

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491079 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.20

(51) Int. Cl. C07D 519/00 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.27

(54) ИМИДАЗОПИРИДИНОВЫЕ АМИДЫ И СВЯЗАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(31) 21205213.8

(32) 2021.10.28

(33) EP

(86) PCT/EP2022/080058

(87) WO 2023/073090 2023.05.04

(71) Заявитель:

ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
АНЛИМИТЕД КОМПАНИ (IE)

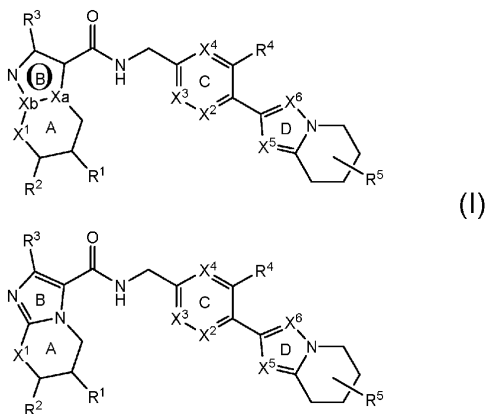
(72) Изобретатель:

Бартоломе-Небреда Хосе Мануэль,
Мартин-Мартин Мари Луз (ES),
Лампрехт Дирк Антони, Ступс Барт
Генри Терезия, Амсомс Кати Ингрид
Эдуард, Вернист Гидо Альфонс Ф (BE)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к следующим соединениям (I), где целые числа соответствуют описанию и где соединения могут быть применимы в качестве лекарственных препаратов, например для применения в лечении туберкулеза (например, в комбинации).



A1

202491079

202491079

A1

ИМИДАЗОПИРИДИНОВЫЕ АМИДЫ И СВЯЗАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

5

Настоящее изобретение относится к новым соединениям. Изобретение также относится к таким соединениям для применения в качестве фармацевтического средства и дополнительно для применения в лечении бактериальных заболеваний, включая заболевания, вызванные патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis*. Такие соединения могут действовать, препятствуя активности АТФ-синтазы *M. tuberculosis*, причем основным механизмом действия является ингибирование активности цитохрома *bc₁*. Таким образом, в первую очередь такие соединения являются противотуберкулезными средствами.

10

15

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Mycobacterium tuberculosis является возбудителем туберкулеза (ТБ), тяжелой и потенциально смертельной инфекции, распространенной по всему миру. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно более 8 млн человек заболевают туберкулезом и 2 млн человек умирают от него. За последнее десятилетие число случаев заболевания туберкулезом в мире выросло на 20%, причем наибольший процент приходится на наиболее бедные слои населения. Если эти тенденции сохранятся, то в ближайшие двадцать лет заболеваемость туберкулезом возрастет на 41%. Спустя 50 лет после появления эффективной химиотерапии туберкулез остается ведущей инфекционной причиной смертности взрослого населения в мире после СПИДа. Эпидемию туберкулеза осложняет рост числа штаммов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, а также смертельно опасный симбиоз с ВИЧ. Вероятность развития активной формы туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и зараженных туберкулезом в 30 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных людей, а туберкулез является причиной смерти каждого третьего человека с ВИЧ/СПИДом во всем мире.

20

25

30

Все существующие подходы к лечению туберкулеза предполагают комбинацию нескольких средств. Например, в соответствии с рекомендациями Службы

общественного здравоохранения США, в течение двух месяцев используется комбинация изониазида, рифампицина и пиразинамида, а затем в течение четырех месяцев — только изониазид и рифампицин. Пациенты, инфицированные ВИЧ, продолжают прием этих лекарственных средств еще в течение семи месяцев. Для 5 пациентов, инфицированных штаммами *M. Tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, к комбинированной терапии добавляют такие средства, как этамбутол, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид, циклосерин, ципрофлоксацин и офлоксацин. Не существует ни одного средства, которое было бы эффективно для клинической терапии туберкулеза, ни одной 10 комбинации средств, позволяющей проводить терапию продолжительностью менее шести месяцев.

В медицине существует острая потребность в новых лекарственных средствах, улучшающих современные способы лечения, обеспечивая схемы лечения с более простым режимом как для пациентов, так и врачей. Наилучшим способом достижения 15 этой цели являются более короткие схемы применения, а также схемы, требующие меньшего контроля. Основной эффект от лечения достигается в первые 2 месяца во время интенсивной (или бактерицидной) фазы, когда четыре лекарственных средства вводят вместе; бактериальная нагрузка значительно снижается, и пациенты становятся незаразными. Фаза, продолжающаяся от 4 до 6 месяцев, или стерилизационная фаза, 20 необходима для уничтожения персистирующих бацилл и минимизации риска рецидива. Сильнодействующее стерилизующее лекарственное средство, которое сокращает продолжительность лечения до 2 месяцев или менее, было бы чрезвычайно полезным. Необходимы также лекарственные средства, облегчающие соблюдение режима лечения и требующие менее интенсивного наблюдения. Очевидно, что 25 соединение, которое уменьшает как общую продолжительность лечения, так и частоту приема лекарственного средства, будет приносить наибольшую пользу.

Эпидемию туберкулеза (ТБ) осложняет рост числа штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). До четырех процентов всех случаев заболевания в мире относятся к МЛУ-ТБ, туберкулезу, устойчивому к наиболее 30 эффективным лекарственным средствам из четырех стандартных препаратов, — изониазиду и рифампицину. МЛУ-ТБ смертельно опасен при отсутствии лечения и не поддается адекватной стандартной терапии, поэтому для лечения требуется до 2 лет

приема лекарственных средств «второй линии». Эти лекарственные средства зачастую токсичны, дороги и малоэффективны. В отсутствие эффективной терапии инфекционные пациенты с МЛУ-ТБ продолжают распространять заболевание, вызывая новые случаи инфицирования штаммами МЛУ-ТБ. Существует высокая медицинская потребность в новом лекарственном средстве с новым механизмом действия, у которого будет вероятно активность в отношении лекарственно-устойчивых штаммов, в частности МЛУ.

Термин «лекарственно-устойчивый», используемый в настоящем документе или далее, хорошо понятен специалистам в области микробиологии. Лекарственно-устойчивая микобактерия — это микобактерия, которая больше не чувствительна по меньшей мере к одному ранее эффективному лекарственному средству, которая приобрела способность противостоять антибиотическому воздействию по меньшей мере одного ранее эффективного лекарственного средства. Лекарственно-устойчивый штамм может передать эту способность своему потомству. Такая устойчивость может быть обусловлена случайными генетическими мутациями в бактериальной клетке, которые изменяют ее чувствительность к одному лекарственному средству или к разным лекарственным средствам.

МЛУ ТБ — это особая форма лекарственно-устойчивого туберкулеза, обусловленная наличием бактерии, устойчивой как минимум к изониазиду и рифампицину (с устойчивостью или без устойчивости к другим лекарственным средствам), которые в настоящее время являются двумя наиболее мощными противотуберкулезными средствами. Таким образом, при использовании в настоящем документе или в дальнейшем термин «лекарственно-устойчивый» включает в себя множественную лекарственную устойчивость.

Еще одним фактором в борьбе с эпидемией туберкулеза является проблема латентного туберкулеза. Несмотря на десятилетия реализации программ борьбы с туберкулезом (ТБ), около 2 млрд человек инфицированы *M. tuberculosis*, хотя бессимптомно. Около 10% таких людей подвержены риску развития активной формы туберкулеза в течение жизни. Глобальная эпидемия туберкулеза усиливается из-за инфицирования больных ВИЧ-инфекцией и ростом числа штаммов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Реактивация латентного туберкулеза является высоким

фактором риска развития заболевания и причиной 32% смертей ВИЧ-инфицированных. Для борьбы с эпидемией туберкулеза необходимо открывать новые лекарственные средства, способные уничтожать спящие или латентные бактерии.

5 Спящий туберкулез может реактивироваться и вызвать заболевание под воздействием нескольких факторов, таких как подавление иммунитета хозяина при использовании иммуносупрессивных препаратов, например антител против фактора некроза опухоли α или интерферона- γ . В случае ВИЧ-инфицированных пациентов единственным профилактическим методом лечения латентного туберкулеза является двух-
10 трехмесячная схема приема рифампицина и пиразинамида. Эффективность режима лечения до сих пор не ясна, кроме того, длительность лечения является важным ограничением в условиях ограниченных ресурсов. В связи с этим возникает острая необходимость в поиске новых лекарственных средств, которые могли бы выступать в качестве химиопрофилактических средств для лиц, являющихся латентными носителями туберкулезных палочек.

