08 (s, 9H). LCMS: масса/заряд = 535,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0193] Стадия 9. Синтез соединения **B-1-11**

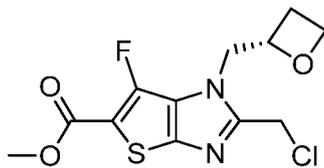
[0194] **B-1-10** (2 г, 3,15 ммоль, чистота 84,3%, 1 экв.) добавляли к THF (20 мл) в сухой реакционной колбе, затем к полученному добавляли тригидрофторид триэтиламина (15,77 ммоль, 2,57 мл, 5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 часов при 20°C. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3). После разделения фаз органическую фазу собирали. Полученную органическую фазу последовательно промывали насыщенным бикарбонатом натрия (30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (10 мл) и этилацетат (1 мл) и полученную смесь перемешивали и фильтровали. Осадок на фильтре снова промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (10 мл) и полученный осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением **B-1-11**. LCMS: масса/заряд = 297,1 $[\text{M}+1]^+$.

[0195] Стадия 10. Синтез соединения **B-1**

[0196] **B-1-11** (0,8 г, 2,70 ммоль, 1 экв.), дихлорметан (10 мл) и триэтиламин (819,51 мг, 8,10 ммоль, 1,13 мл, 3 экв.) добавляли в сухую реакционную колбу, атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и охлаждали до 0°C и к полученному добавляли метилсульфонилхлорид (463,86 мг, 4,05 ммоль, 313,42 мкл, 1,5 экв.) и перемешивали в течение 3 часов при 20°C. Реакционную смесь гасили путем выливания в воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл * 3). Органическую фазу собирали после разделения фаз, последовательно промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Полученный фильтрат

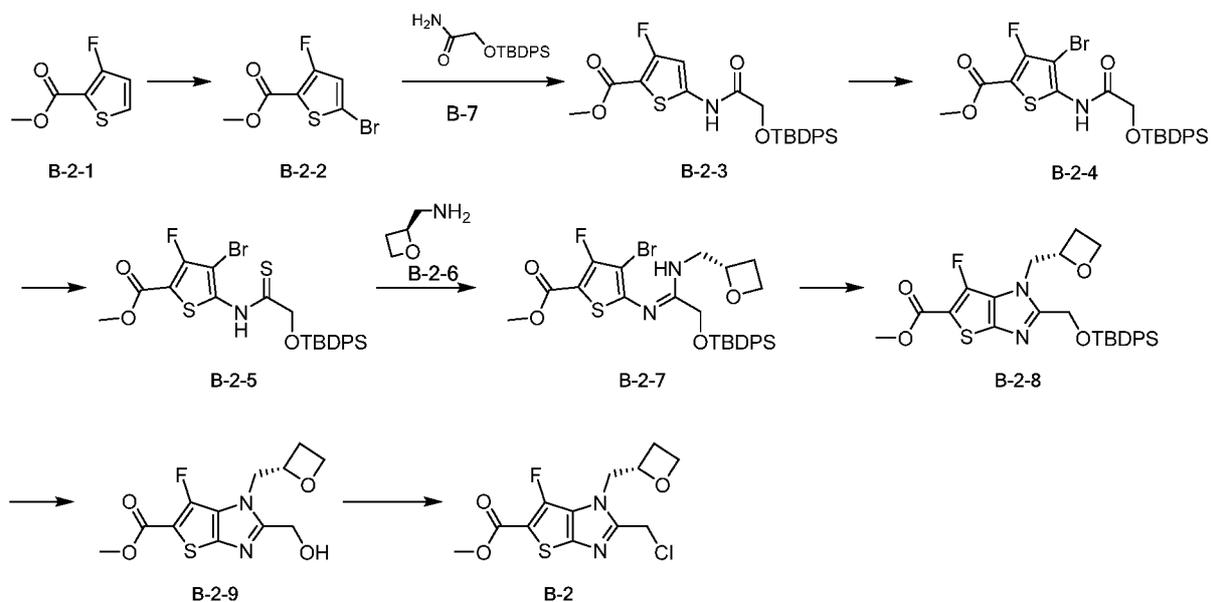
концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением **B-1**. LCMS: масса/заряд = 315,1 [M+1]⁺.

[0197] Иллюстративный пример 2. Фрагмент B-2



B-2

[0198] Путь синтеза:



[0199] Стадия 1. Синтез соединения B-2-2

[0200] B-2-1 (2,00 г, 12,49 ммоль, 1 экв.) и безводный тетрагидрофуран (100 мл) добавляли в реакционную колбу и к полученному добавляли комплекс 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагнийхлорида и хлорида лития (1 М, 24,00 мл, 1,92 экв.) при -40°C. Реакционную систему перемешивали в течение 0,5 часа при -40°C, к полученному добавляли тетрабромид углерода (4,14 г, 12,49 ммоль, 1 экв.) и реакционную систему перемешивали в течение 0,5 часа при -40°C и затем постепенно нагревали до 20°C и перемешивали в течение 11 часов. Реакционную смесь гасили

хлористоводородной кислотой (0,5 М, 10 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл * 3). Органические фазы объединяли и полученную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 20:1) с получением соединения **B-2-2**. LCMS: масса/заряд = 238,9 [M+1]⁺.

[0201] Стадия 2. Синтез соединения **B-2-3**

[0202] **B-2-2** (1,70 г, 7,11 ммоль, 1 экв.), **B-7** (2,23 г, 7,11 ммоль, 1,0 экв.) и карбонат калия (1,97 г, 14,22 ммоль, 2 экв.) растворяли в безводном толуоле (50 мл), затем к полученному добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,65 г, 709,82 мкмоль, 0,10 экв.) и Xantphos (0,82 г, 1,42 ммоль, 0,2 экв.) в атмосфере азота и затем реакцию смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и в фильтрат добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл * 3). Органические фазы объединяли и полученную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 4:1) с получением **B-2-3**. LCMS: масса/заряд = 472,1 [M+1]⁺.

[0203] Стадия 3. Синтез соединения **B-2-4**

[0204] **B-2-3** (2,60 г, 2,84 ммоль, чистота 51,53%, 1 экв.) и NBS (1,00 г, 5,62 ммоль, 1,98 экв.) растворяли в безводном THF (50 мл) и реакцию систему перемешивали в течение 12 часов при 20°C. В реакцию смесь добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл * 3). Органические фазы объединяли и полученную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный

продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением **В-2-4** ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,65 (br s, 1H), 7,66 (br d, $J = 6,78$ Гц, 4H), 7,42-7,50 (m, 6H), 4,31 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,19 (s, 9H). LCMS: масса/заряд = 550,0 $[\text{M}+1]^+$.

[0205] Стадия 4. Синтез соединения **В-2-5**

[0206] **В-2-4** (1,80 г, 3,27 ммоль, 1 экв.) и реагент Лавессона (1,35 г, 3,34 ммоль, 1,02 экв.) растворяли в безводном диоксане (30 мл) и реакционную систему перемешивали в течение 6 часов при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **В-2-5**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 11,18 (br s, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,91, 1,38$ Гц, 4H), 7,40-7,51 (m, 6H), 4,60 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,20 (s, 9H). LCMS: масса/заряд = 566,0 $[\text{M}+1]^+$.

[0207] Стадия 5. Синтез соединения **В-2-7**

[0208] **В-2-5** (1,50 г, 2,65 ммоль, 1 экв.), **В-2-6** (0,60 г, 6,89 ммоль, 2,60 экв.) и ацетат серебра (0,90 г, 5,39 ммоль, 276,07 мкл, 2,04 экв.) растворяли в безводном DMF (20 мл) и реакционную систему перемешивали в течение 16 часов при 20°C. Реакционную смесь фильтровали и в фильтрат добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученный фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением **В-2-7**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,63 (br t, $J = 5,65$ Гц, 4H), 7,39-7,52 (m, 6H), 6,95 (br s, 1H), 5,05-5,17 (m, 1H), 4,68-4,78 (m, 1H), 4,53 (dt, $J = 9,22, 5,93$ Гц, 1H), 4,31-4,45 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 4H), 3,56-3,66 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 1H), 1,10 (s, 9H). LCMS: масса/заряд = 619,1 $[\text{M}+1]^+$.

[0209] Стадия 6. Синтез соединения **B-2-8**

[0210] **B-2-7** (0,80 г, 1,29 ммоль, 1 экв.) и *N,N'*-диметилэтилендиамин (0,16 г, 1,82 ммоль, 195,36 мкл, 1,41 экв.) растворяли в ацетонитриле (10 мл), затем к полученному добавляли йодид меди (0,16 г, 840,12 мкмоль, 0,65 экв.) в атмосфере азота и реакционную систему перемешивали при 80°C в течение 10 часов. Реакционную смесь фильтровали, добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью силикагелевой пластины для препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением соединения **B-2-8**. LCMS: масса/заряд = 539,2 [M+1]⁺.

[0211] Стадия 7. Синтез соединения **B-2-9**

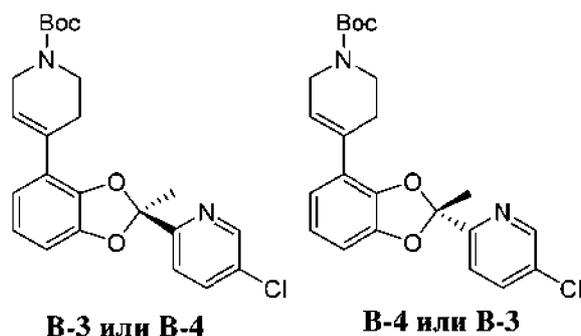
[0212] **B-2-8** (0,40 г, 742,52 мкмоль, 1 экв.) растворяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл), затем к полученному добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М, 1,00 мл, 1,35 экв.) и реакционную систему перемешивали в течение 1 часа при 20°C. В реакционную смесь добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **B-2-9**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 5,19 (qd, *J* = 6,90, 2,89 Гц, 1H), 4,80-4,90 (m, 2H), 4,67-4,74 (m, 1H), 4,40-4,56 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,78-2,89 (m, 1H), 2,48-2,58 (m, 1H). LCMS: масса/заряд = 301,1 [M+1]⁺.

[0213] Стадия 8. Синтез соединения **B-2**

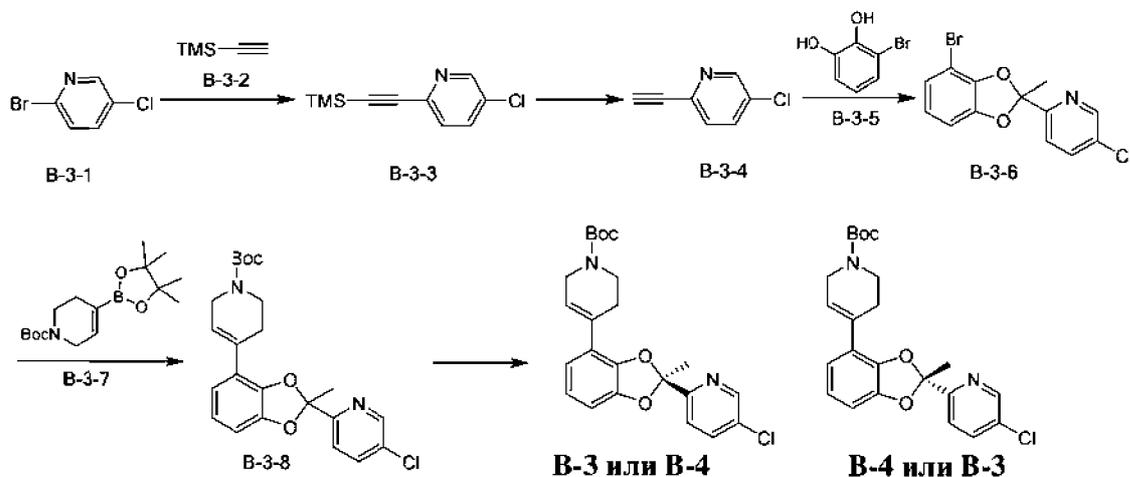
[0214] **B-2-9** (30 мг, 99,90 мкмоль, 1 экв.) растворяли в безводном дихлорметане (2 мл), затем к полученному добавляли метансульфонилхлорид (261,89 мкмоль, 20,27 мкл,

2,62 экв.) и триэтиламин (296,47 мкмоль, 41,27 мл, 2,97 экв.) при 0°C (баня с ледяной водой) и реакционную систему перемешивали в течение 1 часа при 20°C. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (0,5 мл) и концентрировали с получением соединения **B-2**. LCMS: масса/заряд = 318,8 [M+1]⁺.

[0215] Иллюстративный пример 3. Фрагменты B-3 и B-4



[0216] Путь синтеза:



[0217] Стадия 1. Синтез соединения B-3-3

[0218] B-3-2 (519,64 ммоль, 71,99 мл, 2 экв.), йодид меди (989,65 мг, 5,20 ммоль, 0,02 экв.), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,82 г, 2,60 ммоль, 0,01 экв.) и **B-3-1** (50 г, 259,82 ммоль, 1 экв.) растворяли в триэтиламине (550 мл) и обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси в течение 8 часов при 60°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (400 мл * 3) и органическую фазу собирали после

разделения фаз, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 20:1) с получением **В-3-3**. LCMS: масса/заряд = 210,2 [M+1]⁺.

[0219] Стадия 2. Синтез соединения **В-3-4**

[0220] Гидроксид калия (6,29 г, 95,35 ммоль, чистота 85%, 1 экв.) добавляли к раствору **В-3-3** (20 г, 95,35 ммоль, 1 экв.) в метаноле (400 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 25°C. Реакционную смесь выливали в насыщенный солевой раствор (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (600 мл * 3). Органические фазы объединяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученный фильтрат концентрировали с получением **В-3-4**. LCMS: масса/заряд = 138,2 [M+1]⁺.

[0221] Стадия 3. Синтез соединения **В-3-6**

[0222] Додекакарбонил трирутения (464,74 мг, 726,92 мкмоль, 0,02 экв.), **В-3-5** (6,87 г, 36,35 ммоль, 1 экв.) и **В-3-4** (5 г, 36,35 ммоль, 1 экв.) растворяли в толуоле (100 мл) и атмосферу в реакционной смеси заменяли три раза азотом и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 часов при 100°C. Реакционную смесь фильтровали диатомитом и осадок на фильтре промывали этилацетатом (20 мл * 3). Фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 50:1) с получением **В-3-6**. LCMS: масса/заряд = 326,0 [M+1]⁺.

[0223] Стадия 4. Синтез соединения **В-3-8**

[0224] **В-3-6** (4,5 г, 13,78 ммоль, 1 экв.), **В-3-7** (6,39 г, 20,67 ммоль, 1,5 экв.), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (2,02 г, 2,76 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (7,62 г, 55,12 ммоль, 4 экв.) растворяли в смеси диоксан (100 мл)/вода

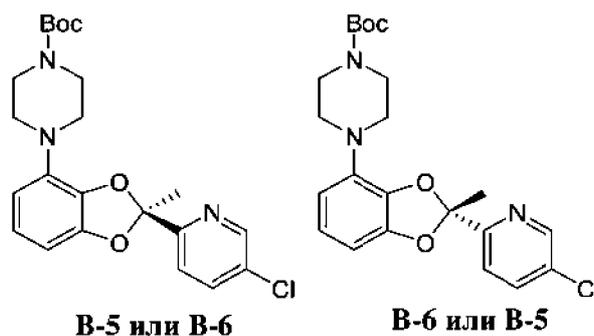
(10 мл) и атмосферу в реакционной смеси заменяли три раза азотом и обеспечивали осуществление реакции в течение 12 часов при 90°C. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл * 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученный фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением **В-3-8**. LCMS: масса/заряд = 373,1 [M-55]⁺.

[0225] Стадия 5. Синтез соединений **В-3** и **В-4**

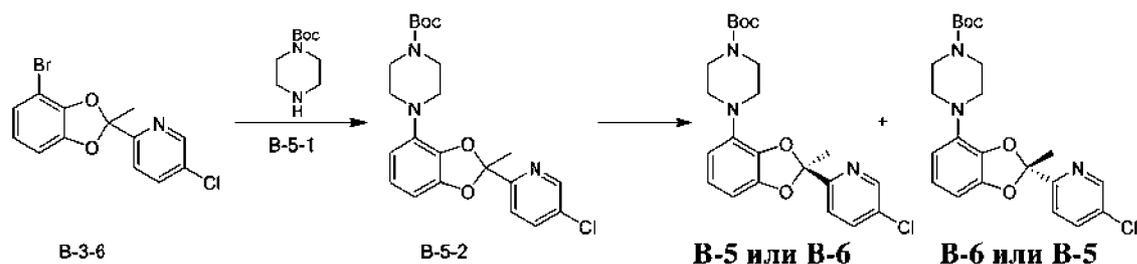
[0226] **В-3-8** очищали посредством препаративной SFC [модель колонки: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм * 30 мм * 10 мкм); подвижная фаза: фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, фаза В представляла собой этанол (0,1% аммиачная вода); градиент (В%): от 35% до 35%] с получением соединения **В-3** и соединения **В-4**.

[0227] В соответствии с обнаружением посредством SFC [модель колонки: Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм); подвижная фаза: фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, фаза В представляла собой этанол (0,1% изопропиламин); градиент (В%): от 5% до 50%], время удерживания соединения **В-3** составляло 0,920 минуты, и значение ее составляло 100%; и время удерживания соединения **В-4** составляло 1,197 минуты, и значение ее составляло 98,4%.

[0228] Иллюстративный пример 4. Фрагменты **В-5** и **В-6**



[0229] Путь синтеза:



[0230] Стадия 1. Синтез соединения **B-5-2**

[0231] **B-3-6** (1,6 г, 4,90 ммоль, 1 экв.), **B-5-1** (1,31 г, 5,88 ммоль, 1,2 экв.) и карбонат цезия (4,79 г, 14,70 ммоль, 3 экв.) добавляли к толуолу (16 мл), атмосферу в системе заменяли азотом и затем к полученному добавляли ацетат палладия (55,00 мг, 244,97 мкмоль, 0,05 экв.) и BINAP (213,55 мг, 342,96 мкмоль, 0,07 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Органическую фазу собирали после разделения фаз, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл * 3) и высушивали над безводным сульфатом натрия и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением **B-5-2**. LCMS: масса/заряд = 432,2 [M+1]⁺.

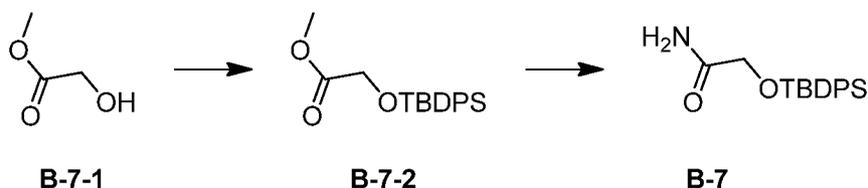
[0232] Стадия 2. Синтез соединений **B-5** и **B-6**

[0233] **B-5-2** очищали посредством препаративной SFC [модель колонки: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм * 30 мм * 10 мкм); подвижная фаза: фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, и фаза В представляла собой метанол (нейтральный); градиент (В%): от 35% до 35%] с получением соединения **B-5** и соединения **B-6**.

[0234] В соответствии с обнаружением посредством SFC [модель колонки: Chiralpak IG-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм); подвижная фаза: фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, фаза В представляла собой метанол (0,1%

изопропиламин); градиент (В%): от 5% до 50%], время удерживания соединения **B-5** составляло 1,015 минуты, и значение ее составляло 99,5%; и время удерживания соединения **B-6** составляло 1,134 минуты, и значение ее составляло 99,6%.

[0235] Иллюстративный пример 5. Фрагмент В-7



[0236] Стадия 1. Синтез соединения В-7-2

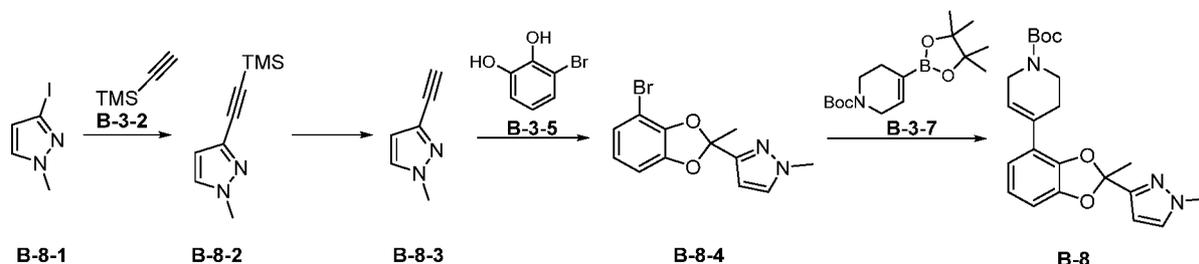
[0237] В-7-1 (10,00 г, 111,02 ммоль, 1 экв.), *трет*-бутилдифенилхлорсилан (36,62 г, 133,22 ммоль, 34,22 мл, 1,2 экв.) и имидазол (8,92 г, 131,00 ммоль, 1,18 экв.) растворяли в безводном DMF (150,00 мл) и реакционную систему перемешивали в течение 3 часов при 0°C. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растворяли этилацетатом (200 мл), последовательно промывали водой (200 мл * 2) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **B-7-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,69 (dd, *J* = 7,88, 1,38 Гц, 4H), 7,37-7,45 (m, 6H), 4,26 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,10 (s, 9H).

[0238] Стадия 2. Синтез соединения В-7

[0239] В сухой реакционной колбе **B-7-2** (220 г, 669,76 ммоль, 1 экв.) добавляли к метанольному раствору аммиака (7 М, 1,58 л, 16,5 экв.) и перемешивали в течение 10 часов при 50°C. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 3:1)

с получением соединения **B-7**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7,64 (dd, $J = 7,91$, 1,63 Гц, 4H), 7,42-7,52 (m, 6H), 7,40 (br s, 1H), 7,11 (br s, 1H), 3,94 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).

[0240] Иллюстративный пример 6. Фрагмент B-8



[0241] Стадия 1. Синтез B-8-2

[0242] B-8-1 (8,8 г, 42,31 ммоль, 1 экв.) растворяли в ацетонитриле (88,0 мл) и затем к полученному последовательно добавляли триэтиламин (35,3 мл), йодид меди (161,15 мг, 0,85 ммоль, 0,02 экв.), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,3 г, 0,42 ммоль, 0,01 экв.) и **B-3-2** (59,23 ммоль, 8,21 мл, 1,4 экв.) и обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси в течение 3 часов при 75°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл * 3) и органическую фазу собирали после разделения фаз, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением **B-8-2**. LCMS: масса/заряд = 179,0 $[\text{M}+1]^+$.

[0243] Стадия 2. Синтез соединения B-8-3

[0244] B-8-2 (6,5 г, 36,45 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (60,0 мл), затем к полученному добавляли раствор гидроксида калия (2,05 г) в воде (10,0 мл) и перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (70 мл * 2). Органические фазы объединяли, промывали водой (70 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением

В-8-3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,31 (d, $J = 2,26$ Гц, 1H), 6,42 (d, $J = 2,26$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,06 (s, 1H).

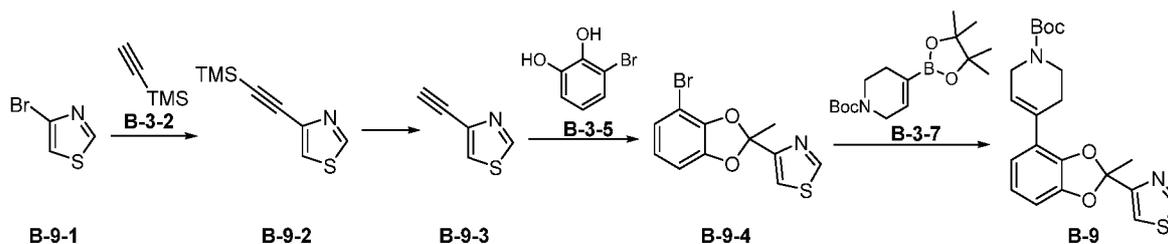
[0245] Стадия 3. Синтез соединения **В-8-4**

[0246] **В-8-3** (2,6 г, 24,50 ммоль, 1 экв.) и **В-3-5** (4,17 г, 22,05 ммоль, 0,9 экв.) растворяли в толуоле (30,0 мл), затем к полученному добавляли додекакарбонил трирутения (313,26 мг, 0,49 ммоль, 0,02 экв.) в атмосфере азота и обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси в течение 12 часов при 100°C . Реакционную смесь фильтровали диатомитом и осадок на фильтре промывали этилацетатом (100 мл * 2). Фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 4:1) с получением **В-8-4**. LCMS: масса/заряд = 295,0 $[\text{M}+1]^+$.