15 Туберкулезные палочки попадают в организм здоровых людей при вдыхании; они фагоцитируются альвеолярными макрофагами легких. Это приводит к мощному иммунному ответу и образованию гранулемы, состоящей из макрофагов, инфицированных *M. tuberculosis*, окруженных Т-клетками. Через 6–8 недель иммунный ответ хозяина вызывает гибель инфицированных клеток в результате
20 некроза и накопления казеозного материала с некоторыми внеклеточными бактериями, окруженного по периферии макрофагами, эпителиоидными клетками и слоями лимфоидной ткани. У здоровых людей большинство микобактерий погибает в этих средах, но небольшая часть бактерий все же выживает и, как полагают, существует в нереплицирующемся, гипометаболическом состоянии и устойчива к действию
25 противотуберкулезных препаратов, таких как изониазид. Эти бактерии могут сохраняться в измененных физиологических средах даже в течение всей жизни человека, не вызывая никаких клинических симптомов заболевания. Однако в 10% случаев эти латентные бактерии могут реактивироваться и вызвать заболевание. Одной из гипотез, объясняющих развитие этих персистентных бактерий, является
30 патофизиологическая среда в очагах поражения человека, а именно пониженное напряжение кислорода, ограниченная доступность питательных веществ и кислый pH. Предполагается, что эти факторы делают бактерии фенотипически толерантными к основным антимикобактериальным препаратам.

Помимо борьбы с эпидемией туберкулеза, возникает проблема устойчивости к антибиотикам первой линии. Среди важных примеров — пенициллинрезистентные *Streptococcus pneumoniae*, ванкомицинрезистентные энтерококки, метициллинрезистентные *Staphylococcus aureus*, мультирезистентные сальмонеллы.

- 5 Устойчивость к антибиотикам приводит к тяжелым последствиям. Инфекции, вызванные резистентными микробами, не поддаются лечению, что приводит к затяжному течению болезни и повышенному риску смерти. Неудачи в лечении также приводят к удлинению периода заразности, что увеличивает число инфицированных людей, перемещающихся в обществе, и тем самым подвергает население в целом
- 10 риску заражения резистентным штаммом инфекции.

- Больницы являются одним из важнейших компонентов проблемы устойчивости к противомикробным препаратам во всем мире. Сочетание высокой восприимчивости пациентов, интенсивного и длительного применения антимикробных препаратов и перекрестного инфицирования привело к возникновению инфекций, вызванных
- 15 высокоустойчивыми бактериальными патогенами.

Другим важным фактором, способствующим развитию резистентности, является самолечение антимикробными препаратами. Самостоятельный прием антимикробных препаратов может быть излишним, часто они неадекватно дозируются или не содержат достаточного количества активного лекарственного средства.

- 20 Еще одной серьезной проблемой является вопрос соблюдения пациентами рекомендованного лечения. Пациенты забывают принимать лекарства, прерывают лечение, когда начинают чувствовать себя лучше, или не могут позволить себе пройти полный курс, что создает идеальные условия для адаптации микробов, а не для их гибели.

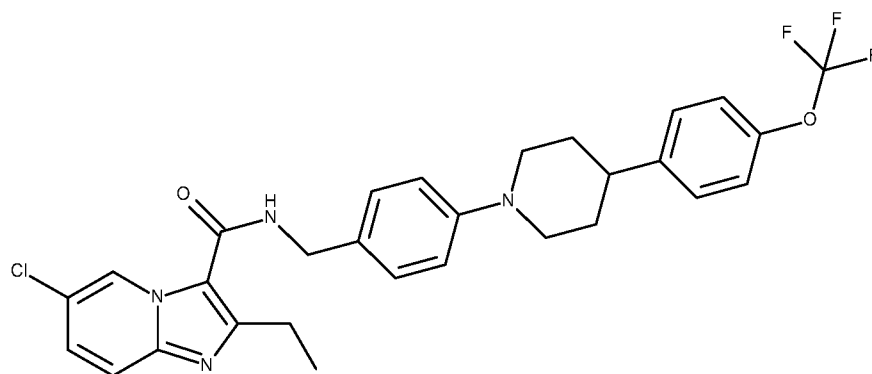
- 25 В связи с возникновением устойчивости к множеству антибиотиков врачи сталкиваются с инфекциями, для лечения которых не существует эффективной терапии. Заболеваемость, смертность и финансовые затраты, связанные с этими инфекциями, становятся все более тяжелым бременем для систем здравоохранения во всем мире.

Поэтому существует большая потребность в новых соединениях для лечения бактериальных инфекций, особенно микобактериальных инфекций, включая лекарственно-устойчивые и латентные микобактериальные инфекции, а также других бактериальных инфекций, особенно вызванных устойчивыми штаммами бактерий.

- 5 Противоинфекционные соединения для лечения туберкулеза раскрыты, например, в международной патентной заявке WO 2011/113606. Такой документ касается соединений, препятствующих размножению *M. tuberculosis* в макрофагах хозяина, и относится к соединениям с бициклическим ядром, имидазопиридинам, которые связаны (например, через амидный фрагмент) с, например, необязательно замещенной
10 бензильной группой.

- В международной патентной заявке WO 2014/015167 также раскрыты соединения, которые потенциально могут быть использованы для лечения туберкулеза. Такие соединения, описанные в настоящем документе, имеют в качестве основного элемента бицикл (5,5-связанный бицикл), который замещен линкерной группой (например, амидогруппой), которая сама может быть присоединена к другому бициклу или ароматической группе. Такие соединения в данном документе не содержат ряда из
15 более чем трех колец.

- В статье журнала *Nature Medicine*, 19, 1157-1160 (2013) Pethe *et al* "Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis" указано конкретное соединение, которое было протестировано против *M. tuberculosis*. Это соединение Q203
20 изображено ниже.



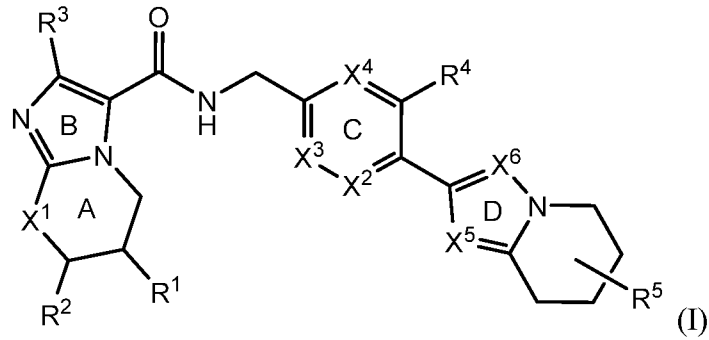
Данный клинический кандидат также обсуждается в журнальной статье *J. Medicinal Chemistry*, 2014, 57 (12), pp 5293-5305. Заявлено, что он обладает активностью против туберкулеза с МЛУ, а также активностью против штамма *M. tuberculosis* H37Rv при MIC₅₀ 0,28 нМ в макрофагах. Также представлены данные положительного контроля (с использованием известных противотуберкулезных соединений бедаквилаина, изониазида и моксифлоксацина). В этом документе также предложен способ действия, основанный на исследованиях с мутантами. Предполагается, что он действует, мешая активности АТФ-синтазы *M. tuberculosis*, а основным механизмом действия является ингибирование активности цитохрома *bc*₁. Цитохром *bc*₁ — важный компонент цепи переноса электронов, необходимый для синтеза АТФ. Оказалось, что Q203 обладает высокой активностью в отношении как реплицирующихся, так и нереплицирующихся бактерий.

В международной патентной заявке WO 2015/014993 также раскрыта активность соединений против *M. tuberculosis*, как и в международных патентных заявках WO 2014/4015167, WO 2017/001660, WO 2017/001661, WO 2017/216281, WO 2017/216283 и WO 2021/048342. В международных патентных заявках WO 2013/033070 и WO 2013/033167 раскрыты различные соединения в качестве модуляторов киназы.