[0247] Стадия 4. Синтез соединения **В-8**

[0248] **В-8-4** (7,2 г, 24,40 ммоль, 1 экв.), **В-3-7** (9,05 г, 29,28 ммоль, 1,2 экв.) и карбонат натрия (10,34 г, 97,58 ммоль, 4 экв.) растворяли в смеси диоксан (70 мл)/вода (30 мл), затем к полученному добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,41 г, 1,22 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере азота и обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси в течение 2 часов при 100°C . Реакционную смесь фильтровали диатомитом и осадок на фильтре промывали этилацетатом (70 мл * 3). Полученный фильтрат промывали водой (70 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 4:1) с получением **В-8**. LCMS: масса/заряд = 420,0 $[\text{M}+23]^+$.

[0249] Иллюстративный пример 7. Фрагмент **В-9**



[0250] Стадия 1. Синтез **B-9-2**

[0251] **B-9-1** (6,94 г, 42,31 ммоль, 1 экв.) растворяли в ацетонитриле (88,0 мл) и затем к полученному последовательно добавляли триэтиламин (35,3 мл), йодид меди (161,15 мг, 0,85 ммоль, 0,02 экв.), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,3 г, 0,42 ммоль, 0,01 экв.) и **B-3-2** (59,23 ммоль, 8,21 мл, 1,4 экв.) и обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси в течение 3 часов при 75°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл * 3) и органическую фазу собирали после разделения фаз, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 15:1) с получением **B-9-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,06 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 0,20 (s, 9H). LCMS: масса/заряд = 181,8 [M+1]⁺.

[0252] Стадия 2. Синтез соединения **B-9-3**

[0253] **B-9-2** (6,61 г, 36,45 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (60,0 мл), затем к полученному добавляли раствор гидроксида калия (2,05 г) в воде (10,0 мл) и перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (70 мл * 2). Органические фазы объединяли, промывали водой (70 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением **B-9-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,76 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 3,15 (s, 1H).

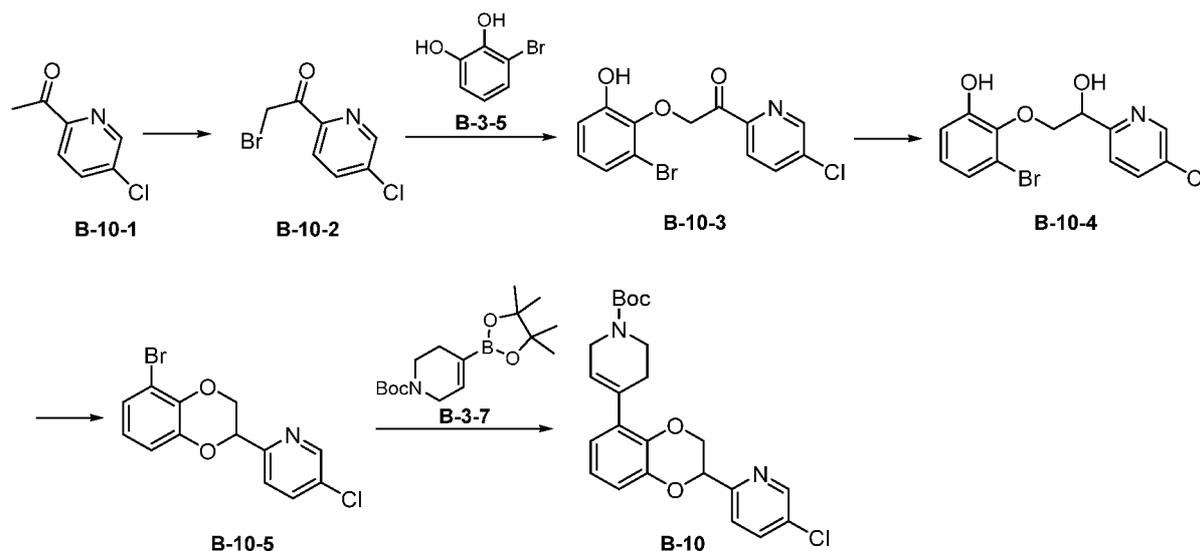
[0254] Стадия 3. Синтез соединения **B-9-4**

[0255] **B-9-3** (2,67 г, 24,50 ммоль, 1 экв.) и **B-3-5** (4,17 г, 22,05 ммоль, 0,9 экв.) растворяли в толуоле (30,0 мл), затем к полученному добавляли додекакарбонил трирутения (313,26 мг, 0,49 ммоль, 0,02 экв.) в атмосфере азота и обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси в течение 12 часов при 100°C. Реакционную смесь фильтровали диатомитом и осадок на фильтре промывали этилацетатом (100 мл * 2). Фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением **B-9-4**. LCMS: масса/заряд = 298,1 [M+1]⁺.

[0256] Стадия 4. Синтез соединения **B-9-5**

[0257] **B-9-4** (7,3 г, 24,40 ммоль, 1 экв.), **B-3-7** (9,05 г, 29,28 ммоль, 1,2 экв.) и карбонат натрия (10,34 г, 97,58 ммоль, 4 экв.) растворяли в смеси диоксан (70 мл)/вода (30 мл), затем к полученному добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,41 г, 1,22 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере азота и обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси в течение 2 часов при 100°C. Реакционную смесь фильтровали диатомитом и осадок на фильтре промывали этилацетатом (70 мл * 3). Полученный фильтрат промывали водой (70 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением **B-9-5**. LCMS: масса/заряд = 401,2 [M+1]⁺.

[0258] Иллюстративный пример 8. Фрагмент **B-10**



[0259] Стадия 1. Синтез B-10-2

[0260] **B-10-1** (20 г, 128,55 ммоль, 1 экв.) растворяли в THF (200 мл) и атмосферу в реакционной системе заменяли азотом. Трибромид фенилтриметиламмония (50,74 г, 134,98 ммоль, 1,05 экв.) затем добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь постепенно нагревали до 50°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и затем экстрагировали путем добавления этилацетата (50 мл * 2) и органическую фазу собирали. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. К неочищенному продукту добавляли смесь (150 мл) петролейного эфира и этилацетата в соотношении 10:1 и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 25°C. Реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре собирали и высушивали с получением соединения **B-10-2**, которое непосредственно применяли на следующей стадии реакции. LCMS: масса/заряд = 234,0 [M+1]⁺.

[0261] Стадия 2. Синтез B-10-3

[0262] **B-10-2** (13,70 г, 72,50 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном DMF (170 мл), затем к полученному добавляли карбонат калия (10,02 г, 72,50 ммоль, 1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при 25°C. Реакционную смесь

разбавляли этилацетатом (170 мл), затем последовательно промывали водой (170 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (170 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 50:1 до 10:1) с получением **В-10-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,69 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,06 (dd, $J = 2,4, 8,5$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,90-6,78 (m, 1H), 4,40 (s, 2H). LCMS: масса/заряд = 342,0 $[\text{M}+1]^+$.

[0263] Стадия 3. Синтез **В-10-4**

[0264] **В-10-3** (13 г, 37,95 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (260 мл), атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и добавляли NaBH₄ (2,87 г, 75,90 ммоль, 2 экв.) в реакционную колбу и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл * 2). Органическую фазу собирали, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 10:1) с получением **В-10-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,31-9,59 (m, 1H), 8,57 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J = 2,5, 8,4$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 2H), 4,97 (dd, $J = 4,3, 6,4$ Гц, 1H), 4,24 (dd, $J = 4,3, 10,1$ Гц, 1H), 4,12 (dd, $J = 6,6, 10,0$ Гц, 1H). LCMS: масса/заряд = 344,0 $[\text{M}+1]^+$.

[0265] Стадия 4. Синтез **В-10-5**

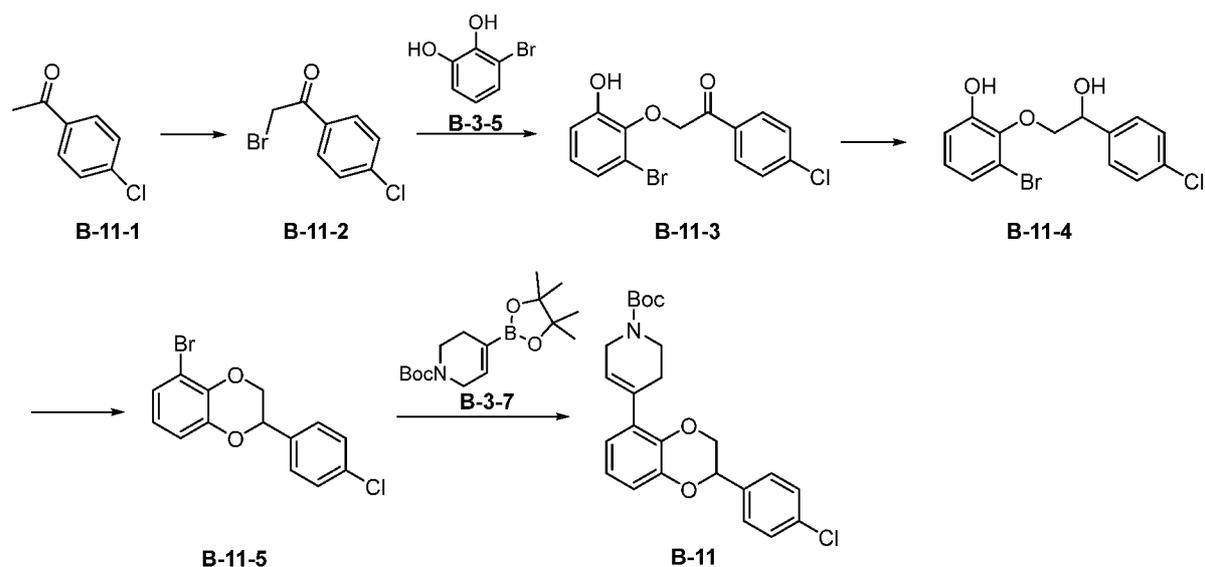
[0266] Соединение **В-10-4** (3 г, 8,71 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфин (4,57 г, 17,41 ммоль, 2 экв.) и тетрагидрофуран (60 мл) добавляли в сухую реакционную колбу и атмосферу в системе заменяли азотом. Смесь охлаждали до 0°C, затем к полученному добавляли раствор DIAD (3,52 г, 17,41 ммоль, 2 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл) и

реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 20°C. Реакционную систему гасили водой (100 мл), затем добавляли раствор гипохлорита натрия (10 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2) и органические фазы объединяли после разделения фаз. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 10:1) с получением **B-10-5**. LCMS: масса/заряд = 326,0 [M+1]⁺.

[0267] Стадия 5. Синтез B-10

[0268] Соединение **B-10-5** (1 г, 3,06 ммоль, 1 экв.), **B-3-7** (2,84 г, 9,19 ммоль, 3 экв.), 1,4-диоксан (25 мл), H₂O (5 мл), карбонат натрия (973,66 мг, 9,19 ммоль, 3 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (353,84 мг, 306,21 мкмоль, 0,1 экв.) последовательно добавляли в сухую реакционную колбу и атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и перемешивали в течение 10 часов при 90°C. Реакционную систему гасили водой (50 мл), затем к полученному добавляли водный раствор гипохлорита натрия (10 мл) и перемешивали в течение 10 минут, затем полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и органические фазы объединяли после разделения фаз. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 10:1) с получением **B-10**. LCMS: масса/заряд = 451,2 [M+23]⁺.

[0269] Иллюстративный пример 9. Фрагмент B-11



[0270] Стадия 1. Синтез **B-11-2**

[0271] Соединение **B-11-1** (29 г, 187,59 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (290 мл) и атмосферу в реакционной системе заменяли азотом. Трибромид фенилтриметиламмония (74,05 г, 196,97 ммоль, 1,05 экв.) затем добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь постепенно нагревали до 50°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (500 мл) и затем экстрагировали путем добавления этилацетата (500 мл * 2) и органическую фазу собирали. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь (150 мл) петролейного эфира и этилацетата в соотношении 10:1 добавляли к неочищенному продукту и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 25°C. Полученную смесь фильтровали. Осадок на фильтре собирали и высушивали с получением **B-11-2**, которое непосредственно применяли на следующей стадии реакции. LCMS: масса/заряд = 233,0 [M+H]⁺.

[0272] Стадия 2. Синтез **B-11-3**

[0273] **B-11-2** (10 г, 42,83 ммоль, 1 экв.) и **B-3-5** (8,09 г, 42,83 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном DMF (100 мл), затем к полученному добавляли карбонат калия (5,92 г, 42,83 ммоль, 1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при 25°C.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), затем последовательно промывали водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 20:1) с получением **B-11-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7,75 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 1,4, 7,9$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J = 1,5, 8,1$ Гц, 1H), 6,90-6,83 (m, 1H), 4,27 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H). LCMS: масса/заряд = 341,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0274] Стадия 3. Синтез B-11-4

[0275] Соединение **B-11-3** (6 г, 17,57 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (120 мл), атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и добавляли борогидрид натрия (1,33 г, 35,13 ммоль, 2 экв.) в реакционную колбу и перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл * 2). Органическую фазу собирали, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 10:1) с получением **B-11-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 9,97-9,68 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,10-6,95 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H), 6,30-6,09 (m, 1H), 4,98 (dd, $J = 4,6, 7,2$ Гц, 1H), 4,06 (dd, $J = 4,5, 10,0$ Гц, 1H), 3,91 (dd, $J = 7,3, 10,0$ Гц, 1H). LCMS: масса/заряд = 343,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0276] Стадия 4. Синтез B-11-5

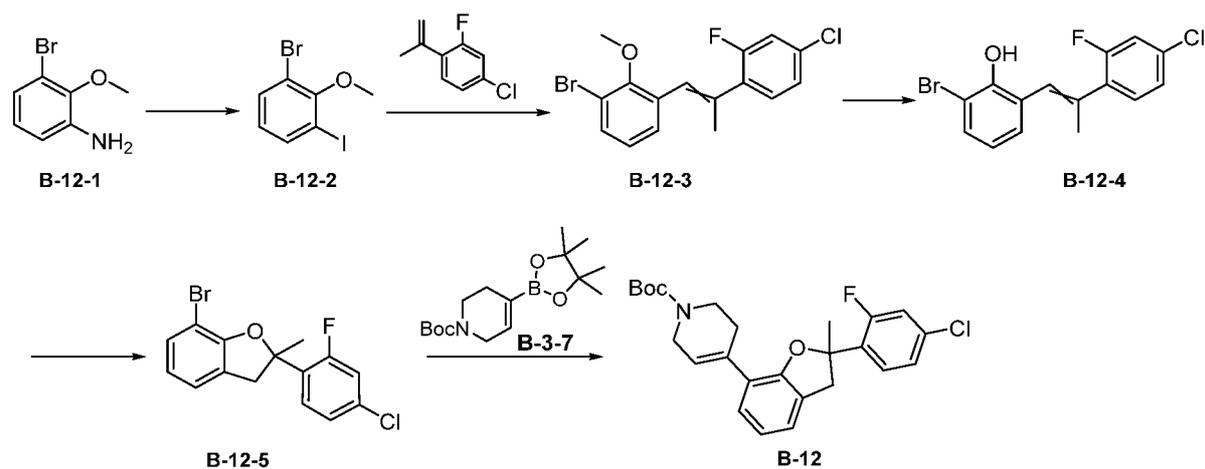
[0277] **B-11-4** (1 г, 2,91 ммоль, 1 экв.) и трифенилфосфин (1,53 г, 5,82 ммоль, 2 экв.) растворяли в THF (20 мл). Атмосферу в реакционной системе заменяли азотом, охлаждали до 0°C и затем раствор диизопропилазодикарбоксилата (1,18 г, 5,82 ммоль, 2 экв.) в THF (5 мл) медленно добавляли по каплям в реакционную колбу при 20°C и

реакционную смесь перемешивали в течение 10 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл * 3). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 10:1) с получением **В-11-5**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7,52 (s, 4H), 7,18 (dd, $J = 1,4, 8,0$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J = 1,4, 8,1$ Гц, 1H), 6,88-6,79 (m, 1H), 5,33 (dd, $J = 2,4, 8,3$ Гц, 1H), 4,57 (dd, $J = 2,4, 11,5$ Гц, 1H), 4,19 (dd, $J = 8,3, 11,4$ Гц, 1H). LCMS: масса/заряд = 325,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0278] Стадия 5. Синтез **В-11**

[0279] **В-11-5** (720 мг, 2,21 ммоль, 1 экв.) и соединение **В-3-7** (2,05 г, 6,63 ммоль, 3 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и H_2O (4 мл) и затем к полученному последовательно добавляли карбонат натрия (703,15 мг, 6,63 ммоль, 3 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (255,54 мг, 221,14 мкмоль, 0,1 экв.). Атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и реакционную смесь перемешивали в течение 10 часов при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Полученную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 20:1) с получением **В-11**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7,50 (s, 4H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,84 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 5,92-5,77 (m, 1H), 5,27 (dd, $J = 2,4, 8,2$ Гц, 1H), 4,46 (dd, $J = 2,5, 11,5$ Гц, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,95 (br s, 2H), 3,86 (br s, 1H), 3,53-3,45 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). LCMS: масса/заряд = 450,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0280] Иллюстративный пример 10. Фрагмент **В-12**



[0281] Стадия 1. Синтез **B-12-2**

[0282] **B-12-1** (15 г, 74,24 ммоль, 1 экв.) растворяли в воде (113 мл) и хлороводородной кислоте (75 мл) и смесь перемешивали до обеспечения однородности. Раствор нитрита натрия (6,15 г, 89,09 ммоль, 1,2 экв.) в воде (75 мл) добавляли по каплям в систему при 0°C и перемешивали в течение 0,5 часа до полного растворения. Раствор йодида калия (24,65 г, 148,48 ммоль, 2 экв.) в воде (150 мл) добавляли в систему и перемешивали в течение 4 часов при 0°C. К полученному добавляли 200 мл этилацетата и фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором сульфита натрия (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением **B-12-2**. LCMS: масса/заряд = 313,0 [M+1]⁺.

[0283] Стадия 2. Синтез **B-12-3**

[0284] **B-12-2** (20,8 г, 66,47 ммоль, 1 экв.), 4-хлор-2-фтор-1-изопропенилбензол (13,84 г, 81,09 ммоль, 1,22 экв.), карбонат цезия (64,97 г, 199,41 ммоль, 3 экв.) и хлор[(три-трет-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (3,41 г, 6,65 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в толуоле (125 мл), атмосферу в реакционной системе заменяли три раза азотом и перемешивали в течение 16 часов при 120°C. Систему промывали этилацетатом (100 мл × 3) и водой (100 мл) и органическую фазу высушивали над

насыщенным безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир) с получением **B-12-3**. LCMS: масса/заряд = 355,0 [M+1]⁺.

[0285] Стадия 3. Синтез **B-12-4**

[0286] **B-12-3** (2,85 г, 8,01 ммоль, 1 экв.) растворяли в DCM (20 мл), затем к полученному добавляли трибромид бора (6,02 г, 24,04 ммоль, 2,32 мл, 3 экв.) и обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси в течение 2 часов при 20°C. Систему медленно добавляли в 200 мл воды и фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (200 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, представляющего собой **B-12-4**. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: масса/заряд = 341,0 [M+1]⁺.

[0287] Стадия 4. Синтез **B-12-5**

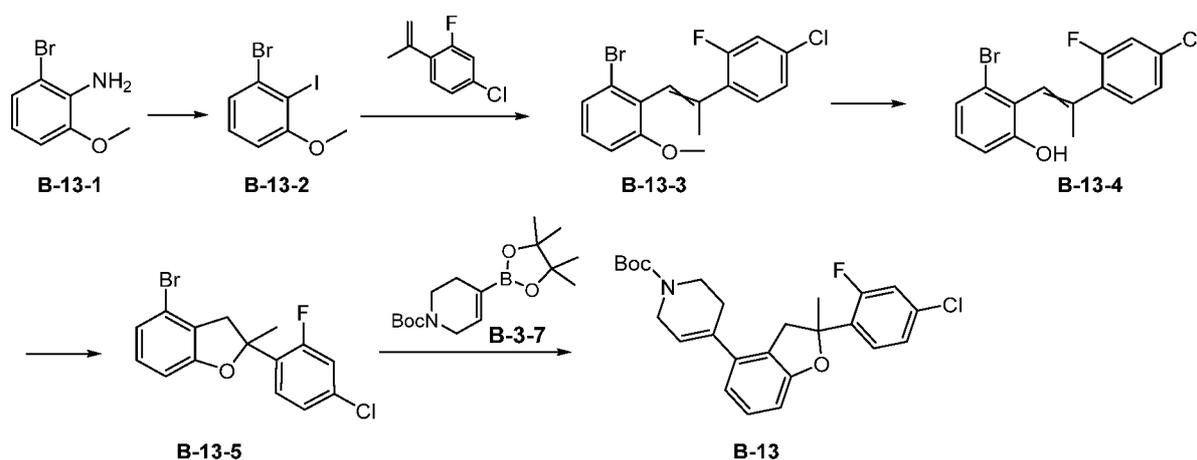
[0288] **B-12-4** (2,96 г, 8,67 ммоль, 1 экв.) растворяли в муравьиной кислоте (30 мл) и реакционную смесь нагревали до 120°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 часов. 40 мл воды и 40 мл этилацетата добавляли в систему и фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир) с получением **B-12-5**. LCMS: масса/заряд = 341,0 [M+1]⁺.

[0289] Стадия 5. Синтез **B-12**

[0290] **B-12-5** (1,1 г, 3,22 ммоль, 1 экв.) и **B-3-7** (1,05 г, 3,38 ммоль, 1,05 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (22 мл) и воде (2,2 мл) и затем к полученному последовательно добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

(117,81 мг, 161,00 мкмоль, 0,05 экв.) и карбонат калия (890,08 мг, 6,44 ммоль, 2 экв.). Атмосферу в реакционной системе три раза заменяли азотом и реакционную смесь нагревали до 120°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 часов. 30 мл воды и 30 мл этилацетата добавляли в систему. Полученную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением **B-12**. LCMS: масса/заряд = 444,2 [M+1]⁺.

[0291] Иллюстративный пример 11. Фрагмент B-13



[0292] Стадия 1. Синтез B-13-2

[0293] B-13-1 (20 г, 98,99 ммоль, 1 экв.) растворяли в воде (150 мл) и хлористоводородной кислоте (100 мл) и смесь перемешивали до обеспечения однородности. Раствор нитрита натрия (8,20 г, 118,78 ммоль, 1,2 экв.) в воде (100 мл) добавляли по каплям в систему при 0°C и перемешивали в течение 0,5 часа до полного растворения. Раствор йодида калия (32,86 г, 197,97 ммоль, 2 экв.) в воде (200 мл) добавляли в систему и перемешивали в течение 4 часов при 0°C. К полученному добавляли 200 мл этилацетата и фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором сульфита натрия (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном

давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением **В-13-2**. LCMS: масса/заряд = 313,0 [M+1]⁺.

[0294] Стадия 2. Синтез **В-13-3**

[0295] **В-13-2** (26, 83,09 ммоль, 1 экв.), 4-хлор-2-фтор-1-изопропенилбензол (17,29 г, 101,36 ммоль, 1,22 экв.), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (5,83 г, 8,31 ммоль, 0,1 экв.) и ацетат натрия (20,45 г, 249,26 ммоль, 3 экв.) растворяли в DMF (420 мл), атмосферу в реакционной системе три раза заменяли азотом и перемешивали в течение 16 часов при 120°C. Систему промывали этилацетатом (400 мл) и водой (400 мл) и органическую фазу высушивали над насыщенным безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир) с получением **В-13-3**. LCMS: масса/заряд = 355,0 [M+1]⁺.

[0296] Стадия 3. Синтез **В-13-4**

[0297] **В-13-3** (4,65 г, 13,08 ммоль, 1 экв.) растворяли в DCM (93 мл), затем к полученному добавляли трибромид бора (9,83 г, 39,23 ммоль, 3,78 мл, 3 экв.) и обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси в течение 3 часов при 25°C. Систему медленно добавляли в 110 мл воды и фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, представляющего собой **В-13-4**. Систему непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: масса/заряд = 341,0 [M+1]⁺.