Целью настоящего изобретения является создание соединений для применения в лечении бактериальных заболеваний, в частности заболеваний, вызываемых патогенными бактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis* (включая латентное заболевание и включая лекарственно-устойчивые штаммы *M. tuberculosis*). Такие соединения могут также быть новыми и действовать, мешая активности АТФ-синтазы *M. tuberculosis*, причем основным механизмом действия считается ингибирование активности цитохрома *bc*₁.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В этом случае предложено соединение формулы (I):



где

А представляет собой 6-членное кольцо, которое может быть ароматическим или неароматическим;

X¹ представляет собой =N-, -CH₂- или =C(R^{10a})-;

каждый X², X³, X⁴, X⁵ и X⁶ независимо представляет собой -N- или =C(R^{10b})-;

каждый R¹ и R² независимо представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена (например, Cl, F), -R^{6c}, -O-R^{6d}, -C(=O)-R^{6e}, -C(=O)-N(R⁶)(R⁷), -CN и -N(R^{6a})R^{6b};

R³ представляет собой заместитель, выбранный из H, галогена (например, Cl, F) и -C₁₋₃ алкила (линейного, разветвленного или циклического), необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и -O-C₁₋₃ алкила;

R⁴ представляет собой заместитель, выбранный из H, F, -C₁₋₃ алкила и -O-C₁₋₃ алкила;

R⁵ представляет собой один или более заместителей, выбранных из H, -OH, -R^{8a}, -C(=O)-R^{8b}, -SO₂-R⁹ и -N(R^{11a})R^{11b};

R⁶ и R⁷ независимо выбраны из H и -C₁₋₃ алкила;

R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H, C₁₋₆ алкил или R^{6a} и R^{6b} связаны друг с другом с образованием 3-6-членного кольца;

R^{6c} и R^{6d} независимо представляют собой водород или -C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F), -O-CH₃, фенила, -N(R^{6a})R^{6b};

R^{6e} представляет собой -C₁₋₃ алкил;

R^{8a} представляет собой -CN, -C₁₋₄ алкил (линейный, разветвленный или циклический);

где алкильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, таким образом образуя, например, -CF₃, -CHF₂, -CF₂CH₃) или -OC₁₋₃ алкил (необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и -O-CH₃);

R^{8b} представляет собой водород или $-C_{1-3}$ алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);

R^9 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и $-O-CH_3$;

5 R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4} алкил (необязательно замещенный одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора, $-CN$, $-R^{12a}$, $-OR^{12b}$, $-N(R^{12c})R^{12d}$ и/или $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$) или $-O-C_{1-4}$ алкила (самого по себе необязательно замещенного одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора, $-R^{12g}$, $-OR^{12h}$ и/или $-N(R^{12i})R^{12j}$);

10 R^{11a} и R^{11b} независимо представляют собой водород, C_{1-3} алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора) или $-S(O)_2R^{6c}$ (где R^{6c} определен выше);

R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{12d} , R^{12e} , R^{12f} , R^{12g} , R^{12h} , R^{12i} и R^{12j} независимо представляют собой водород или C_{1-3} алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);

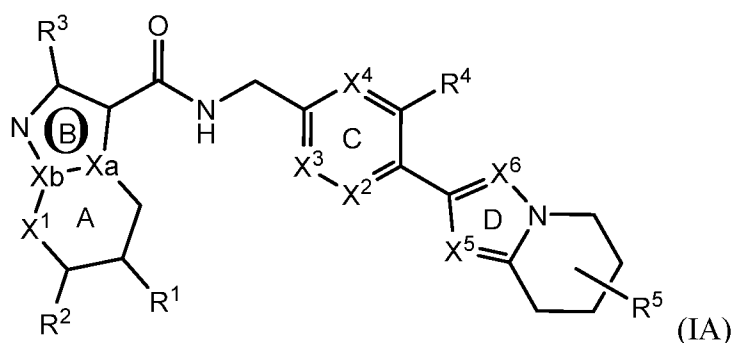
15 или его фармацевтически приемлемая соль, и такие соединения могут упоминаться в настоящем документе как «соединения согласно настоящему изобретению».

В соединениях по изобретению:

20 R^{8a} может также представлять собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный $-OC_{1-3}$ алкилом (и в каждом случае R^5 может, таким образом, представлять собой $-CH_2-OSCH_3$).

25 Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Такие соли могут быть получены обычными способами, например реакцией формы свободной кислоты или свободного основания соединения формулы I с одним или более эквивалентами подходящей кислоты или основания, необязательно в растворителе или в среде, в которой соль нерастворима, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с
30 использованием стандартных методик (например, под вакуумом, путем лиофилизации или фильтрации). Соли также можно получить путем обмена противоионов соединения по настоящему изобретению в форме соли с другим противоионом, например с использованием приемлемой ионообменной смолы.

Также предложено соединение формулы (IA):



5 где

A представляет собой 6-членное кольцо, которое может быть ароматическим или неароматическим;

B представляет собой 5-членное ароматическое кольцо;

один из X_a и X_b представляет собой N, а другой представляет собой C (где каждый N и C связан с соответствующим количеством одинарных/двойных связей);

10

X¹ представляет собой =N-, -CH₂- или =C(R^{10a})-;

каждый X², X³, X⁴, X⁵ и X⁶ независимо представляет собой -N- или =C(R^{10b})-;

каждый R¹ и R² независимо представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена (например, Cl, F), -R^{6c}, -O-R^{6d}, -C(=O)-R^{6e}, -C(=O)-N(R⁶)(R⁷), -CN и -N(R^{6a})R^{6b};

15

R³ представляет собой заместитель, выбранный из H, галогена (например, Cl, F) и -C₁₋₃ алкила (линейного, разветвленного или циклического), необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и -O-C₁₋₃ алкила;

R⁴ представляет собой заместитель, выбранный из H, F, -C₁₋₃ алкила и -O-C₁₋₃ алкила;

20

R⁵ представляет собой один или более заместителей, выбранных из H, -OH, -R^{8a}, -C(=O)-R^{8b}, -SO₂-R⁹ и -N(R^{11a})R^{11b};

R⁶ и R⁷ независимо выбраны из H и -C₁₋₃ алкила;

R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H, C₁₋₆ алкил или R^{6a} и R^{6b} связаны друг с другом с образованием 3-6-членного кольца;

25

R^{6c} и R^{6d} независимо представляют собой водород или -C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F), -O-CH₃, фенила, -N(R^{6a})R^{6b};

R^{6e} представляет собой -C₁₋₃ алкил;

- R^{8a} представляет собой -CN, -C₁₋₄ алкил (линейный, разветвленный или циклический); где алкильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, таким образом образуя, например, -CF₃, -CHF₂, -CF₂CH₃) или -OC₁₋₃алкил (необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и -O-CH₃);
- 5 R^{8b} представляет собой водород или -C₁₋₃ алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);
- R^9 представляет собой -C₁₋₄алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и -O-CH₃;
- 10 R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, галоген, C₁₋₄ алкил (необязательно замещенный одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора, -CN, -R^{12a}, -OR^{12b}, -N(R^{12c})R^{12d} и/или -C(O)N(R^{12e})R^{12f}) или -O-C₁₋₄ алкила (самого по себе необязательно замещенного одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора, -R^{12g}, -OR^{12h} и/или -N(R¹²ⁱ)R^{12j});
- 15 R^{11a} и R^{11b} независимо представляют собой водород, C₁₋₃алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора) или -S(O)₋₂R^{6c} (где R^{6c} определен выше);
- R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{12d} , R^{12e} , R^{12f} , R^{12g} , R^{12h} , R^{12i} и R^{12j} независимо представляют собой водород или C₁₋₃ алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);
- 20 или его фармацевтически приемлемая соль, и такие соединения также могут упоминаться в настоящем документе как «соединения согласно настоящему изобретению».

Как упомянуто выше в настоящем документе, предполагается, что фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот содержат формы терапевтически активных нетоксичных солей присоединения кислот, которые могут быть образованы соединениями формулы (I). Эти фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот удобно получать путем обработки формы основания соответствующей кислотой.

30 Для целей настоящего изобретения сольваты, пролекарства, N-оксиды и стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению также включены в объем настоящего изобретения.

Термин «пролекарство» соответствующего соединения согласно настоящему изобретению включает любое соединение, которое после перорального или парентерального введения метаболизируется *in vivo* с образованием этого соединения в экспериментально обнаруживаемом количестве и в течение предварительно заданного времени (например, в пределах интервала дозирования от 6 до 24 часов (т. е. от одного до четырех раз в сутки)). Во избежание сомнений термин «парентеральное введение» включает все формы введения, отличные от перорального введения.

Пролекарства соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены посредством изменения функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, что модификации расщепляются *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Модификации обычно достигаются путем синтеза исходного соединения с помощью заместителя пролекарства. Пролекарства включают в себя соединения согласно настоящему изобретению, в которых гидроксильная, амино, сульфгидрильная, карбоксильная или карбонильная группа соединения согласно настоящему изобретению связана с любой группой, которая может быть отщеплена *in vivo* с получением свободной гидроксильной, амино, сульфгидрильной, карбоксильной или карбонильной группы соответственно.

Примеры пролекарств включают в себя, без ограничений, сложные эфиры и карбаматы гидроксильных функциональных групп, сложноэфирные группы карбоксильных функциональных групп, N-ацильные производные и N-основания Манниха. Общую информацию о пролекарствах можно найти, например, в публикации Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать двойные связи и могут существовать как *E*-(*entgegen*) и *Z*-(*zusammen*) геометрические изомеры относительно каждой отдельной двойной связи. Соединения согласно настоящему изобретению также могут охватывать позиционные изомеры. Все такие изомеры (например, если соединение по настоящему изобретению включает в себя двойную связь или конденсированное кольцо, охватываются цис- и транс-формы) и их смеси включены в объем изобретения (например, отдельные позиционные изомеры и смеси позиционных изомеров могут быть включены в объем изобретения).