[0298] Стадия 4. Синтез **В-13-5**

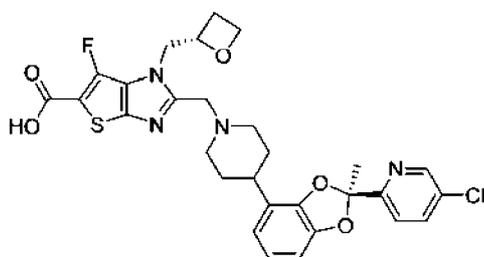
[0299] **В-13-4** (4,7 г, 13,76 ммоль, 1 экв.) растворяли в муравьиной кислоте (47 мл) и реакционную смесь нагревали до 110°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 часов. 50 мл воды и 50 мл этилацетата добавляли в систему и pH системы

регулировали до приблизительно 7 с помощью 1 М гидроксида лития и фазы разделяли. После разделения фаз органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир) с получением **B-13-5**. LCMS: масса/заряд = 341,0 [M+1]⁺.

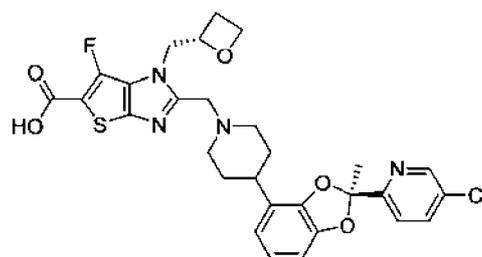
[0300] Стадия 5. Синтез **B-13**

[0301] **B-13-5** (2,9 г, 8,49 ммоль, 1 экв.) и **B-3-7** (2,63 г, 8,49 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (3,0 мл) и затем к полученному последовательно добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (310,59 мг, 424,50 мкмоль, 0,05 экв.) и карбонат калия (2,35 г, 16,98 ммоль, 2 экв.). Атмосферу в реакционной системе три раза заменяли азотом и реакционную смесь нагревали до 120°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 часов. 40 мл воды и 40 мл этилацетата добавляли в систему. Полученную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением **B-13**. LCMS: масса/заряд = 444,2 [M+1]⁺.

[0302] Пример 1

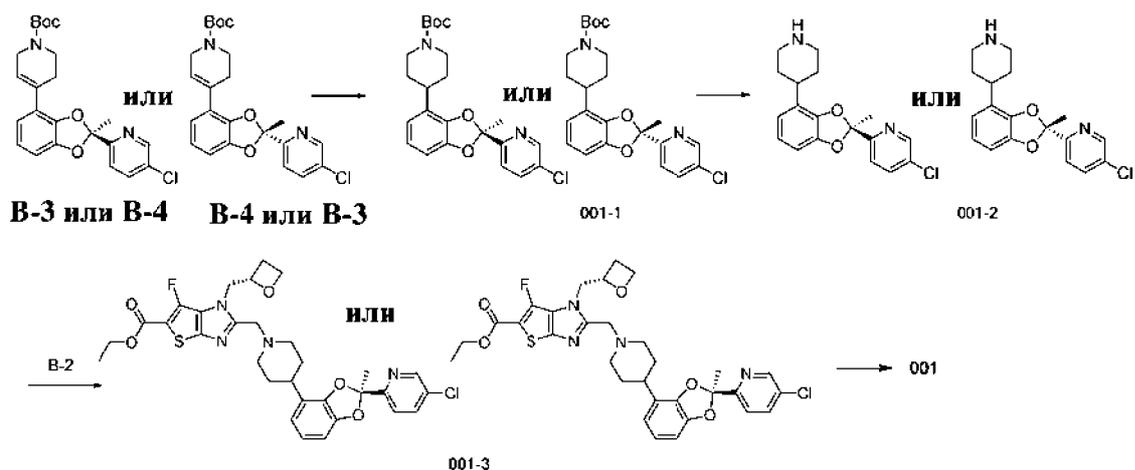


001 или 001'



001' или 001

[0303] Путь синтеза:



[0304] Стадия 1. Синтез соединения **001-1**

[0305] **B-3** (0,3 г, 699,45 мкмоль, 1 экв.), метанол (6 мл) и хлорид трис(трифенилфосфин)родия(I) (64,71 мг, 69,95 мкмоль, 0,1 экв.) последовательно добавляли в сухую реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов в атмосфере водорода (60°C, 50 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали диатомитом и осадок на фильтре промывали метанолом (3 мл * 3). Полученный фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, представляющего собой **001-1**. LCMS: масса/заряд = 431,1 [M+1]⁺.

[0306] Стадия 2. Синтез соединения **001-2**

[0307] Трифторуксусную кислоту (2,33 г, 20,42 ммоль, 1,51 мл, 20 экв.) добавляли к раствору **001-1** (440 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (4 мл) и обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси в течение 15 минут при 25°C. Реакционную смесь непосредственно концентрировали с получением трифторацетатной соли, представляющей собой неочищенный продукт, **001-2**. LCMS: масса/заряд = 331,1 [M+1]⁺.

[0308] Стадия 3. Синтез соединения **001-3**

[0309] **001-2** (50,00 мг, неочищенная TFA-соль), **B-2** (38,54 мг, 120,92 мкмоль, 0,8 экв.), карбонат калия (83,56 мг, 604,60 мкмоль, 4,00 экв.) и ацетонитрил (2 мл) добавляли в сухую реакционную колбу и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в

течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). После разделения фаз, органическую фазу собирали, последовательно промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, представляющего собой **001-3**. LCMS: масса/заряд = 627,1 [M+1]⁺.

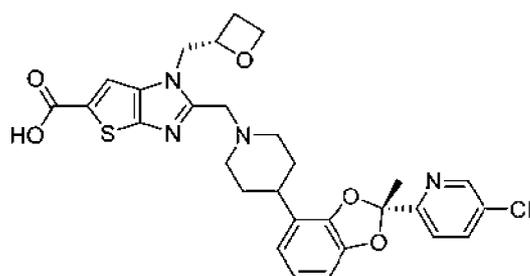
[0310] Стадия 4. Синтез соединения **001**

[0311] **001-3** (80 мг, 130,48 мкмоль, 1 экв.), метанол (1 мл), тетрагидрофуран (1 мл), воду (1 мл) и моногидрат гидроксида лития (16,43 мг, 391,45 мкмоль, 3 экв.) последовательно добавляли в реакционную колбу и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 20°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (способ: хроматографическая колонка: Waters Xbridge BEH C18, 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (аммиачная вода + бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; В (ацетонитрил)%: от 10% до 45%) с получением соединения **001**. Обнаружение посредством SFC с хиральным анализом (прибор: CAS-TJ-ANA-SFC-G (Waters UPCC с PDA); хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: сверхкритический диоксид углерода, В: метанол (0,1% изопропиламин); градиент: содержание В увеличивалось с 5% до 50% за 0,2 минуты и удерживалось в течение 2 минут и затем снижалось с 50% до 5% за 2,2 минуты) показало время удерживания, составляющее 1,422 минуты для соединения **001**, со значением ее, составляющим 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm ppm 8,67-8,56 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,68 (br d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,87-6,72 (m, 3H), 5,27-5,22 (m, 2H), 4,74-4,68 (m, 3H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,64-2,50 (m, 3H), 2,07-1,92 (m, 6H). LCMS: масса/заряд = 599,1 [M+1]⁺.

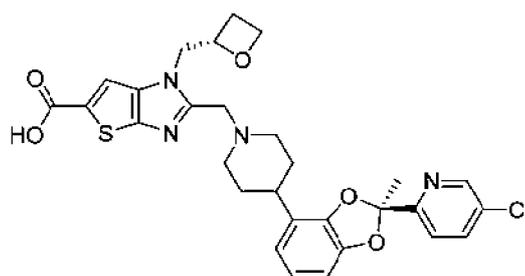
[0312] С применением соединения **B-4** в качестве исходного материала соединение **001'** синтезировали согласно способу синтеза стадий 1-4 примера 1. Обнаружение

посредством SFC с хиральным анализом (прибор: CAS-TJ-ANA-SFC-G (Waters UPCC с PDA); хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: сверхкритический диоксид углерода, В: метанол (0,1% изопропиламин); градиент: содержание В увеличивалось с 5% до 50% за 0,2 минуты и удерживалось в течение 2 минут и затем снижалось с 50% до 5% за 2,2 минуты) показало время удерживания, составляющее 1,030 минуты для соединения **001'**, со значением ее, составляющим 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,72-8,51 (m, 1H), 8,00-7,79 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,91-6,66 (m, 4H), 5,29-5,15 (m, 2H), 4,50-4,35 (m, 3H), 4,22-4,06 (m, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,94-2,74 (m, 3H), 2,71-2,57 (m, 3H), 2,54-2,42 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 3H). LCMS: масса/заряд = 599,1 [M+1]⁺.

[0313] Пример 2

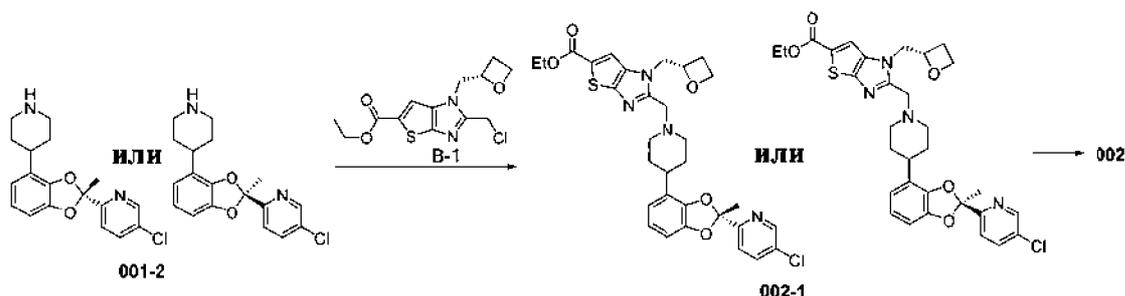


002 или 002'



002' или 002

[0314] Путь синтеза:



[0315] Стадия 1. Синтез соединения **002-1**

[0316] **001-2** (46,00 мг, 139,05 мкмоль, 1 экв.), **B-1** (43,77 мг, 139,05 мкмоль, 1 экв.), карбонат калия (76,87 мг, 556,21 мкмоль, 4 экв.) и ацетонитрил (2 мл) добавляли в

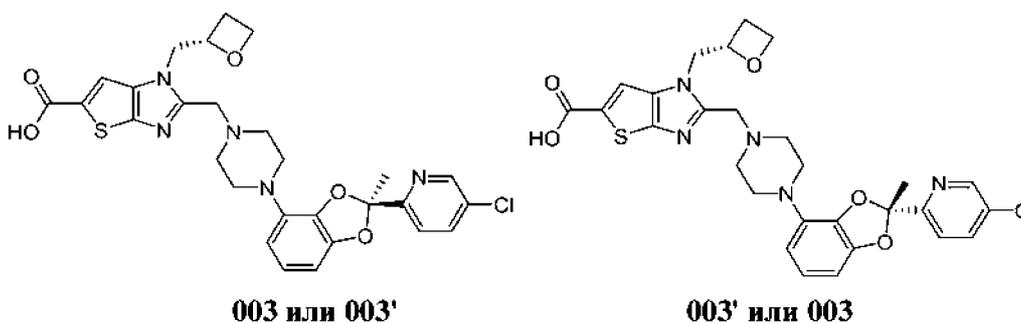
сухую реакционную колбу и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 * 10 мл). После разделения фаз органическую фазу собирали, последовательно промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (PE:EA = от 1:0 до 2:1) с получением **002-1**. LCMS: масса/заряд = 609,2 [M+1]⁺.

[0317] Стадия 2. Синтез соединения **002**

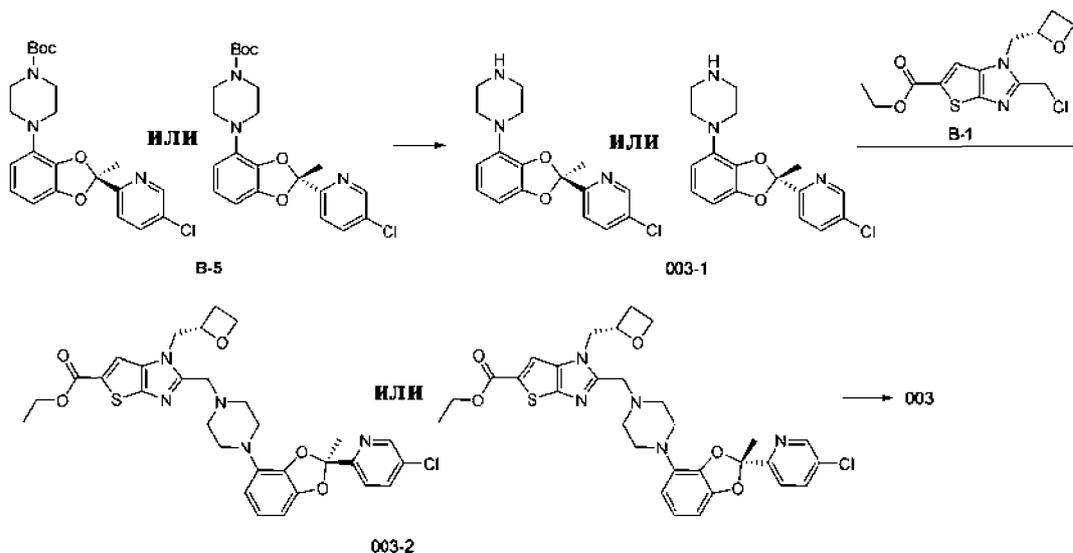
[0318] **002-1** (27,00 мг, 44,33 мкмоль, 1 экв.), метанол (0,5 мл), тетрагидрофуран (0,5 мл), воду (0,5 мл) и моногидрат гидроксида лития (5,58 мг, 132,98 мкмоль, 3 экв.) последовательно добавляли в сухую реакционную колбу и атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и перемешивали в течение 6 часов при 20°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (способ: хроматографическая колонка: Waters Xbridge ВЕН C18, 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; В (ацетонитрил)%: от 15% до 45%) с получением соединения **002**. Обнаружение посредством SFC с хиральным анализом (прибор: CAS-TJ-ANA-SFC-H (Waters UPCC с детектором SQ 2); хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: сверхкритический диоксид углерода, В: метанол (0,1% изопропиламин); градиент: содержание В увеличивалось с 5% до 50% за 0,2 минуты и удерживалось в течение 2 минут и затем снижалось с 50% до 5% за 2,2 минуты) показало время удерживания, составляющее 1,264 минуты для соединения **002**, со значением ее, составляющим 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,60 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,81-6,67 (m, 3H), 5,17-5,04 (m, 1H), 4,67-4,52 (m, 3H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,15-4,01 (m, 2H), 3,57-3,42 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,11 (br s, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,93 (br s, 2H), 1,65 (s, 1H). LCMS: масса/заряд = 581,1 [M+1]⁺.

[0319] С применением соединения **B-4** в качестве исходного материала соединение **002'** синтезировали согласно способам синтеза стадий 1-2 в примере 1 и стадий 1-2 примера 2. Обнаружение посредством SFC с хиральным анализом (прибор: CAS-TJ-ANA-SFC-H (Waters UPCC с детектором SQ 2); хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: сверхкритический диоксид углерода, В: метанол (0,1% изопропиламин); градиент: содержание В увеличивалось с 5% до 50% за 0,2 минуты и удерживалось в течение 2 минут и затем снижалось с 50% до 5% за 2,2 минуты) показало время удерживания, составляющее 1,246 минуты для соединения **002'**, со значением ее, составляющим 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,68 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,79-6,78 (m, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 5,38-5,20 (m, 1H), 4,79-4,61 (m, 4H), 4,53-4,47 (m, 1H), 4,27 (br d, $J = 2,1$ Гц, 2H), 3,46 (br d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,94-2,75 (m, 4H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,09 (s, 4H), 1,99-1,98 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 2H). LCMS: масса/заряд = 581,1 [M+1]⁺.

[0320] Пример 3



[0321] Путь синтеза:



[0322] Стадия 1. Синтез соединения **003-1**

[0323] **B-5** (100 мг, 231,53 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (1 мл), затем к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 20°C. Реакционную смесь непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной трифторацетатной соли, представляющей собой **003-1**. LCMS: масса/заряд = 332,1 [M+1]⁺.

[0324] Стадия 2. Синтез соединения **003-2**

[0325] **003-1** (77,00 мг, неочищенная трифторацетатная соль), **B-1** (54,37 мг, 172,72 мкмоль, 1 экв.), карбонат калия (143,23 мг, 1,04 ммоль, 6 экв.) и ацетонитрил (2 мл) последовательно добавляли в сухую реакционную колбу и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 10 часов. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Органическую фазу собирали после разделения фаз, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл * 3), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью силикагелевой пластины для тонкослойной

хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением **003-2**. LCMS: масса/заряд = 610,2 [M+1]⁺.

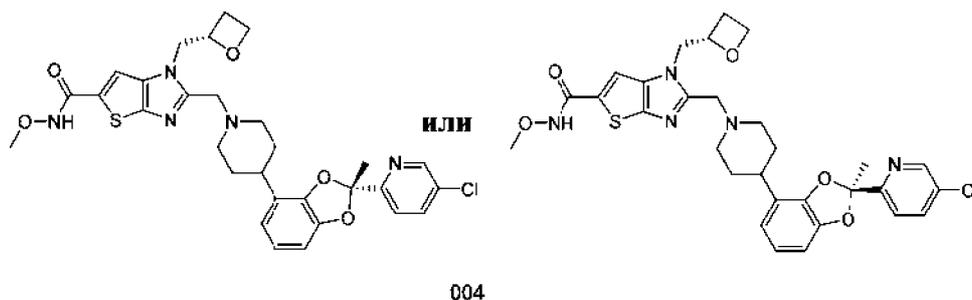
[0326] Стадия 3. Синтез соединения **003**

[0327] **003-2** (60 мг, 98,34 мкмоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (0,5 мл), метаноле (0,5 мл) и воде (0,5 мл), затем к полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (12,38 мг, 295,02 мкмоль, 3 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 20°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением **003**. Способ: хроматографическая колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; В (ацетонитрил)%: от 30% до 60%. Обнаружение посредством SFC с хиральным анализом (прибор: CAS-TJ-ANA-SFC-H (Waters UPCC с детектором SQ 2); хроматографическая колонка: Chiralpak IG-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: сверхкритический диоксид углерода, В: метанол (0,1% изопропиламин); градиент: содержание В увеличивалось с 5% до 50% за 0,2 минуты и удерживалось в течение 1 минуты и затем снижалось с 50% до 5% за 2,2 минуты) показало время удерживания, составляющее 1,856 минуты, со значением ее, составляющим 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,59 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 0,6, 8,5 Гц, 1H), 6,83-6,71 (m, 1H), 6,56-6,41 (m, 2H), 5,22 (br dd, J = 2,6, 7,4 Гц, 1H), 4,74-4,64 (m, 2H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,43 (td, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,02-3,80 (m, 2H), 3,20 (br s, 4H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 4H), 2,48 (tdd, J = 7,2, 9,1, 11,4 Гц, 1H), 2,02 (s, 3H). LCMS: масса/заряд = 582,1 [M+1]⁺.

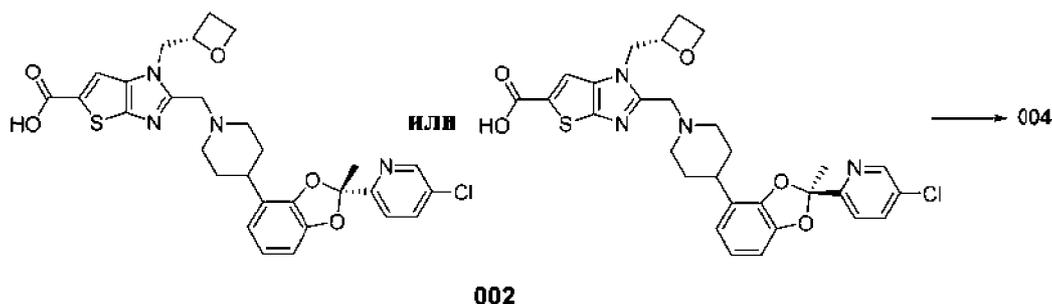
[0328] С применением соединения **В-6** в качестве исходного материала соединение **003'** синтезировали согласно способу синтеза стадий 1-3 примера 3. Обнаружение посредством SFC с хиральным анализом (прибор: CAS-TJ-ANA-SFC-H (Waters UPCC с детектором SQ 2); хроматографическая колонка: Chiralpak IG-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: сверхкритический диоксид углерода, В: метанол (0,1%

изопропиламин); градиент: содержание В увеличивалось с 5% до 50% за 0,2 минуты и удерживалось в течение 1 минуты и затем снижалось с 50% до 5% за 2,2 минуты) показало время удерживания, составляющее 1,730 минуты, со значением ее, составляющим 100%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,59 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,83-6,70 (m, 1H), 6,49 (dd, $J = 8,0, 13,3$ Гц, 2H), 5,22 (dq, $J = 2,8, 7,1$ Гц, 1H), 4,72-4,63 (m, 2H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,43 (td, $J = 5,9, 9,1$ Гц, 1H), 3,99-3,82 (m, 2H), 3,19 (br s, 4H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,71 (br d, $J = 4,4$ Гц, 4H), 2,48 (tdd, $J = 7,2, 9,1, 11,3$ Гц, 1H), 2,02 (s, 3H). LCMS: масса/заряд = 581,1 $[\text{M}+1]^+$.

[0329] Пример 4

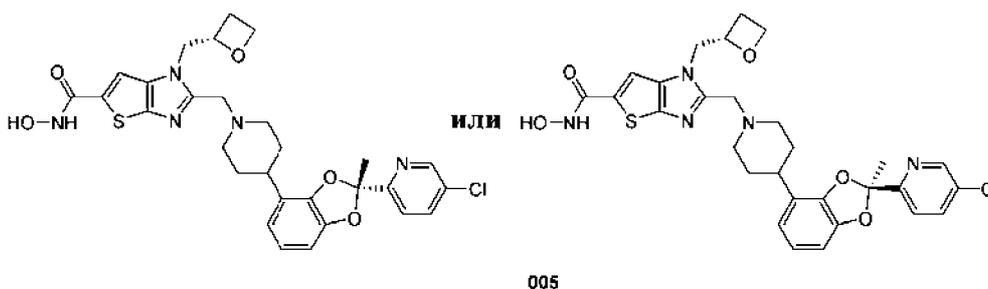
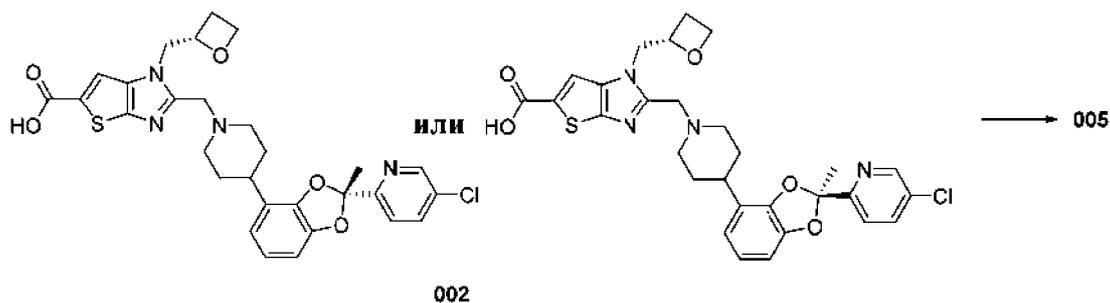


[0330] Путь синтеза:



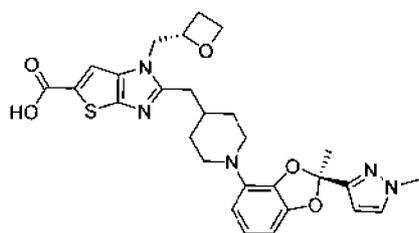
[0331] **002** (150 мг, 0,26 ммоль, 1 экв.), дихлорметан (12,0 мл), НАТУ (147,2 мг, 0,39 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (157,6 мкл, 0,91 ммоль, 3,5 экв.) последовательно добавляли в сухую реакционную колбу и реакционную смесь перемешивали при 24°C в течение 0,5 часа. Затем к полученному добавляли гидрохлорид метоксиамина (32,4 мг, 0,26 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 0,5 часа при

24°C. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 3). Органическую фазу собирали после разделения фаз, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл * 2) и высушивали над безводным сульфатом натрия и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью силикагелевой пластины для тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) и препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии, способ: хроматографическая колонка: Waters Xbridge ВЕН C18, 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; градиент (ацетонитрил)%: от 30% до 60%, с получением **004**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,61-8,53 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,71-6,63 (m, 2H), 5,30 (s, 3H), 5,22-5,12 (m, 1H), 4,64-4,57 (m, 1H), 4,55-4,44 (m, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,30-2,12 (m, 2H). LCMS: масса/заряд = 610,2 [M+1]⁺.