Соединения согласно настоящему изобретению также могут проявлять таутомерию. Все таутомерные формы (или таутомеры) и их смеси включены в объем настоящего изобретения. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам различных энергий, которые могут быть взаимно преобразованы друг в друга через низкоэнергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения за счет миграции протона, например кето-енольная или имин-енаминовая изомеризации. Валентные таутомеры включают взаимные превращения за счет реорганизации некоторых связывающих электронов.

10 Соединения согласно настоящему изобретению могут также содержать один или более асимметричных атомов углерода и, следовательно, могут проявлять оптическую и/или диастереоизомерию. Диастереоизомеры могут быть разделены с использованием обычных методик, например хроматографии или фракционной кристаллизации.

15 Различные стереоизомеры могут быть выделены путем разделения рацемической или другой смеси соединений с использованием обычных методик, например фракционной кристаллизации или ВЭЖХ. Альтернативно требуемые оптические изомеры могут быть получены посредством реакции соответствующих оптически активных исходных материалов в условиях, которые не вызывают рацемизации или эпимеризации (т. е. 20 способа «хирального пула»), посредством реакции соответствующего исходного материала с «хиральным вспомогательным элементом», который впоследствии может быть удален на подходящей стадии, посредством дериватизации (т. е. разделения, включая динамическое разделение), например, гомохиральной кислоты с 25 последующим разделением диастереомерных производных обычными способами, такими как хроматография, или посредством реакции с соответствующим хиральным реагентом или хиральным катализатором в условиях, известных специалисту в данной области.

30 Все стереоизомеры (включая, без ограничений, диастереоизомеры, энантиомеры и атропоизомеры) и их смеси (например, рацемические смеси) включены в объем настоящего изобретения.

В структурах, показанных в настоящем документе, где стереохимия любого конкретного хирального атома не указана, все стереоизомеры рассматриваются и

включены в качестве соединений согласно настоящему изобретению. Если стереохимия определяется сплошной или пунктирной линией, представляющей конкретную конфигурацию, то этот стереоизомер определен и задан таким образом.

- 5 Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п., и предполагается, что изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы.
- 10 Настоящее изобретение также охватывает изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, которые идентичны соединениям, перечисленным в настоящем документе, за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (или наиболее
- 15 распространенных в природе). Все изотопы любого конкретного атома или элемента, как указано в настоящем документе, входят в объем соединений согласно настоящему изобретению. Примеры изотопов, которые могут входить в состав соединений согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O ,
- 20 ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Определенные изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению (например, соединения, меченные ^3H и ^{14}C) используют в соединении и для анализов распределения субстрата в тканях. Изотопы трития (^3H) и углерода-14 (^{14}C) полезны вследствие простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как
- 25 дейтерий (т. е. ^2H), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. ^2H также может быть изображен как ^2D в данном документе и в любом случае оба включены в термин
- 30 «водород» или H в контексте объема изобретения. Позитрон-излучающие изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , используют для исследований с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для исследования степени занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения согласно настоящему изобретению могут по существу быть получены посредством следующих процедур,

аналогичных описанным в описании/примерах ниже, путем замены изотопно-меченого реагента на неизотопно-меченый реагент.

5 Если не указано иное, C_{1-q} алкильные группы (где q представляет собой верхний предел диапазона), определенные в настоящем документе, могут представлять собой прямую цепь или, когда имеется достаточное количество (т. е. минимум два или три, в зависимости от ситуации) атомов углерода, разветвленную цепь и/или являться циклическими (образуя таким образом C_{3-q} -циклоалкильную группу). Такие циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или бициклическими и могут
10 дополнительно быть мостиковыми. Кроме того, при наличии достаточного количества (например, не менее четырех) атомов углерода такие группы также могут быть частично циклическими. Такие алкильные группы также могут быть насыщенными или, при наличии достаточного количества (например, не менее двух) атомов углерода, ненасыщенными (образуя, например, c_{2-q} алкенильную или C_{2-q} алкинильную
15 группу). Аналогичным образом C_{1-q} алкиленовые группы представляют собой C_{1-q} алкильные линкерные группы, т. е. $-CH_2-$ (C_1 алкилен или метилен), $-CH_2CH_2-$ и т. д. в соответствии с количеством « q » атомов углерода.

20 C_{3-q} циклоалкильные группы (где q — верхний предел диапазона), которые могут быть конкретно упомянуты, могут представлять собой моноциклические или бициклические алкильные группы, циклоалкильные группы которых могут быть дополнительно мостиковыми (образуя, например, конденсированные кольцевые системы, такие как три конденсированные циклоалкильные группы). Такие циклоалкильные группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, содержащими одну или более двойных
25 связей (образующих, например, циклоалкенильную группу). Заместители могут быть присоединены в любой точке циклоалкильной группы. Кроме того, при наличии в достаточном количестве (например, не менее четырех) такие циклоалкильные группы также могут быть частично циклическими.

30 Термин «галоген» при использовании в настоящем документе предпочтительно включает фтор, хлор, бром и йод.

Гетероциклические группы, упомянутые в данном документе, могут включать ароматические или неароматические гетероциклические группы и, следовательно,

включать гетероциклоалкил и гетероарил. В равной степени «ароматические или неароматические 5- или 6-членные кольца» могут представлять собой гетероциклические группы (а также карбоциклические группы), которые имеют 5 или 6 членов в кольце.

5

Гетероциклоалкильные группы, которые могут быть упомянуты, включают неароматические моноциклические и бициклические гетероциклоалкильные группы, в которых по меньшей мере один (например, от одного до четырех) из атомов в кольцевой системе отличается от углерода (т. е. является гетероатомом), и при этом

10

общее количество атомов в кольцевой системе составляет от 3 до 20 (например, от трех до десяти, например от 3 до 8, например от 5 до 8). Такие гетероциклоалкильные группы также могут быть мостиковыми. Кроме того, такие гетероциклоалкильные группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, содержащими одну или более двойных и/или тройных связей, образуя, например, C_{2-q} гетероциклоалкильную (где

15

q представляет собой верхний предел диапазона) группу. C_{2-q} гетероциклоалкильные группы, которые могут быть упомянуты, включают 7-азабицикло[2.2.1]гептанил, 6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 6-азабицикло[3.2.1]-октанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, азиридинил, азетидинил, дигидропиранил, дигидропиридил, дигидропирролил (включая 2,5-дигидропирролил), диоксоланил (включая 1,3-диоксоланил), диоксанил

20

(включая 1,3-диоксанил и 1,4-диоксанил), дитианил (включая 1,4-дитианил), дитиоланил (включая 1,3-дитиоланил), имидазолидинил, имидазолинил, морфолинил, 7-оксабицикло[2.2.1]гептанил, 6-оксабицикло-[3.2.1]октанил, оксетанил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, неароматический пиранил, пиразолидинил, пирролидинонил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, сульфоланил, 3-

25

сульфоленил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиридил (например, 1,2,3,4-тетрагидропиридил и 1,2,3,6-тетрагидропиридил), тиетанил, тииранил, тиоланил, тиоморфолинил, тритианил (включая 1,3,5-тритианил), тропанил и т. п.

30

Заместители в гетероциклоалкильных группах могут, при необходимости, находиться на любом атоме в кольцевой системе, включая гетероатом. Точкой присоединения гетероциклоалкильных групп может быть любой атом в кольцевой системе, включая (при необходимости) гетероатом (такой как атом азота), или атом на любом конденсированном карбоциклическом кольце, которое может присутствовать в составе кольцевой системы. Гетероциклоалкильные группы также могут находиться в N - или

S- окисленной форме. Гетероциклоалкил, упомянутый в данном документе, может быть определен как специфически моноциклический или бициклический.

5 Ароматические группы могут представлять собой арил или гетероарил. Арильные группы, которые могут быть упомянуты, включают C₆₋₂₀, например C₆₋₁₂ (например, C₆₋₁₀) арильные группы. Такие группы могут быть моноциклическими, бициклическими или трициклическими и имеют от 6 до 12 (например, от 6 до 10) кольцевых атомов углерода, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. C₆₋₁₀ арильные группы включают фенил, нафтил и т. п., например 10 1,2,3,4-тетрагидронафтил. Точкой присоединения арильных групп может быть любой атом кольцевой системы. Например, если арильная группа является полициклической, точкой присоединения может быть атом, включая атом неароматического кольца. Однако если арильные группы являются полициклическими (например, бициклическими или трициклическими), они предпочтительно связаны с остальной 15 частью молекулы через ароматическое кольцо. Наиболее предпочтительными арильными группами, которые могут быть упомянуты в данном документе, являются «фенильные».

20 Если не указано иное, «гетероарил» при использовании в настоящем документе относится к ароматической группе, содержащей один или более гетероатомов (например, от одного до четырех гетероатомов), предпочтительно выбранных из N, O и S. Гетероарильные группы включают те, которые имеют от 5 до 20 членов (например, от 5 до 10) и могут быть моноциклическими, бициклическими или трициклическими при условии, что по меньшей мере одно из колец является ароматическим (таким образом формируя, например, моно-, би- или трициклическую 25 гетероароматическую группу). Если гетероарильная группа является полициклической, точкой присоединения может быть любой атом, включая атом неароматического кольца. Однако если гетероарильные группы являются полициклическими (например, бициклическими или трициклическими), они 30 предпочтительно связаны с остальной частью молекулы через ароматическое кольцо. Гетероарильные группы, которые могут быть упомянуты, включают 3,4-дигидро-1*H*-изохинолинил, 1,3-дигидроизоиндолил, 1,3-дигидроизоиндолил (например, 3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил, 1,3-дигидроизоиндол-2-ил, 1,3-дигидроизоиндол-2-ил; т. е. гетероарильные группы, которые связаны через неароматическое кольцо) или

предпочтительно акридинил, бензимидазолил, бензодиоксанил, бензодиоксепинил, бензодиоксолил (включая 1,3-бензодиоксолил), бензофуранил, бензофуразанил, бензотиадиазолил (включая 2,1,3-бензотиадиазолил), бензотиазолил, бензоксадиазолил (включая 2,1,3-бензоксадиазолил), бензоксазинил (включая 3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазинил), бензоксазолил, бензоморфолинил, бензоселенадиазолил (включая 2,1,3-бензоселенадиазолил), бензотиенил, карбазолил, хроманил, циннолинил, фуранил, имидазолил, имидазо[1,2-*a*]пиридил, индазолил, индолинил, индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиохроманил, изоксазолил, нафтиридинил (включая 1,6-нафтиридинил или предпочтительно 1,5-нафтиридинил и 1,8-нафтиридинил), оксадиазолил (включая 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил), оксазолил, феназинил, фенотиазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, хиनाзолинил, хинолинил, хинолизинил, хиноксалинил, тетрагидроизохинолинил (включая 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил), тетрагидрохинолинил (включая 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил и 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил), тетразолил, тиадиазолил (включая 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил и 1,3,4-тиадиазолил), тиазолил, тиохроманил, тиофенетил, тиенил, триазолил (включая 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил и 1,3,4-триазолил) и т. п. Заместители в гетероарильных группах могут, при необходимости, находиться на любом атоме в кольцевой системе, включая гетероатом. Точкой присоединения гетероарильных групп может быть любой атом в кольцевой системе, включая (при необходимости) гетероатом (такой как атом азота), или атом на любом конденсированном карбоциклическом кольце, который может присутствовать в составе кольцевой системы. Гетероарильные группы также могут находиться в *N*- или *S*- окисленной форме. Гетероарильные группы, упомянутые в данном документе, могут быть определены как специфически моноциклические или бициклические. Если гетероарильные группы представляют собой полициклические группы, в которых присутствует неароматическое кольцо, то это неароматическое кольцо может быть замещено одной или более =O-группой. Большинство предпочтительных гетероарильных групп, которые могут быть упомянуты в данном документе, представляют собой 5- или 6-членные ароматические группы, содержащие 1, 2 или 3 гетероатома (например, предпочтительно выбранные из азота, кислорода и серы).

5 Может быть конкретно указано, что гетероарильная группа является моноциклической или бициклической. В случае, когда указано, что гетероарил является бициклическим, он может состоять из пяти-, шести- или семичленного моноциклического кольца (например, моноциклического гетероарильного кольца), конденсированного с другим
5 пяти-, шести- или семичленным кольцом (например, моноциклическим арильным или гетероарильным кольцом).

10 Гетероатомы, которые могут быть упомянуты, включают фосфор, кремний, бор и предпочтительно кислород, азот и серу.

15 Если в настоящем документе упоминаются «ароматические» группы, они могут быть арильными или гетероарильными. Если в настоящем документе упоминаются «ароматические линкерные группы», они могут быть арильными или гетероарильными, как определено в настоящем документе, предпочтительно
15 моноциклическими (но могут быть полициклическими) и могут быть присоединены к остальной части молекулы посредством любых возможных атомов этой линкерной группы. Однако если речь идет о карбоциклических ароматических линкерных группах, то такие ароматические группы могут не содержать гетероатома, т. е. могут быть арильными (но не гетероарильными).

20 Во избежание сомнений, если в настоящем документе указано, что группа может быть замещена одним или более заместителями (например, выбранными из C₁₋₆ алкила), то эти заместители (например, алкильные группы) не зависят друг от друга. Таким образом, такие группы могут быть замещены одним и тем же заместителем (например,
25 одним и тем же алкильным заместителем) или разными (например, алкильными) заместителями.

30 Все отдельные признаки (например, предпочтительные признаки), упомянутые в настоящем документе, могут быть взяты в отдельности или в комбинации с любым другим признаком (включая предпочтительный признак), упомянутым в настоящем документе (следовательно, предпочтительные признаки могут быть взяты в сочетании с другими предпочтительными признаками или независимо от них).

Как понятно квалифицированному специалисту, соединения согласно настоящему изобретению, которые являются объектом данного изобретения, включают те, которые являются стабильными. То есть соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, которые являются достаточно устойчивыми для того, чтобы
5 выдерживать выделение, например, из реакционной смеси, до приемлемой степени чистоты.

В одном варианте осуществления кольцо А является ароматическим и:

X^1 представляет собой =N- или =CH-,
10 каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой заместитель, выбранный из водорода, -
CH₃, -F, -Cl, -OCH₃, -NH₂, -CH₂NH₂.

Предпочтительно кольцо А является ароматическим и:

X^1 представляет собой =N-, и/или
15 каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой заместитель, выбранный из водорода, -
CH₃, -F, -Cl, -OCH₃, -NH₂, -CH₂NH₂,

В другом предпочтительном варианте осуществления А является ароматическим,

X^1 представляет собой =CH-, и/или
20 каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой заместитель, выбранный из водорода, -
CH₃, -F, -Cl, -OCH₃, -NH₂, -CH₂NH₂.

В альтернативном варианте осуществления кольцо А является неароматическим,

X^1 представляет собой -CH₂-, и/или
25 каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой заместитель, выбранный из водорода, -
CH₃, -Cl, -OCH₃, -NH₂, -CH₂NH₂,

Предпочтительно, соединение по настоящему изобретению содержит:

R_3 представляет собой заместитель, выбранный из H, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃
30 и циклопропила.

Более конкретно, соединения, в которых кольцо А является неароматическим:

X^1 представляет собой -CH₂-;

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой заместитель, выбранный из водорода, - CH_3 , -Cl, - OCH_3 , - NH_2 , - CH_2NH_2 , и/или

R_3 представляет собой заместитель, выбранный из H, - CF_3 , - CHF_2 , - CH_3 , - CH_2CH_3 и циклопропила.

5

Альтернативно в другом варианте осуществления изобретения предложены соединения, где:

кольцо А является ароматическим;

X^1 представляет собой =N-;

10 каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой заместитель, выбранный из водорода, - CH_3 , -Cl, - OCH_3 , - NH_2 , - CH_2NH_2 , и/или

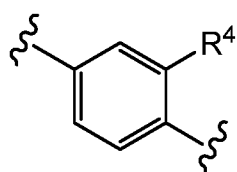
R_3 представляет собой заместитель, выбранный из H, - CF_3 , - CHF_2 , - CH_3 , - CH_2CH_3 и циклопропила.

15 В качестве другого альтернативного варианта предложены соединения, где кольцо А является ароматическим:

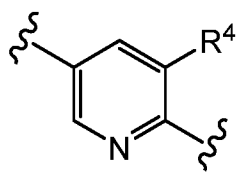
X^1 представляет собой =CH-, и/или

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой заместитель, выбранный из водорода, - CH_3 , -Cl, - OCH_3 , - NH_2 , - CH_2NH_2 , В одном варианте осуществления - CH_3 также может
20 специфически представлять собой его дейтерированный изотоп, например, - CD_3 .

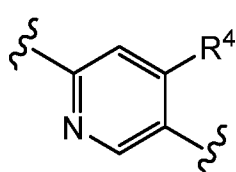
В дополнительном аспекте изобретения предложено соединение, где кольцо С выбрано из следующего:



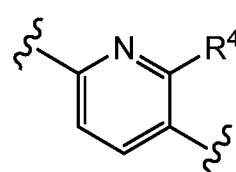
(II)



(III)



(IV)



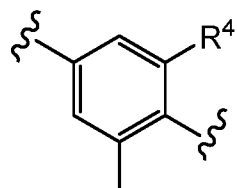
(V)

25 и где R^4 , как определено в данном документе выше, представляет собой заместитель, выбранный из H, F, - C_{1-3} алкила и - $O-C_{1-3}$ алкила.

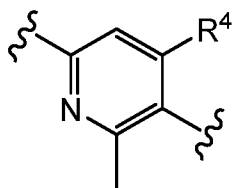
В данном аспекте R^4 в одном варианте осуществления представляет собой заместитель, выбранный из H, F и - CH_3 .