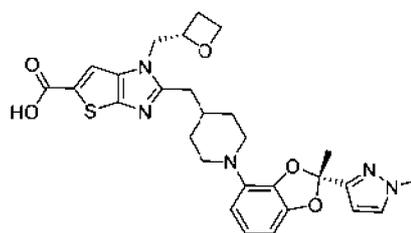
[0332] Пример 5**[0333] Путь синтеза:**

[0334] 002 (145,8 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.), дихлорметан (12,0 мл), НАТУ (139,5 мг, 0,36 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (277,0 мкл, 1,59 ммоль, 6,5 экв.) последовательно добавляли в сухую реакционную колбу и реакционную смесь перемешивали при 24°C в течение 0,5 часа. Затем к полученному добавляли гидрохлорид гидроксилamina (25,5 мг, 0,24 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 0,5 часа при 24°C. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 3). Органическую фазу собирали после разделения фаз, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл * 2) и высушивали над безводным сульфатом натрия и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью силикагелевой пластины для тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метанол = 10:1) и препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии, способ: хроматографическая колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; градиент (ацетонитрил)%: от 30% до 60%, с получением **005**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,62 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,80 (q, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,75 (q, $J = 8,0$ Гц, 2H), 5,22-5,12 (m, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,41-4,31 (m, 2H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,32-2,17 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 3H), 1,20-1,17 (m, 2H).

[0335] Пример 6

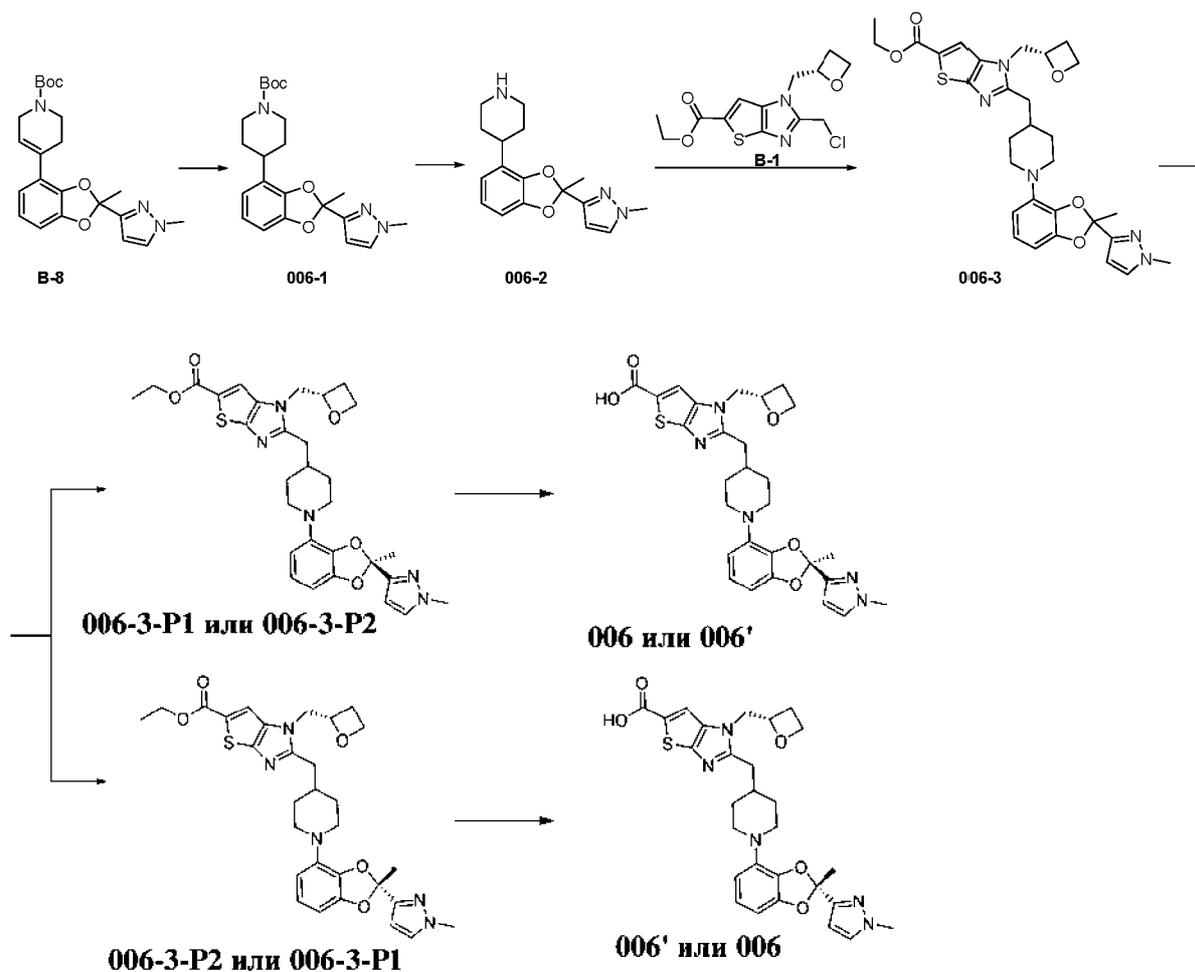


006 или 006'



006' или 006

[0336] Путь синтеза:



[0337] Стадия 1. Синтез соединения **006-1**

[0338] Pd/C (5,0 г, 13,21 ммоль, содержание 10%, 1 экв.) добавляли в реакционную колбу в атмосфере аргона, затем к полученному последовательно добавляли **B-8** (5,25 г, 13,21 ммоль, 1 экв.) и 60 мл метанола и реакционную систему перемешивали в течение 12 часов в атмосфере водорода (50°C, 45 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 4:1) с получением **006-1**. LCMS: масса/заряд = 400,2 [M+1]⁺.

[0339] Стадия 2. Синтез соединения **006-2**

[0340] **006-1** (1,0 г, 2,50 ммоль, 1 экв.) растворяли в 10 мл дихлорметана, затем к полученному добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (25,03 ммоль, 1,85 мл, 10 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 24°C. В

реакционную смесь добавляли насыщенный бикарбонат натрия с регулированием pH реакционной смеси до приблизительно 7 и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл * 2). Органические фазы объединяли, промывали с помощью 20 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = от 1:0 до 10:1) с получением **006-2**. LCMS: масса/заряд = 299,9 [M+1]⁺.

[0341] Стадия 3. Синтез соединения **006-3**

[0342] **006-2** (0,1 г, 0,33 ммоль, 1 экв.) и **B-1** (95,0 мг, 0,3 ммоль, 0,9 экв.) растворяли в 1 мл ацетонитрила, затем к полученному добавляли карбонат калия (0,18 г, 1,34 ммоль, 4 экв.) и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 12 часов. Ацетонитрил удаляли посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении и реакционную смесь затем разбавляли с помощью 10 мл воды и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = от 1:0 до 10:1) с получением **006-3**.

[0343] Стадия 4. Синтез соединений **006-3-P1** и **006-3-P2**

[0344] **006-3** очищали посредством препаративной SFC (модель колонки: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм * 30 мм * 10 мкм); подвижная фаза: фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, фаза В представляла собой этанол (0,2% аммиачной воды); градиент: от 35% до 35%) с получением соединения **006-3-P1** и соединения **006-3-P2**, которые подвергали хиральному анализу с обнаружением посредством SFC (модель колонки: Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм); подвижная фаза: фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, фаза В представляла собой этанол (0,2% аммиачной воды); градиент (В%): от 5% до 35%),

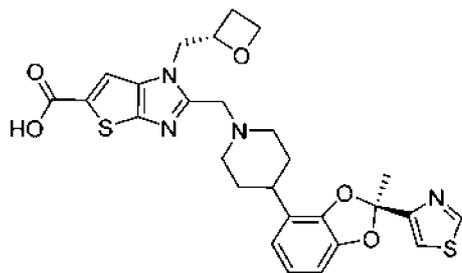
который показывал, что R_t для соединения **006-3-P1** составляло 0,872 минуты, со значением ее, составляющим 100%, и R_t для соединения **006-3-P2** составляло 1,197 минуты, со значением ее, составляющим 98,4%. LCMS: масса/заряд = 578,0 $[M+1]^+$.

[0345] Стадия 5. Синтез соединений **006** и **006'**

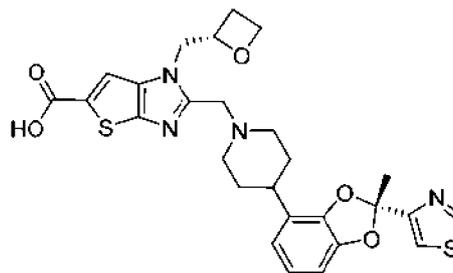
[0346] **006-3-P1** (0,12 г, 0,21 ммоль, 1 экв.), метанол (0,5 мл), тетрагидрофуран (0,5 мл), воду (0,5 мл) и моногидрат гидроксида лития (26,2 мг, 0,62 ммоль, 3 экв.) последовательно добавляли в сухую реакционную колбу и атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и перемешивали в течение 3 часов при 28°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (способ: хроматографическая колонка: Phenomenex C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; градиент (ацетонитрил)%: от 30% до 60%) с получением **006**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,80 (br s, 1H), 7,36-7,61 (m, 2H), 6,62-6,80 (m, 3H), 5,07 (br s, 1H), 4,53 (br s, 2H), 4,32 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86-4,14 (m, 2H), 3,39 (br s, 4H), 2,78 (br s, 1H), 2,63 (br s, 1H), 2,32-2,51 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,94 (br s, 4H). LCMS: масса/заряд = 550,3 $[M+1]^+$.

[0347] С применением соединения **006-3-P2** в качестве исходного материала соединение **006'** синтезировали согласно способу синтеза стадии 5 примера 6. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,81 (br s, 1H), 7,36-7,61 (m, 2H), 6,62-6,80 (m, 3H), 5,05 (br s, 1H), 4,53 (br s, 2H), 4,32 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86-4,15 (m, 2H), 3,39 (br s, 4H), 2,76 (br s, 1H), 2,61 (br s, 1H), 2,32-2,51 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,92 (br s, 4H). LCMS: масса/заряд = 550,3 $[M+1]^+$.

[0348] Пример 7

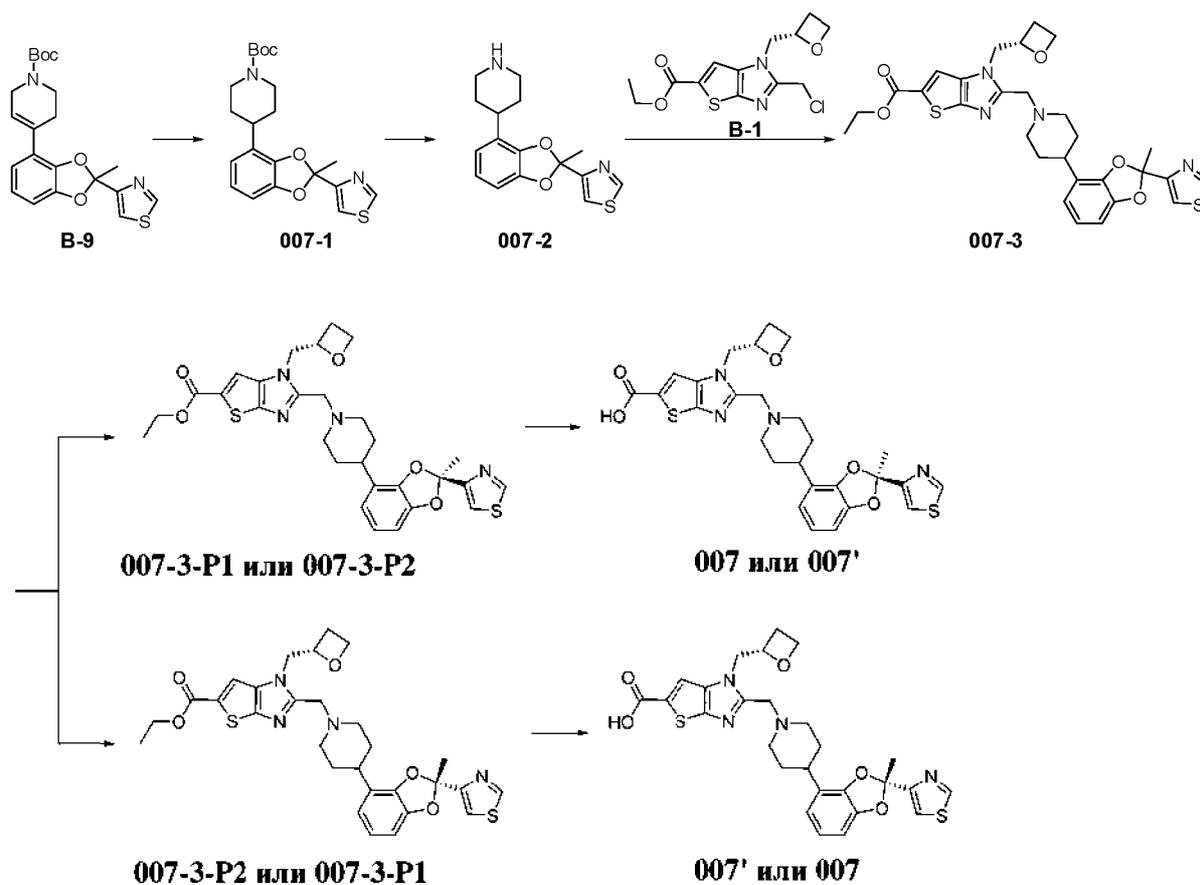


007 или 007'



007' или 007

[0349] Путь синтеза:



[0350] Стадия 1. Синтез соединения 007-1

[0351] Pd/C (5,0 г, 13,21 ммоль, содержание 10%, 1 экв.) добавляли в реакционную колбу в атмосфере аргона, затем к полученному последовательно добавляли B-9 (5,29 г, 13,21 ммоль, 1 экв.) и 60 мл метанола и реакционную систему перемешивали в течение 12 часов в атмосфере водорода (50°C, 45 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали

посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением **007-1**. LCMS: масса/заряд = 403,2 [M+1]⁺.

[0352] Стадия 2. Синтез соединения **007-2**

[0353] **007-1** (1,0 г, 2,50 ммоль, 1 экв.) растворяли в 10 мл дихлорметана, затем к полученному добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (25,03 ммоль, 1,85 мл, 10 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 24°C. В реакционную смесь добавляли насыщенный бикарбонат натрия с регулированием pH реакционной смеси до приблизительно 7 и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл * 2). Органические фазы объединяли, промывали с помощью 20 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = от 1:0 до 20:1) с получением **007-2**. LCMS: масса/заряд = 303,1 [M+1]⁺.

[0354] Стадия 3. Синтез соединения **007-3**

[0355] **007-2** (0,1 г, 0,33 ммоль, 1 экв.) и **B-1** (95,0 мг, 0,3 ммоль, 0,9 экв.) растворяли в 1 мл ацетонитрила, затем к полученному добавляли карбонат калия (0,18 г, 1,34 ммоль, 4 экв.) и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 12 часов. Ацетонитрил удаляли посредством ротационного выпаривания при пониженном давлении, затем реакционную смесь разбавляли с помощью 10 мл воды и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = от 1:0 до 10:1) с получением **007-3**. LCMS: масса/заряд = 581,2 [M+1]⁺.

[0356] Стадия 4. Синтез соединений **007-3-P1** и **007-3-P2**

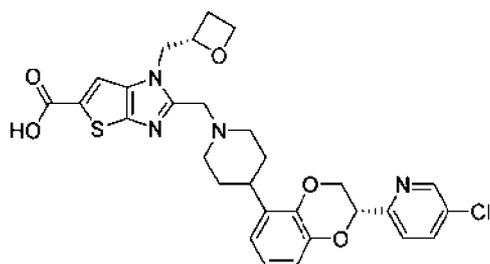
[0357] **007-3** очищали посредством препаративной SFC (модель колонки: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм * 30 мм * 10 мкм); подвижная фаза: фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, и фаза В представляла собой метанол; градиент (В): от 5% до 50%) с получением соединения **007-3-P1** и соединения **007-3-P2**, которые подвергали хиральному анализу с обнаружением посредством SFC (модель колонки: Chiralpak IG-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм); подвижная фаза: фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, и фаза В представляла собой метанол; градиент (В%): от 5% до 50%), который показывал, что время удерживания для соединения **007-3-P1** составляло 0,932 минуты, со значением ее, составляющим 100%, и время удерживания для соединения **007-3-P2** составляло 1,206 минуты, со значением ее, составляющим 97,8%.

[0358] Стадия 5. Синтез соединений **007** и **007'**

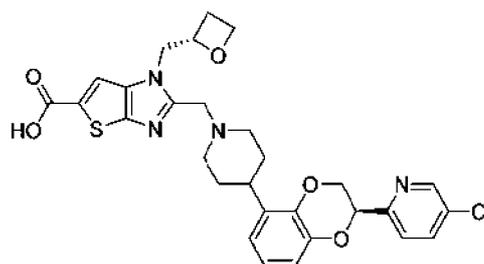
[0359] **007-3-P1** (0,12 г, 0,21 ммоль, 1 экв.), метанол (0,5 мл), тетрагидрофуран (0,5 мл), воду (0,5 мл) и моногидрат гидроксида лития (26,2 мг, 0,62 ммоль, 3 экв.) последовательно добавляли в сухую реакционную колбу и атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и перемешивали в течение 3 часов при 28°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (способ: колонка: Phenomenex C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; градиент (ацетонитрил)%: от 15% до 45%) с получением **007**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,80 (br s, 1H), 7,36-7,66 (m, 2H), 6,63-6,78 (m, 3H), 5,07 (br s, 1H), 4,18-4,60 (m, 4H), 3,92 (br s, 2H), 3,23 (br s, 1H), 2,74 (br s, 6H), 2,36 (br s, 2H), 2,07 (br s, 3H), 1,86 (br s, 2H). LCMS: масса/заряд = 553,2 [M+1]⁺.

[0360] С применением соединения **007-3-P2** в качестве исходного материала соединение **007'** синтезировали согласно способу синтеза стадии 5 примера 7. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,82 (br s, 1H), 7,36-7,64 (m, 2H), 6,63-6,78 (m, 3H), 5,06 (br s, 1H), 4,18-4,58 (m, 4H), 3,93 (br s, 2H), 3,24 (br s, 1H), 2,74 (br s, 6H), 2,36 (br s, 2H), 2,05 (br s, 3H), 1,86 (br s, 2H). LCMS: масса/заряд = 553,2 [M+1]⁺.

[0361] Пример 8

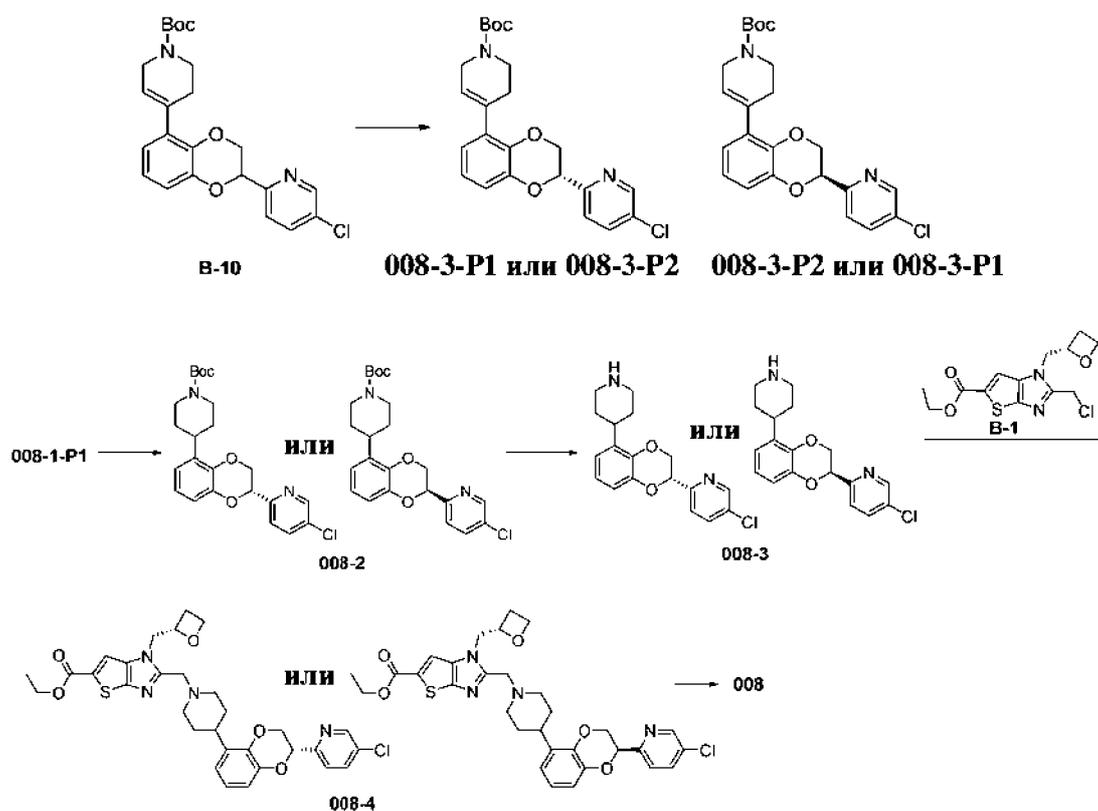


008 или 008'



008' или 008

[0362] Путь синтеза:



[0363] Стадия 1. Синтез 008-1-P1 и 008-1-P2

[0364] **В-10** подвергали хиральному разделению [способ разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, и фаза В представляла собой метанол; градиент (В%): от 30% до 30%] с получением соединения **008-1-P1** и соединения **008-1-P2**.

[0365] Соединение **008-1-P1**: Rt составляло 2,322 минуты, значение ee составляло 99,92%. Способ обнаружения: хроматографическая колонка Chiralcel OJ-3, 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, и фаза В представляла собой метанол (0,1% изопропиламин); градиент (В%): от 10% до 10%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,58 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,91-6,85 (m, 1H), 6,83-6,75 (m, 1H), 5,83 (br s, 1H), 5,27 (br d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,61 (td, $J = 1,2, 11,3$ Гц, 1H), 4,17 (dd, $J = 7,5, 11,3$ Гц, 1H), 4,05 (br s, 2H), 3,60 (br d, $J = 3,5$ Гц, 2H), 2,50 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H). LCMS: масса/заряд = 451,2 [M+ Na]⁺.

[0366] Соединение **008-1-P2**: Rt составляло 2,642 минуты, значение ee составляло 98,58%. Способ обнаружения: хроматографическая колонка Chiralcel OJ-3, 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, и фаза В представляла собой метанол (0,1% изопропиламин); градиент (В%): от 10% до 10%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J = 2,5, 8,4$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,87 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 5,83 (br s, 1H), 5,27 (dd, $J = 2,5, 7,4$ Гц, 1H), 4,61 (dd, $J = 2,6, 11,3$ Гц, 1H), 4,17 (dd, $J = 7,5, 11,3$ Гц, 1H), 4,05 (br s, 2H), 3,60 (br d, $J = 3,6$ Гц, 2H), 2,50 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H). LCMS: масса/заряд = 451,2 [M+Na]⁺.

[0367] Стадия 2. Синтез **008-2**

[0368] **008-1-P1** (290 мг, 676,14 мкмоль, 1 экв.), метанол (30 мл) и хлорид трис(трифенилфосфин)родия(I) (62,56 мг, 67,61 мкмоль, 0,1 экв.) последовательно добавляли в сухую реакционную колбу и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов в атмосфере H₂ (60°C, 50 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали диатомитом и осадок на фильтре промывали метанолом (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением **008-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,58 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J = 2,2, 8,3$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H),

6,82-6,75 (m, 1H), 5,27 (dd, $J = 2,3, 7,2$ Гц, 1H), 4,61 (dd, $J = 2,3, 11,2$ Гц, 1H), 4,22-4,10 (m, 5H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,90-2,73 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,49 (s, 9H). LCMS: масса/заряд = 453,2 $[M+Na]^+$.