30

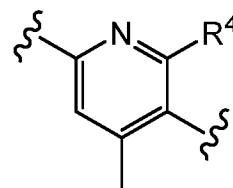
В одном варианте осуществления кольцо С может также быть выбрано из:



(IIIa)



(IVa)

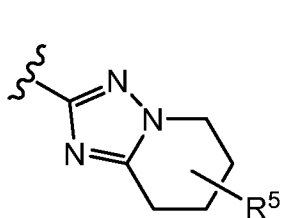


(Va)

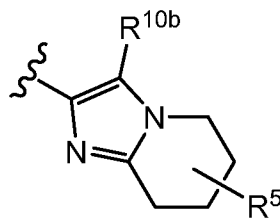
В данном аспекте R^4 в одном варианте осуществления представляет собой заместитель, выбранный из F, $-C_{1-3}$ алкила и $-O-C_{1-3}$ алкила.

- 5 В данном аспекте R^4 в другом варианте осуществления представляет собой заместитель, выбранный из F и $-CH_3$.

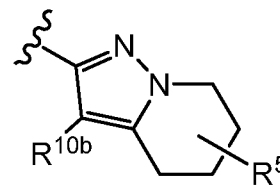
В одном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение, в котором кольцо D выбрано из следующего:



(VI)



(VII)



(VIII)

10

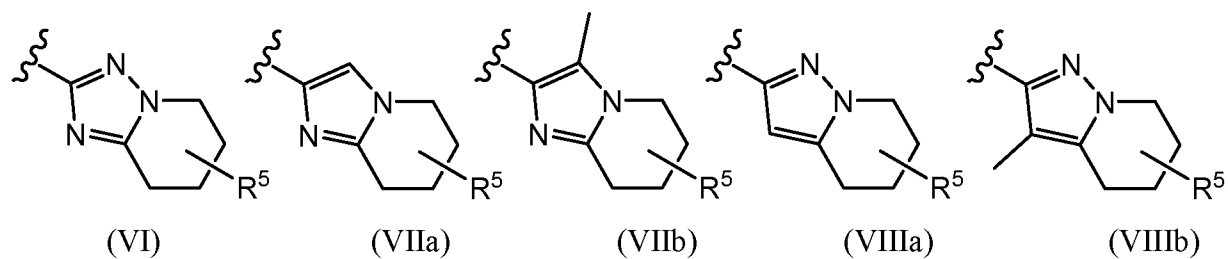
где, согласно п. 1, R^5 представляет собой один или более заместителей, выбранных из H, $-OH$, $-R^{8a}$, $-C(=O)-R^{8b}$, $-SO_2-R^9$ или $-N(R^{11a})R^{11b}$; и/или

- 15 R^{10b} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил (сам по себе необязательно замещенный одним или более, например, одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора, $-CN$, $-R^{12a}$, $-OR^{12b}$, $-N(R^{12c})R^{12d}$ и/или $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$) или $-O-C_{1-4}$ алкила (самого по себе необязательно замещенного одним или более, например, одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора, $-R^{12g}$, $-OR^{12h}$ и/или $-N(R^{12i})R^{12j}$);

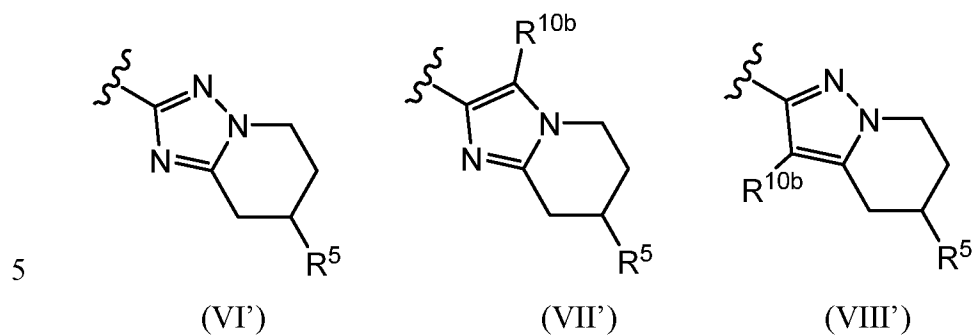
20

В одном варианте осуществления предложены соединения, где R^{10b} представляет собой заместитель, выбранный из H и $-CH_3$.

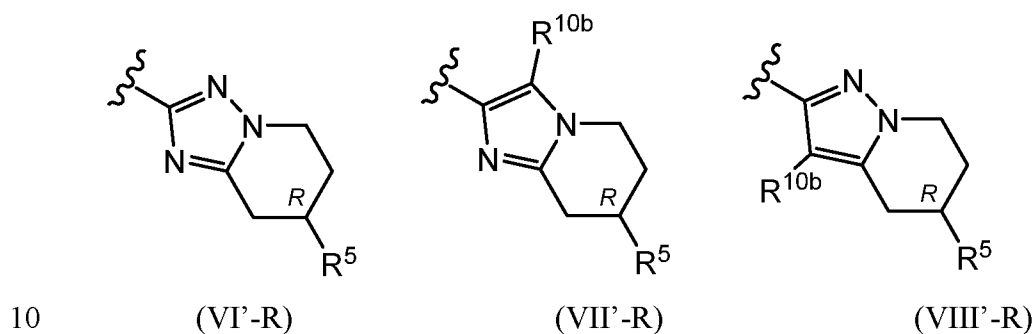
В еще одном варианте осуществления кольцо D выбрано из следующего:



Предпочтительно кольцо D выбрано из следующего:

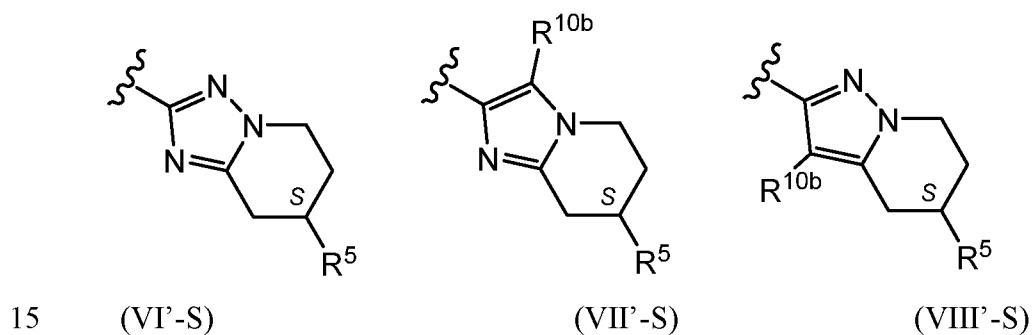


В альтернативном варианте осуществления кольцо D выбрано из следующего:



и атом углерода, к которому присоединен R^5 , имеет *R*-конфигурацию.

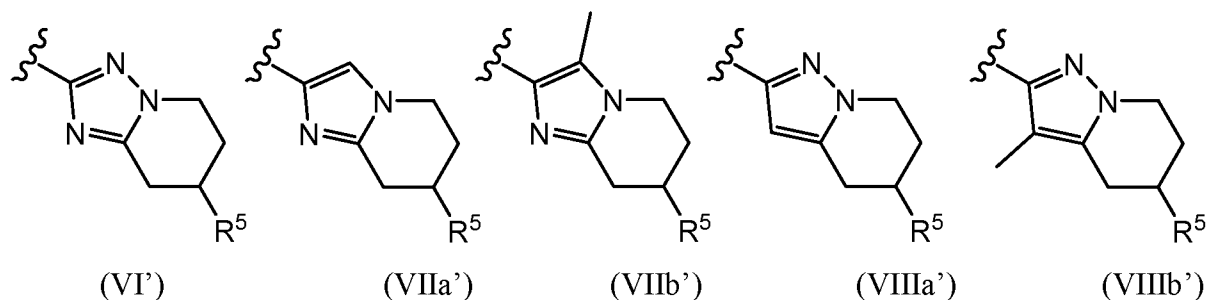
Во втором альтернативном варианте осуществления кольцо D выбрано из следующего:



и атом углерода, к которому присоединен R^5 , имеет *S*-конфигурацию.

В одном варианте осуществления R^5 представляет собой H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, циклопропил, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(SO_2)CF_3$, $-N(CH_3)(SO_2)CF_3$ и $-SO_2CF_3$.

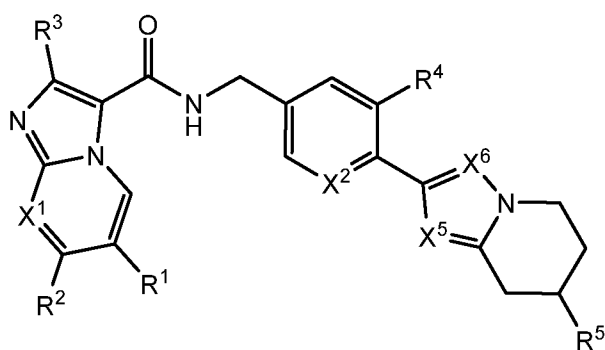
5 В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, в котором кольцо D выбрано из следующего:



10 и где R^5 представляет собой H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, циклопропил, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(SO_2)CF_3$, $-N(CH_3)(SO_2)CF_3$ и $-SO_2CF_3$.