[0369] Стадия 3. Синтез **008-3**

[0370] Соединение **008-2** (200 мг, 464,12 мкмоль, 1 экв.), DCM (5 мл) и TFA (5,86 ммоль, 433,79 мкл, 12,62 экв.) добавляли в сухую реакционную колбу и атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и перемешивали в течение 1 часа при 20°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной трифторацетатной соли, представляющей собой **008-3**, которую непосредственно применяли на следующей стадии реакции. LCMS: масса/заряд = 331,1 $[M+H]^+$.

[0371] Стадия 4. Синтез **008-4**

[0372] **B-1** (146,07 мг, 464,02 мкмоль, 1 экв.), **008-3** (153,5 мг, неочищенная трифторацетатная соль), ацетонитрил (5 мл) и карбонат калия (192,39 мг, 1,39 ммоль, 3 экв.) последовательно добавляли в сухую реакционную колбу и реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 60°C. К полученному добавляли дополнительное количество карбоната калия (192,39 мг, 1,39 ммоль, 3 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 часов при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 * 10 мл). После разделения фаз органическую фазу собирали, последовательно промывали насыщенным солевым раствором (3 * 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением **008-4**. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 8,57 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 1H), 6,96-6,76 (m, 2H), 5,32-5,13 (m, 2H), 4,70-4,52 (m, 4H), 4,45-4,33 (m, 3H), 4,24-4,08 (m, 2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,07-2,88 (m, 3H), 2,81-2,68 (m, 1H), 2,59-2,40 (m, 1H),

2,36-2,18 (m, 2H), 1,94-1,63 (m, 4H), 1,39 (br t, $J = 7,0$ Гц, 3H). LCMS: масса/заряд = 609,2 $[M+H]^+$.

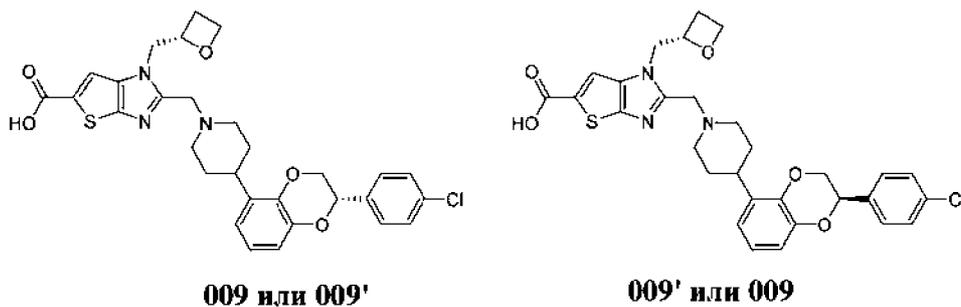
[0373] Стадия 5. Синтез **008**

[0374] **008-4** (180 мг, 295,50 мкмоль, 1 экв.), тетрагидрофуран (4 мл), метанол (4 мл), воду (4 мл) и гидроксид натрия (130,02 мг, 3,25 ммоль, 11 экв.) последовательно добавляли в сухую реакционную колбу и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при 20°C. pH реакционной смеси регулировали до 2–3 с помощью 2 н. водного раствора хлористоводородной кислоты и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 * 10 мл). После разделения фаз органическую фазу собирали, последовательно промывали насыщенным солевым раствором (3 * 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (хроматографическая колонка: Phenomenex C18 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; В%: от 20% до 40%, 8 минут) с получением соединения **008**. Rt составляло 1,215 минуты, значение ee составляло 97,1%. Способ обнаружения: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: А: диоксид углерода, фаза В: метанол (0,1% изопропиламин); градиент (В%): от 5% до 50%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,50 (br d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,33 (br s, 1H), 6,93-6,77 (m, 3H), 5,26 (br d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 5,15-5,03 (m, 1H), 4,76-4,48 (m, 4H), 4,43-4,29 (m, 1H), 4,18 (br dd, $J = 7,3, 10,9$ Гц, 2H), 4,07 (br d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 3,69-3,56 (m, 2H), 3,15-2,93 (m, 1H), 2,77-2,53 (m, 3H), 2,47-2,32 (m, 1H), 2,08-1,83 (m, 4H). LCMS: масса/заряд = 581,1 $[M+H]^+$.

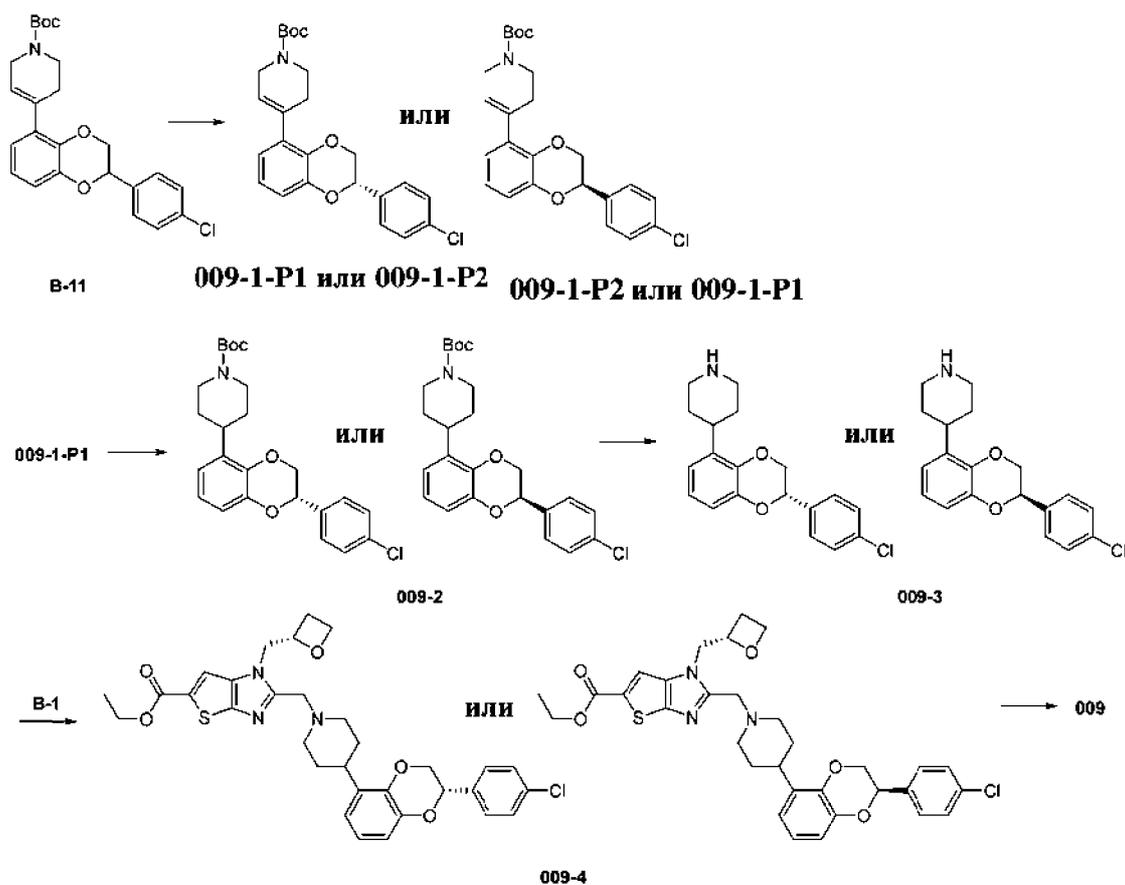
[0375] С применением **008-1-P2** в качестве исходного материала соединение **008'** получали согласно стадиям 2-5 примера 8. Rt составляло 1,750 минуты, значение ee составляло 100%. Способ обнаружения: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: А: диоксид углерода, фаза В: метанол (0,1% изопропиламин); градиент (В%): от 5% до 50%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (d, $J =$

1,8 Гц, 1H), 7,72 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,92-6,78 (m, 3H), 5,26 (br d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 5,12-5,02 (m, 1H), 4,77-4,65 (m, 1H), 4,65-4,49 (m, 3H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,28-4,05 (m, 3H), 3,79-3,55 (m, 2H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,74-2,55 (m, 3H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,12-1,85 (m, 4H). LCMS: масса/заряд = 581,1 $[M+H]^+$.

[0376] Пример 9



[0377] Путь синтеза:



[0378] Стадия 1. Синтез 009-1-P1 и 009-1-P2

[0379] В-11 разделяли с помощью хиральной HPLC (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, и фаза В представляла собой метанол, градиент (В%): от 35% до 35%) с получением **009-1-P1** и **009-1-P2**.

[0380] Соединение **009-1-P1** определяли посредством SFC с хиральным анализом (способ: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: А: сверхкритический диоксид углерода, В: метанол (0,1% изопропанол)) с временем удерживания, составляющим 3,094 минуты, значением ее, составляющим 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,45-7,34 (m, 4H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,86 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 5,84 (br s, 1H), 5,11 (dd, J = 2,1, 8,7 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 2,3, 11,4 Гц, 1H), 4,07 (br s, 2H), 3,97 (dd, J = 8,9, 11,4 Гц, 1H), 3,62 (br s, 2H), 2,52 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H). LCMS: масса/заряд = 450,2 [M+Na]⁺.

[0381] Соединение **009-1-P2** определяли посредством SFC с хиральным анализом (способ: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: А: сверхкритический диоксид углерода, В: метанол (0,1% изопропанол), градиент (В%): от 35% до 35%, время удерживания 3,754 минуты, значение ее 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,43-7,35 (m, 4H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,86 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 5,84 (br s, 1H), 5,11 (dd, J = 2,2, 8,8 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 2,4, 11,5 Гц, 1H), 4,06 (br s, 2H), 3,97 (dd, J = 8,8, 11,4 Гц, 1H), 3,67-3,56 (m, 2H), 2,52 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H). LCMS: масса/заряд = 450,2 [M+Na]⁺.

[0382] Стадия 2. Синтез **009-2**

[0383] **009-1-P1** (260 мг, 607,59 мкмоль, 1 экв.) и хлорид трис(трифенилфосфин)родия(I) (56,22 мг, 60,76 мкмоль, 0,1 экв.) растворяли в метаноле (26 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов в атмосфере H₂ (60°C, 50 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали диатомитом. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном (10 мл) и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный

эфир:этилацетат = 5:1) с получением **009-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,31 (q, $J = 8,5$ Гц, 4H), 6,79 (d, $J = 4,5$ Гц, 2H), 6,71 (br d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 5,03 (dd, $J = 1,9, 8,7$ Гц, 1H), 4,36-4,26 (m, 1H), 4,16 (br d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 3,89 (dd, $J = 8,9, 11,3$ Гц, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,04-2,90 (m, 1H), 2,87-2,62 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,54 (dt, $J = 3,9, 12,8$ Гц, 2H), 1,47-1,28 (m, 9H). LCMS: масса/заряд = 452,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0384] Стадия 3. Синтез **009-3**

[0385] Соединение **009-2** (0,22 г, 0,51 ммоль, 1 экв.), дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (14,86 ммоль, 1,1 мл, 29,03 экв.) добавляли в сухую реакционную колбу и атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и перемешивали в течение 1 часа при 20°C. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной трифторацетатной соли, представляющей собой **009-3**, которую непосредственно применяли на следующей стадии реакции. LCMS: масса/заряд = 330,2 $[\text{M}+1]^+$.

[0386] Стадия 4. Синтез **009-4**

[0387] **B-1** (161,08 мг, 511,70 мкмоль, 1 экв.), **009-3** (168,77 мг, неочищенная трифторацетатная соль) и карбонат калия (212,17 мг, 1,54 ммоль, 3 экв.) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 60°C. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). После разделения фаз органическую фазу собирали, последовательно промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением **009-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,43-7,34 (m, 4H), 6,88-6,84 (m, 2H), 6,80 (br d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 5,25-5,16 (m, 1H), 5,12-5,07 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,56 (br d, $J = 3,5$ Гц, 2H), 4,44-4,33 (m, 4H), 3,96 (dd, $J = 9,0, 11,4$ Гц, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 6H), 1,40-1,35 (m, 3H). LCMS: масса/заряд = 608,2 $[\text{M}+1]^+$.

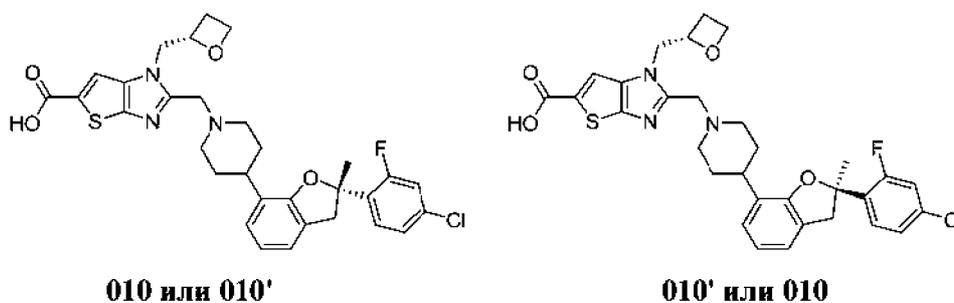
[0388] Стадия 5. Синтез 009

[0389] 009-4 (200 мг, 328,87 мкмоль, 1 экв.) растворяли в THF (1 мл), MeOH (1 мл) и H₂O (1 мл), затем к полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (41,40 мг, 986,61 мкмоль, 3 экв.) и обеспечивали реакцию в реакционной смеси при 20°C в течение 36 часов. pH реакционной смеси регулировали до 2–3 с помощью 2 н. водного раствора хлористоводородной кислоты и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 * 5 мл). После разделения фаз органическую фазу собирали, последовательно промывали насыщенным солевым раствором (3 * 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (хроматографическая колонка: Waters Xbridge VEN C18, 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; В%: от 40% до 60%) с получением 009. Обнаружение посредством SFC с хиральным анализом (способ: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: MeOH (0,1% изопропанол), градиент (В%): от 5% до 50%) показало Rt, составляющее 1,373 минуты, и значение ee, составляющее 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,41-7,35 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 6,86-6,82 (m, 3H), 5,09 (br d, J = 7,8 Гц, 2H), 4,69 (br dd, J = 4,8, 14,9 Гц, 1H), 4,59-4,52 (m, 2H), 4,38 (br d, J = 10,1 Гц, 2H), 4,28-4,17 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 4,00-3,91 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,17-2,96 (m, 1H), 2,78-2,54 (m, 3H), 2,49-2,31 (m, 1H), 2,13-1,86 (m, 4H). LCMS: масса/заряд = 580,1 [M+1]⁺.

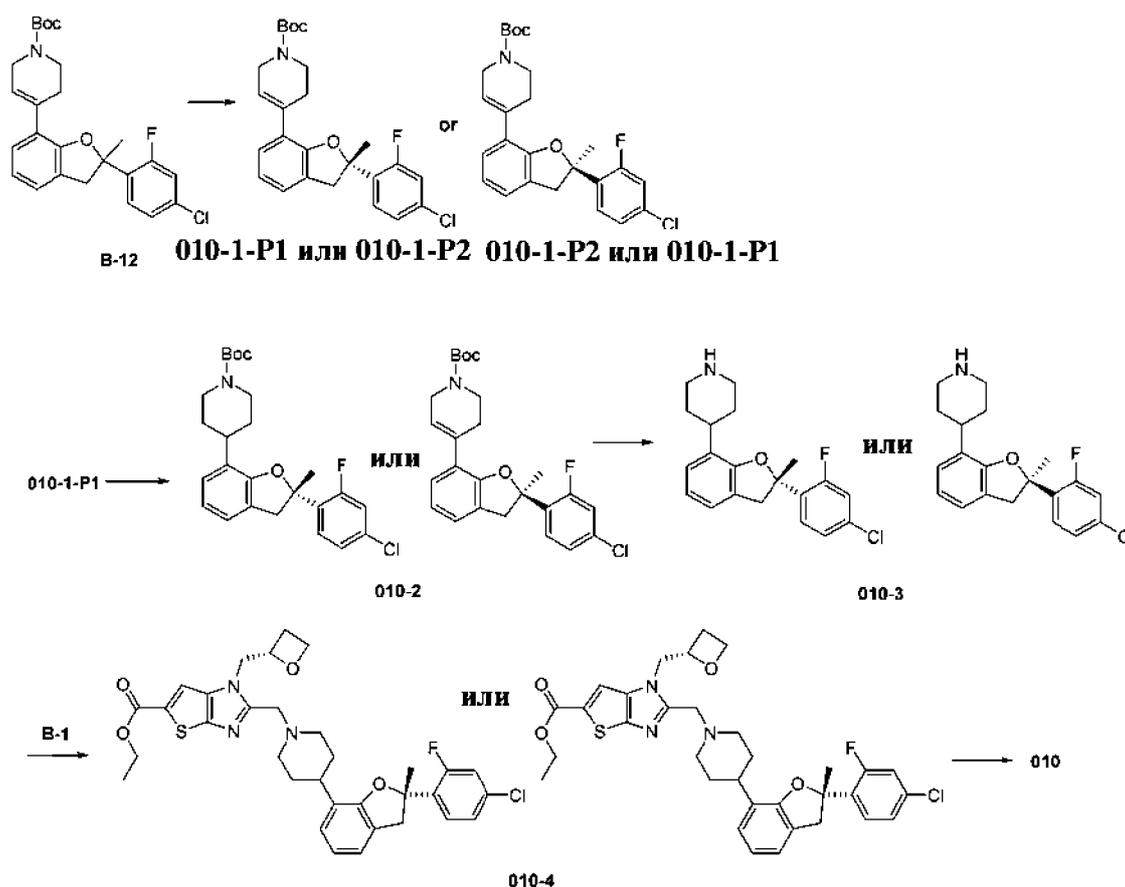
[0390] С применением 009-1-P2 в качестве исходного материала соединение 009' получали согласно стадиям 2-5 примера 9. Rt составляло 1,914 минуты, значение ee составляло 100%. Способ обнаружения: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: А: диоксид углерода, фаза В: метанол (0,1% изопропиламин); градиент (В%): от 5% до 50%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,38 (q, J = 8,3 Гц, 4H), 7,32 (s, 1H), 6,89-6,79 (m, 3H), 5,09 (br d, J = 7,4 Гц, 2H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,63-4,50 (m, 2H), 4,45-4,34 (m, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,96 (dd, J

= 9,1, 11,0 Гц, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,13-3,00 (m, 1H), 2,75-2,61 (m, 3H), 2,47-2,33 (m, 1H), 2,17-1,89 (m, 4H). LCMS: масса/заряд = 580,1 [M+1]⁺.

[0391] Пример 10



[0392] Путь синтеза:



[0393] Стадия 1. Синтез **010-1-P1** и **010-1-P2**

[0394] **В-12** разделяли с помощью хиральной HPLC [хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А:

сверхкритический диоксид углерода, В: метанол; градиент (В%): от 30% до 50%] с получением соединения **010-1-P1** и соединения **010-1-P2**.

[0395] **010-1-P1** определяли посредством SFC с хиральным анализом (способ: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, фаза В представляла собой метанол (0,1% изопропанол), градиент (В%): от 30% до 50%), который показал время удерживания, составляющее 1,642 минуты, и значение ее, составляющее 100%. LCMS: масса/заряд = 444,2 [M+1]⁺.

[0396] **010-1-P2** определяли посредством SFC с хиральным анализом [способ: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, В представляла собой метанол (0,1% изопропанол), градиент (В%): от 30% до 50%], который показал время удерживания, составляющее 2,025 минуты, и значение ее, составляющее 100%. LCMS: масса/заряд = 444,2 [M+1]⁺.

[0397] Стадия 2. Синтез **010-2**

[0398] **010-1-P1** (550,00 мг, 1,24 ммоль, 1 экв.) и хлорид трис(трифенилфосфин)родия(I) (114,63 мг, 123,89 мкмоль, 0,1 экв.) растворяли в метаноле (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов в атмосфере Н₂ (60°C, 50 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали метанолом (10 мл) и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 20:1) с получением **010-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,62-7,53 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 2H), 7,05-6,92 (m, 3H), 6,85 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,33-4,25 (m, 2H), 3,44 (br d, J = 13,5 Гц, 2H), 2,99-2,90 (m, 2H), 1,88 (br d, J = 11,9 Гц, 2H), 1,76 (br s, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). LCMS: масса/заряд = 468,1 [M+23]⁺.

[0399] Стадия 3. Синтез **010-3**

[0400] **010-2** (90,00 мг, 201,82 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (1 мл). Атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и охлаждали до 0°C, затем к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 20°C. Реакционную смесь непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной трифторацетатной соли, представляющей собой **010-3**, которую применяли непосредственно на следующей стадии реакции без очистки. LCMS: масса/заряд = 346,2 [M+1]⁺.

[0401] Стадия 4. Синтез **010-4**

[0402] **010-3** (69,8 мг, неочищенная трифторацетатная соль) и **B-1** (63,53 мг, 201,83 мкмоль, 1 экв.) растворяли в ацетонитриле (1 мл), затем к полученному добавляли карбонат калия (111,58 мг, 807,32 мкмоль, 4 экв.). Атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Полученную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (PE:EA = 1:1) с получением **010-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,84-7,69 (m, 1H), 7,61-7,47 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 7,01 (br s, 2H), 6,89-6,79 (m, 1H), 5,38-5,22 (m, 2H), 4,68-4,52 (m, 3H), 4,44-4,37 (m, 2H), 4,18-4,09 (m, 1H), 3,85 (br s, 2H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,12-2,89 (m, 2H), 2,88-2,56 (m, 2H), 2,49-2,29 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,44-1,38 (m, 3H), 1,29-1,27 (m, 1H). LCMS: масса/заряд = 624,2 [M+1]⁺.

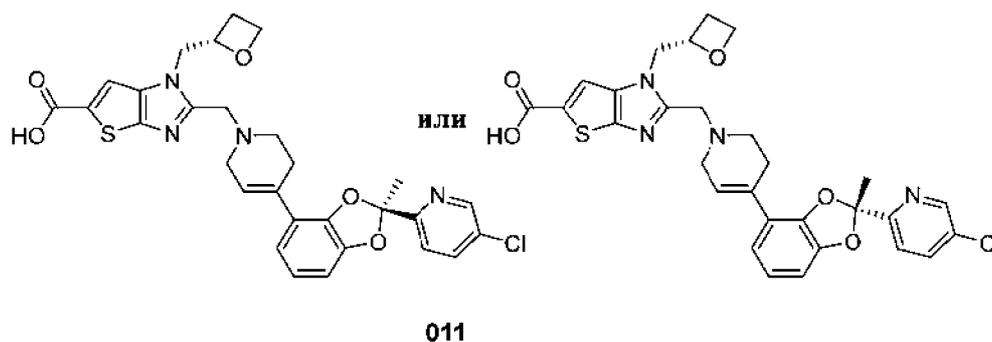
[0403] Стадия 5. Синтез **010**

[0404] **010-4** (70 мг, 112,15 мкмоль, 1 экв.) и моногидрат гидроксида лития (14,12 мг, 336,45 мкмоль, 3 экв.) растворяли в метаноле (0,5 мл), тетрагидрофуране (0,5 мл) и воде (0,5 мл) и атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и перемешивали в течение 6 часов при 20°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном

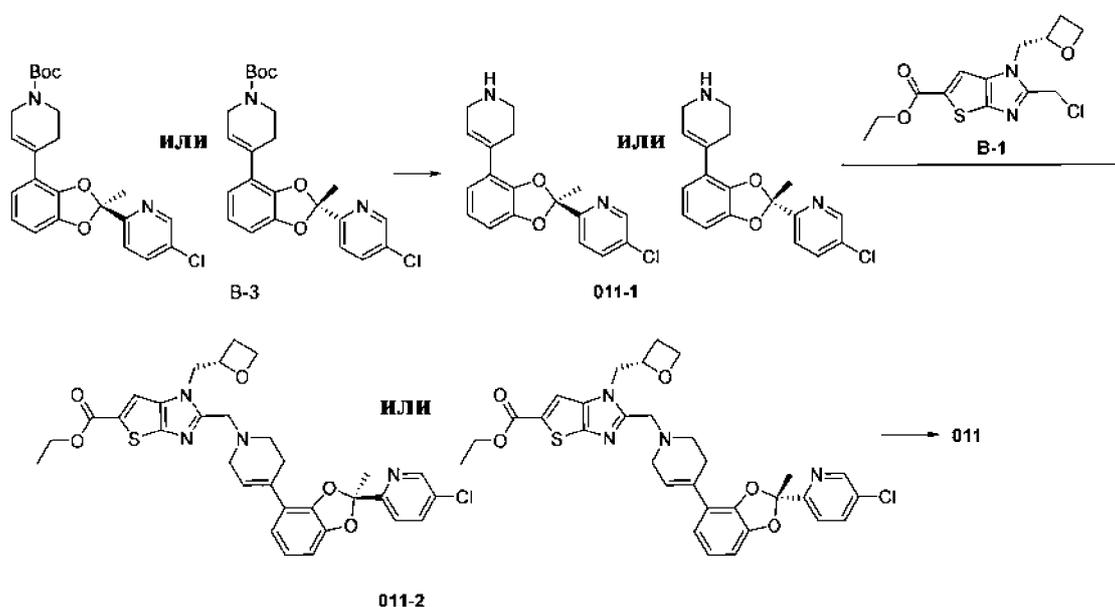
давлении и затем очищали посредством препаративной HPLC (способ: хроматографическая колонка: Phenomenex C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; градиент (ацетонитрил)%: от 25% до 55%) с получением **010**. Обнаружение посредством SFC с хиральным анализом (прибор: CAS-TJ-ANA-SFC-H (Waters UPCC с детектором SQ 2; хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А представляла собой сверхкритический диоксид углерода, фаза В представляла собой метанол (0,1% изопропанол), градиент: В% увеличивался с 5% до 50% за 0,2 минуты и удерживался в течение 2 минут и затем снижался с 50% до 5% за 2,2 минуты) показало время удерживания, составляющее 1,264 минуты, и значение ее, составляющее 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,69-7,59 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 2H), 7,08-6,99 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,32-5,16 (m, 1H), 4,61 (s, 4H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,54-3,40 (m, 3H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,88-2,73 (m, 3H), 2,58-2,44 (m, 1H), 2,19-1,93 (m, 4H), 1,72 (s, 3H). LCMS: масса/заряд = 596,1 [M+1]⁺.