Предпочтительно настоящее изобретение относится к соединению формулы (IX)

15



(IX)

где

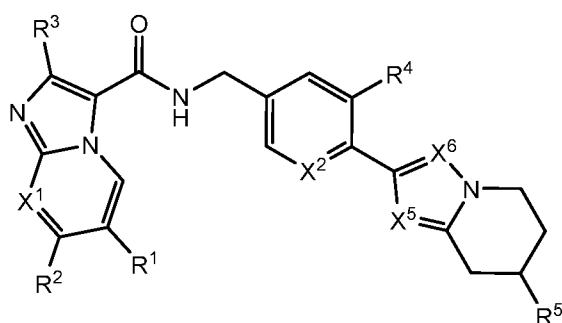
X^1 представляет собой $=N-$ или $=C(R^{10a})-$;

20 каждый X^2 , X^5 и X^6 независимо представляет собой $-N-$ или $=C(R^{10b})-$;

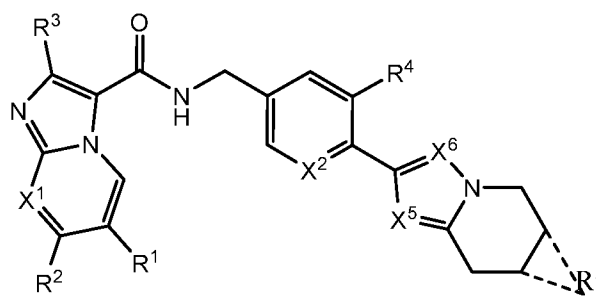
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена (например, Cl, F), $-R^{6c}$, $-O-R^{6d}$, $-C(=O)-R^{6e}$, $-C(=O)-N(R^6)(R^7)$, $-CN$ и $-N(R^{6a})R^{6b}$;

- R^3 представляет собой заместитель, выбранный из H, галогена (например, Cl, F), $-CF_3$, $-CHF_2$ и $-C_{1-3}$ алкила (линейного, разветвленного или циклического), необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и $-O-C_{1-3}$ алкила;
- 5 R^4 представляет собой заместитель, выбранный из H, F, $-C_{1-3}$ алкила и $-O-C_{1-3}$ алкила;
 R^5 представляет собой H, $-OH$, $-R^{8a}$, $-C(=O)-R^{8b}$, $-SO_2-R^9$ или $-N(R^{11a})R^{11b}$;
 R^6 и R^7 независимо выбраны из H и $-C_{1-3}$ алкила;
 R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил или R^{6a} и R^{6b} связаны друг с другом с образованием 3–6-членного кольца;
- 10 R^{6c} и R^{6d} независимо представляют собой водород или $-C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F), $-O-CH_3$, фенила, $-N(R^{6a})R^{6b}$;
 R^{6e} представляет собой $-C_{1-3}$ алкил;
 R^{8a} представляет собой $-CN$, $-C_{1-4}$ алкил (линейный, разветвленный или циклический),
- 15 необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, $-CF_3$, $-CHF_2$), $-OC_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена и $-O-CH_3$;
 R^{8b} представляет собой водород или $-C_{1-3}$ алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);
- 20 R^9 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и $-O-CH_3$;
 R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4} алкил (необязательно замещенный одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора, $-CN$, $-R^{12a}$, $-OR^{12b}$, $-N(R^{12c})R^{12d}$ и/или $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$) или $-O-C_{1-4}$ алкила
- 25 (самого по себе необязательно замещенного одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора, $-R^{12g}$, $-OR^{12h}$ и/или $-N(R^{12i})R^{12j}$);
 R^{11a} и R^{11b} независимо представляют собой водород, C_{1-3} алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора); $-SO_2R^{6c}$;
- 30 R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{12d} , R^{12e} , R^{12f} , R^{12g} , R^{12h} , R^{12i} и R^{12j} независимо представляют собой водород или C_{1-3} алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора); или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IX) или формулы (IXA)



(IX)



(IXA)

где

- 5 X^1 представляет собой =N- или =CH-;
 X^2 , X^5 и X^6 независимо представляют собой =N-, =CH- или =C(CH₃)-;
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой заместитель, выбранный из водорода, -
CH₃, -F, -Cl, -OCH₃, -NH₂ и -CH₂NH₂,
 R^3 представляет собой заместитель, выбранный из H, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃
10 и циклопропила;
 R^4 представляет собой заместитель, выбранный из H, F и -CH₃;
 R^5 связан либо с положением *мета* или *пара* относительно атома N в кольцевой
системе (в соединении формулы (IXA));
 R^5 представляет собой H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, циклопропил, -OH, -OCH₃, -
15 OCF₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -CF₃, -CHF₂, -CF₂CH₃, -NH₂, -NH(SO₂)CF₃, -N(CH₃)(SO₂)CF₃
или -SO₂CF₃,
или его фармацевтически приемлемая соль.

- В одном варианте осуществления изобретения R^5 представляет собой или (в
20 дополнительном варианте осуществления) заместитель, выбранный из C₁₋₄алкила
(необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из фтора),
C₃₋₄циклоалкила (например, циклопропила), -OH и -OC₁₋₄алкила (где алкильный
фрагмент сам по себе необязательно замещен одним или более заместителями,
выбранными из фтора и -O-C₁₋₂алкила).

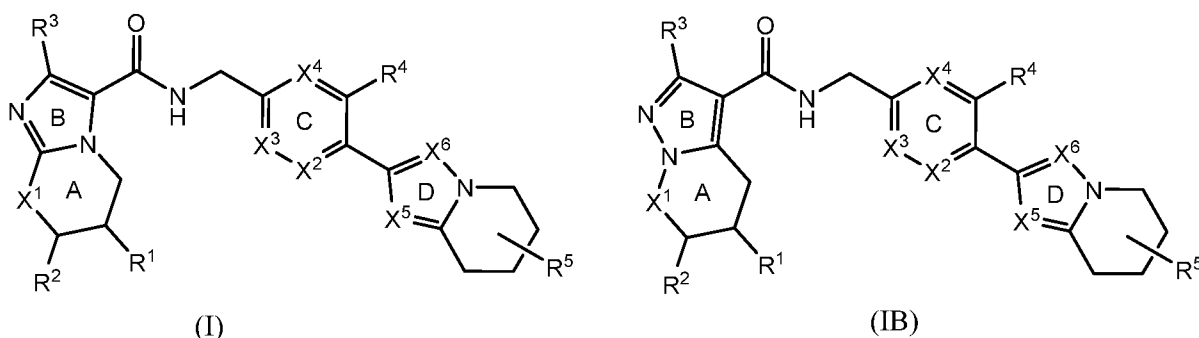
- 25 В одном варианте осуществления изобретения (включая в контексте соединений
формул (I), (IX) и (IXA):

- R^1 и R^2 независимо представляют собой H, CH₃, F, Cl или -OCH₃;

- X^1 представляет собой =N- или =CH-;
- R^3 представляет собой C_{1-3} алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора) или C_{3-4} циклоалкил (например, циклопропил);
- X^3 и X^4 независимо представляют собой =CH-;
- 5 - X^5 представляет собой =CH- или =N- (и в одном варианте осуществления представляет собой =CH-);
- R^4 представляет собой водород, F или CH_3 ;
- X^5 и X^6 независимо представляют собой =N-, =CH= или =C(CH_3)- (и в
- 10 дополнительном варианте осуществления один из X^5 и X^6 представляет собой =N-, а другой представляет собой =N-, =CH- или =C(CH_3)-);
- когда R^5 представляет собой заместитель, он может находиться в *мета* или *пара* положении относительно требуемого атома N в этом бицикле; и/или
- R^5 представляет H (хотя в одном варианте осуществления представляет собой заместитель), - CF_3 , - CH_3 , - CHF_2 , - OCH_3 , циклопропил, пропил, -OH, -O-
- 15 $CH_2CH_2OCH_3$ или OCF_3 ,

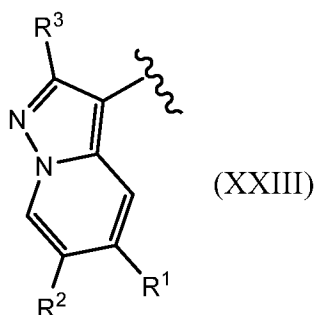
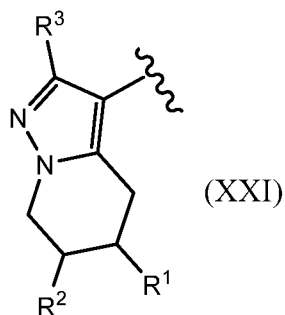
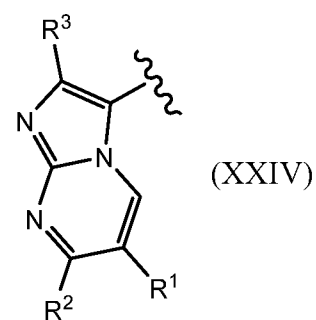
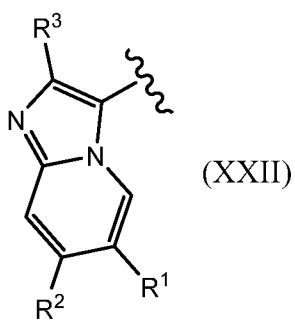
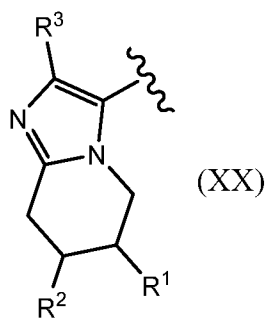
т. е. любой из вышеуказанных вариантов осуществления может быть взят отдельно или в комбинации с другими вариантами осуществления, описанными в данном документе.