[0405] С применением **010-1-P2** в качестве исходного материала соединение **010'** получали согласно стадиям 2-5 примера 10. Rt составляло 2,155 минуты, значение ее составляло 100%. Способ обнаружения: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: А: диоксид углерода, фаза В: метанол (0,1% изопропиламин); градиент (В%): от 5% до 50%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,67-7,60 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,85-6,79 (m, 1H), 5,26-5,17 (m, 1H), 4,72-4,54 (m, 3H), 4,41 (td, *J* = 5,9, 9,1 Гц, 1H), 4,25 (br s, 2H), 3,55-3,34 (m, 4H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,87-2,71 (m, 3H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,22-1,96 (m, 4H), 1,72 (s, 3H). LCMS: масса/заряд = 596,1 [M+1]⁺.

[0406] Пример 11



[0407] Путь синтеза:



[0408] Стадия 1. Синтез **011-1**

[0409] **B-3** (0,4 г, 0,93 ммоль, 1 экв.) растворяли в DCM (5 мл). Атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и охлаждали до 0°C, затем к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 20°C. Реакционную смесь непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной трифторацетатной соли, представляющей собой **011-1**, которую применяли непосредственно на следующей стадии реакции без очистки. LCMS: масса/заряд = 329,1 [M+1]⁺.

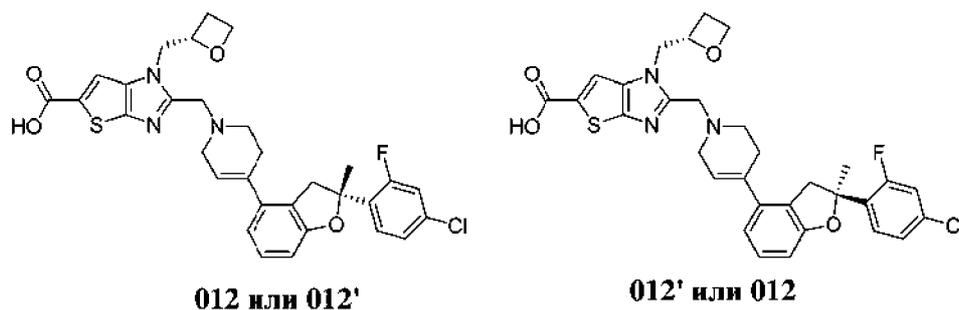
[0410] Стадия 2. Синтез **011-2**

[0411] **011-1** (0,24 г, неочищенная трифторацетатная соль) и **B-1** (0,13 г, 0,40 ммоль, 1 экв.) растворяли в ацетонитриле (2 мл), затем к полученному добавляли карбонат калия (0,22 г, 0,16 ммоль, 4 экв.). Атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 * 15 мл). Полученную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (PE:EA = 2:1) с получением **011-2**. LCMS: масса/заряд = 607,2 [M+1]⁺.

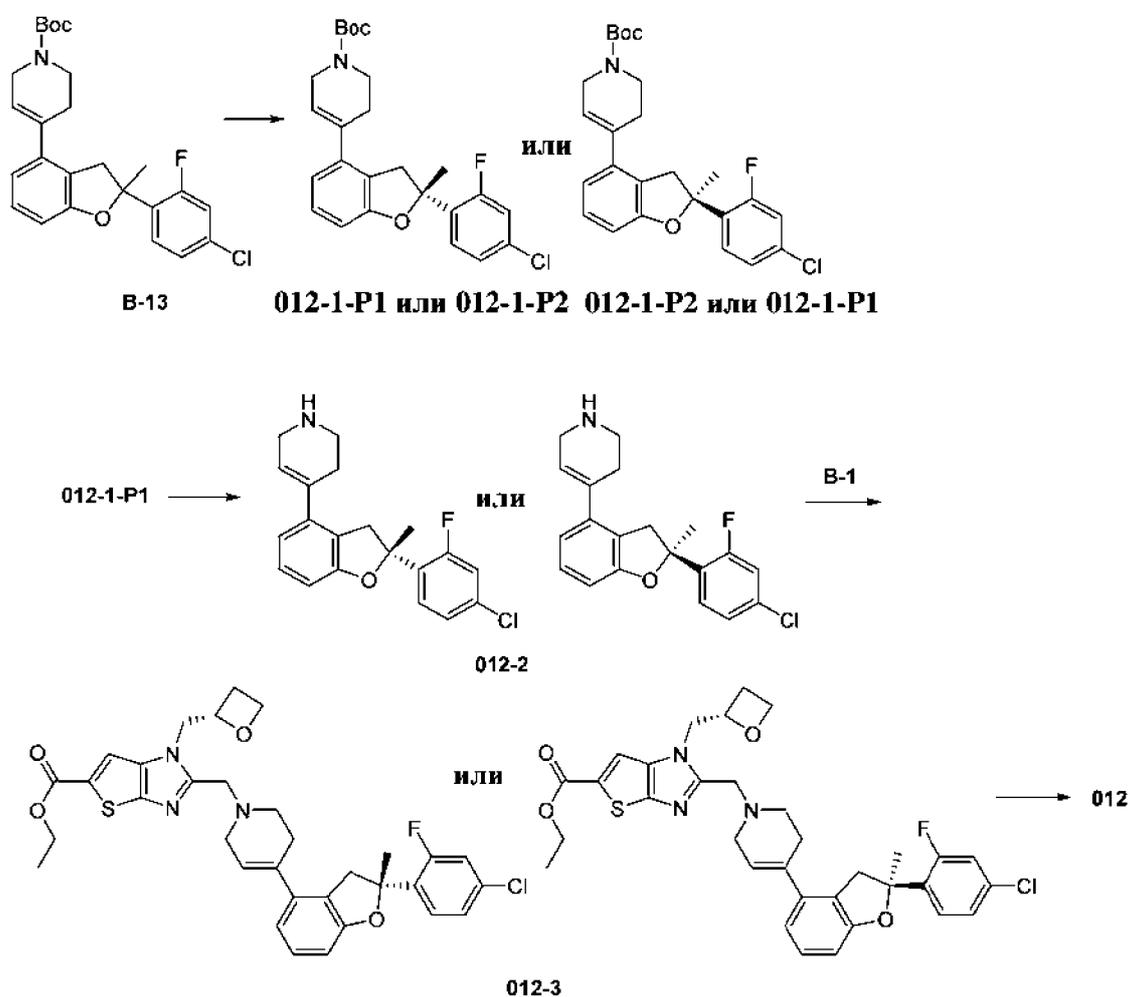
[0412] Стадия 3. Синтез **011**

[0413] **011-2** (0,2 г, 0,33 ммоль, 1 экв.) растворяли в метаноле (1,5 мл), тетрагидрофуране (1,5 мл) и воде (1,5 мл) и после полного растворения к полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (69,1 мг, 1,65 ммоль, 5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 20°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем к полученному добавляли 10 мл этилацетата и pH реакционной смеси регулировали до приблизительно 2 с помощью 5 мл 1 М хлористоводородной кислоты. Полученную органическую фазу экстрагировали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ: хроматографическая колонка: Phenomenex C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; градиент (ацетонитрил)%: от 25% до 55%) и полученную фракцию лиофилизировали с получением **011**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,71-8,73 (m, 1H), 7,95-8,02 (m, 1H), 7,70-7,55 (m, 2H), 6,91-6,78 (m, 3H), 6,34-6,30 (m, 1H), 5,07-4,97 (m, 1H), 5,60-4,40 (m, 4H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 4H), 2,33-2,25 (m, 3H), 2,01 (s, 3H). LCMS: масса/заряд = 579,1 [M+1]⁺.

[0414] Пример 12



[0415] Путь синтеза:

[0416] Стадия 1. Синтез **012-1-P1** и **012-1-P2**

[0417] **В-13** разделяли посредством хиральной HPLC (хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: диоксид

углерода, фаза В: метанол; градиент (В%): от 10% до 50%) с получением **012-1-P1** и **012-1-P2**.

[0418] **012-1-P1** определяли посредством SFC с хиральным анализом (способ: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 150 * 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: этанол (0,1% изопропанол); градиент: (В%): от 10% до 50%)), который показал время удерживания, составляющее 2,027 минуты, и значение ее, составляющее 100%. LCMS: масса/заряд = 444,2 [M+1]⁺.

[0419] **012-1-P2** определяли посредством SFC с хиральным анализом (способ: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 150 * 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: метанол (0,1% изопропиламин); градиент: (В%): от 10% до 50%)), который показал время удерживания, составляющее 2,221 минуты, и значение ее, составляющее 100%. LCMS: масса/заряд = 444,2 [M+1]⁺.

[0420] Стадия 2. Синтез **012-2**

[0421] **012-1-P1** (0,2 г, 450,51 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (4 мл). Атмосферу в реакционной системе заменяли азотом, затем к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (5,40 ммоль, 0,4 мл, 11,99 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 20°C. 10 мл насыщенного карбоната натрия и 5 мл дихлорметана добавляли в систему, при этом pH водной фазы составлял приблизительно 9, и фазы разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **012-2**, которое применяли непосредственно на следующей стадии реакции без очистки. LCMS: масса/заряд = 344,1 [M+1]⁺.

[0422] Стадия 3. Синтез **012-3**

[0423] **012-2** (0,15 г, 433,73 мкмоль, 1 экв.) и **В-1** (136,53 мг, 433,73 мкмоль, 1 экв.) растворяли в ацетонитриле (4 мл), затем к полученному добавляли карбонат калия (179,83 мг, 1,30 ммоль, 3 экв.). Атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 часов. Систему

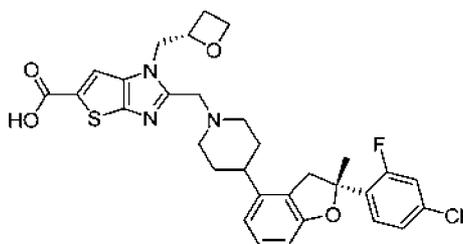
фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью 10 мл этилацетата и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, представляющего собой **012-3**. LCMS: масса/заряд = 622,2 [M+1]⁺.

[0424] Стадия 4. Синтез **012**

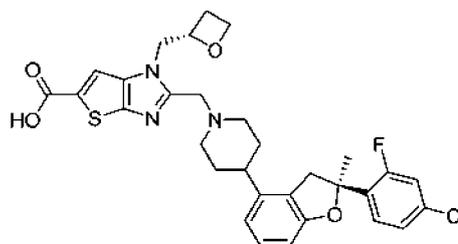
[0425] **012-3** (0,15 г, 241,10 мкмоль, 1 экв.) и моногидрат гидроксида лития (50,58 мг, 1,21 ммоль, 5 экв.) растворяли в метаноле (3,0 мл), тетрагидрофуране (3,0 мл) и воде (1,0 мл). Атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 20°C. Систему концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя, затем к полученному добавляли 10 мл этилацетата и pH регулировали до приблизительно 3 с помощью 1 М HCl. Фазы разделяли, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC (хроматографическая колонка: Phenomenex Luna C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (муравьиная кислота)-ацетонитрил]; градиент (ацетонитрил)%: от 45% до 85%) и затем разделяли с помощью препаративной HPLC (хроматографическая колонка: Waters Xbridge ВЕН C18, 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; градиент (ацетонитрил)%: от 30% до 60%) с получением **012**. Обнаружение посредством SFC с хиральным анализом (прибор: CAS-TJ-ANA-SFC-H (Waters UPCC с детектором SQ 2; хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: этанол (0,1% изопропанол); градиент: содержание В увеличивалось с 5% до 50% за 0,2 минуты и удерживалось в течение 2 минут и затем снижалось с 50% до 5% за 2,2 минуты) показало время удерживания, составляющее 1,142 минуты, и значение ее, составляющее 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₄) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,82-6,76 (m, 2H), 5,82-5,76 (m, 1H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 2H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 4H), 2,45-2,32 (m, 4H), 1,70 (s, 3H). LCMS: масса/заряд = 594,2 [M+1]⁺.

[0426] С применением **012-1-P2** в качестве исходного материала соединение **012'** получали согласно стадиям 2-4 примера 12. Rt составляло 1,501 минуты, значение ee составляло 100%. Способ анализа (хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, $50 \times 4,6$ мм I.D., 3 мкм подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: MeOH (0,1% изопропанол); градиент: (В%): от 5% до 50%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,74 (s, 1H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,82-6,74 (m, 2H), 5,82-5,75 (m, 1H), 5,03-4,97 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,50-4,36 (m, 2H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 4H), 2,47-2,33 (m, 4H), 1,70 (s, 3H). LCMS: масса/заряд = 594,2 $[\text{M}+1]^+$.

[0427] Пример 13

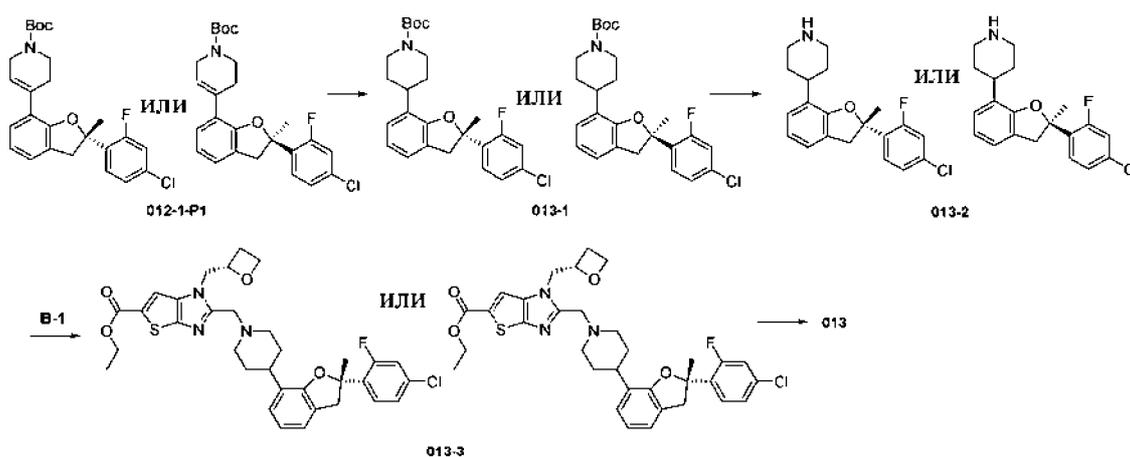


013 или 013'



013' или 013

[0428] Путь синтеза:



[0429] Стадия 1. Синтез **013-1**

[0430] **012-1-P1** (0,2 г, 450,51 мкмоль, 1 экв.) и хлорид трис(трифенилфосфин)родия(I) (0,1 г, 108,08 мкмоль, 0,24 экв.) растворяли в метаноле (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов в атмосфере H_2 (50°C, 50 фунтов/кв. дюйм) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, представляющего собой **013-1**, который применяли непосредственно на следующей стадии реакции. LCMS: масса/заряд = 390,0 [M-55]⁺.

[0431] Стадия 2. Синтез **013-2**

[0432] **013-1** (387,90 мг, 869,82 мкмоль, 1 экв.) растворяли в DCM (4 мл), затем к полученному добавляли TFA (5,40 ммоль, 400,00 мкл, 6,21 экв.) и систему перемешивали в течение 16 часов при 20°C. Насыщенный водный раствор карбоната натрия добавляли в реакционную смесь и pH водной фазы регулировали до приблизительно 8. После разделения фаз органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученный фильтрат концентрировали с получением **013-2**. LCMS: масса/заряд = 346,0 [M+1]⁺.

[0433] Стадия 3. Синтез **013-3**

[0434] **013-2** (0,1 г, 289,15 мкмоль, 1 экв.) и **B-1** (110 мг, 349,44 мкмоль, 1,21 экв.) растворяли в ацетонитриле (4 мл), затем к полученному добавляли карбонат калия (199,81 мг, 1,45 ммоль, 5 экв.). Атмосферу в реакционной системе заменяли азотом и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 * 15 мл). Полученную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, представляющего собой **013-3**. LCMS: масса/заряд = 624,2 [M+1]⁺.

[0435] Стадия 4. Синтез **013**

[0436] **013-3** (0,3 г, 480,64 мкмоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (3 мл), H₂O (1 мл) и THF (3 мл), затем к полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (100,85 мг,

2,40 ммоль, 5 экв.) и систему перемешивали в течение 16 часов при 20°C. Систему концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя, затем к полученному добавляли 10 мл этилацетата и рН регулировали до приблизительно 3 с помощью 1 М HCl. Фазы разделяли и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (хроматографическая колонка: Phenomenex Luna C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (муравьиная кислота)-ацетонитрил]; градиент (ацетонитрил)%: от 45% до 85%) и затем очищали с помощью препаративной HPLC (хроматографическая колонка: Waters Xbridge ВЕН C18, 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; градиент (ацетонитрил)%: от 30% до 60%)] с получением **013**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₄) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,78-6,62 (m, 2H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,41-4,32 (m, 1H), 3,83-3,65 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 4H), 2,21-2,05 (m, 4H), 1,72-1,61 (m, 7H). LCMS: масса/заряд = 596,1 [M+1]⁺.

[0437] С применением **012-1-P2** в качестве исходного материала соединение **013'** получали согласно стадиям 1-4 примера 13. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,74 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,78-6,62 (m, 2H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,41-4,32 (m, 1H), 3,82-3,62 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 4H), 2,21-2,05 (m, 4H), 1,72-1,61 (m, 7H). LCMS: масса/заряд = 596,1 [M+1]⁺.

[0438] Экспериментальный пример 1. Анализ на активность в отношении клеток *in vitro*

[0439] 1. Материалы

[0440] 1) Клеточная линия

[0441] Клетка-хозяин, представляющая собой HEK293, для GLP-1 была сконструирована WuXi AppTec (Shanghai) Co., Ltd.

[0442] 2) Реагенты

[0443] Набор для выявления cAMP, Cisbio (№ по кат. 62AM4PEJ); 1 М HEPES, Invitrogen (№ по кат. 15630-106); 1X HBSS, Invitrogen (№ по кат. 14025); BSA, Sigma (№ по кат. B2064); IBMX, Sigma (№ по кат. I5879); эксенатид, Hao Yuan (HY-13443A).

[0444] 3) Приборы

[0445] OptiPlate-384, белый, PerkinElmer (№ по кат. 6007290); 384-луночный планшет для Echo, Labcyte (№ по кат. P-05525); EnVision, PerkinElmer; устройство для подсчета клеток Vi-cell, Beckman (№ по кат. Vi-CELL™ XR Cell Viability Analyzer)

[0446] 4) Получение соединения

[0447] Соединения получали в рабочем растворе с концентрацией, составляющей 30 мкМ, с применением DMSO. В данном анализе каждый образец применяли в количестве, составляющем 5 мкл.

[0448] 5) Буферы для эксперимента

[0449] 24,5 мл буферного солевого раствора Хэнкса (HBSS) с конечной концентрацией 1x;

[0450] 125 мкл HEPES, 1 М, с конечной концентрацией 5 мМ;

[0451] 333 мкл 7,5% раствора BSA с конечной концентрацией 0,1%;

[0452] 25 мкл IBMX, 500 ммоль/л, с конечной концентрацией 0,5 ммоль/л.

[0453] 6) Получение реагентов для проведения анализа

[0454] Получение реагента для проведения анализа с использованием cAMP: 250 мкл cAMP-D2 и 250 мкл реагента на основе конъюгированного с криптатом антитела к cAMP добавляли к 4 мл буфера для лизиса и аккуратно перемешивали.

[0455] 2. Способы проведения эксперимента

[0456] а) Подготовка планшета с соединением

[0457] Соединение, подлежащее испытанию, с начальной концентрацией, составляющей 30 мкМ, разбавляли 3-кратно по 10 точкам и разбавление завершали с применением Bravo.

[0458] Эксенатид, используемый в качестве контрольного соединения, с начальной концентрацией, составляющей 500 нМ, разбавляли 3-кратно по 10 точкам и разбавление завершали с применением Bravo.

[0459] б) Перенос соединения:

[0460] 1) 100 нл соединения переносили в планшет OptiPlate-384 с применением Echo.

[0461] 2) Планшет OptiPlate-384 центрифугировали при 1000 об./мин. в течение 5 секунд.

[0462] с) Получение суспензии клеток

[0463] 1) Пробирку для криоконсервации клеток GLP-1 быстро размораживали на водяной бане при температуре 37°C.

[0464] 2) Суспензию клеток переносили в центрифужную пробирку Transfer объемом 15 мл и аккуратно ополаскивали с помощью 10 мл HBSS.

[0465] 3) Центрифужную пробирку центрифугировали при 1000 об./мин. в течение 1 минуты при комнатной температуре.

[0466] 4) Супернатант удаляли.

[0467] 5) Клетки на дне аккуратно диспергировали, затем ополаскивали с помощью 10 мл HBSS, центрифугировали до осаждения и, наконец, повторно суспендировали в буфере для эксперимента.

[0468] 6) Плотность и активность клеток измеряли с применением Vi-cell.

[0469] 7) Клетки GLP-1 разбавляли до концентрации $2,0 \cdot 10^5$ /мл с помощью буфера для эксперимента.

[0470] 8) 100 нл разбавленной суспензии клеток переносили в планшет OptiPlate-384.

[0471] 9) Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут.

[0472] d) Добавляли реагент для проведения анализа:

[0473] 1) В пустые лунки планшета OptiPlate-384 добавляли 10 мкл 800 нМ градиентно разбавленного стандарта cAMP.

[0474] 2) Добавляли 10 мкл реагента для проведения анализа с использованием cAMP.

[0475] 3) Планшет OptiPlate-384 накрывали пленкой TopSeal-A и инкубировали при комнатной температуре в течение 60 минут.

[0476] TopSeal-A удаляли и результат анализа считывали на EnVision.

[0477] Результаты экспериментов показаны в таблице 1.

[0478] Таблица 1. Результаты анализа на активность в отношении клеток *in vitro*

Соединение	GLP-1 человека, EC ₅₀ (нМ)
001	0,54
002	0,88
003	0,51
006	4,81
008	2,90
009	1,49
011	1,20

[0479] Вывод. Соединения по настоящему изобретению проявляют высокоактивную агонистическую способность к рецепторам GLP-1.

[0480] Экспериментальный пример 2. Испытание РК-параметра *in vitro* - исследование зависимость от времени ингибирования (TDI)

[0481] Цели испытания

[0482] Определяли зависимость от времени ингибирующий эффект испытуемого соединения в отношении активности изофермента CYP2C19 микросомального цитохрома P450 печени человека.

[0483] Способ проведения эксперимента

[0484] Эксперимент разделяли на две группы. В первой группе в качестве инкубационной системы использовали микросомы печени человека (HLM). Испытуемые образцы с рядом концентраций добавляли в инкубационную систему с последующим добавлением раствора кофермента (NADPH). Предварительную инкубацию проводили при 37°C в течение 30 минут. После предварительной инкубации к полученному добавляли раствор зондового субстрата. После определенного периода инкубации реакцию прекращали. Определяли количество метаболитов зондового субстрата, образовавшихся в инкубационном растворе, и рассчитывали активность фермента. Во второй группе в качестве инкубационной системы использовали микросомы печени человека (HLM). Испытуемые образцы с рядом концентраций добавляли в инкубационную систему с последующим добавлением буферного раствора фосфата калия. Предварительную инкубацию проводили при 37°C в течение 30 минут. После предварительной инкубации к полученному добавляли смесь NADPH и зондового субстрата. После определенного периода инкубации реакцию прекращали. Определяли количество метаболитов зондового субстрата, образовавшихся в инкубационном растворе, и рассчитывали активность фермента.

[0485] Сначала соединение, подлежащее испытанию (10,0 мМ), разбавляли градиентом для получения рабочего раствора (100× конечная концентрация) с концентрациями 5,00, 1,65, 0,500, 0,165, 0,0500, 0,0165 и 0,00500 мМ соответственно. Одновременно получали рабочие растворы соответственно для положительных

ингибиторов изофермента P450 CYP2C19, зондового субстрата и NADPH. Микросомы печени человека, хранившиеся в холодильнике при температуре ниже -60°C , размораживали на льду и после полного растворения разбавляли буферным раствором фосфата калия (PB) для получения рабочего раствора с определенной концентрацией (0,169 мг/мл).

[0486] Затем в реакционный планшет добавляли 147,5 мкл рабочего раствора микросом печени человека и реакционный планшет помещали на лед для использования; в это время в соответствующие лунки добавляли 2,50 мкл соединения, подлежащего испытанию ($N = 1$), и рабочий раствор ($N = 2$) ингибитора положительного контроля в различных концентрациях, а в группу, не содержащую ингибиторов (соединение, подлежащее испытанию, или положительный ингибитор), добавляли соответствующий органический растворитель; реакционный планшет инкубировали в течение 10 минут при 37°C , а затем для обеспечения начала реакции в реакционные лунки первой или второй группы добавляли 50,0 мкл раствора NADPH или буферного раствора фосфата калия соответственно; реакционный планшет предварительно инкубировали при 37°C в течение 30 минут; для обеспечения начала реакции в реакционные лунки первой или второй группы добавляли 50,0 мкл раствора субстрата или смесь NADPH и субстрата соответственно. Через 20 минут для прекращения реакции добавляли 250 мкл предварительно охлажденного раствора ацетонитрила (содержащего внутренние стандарты толбутамид и лабеталол в концентрации 200 нг/мл); реакционный планшет помещали на шейкер и встряхивали в течение 10 минут для равномерного перемешивания; затем планшет центрифугировали в течение 20 минут при 4°C и 4000 об./мин.; добавляли 200 мкл супернатанта к 200 мкл воды для разбавления образца; планшет, наконец, герметично закрывали и встряхивали в течение 10 минут для равномерного перемешивания; образец затем анализировали посредством LC/MS/MS.

[0487] Результаты эксперимента показаны в таблице 2.

[0488] Таблица 2. Результаты испытания TDI *in vitro*

Субстрат фермента CYP	Соединение	IC ₅₀ (мкМ)	
		(-)NADPH	(+)NADPH
CYP2C19	002	(-)NADPH	> 50
		(+)NADPH	29,2
	003	(-)NADPH	> 50
		(+)NADPH	> 50

[0489] Вывод. Соединения по настоящему изобретению обладают низким риском зависимо от времени ингибирования изофермента 2C19 микросомального цитохрома P450 печени человека.

[0490] Экспериментальный пример 3. Испытание PK-параметра *in vitro* - испытание HMS CLint (печень)

[0491] Цель эксперимента: проверить метаболическую стабильность испытуемого образца в клетках печени человека и крысы.

[0492] Экспериментальные материалы:

[0493] (1) соединение, подлежащее испытанию (10 мМ), эталонное вещество: 7-этоксикумарин (30 мМ), 7-гидроксикумарин (эталонное вещество, 30 мМ);

[0494] гепатоциты мыши с жизнеспособностью клеток, составляющей 73,8%, № по кат. поставщика: BioreclamationIVTM005052;

[0495] гепатоциты крысы с жизнеспособностью клеток, составляющей 78,3%, № по кат. поставщика: BioreclamationIVTM00005-T;

[0496] гепатоциты собаки с жизнеспособностью клеток, составляющей 80,2%, № по кат. поставщика: BioreclamationIVTM00205;

[0497] клетки печени обезьяны с жизнеспособностью клеток, составляющей 80,9%, № по кат. поставщика: RILD HP-SXH-02M;

[0498] гепатоциты человека с жизнеспособностью клеток, составляющей 94,6%, № по кат. поставщика: Bioreclamation IVTX008001.

[0499] (2) Буферная система:

[0500] Среда для размораживания: среда Вильямса E, содержащая 5% фетальной бычьей сыворотки, 30% раствора перколла и другие вспомогательные материалы.

[0501] Инкубационная среда: среда Вильямса E (не содержащая фенола красного), содержащая 2 мМ L-глутамин и 25 мМ 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту.

[0502] Раствор для остановки реакции: ацетонитрил, содержащий толбутамид и лабеталол в концентрации 200 нг/мл в качестве внутренних стандартов.

[0503] Раствор для разбавления: сверхчистая вода.

[0504] Способ проведения эксперимента

[0505] 1) Точное количество соединения положительного контроля растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) с образованием 30 мМ раствора;

[0506] 2) 10 мМ соединения, подлежащего испытанию, и 30 мМ соединения положительного контроля разбавляли в 1 мМ и 3 мМ соответственно в 96-луночном планшете с применением DMSO.

[0507] 3) 1 мМ соединения, подлежащего испытанию, и 3 мМ соединения положительного контроля разбавляли в 100 мкМ и 300 мкМ раствора для количественного определения с применением ацетонитрила.

[0508] 4) Замороженные клетки размораживали, разделяли и суспендировали в культуральной среде, а затем разбавляли до концентрации $0,5 \times 10^6$ клеток/мл с применением предварительно нагретой культуральной среды.

[0509] 5) 198 мкл предварительно нагретой суспензии клеток добавляли в 96-луночный планшет.

[0510] 6) 100 мкл раствора для остановки реакции (ацетонитрил, содержащий 200 нг/мл толбутамида и 200 нг/мл лабеталола в качестве внутренних стандартов) переносили в набор предварительно меченных 96-луночных планшетов.

[0511] 7) В двух повторностях в каждую лунку 96-луночного планшета добавляли по 2 мкл 100 мкМ соединения, подлежащего испытанию, или 300 мкМ раствора для количественного определения положительного контроля.

[0512] 8) Образцы T0 перемешивали в течение приблизительно 1 минуты до получения однородной суспензии, затем 20 мкл каждого образца непосредственно переносили в лунки, содержащие по 100 мкл ледяного раствора для остановки реакции, с последующим смешиванием.

[0513] 9) Все планшеты инкубировали при 37°C в инкубаторе с 95% увлажненной атмосферой при 5% CO₂ и реакцию начинали с постоянным встряхиванием при приблизительно 600 об./мин.

[0514] 10) Образцы смешивали в моменты времени, составляющие 15 минут, 30 минут, 60 минут и 90 минут, а затем в каждый момент времени по 20 мкл каждого образца переносили в лунки, содержащие 100 мкл ледяного раствора для остановки реакции, и смешивали.

[0515] 11) Планшеты для образцов с контролем со средой (МС) получали при T0 и T90 (меченный T0-МС и T90-МС) путем добавления в каждую лунку тех же ингредиентов, за исключением суспензии клеток. Была составлена итоговая таблица концентраций.

[0516] 12) В каждый соответствующий момент времени реакцию останавливали, извлекая планшет из инкубатора и смешивая его содержимое со 100 мкл охлажденного на льду раствора для остановки реакции.

[0517] 13) Планшет непосредственно перемешивали вихревым способом и встряхивали на шейкере для планшетов в течение 10 минут при 500 об./мин. Затем все планшеты с образцами центрифугировали при 3220 x g в течение 20 минут при 4°C.

[0518] 14) После центрифугирования супернатант из планшета с образцами, характеризующегося количеством 35 мкл/луночка, переносили в другую совокупность предварительно меченных 96-луночных планшетов и добавляли 70 мкл сверхчистой воды в 96-луночные планшеты в соответствии со схемой планшета.

[0519] 15) Аналитический планшет запечатывали и хранили при 4°C до анализа посредством LC-MS-MS.

[0520] Остаточные количества испытуемого соединения и контрольного соединения определяли с применением следующей формулы:

$$\text{Остаточное количество (\%)} = \frac{\text{отношение площади пика соединения к таковой внутреннего стандарта в любой момент времени}}{\text{отношение площади пика соединения к таковой внутреннего стандарта в 0 мин}} \times 100\%$$

[0521] Константу скорости элиминации (k) для испытуемого соединения и контрольного соединения в гепатоцитах рассчитывали путем построения графика зависимости логарифма остаточного содержания от времени. Период полувыведения ($T_{1/2}$) и скорость собственного клиренса *in vitro* (CL_{int}) получали из константы скорости элиминации k с применением следующих формул:

[0522] $T_{1/2} = 0,693/k;$

[0523] $CL_{\text{int (геп.)}} = k / \text{клеток на миллилитр (миллион клеток/мл)}$

[0524] $CL_{\text{int (печень)}} = CL_{\text{int (геп.)}} \times \text{отношение веса печени к весу тела} \times \text{количество гепатоцитов на грамм печени}$

[0525] Параметры различных видов в формуле показаны в таблице 3.

[0526] Таблица 3. Параметры различных видов

Виды	Отношение веса печени к весу тела (г/кг)	Печеночный кровоток (Q_h) (мл/мин./кг)	Количество гепатоцитов (Количество клеток на грамм печени)
Крыса	40	55,2	117×10^6
Собака	32	30,9	215×10^6
Обезьяна	30	43,6	120×10^6
Человек	20	20,7	139×10^6

[0527] Результаты эксперимента. Результаты эксперимента показаны в таблице 4.

[0528] Таблица 4. Результаты испытания HMS в отношении разных видов

Соединение	HMS (мл/мин./кг)			
	Человек	Яванские макаки	Собака	Крыса
002	<17,8	<23,0	115,4	138,7
003	19,4	41,6	58,7	5,1

[0529] Вывод. Соединения по настоящему изобретению медленно метаболизируются в гепатоцитах различных видов с небольшими видовыми вариациями.

[0530] Экспериментальный пример 4. Испытание PK-параметра *in vivo*

[0531] Цели испытания:

[0532] В качестве подопытных животных использовали самцов крыс SD и самцов яванских макаков и определяли концентрацию соединения в плазме крови, а также оценивали фармакокинетический профиль после однократного перорального введения.

[0533] Способ проведения эксперимента

[0534] Двум группам здоровых крыс, каждая группа по 2 крысы, осуществляли введение (натошак) путем внутривенной инъекции (IV) и через желудочный зонд (PO). Среда-носитель представляла собой смесь 20% PEG400, 10% солютола и 70% воды. После смешивания соединения, подлежащего испытанию, со средой-носителем смесь перемешивали вихревым способом и подвергали воздействию ультразвука с получением прозрачных растворов с концентрацией 0,2 мг/мл и 0,5 мг/мл. Доза для внутривенной инъекции крысам составляла 1,0 мг/кг, а доза через желудочный зонд составляла 5,0 мг/кг. После введения цельную кровь собирали в моменты времени, составляющие 0,083 часа, 0,25 часа, 0,5 часа, 1,0 часа, 2,0 часа, 4,0 часа, 8,0 часа, 12,0 часа и 24,0 часа. Плазму крови получали из цельной крови и анализировали в отношении концентрации лекарственного средства посредством LC-MS/MS. Фармакокинетические параметры рассчитывали с применением Phoenix WinNonlin 6.3 и результаты показаны в таблице 5.

[0535] Двум группам здоровых самцов яванских макаков, каждая группа по 2 макаки, осуществляли введение (натошак) путем внутривенной инъекции и через желудочный зонд. Среда-носитель представляла собой 20% водный раствор гидроксипропил- β -циклодекстрина. Соединение, подлежащее испытанию, **002** смешивали со средой-носителем, затем перемешивали вихревым способом и подвергали воздействию ультразвука с получением прозрачных растворов с концентрацией 1,0 мг/мл и 2,0 мг/мл. Доза для внутривенной инъекции составляла 1,0 мг/кг, а доза через желудочный зонд составляла 2,0 мг/кг. Соединение, подлежащее испытанию, **003** смешивали со средой-носителем, затем перемешивали вихревым способом и подвергали воздействию ультразвука с получением прозрачных растворов с концентрацией 0,25 мг/мл и 10,0 мг/мл. Доза для внутривенной инъекции крысам составляла 0,5 мг/кг, а доза через желудочный зонд составляла 10,0 мг/кг. После введения цельную кровь собирали в моменты времени, составляющие 0,083 часа, 0,25 часа, 0,5 часа, 1,0 часа, 2,0 часа, 4,0 часа, 8,0 часа, 12,0 часа и 24,0 часа. Плазму крови получали из цельной крови и анализировали в отношении концентрации лекарственного средства посредством LC-MS/MS. Фармакокинетические параметры

рассчитывали с применением Phoenix WinNonlin 6.3 и результаты показаны в таблице 6. Значение параметра: C_{\max} представляет собой максимальную концентрацию в плазме; AUC представляет собой воздействие; $T_{1/2}$ представляет собой период полувыведения; V_d представляет собой кажущийся объем распределения; Cl представляет собой скорость клиренса; $F\%$ представляет собой пероральную биодоступность.

[0536] Таблица 5. Результаты испытания на крысах в отношении РК для соединений по настоящему изобретению

Соединение	AUC (PO) ч.*нмоль/л	$T_{1/2}$ (PO) ч.	V_d л/кг	Cl мл/минут/кг	F, %
002	3439	1,61	0,392	12,0	27,1

[0537] Таблица 6. Результаты испытания на яванских макаках в отношении РК для соединений по настоящему изобретению

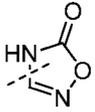
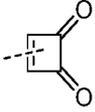
Соединение	AUC (PO) ч.*нмоль/л	$T_{1/2}$ (PO) ч.	V_d л/кг	Cl мл/минут/кг	F, %
002	42966	11,3	0,155	0,505	35,3
003	10716	8,52	0,489	2,85	23,6

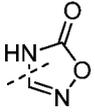
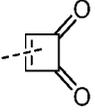
[0538] Вывод. Соединение по настоящему изобретению обладает высокой степенью воздействия при пероральном применении, длительным периодом полувыведения, высокой биологической доступностью и надлежащими фармакокинетическими свойствами *in vivo*.

каждый из Y_1 и Y_2 независимо выбран из CH_2 , NH и O ;

каждый из o и p независимо выбран из 0, 1, 2 и 3;

R_3 выбран из $-C(=O)-NH-R_b$, $-C(=O)-R_b$, $-C(=O)-NH-S(=O)_2-R_b$, $-S(=O)_2-NH-R_b$,

$-S(=O)_2-R_b$, $-P(=O)(R_b)_2$, C_{1-3} -алкила, тетразолила, изоксазолила,  и ,

C_{1-3} -алкил, тетразолил, изоксазолил,  и  обязательно замещены 1, 2 или 3 R_b ;

R_4 выбран из D , F , Cl , Br , I и C_{1-3} -алкила, и C_{1-3} -алкил обязательно замещен 1, 2 или 3 R ;

R_5 выбран из H , D и CH_3 , и CH_3 обязательно замещен 1, 2 или 3 R ;

каждый из R_6 , R_7 , R_8 и R_9 независимо выбран из H , D и C_{1-3} -алкила, и C_{1-3} -алкил обязательно замещен 1, 2 или 3 R ;

n выбран из 0, 1 и 2;

каждый R_a независимо выбран из F , Cl , Br и I ;

каждый R_b независимо выбран из OH , CN , C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино и оксазолила, и C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси и оксазолил обязательно замещены 1, 2 или 3 R ;

каждый R независимо выбран из D , F , Cl , Br и I .

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где каждый R_b независимо выбран из OH , CN , CH_3 , CF_3 и OCH_3 .

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_2 выбран из

 и , и  и  обязательно замещены 1, 2 или 3 R_a , или R_2

выбран из  и .

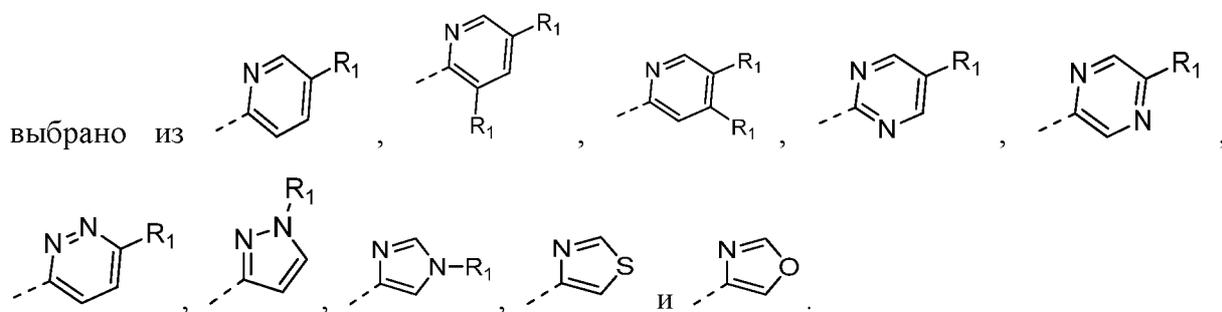
4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где R_3 выбран из $-\text{COOH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CF}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ и $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$ или R_3 выбран из $-\text{COOH}$.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_4 выбран из F и CH_3 .

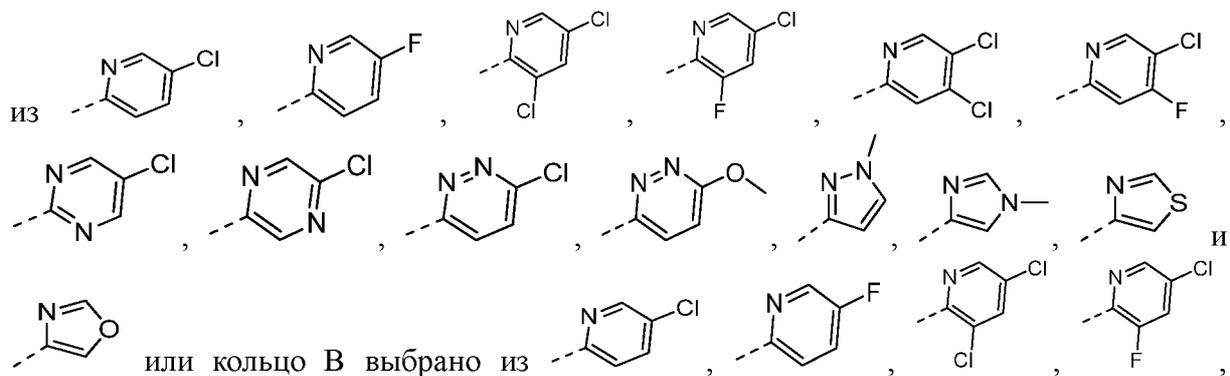
6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_5 выбран из H, D, CH_3 , CF_3 , CHF_2 , CHD_2 и CD_3 или R_5 выбран из CH_3 .

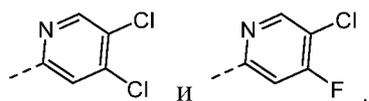
7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где каждый из R_6 , R_7 , R_8 и R_9 независимо выбран из H, D и CH_3 , и CH_3 необязательно замещен 1, 2 или 3 R, или каждый из R_6 , R_7 , R_8 и R_9 независимо выбран из H, D и CH_3 .

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где кольцо В выбрано из пиридила, пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, пиазолила, имидазолила, тиазолила и оксазолила, и пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пиазолил, имидазолил, тиазолил и оксазолил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_1 , или кольцо В

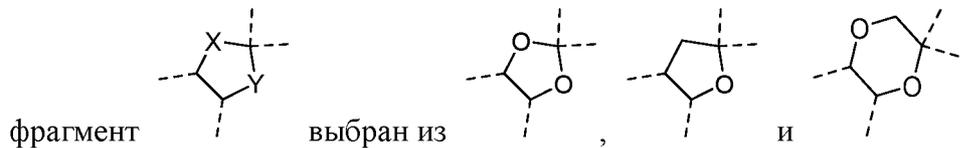


9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 8, где кольцо В выбрано

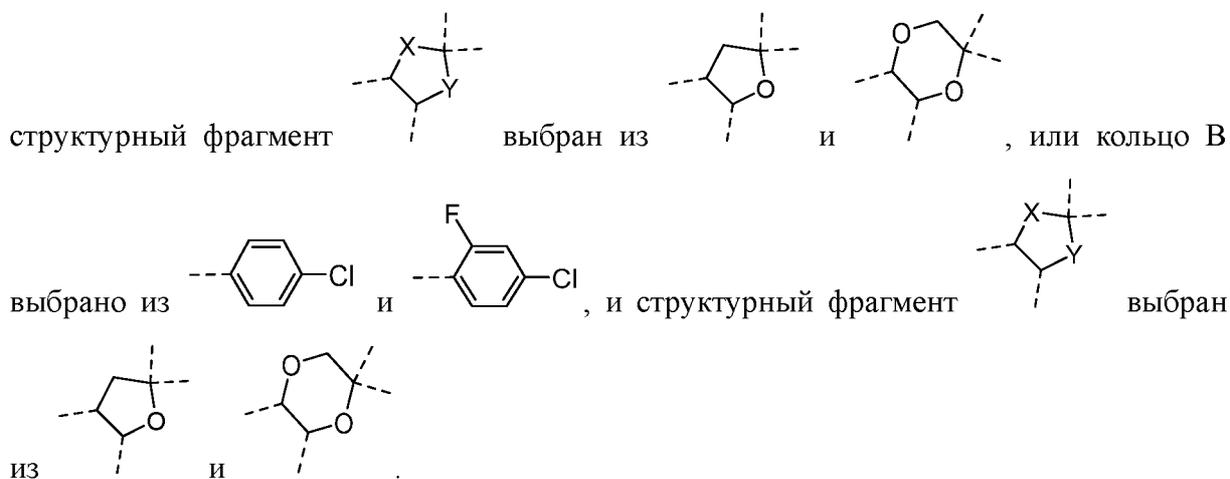




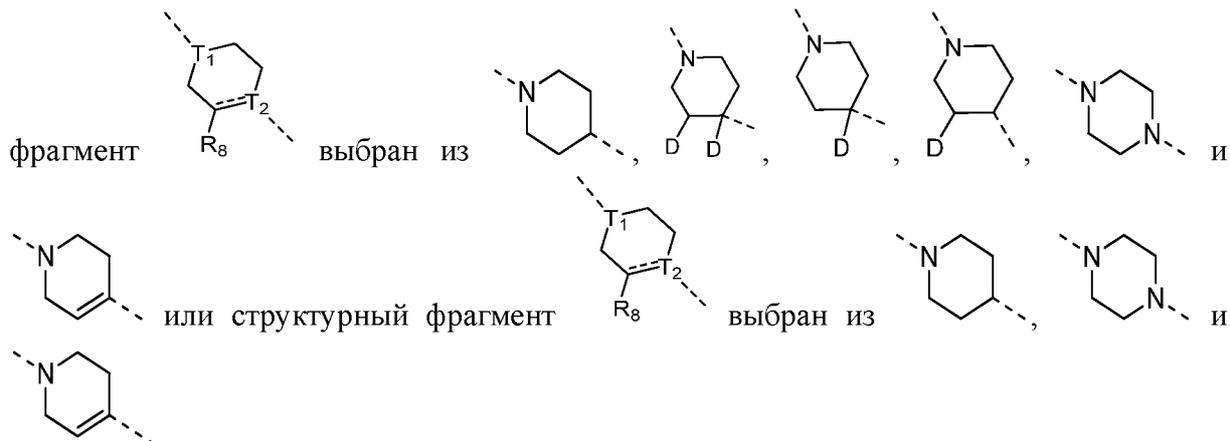
10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где структурный



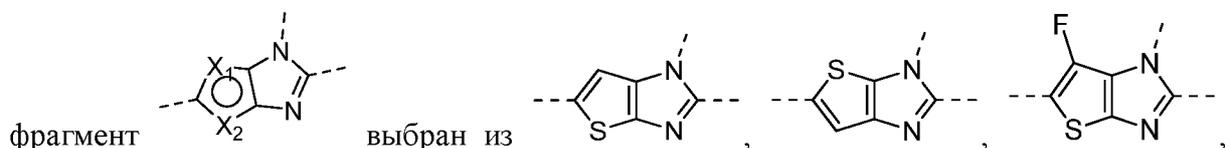
11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где кольцо В представляет собой фенил, и фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 R₁, и

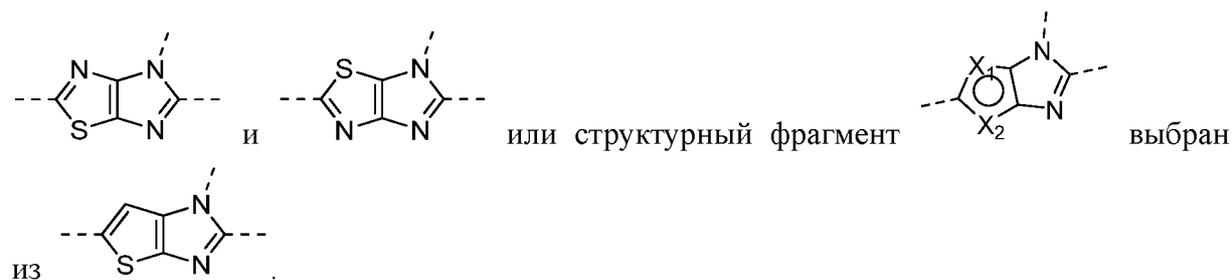


12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где структурный

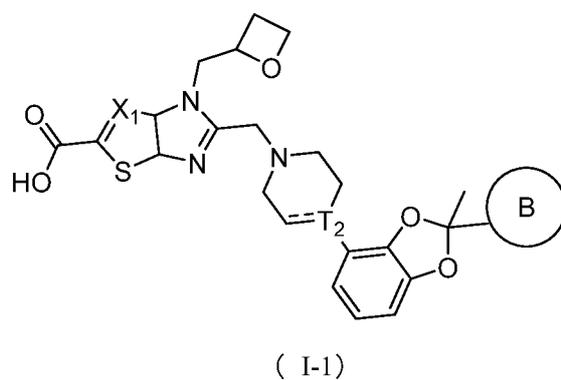


13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где структурный





14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-10 или п. 13, где соединение выбрано из



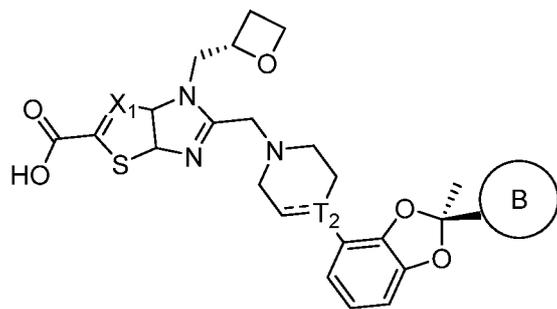
где

== выбрана из одинарной связи и двойной связи, и, если T_2 выбран из N, то == выбрана из одинарной связи;

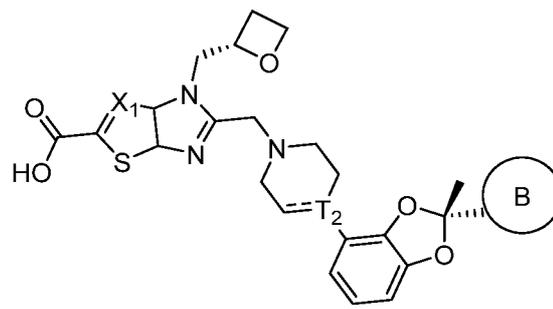
X_1 и T_2 определены в любом из пп. 1-10 или п. 13;

кольцо B определено в любом из пп. 1-10 или п. 13.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 14, где соединение выбрано из



(I-1a)

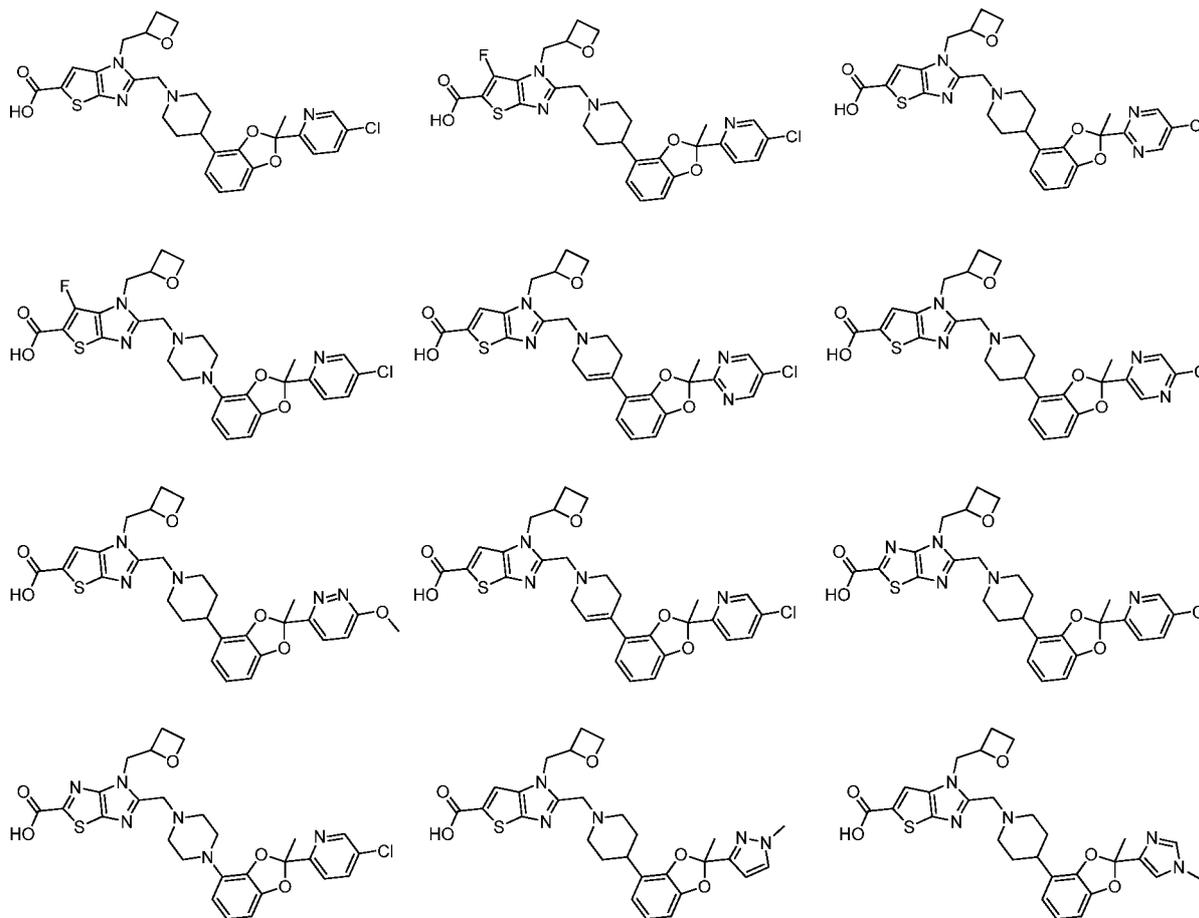


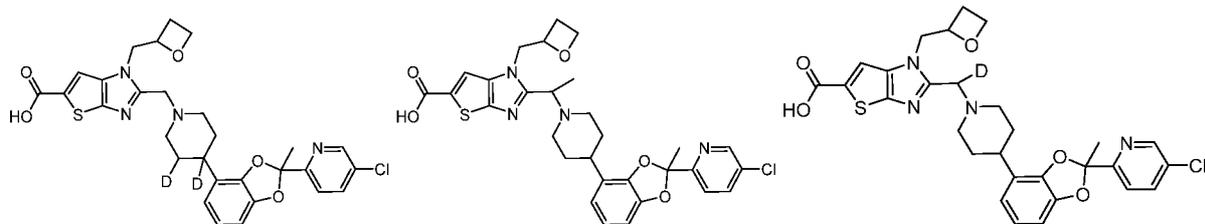
(I-1b)

где --- выбрана из одинарной связи и двойной связи, и, если T_2 выбран из N, то --- выбрана из одинарной связи;

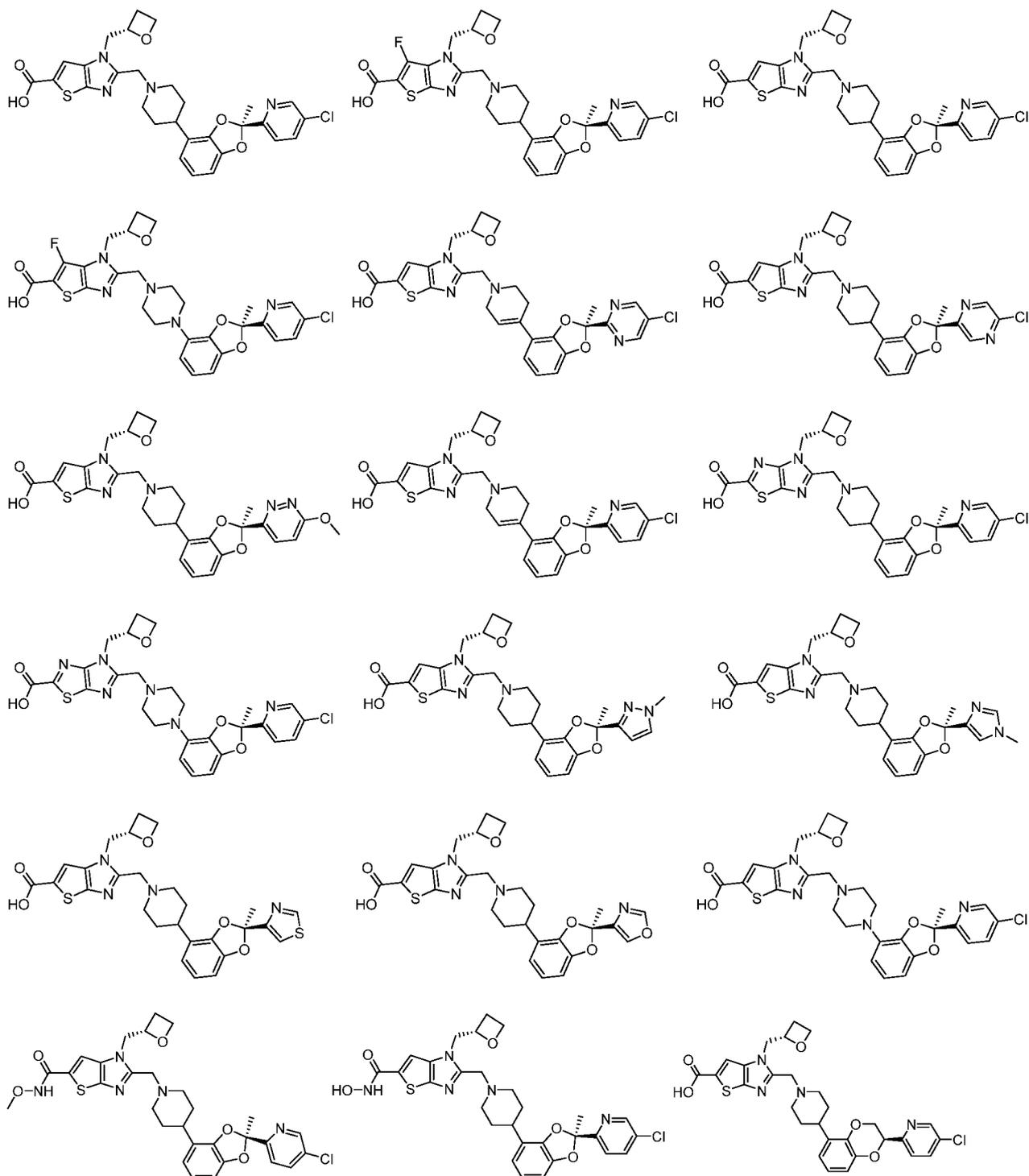
X_1 , T_2 и кольцо B определены в п. 14.

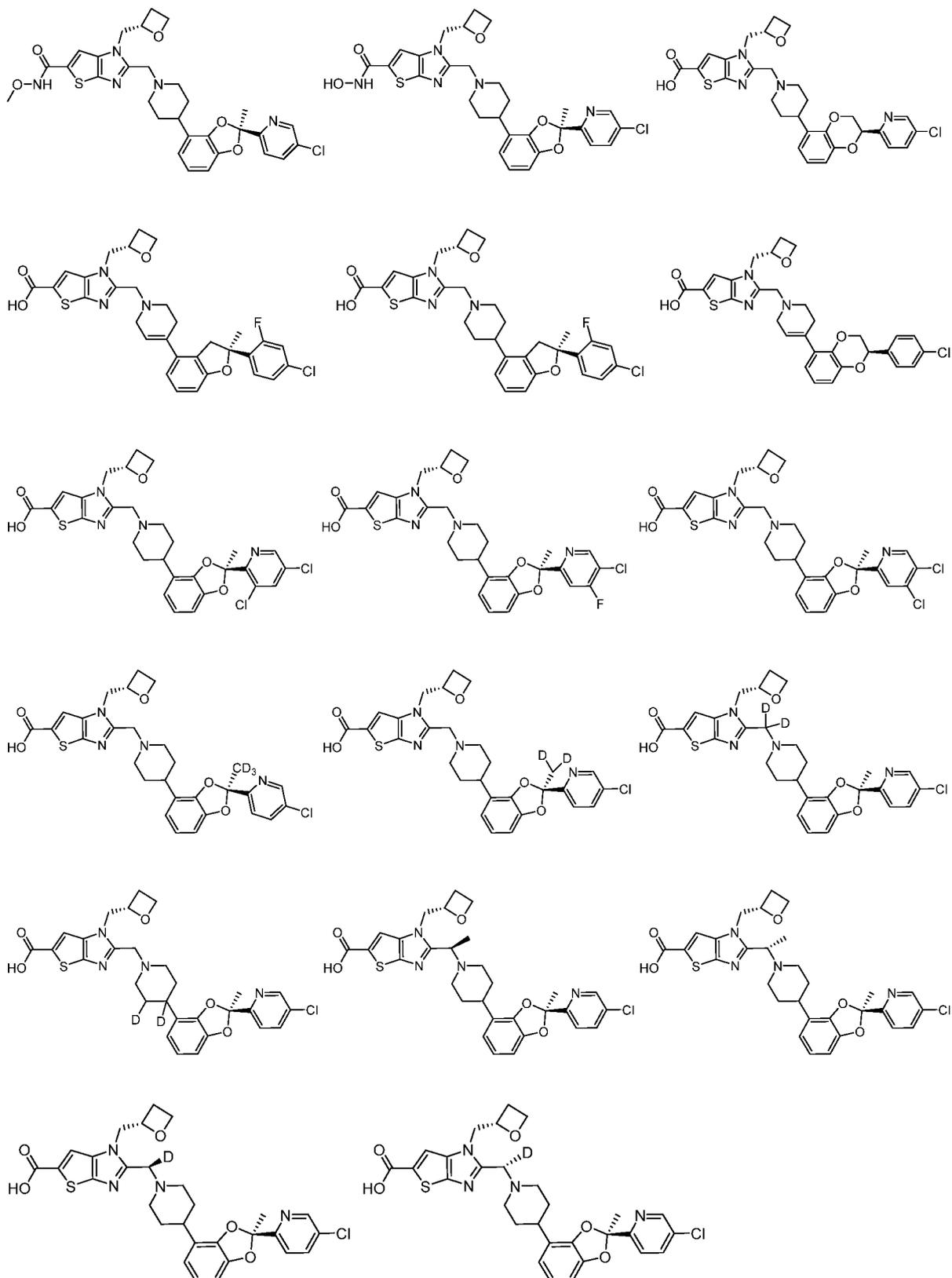
16. Соединение следующей формулы или его фармацевтически приемлемая соль:

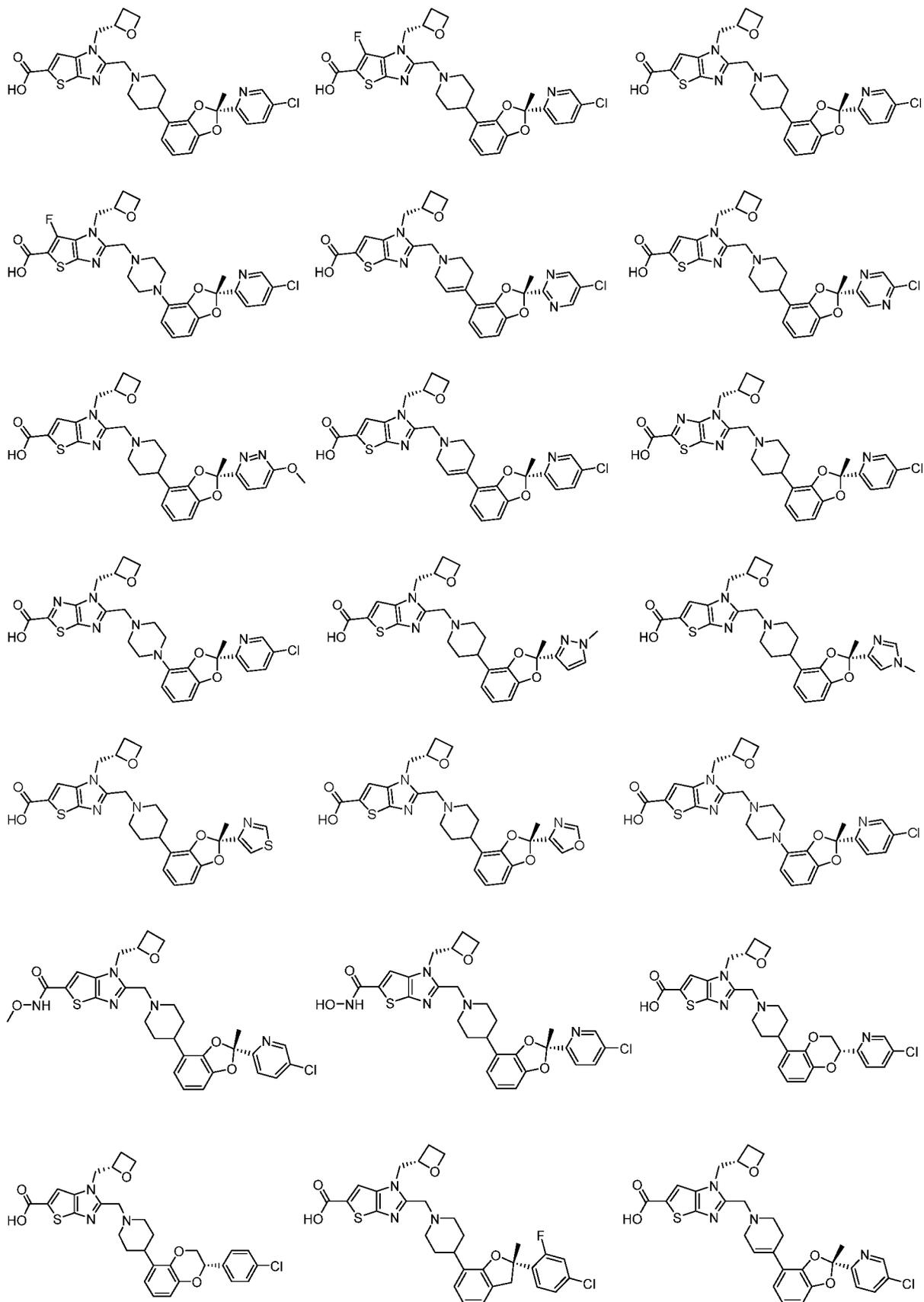


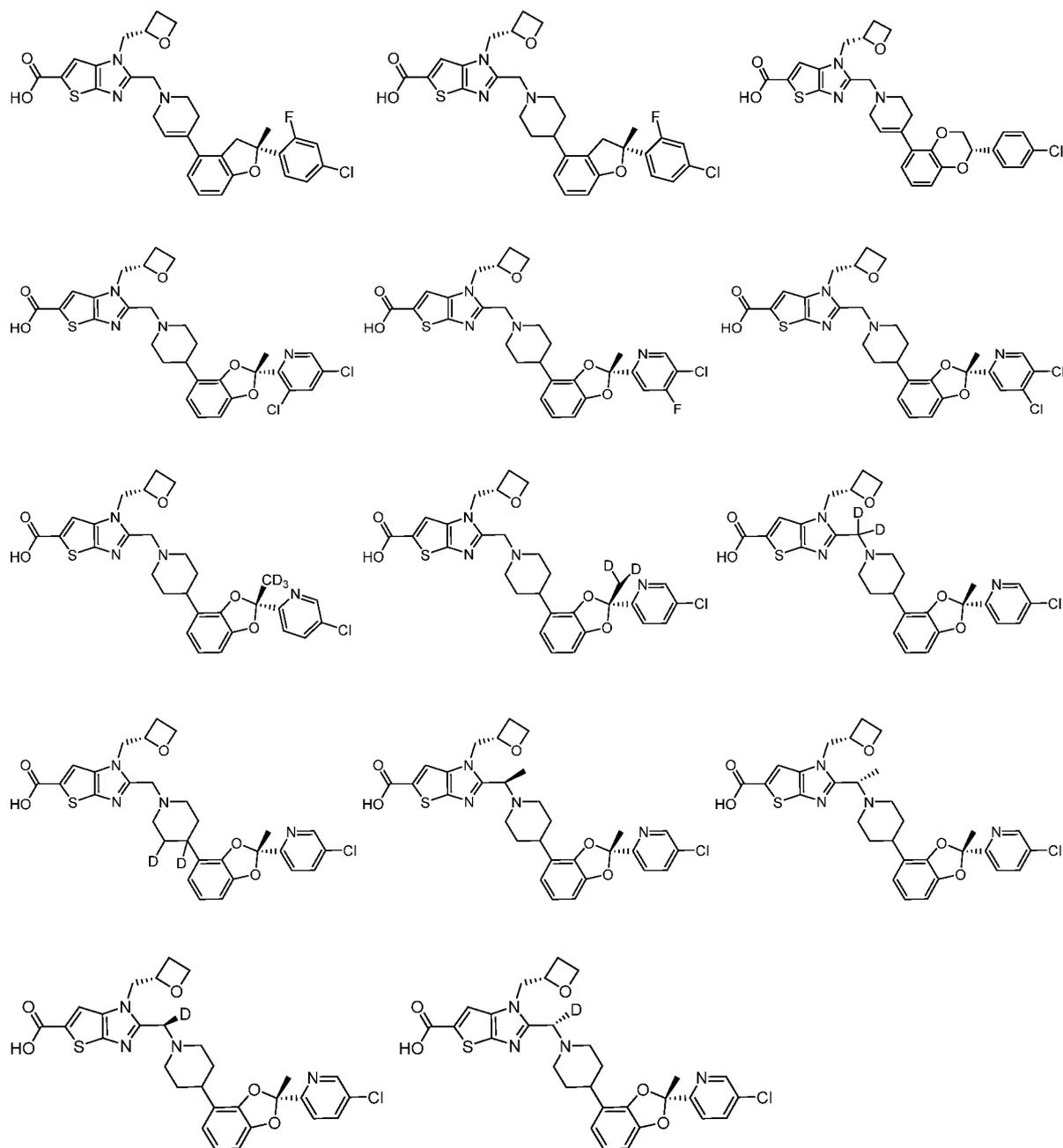


17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 16, выбранные из









18. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-17 в изготовлении лекарственного препарата для лечения диабета.