- 20 В отдельных вариантах осуществления соединения формулы (IA) могут быть представлены в виде соединений формулы (I) или в виде соединений формулы (IB),



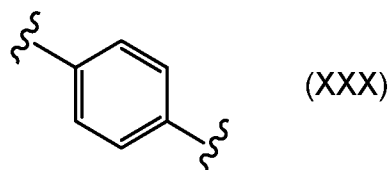
где все целые числа определены в данном документе.

- 25 В конкретных вариантах осуществления бицикл-содержащие кольца A и B могут быть представлены любой из следующих формул:



В одном варианте осуществления R^1 и R^2 каждый представляет собой водород (и, следовательно, 6-членное кольцо колец, изображенное (XX), (XXI), (XXII), (XXIII) и (XXIV), не замещено). В другом варианте осуществления R^3 представляет C_{1-3} алкил, такой как этил.

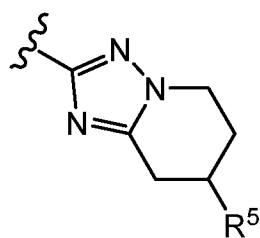
В одном варианте осуществления кольцо С может представлять собой незамещенный фенил, т. е. формулы (XXX):



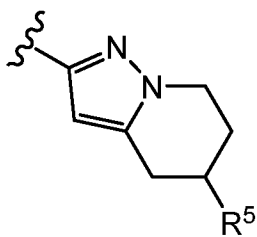
10

В одном варианте осуществления кольцо D (или бицикл, содержащий кольцо D) представляет собой в отдельных вариантах осуществления формулу (XXXI) или формулу (XXXII):

15



(XXXI)



(XXXII)

В другом варианте осуществления R^5 представляет собой $-C_{1-3}$ алкил, необязательно замещенный одним или более атомами фтора; в дополнительном варианте осуществления R^5 представляет собой $-CF_3$.

Как упомянуто в данном документе, и во избежание сомнений, любой из вышеуказанных вариантов осуществления может быть использован в комбинации с другими, например, в любом из вариантов осуществления, изображающих кольца А и В, с любыми из тех, которые изображают кольцо С, с любыми из тех, которые изображают кольцо D, а также любыми из других вариантов осуществления, указанных в данном документе (например, заместители R^5 и т. д.)

Неожиданно было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению оказались пригодными для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию, в частности заболеваний, вызываемых патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis* (включая латентную и лекарственно-устойчивую форму). Таким образом, настоящее изобретение также относится к соединениям согласно настоящему изобретению, определенным выше, для использования в качестве лекарственного средства, в частности, для использования в качестве лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию.

Такие соединения согласно настоящему изобретению могут действовать, мешая активности АТФ-синтазы *M. tuberculosis*, причем основным механизмом действия является ингибирование активности цитохрома bc_1 . Цитохром bc_1 — важный компонент цепи переноса электронов, необходимый для синтеза АТФ.

Кроме того, настоящее изобретение относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению, а также любой из фармацевтических композиций, описанных далее в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию.

5

Соответственно, в другом аспекте в изобретении предложен способ лечения пациента, страдающего от бактериальной инфекции или подверженного риску возникновения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции в соответствии с изобретением.

10

Соединения согласно настоящему изобретению также проявляют активность против устойчивых штаммов бактерий.

15

Во всех случаях, когда в настоящем документе или в дальнейшем указывается, что соединения могут лечить бактериальную инфекцию, имеется в виду, что соединения могут лечить инфекцию, вызванную одним или несколькими штаммами бактерий.

20

Изобретение также относится к композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть включены в состав различных фармацевтических форм для введения. В качестве соответствующих композиций можно использовать все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств.

25

Для получения фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в дополнительной солевой форме, в качестве активного ингредиента объединяют в первоначальной смеси с фармацевтически приемлемым носителем, который может принимать широкий спектр форм в зависимости от формы препарата, требуемой для введения. Эти фармацевтические композиции желательно представлены в виде единичной дозированной формы, приемлемой, в частности, для введения перорально или путем парентеральной инъекции. Например, при приготовлении композиций в виде пероральной дозированной формы можно использовать любую из обычных фармацевтических сред, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т. п. в

30

случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазочные средства, связующие вещества, средства для улучшения распадаемости и т. п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря простоте введения таблетки и капсулы представляют собой пероральные дозированные единичные формы, обладающие наибольшими преимуществами, и в этом случае, очевидно, используют твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций носитель обычно содержит стерильную воду, по меньшей мере в большей части, хотя могут быть включены и другие ингредиенты, например для улучшения растворимости. Например, можно получать инъекционные растворы, в которых носитель содержит солевой раствор, раствор глюкозы или смесь солевого раствора и раствора глюкозы. Также можно получать инъекционные суспензии, и в этом случае можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т. п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения непосредственно перед использованием в препараты в жидкой форме.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция предпочтительно будет содержать от 0,05 до 99% масс., более предпочтительно от 0,1 до 70% масс., еще более предпочтительно от 0,1 до 50% масс., активного (-ых) ингредиента (-ов) и от 1 до 99,95% масс., более предпочтительно от 30 до 99,9% масс., еще более предпочтительно от 50 до 99,9% масс., фармацевтически приемлемого носителя, причем все процентные значения основаны на общей массе композиции.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать различные другие ингредиенты, известные в данной области, например смазочное средство, стабилизирующее средство, буферное средство, эмульгирующее средство, средство, регулирующее вязкость, поверхностно-активное вещество, консервант, ароматизатор или краситель.

Особенно предпочтительно получать вышеупомянутые фармацевтические композиции в единичной дозированной форме для простоты введения и однородности дозировки. Единичная дозированная форма, используемая в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз, каждая

единица содержит предварительно заданное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных дозированных форм являются таблетки (включая таблетки с насечками или таблетки с покрытием), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, облатки, суппозитории, растворы или суспензии для инъекций и т. п., а также их отдельные множества.

5
10
Суточная дозировка соединения в соответствии с изобретением будет, безусловно, варьироваться в зависимости от используемого соединения, способа введения, требуемого лечения и указанного микобактериального заболевания. Однако в целом удовлетворительные результаты будут получены при введении соединения в соответствии с изобретением в суточной дозировке, не превышающей 1 грамм, например в диапазоне от 10 до 50 мг/кг массы тела.

15
Учитывая тот факт, что соединение формулы (I) активно в отношении бактериальных инфекций, настоящие соединения можно комбинировать с другими антибактериальными средствами для эффективной борьбы с бактериальными инфекциями.

20
Таким образом, настоящее изобретение также относится к комбинации (a) соединения согласно настоящему изобретению и (b) одного или более других антибактериальных средств.

25
Настоящее изобретение также относится к комбинации (a) соединения согласно настоящему изобретению и (b) одного или более других антибактериальных средств для использования в качестве лекарственного средства.

30
Настоящее изобретение также относится к применению комбинации или фармацевтической композиции, определенной непосредственно выше, для лечения бактериальной инфекции.

Настоящее изобретение также включает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество (a) соединения согласно настоящему изобретению и (b) один или более других антибактериальных средств.

Массовое соотношение (а) соединения согласно настоящему изобретению и (b) другого (-их) антибактериального (-их) средства (-в) при введении в виде комбинации может быть определено специалистом в данной области. Как хорошо известно
5 специалистам в данной области, указанное соотношение и точная дозировка и частота введения зависят от конкретного соединения в соответствии с изобретением и другого (-их) используемого (-ых) антибактериального (-ых) средства (-в), конкретного подлежащего лечению состояния, степени тяжести подлежащего лечению состояния, возраста, веса, пола, режима питания, времени введения и общего физического
10 состояния конкретного пациента, способа введения, а также от других лекарственных средств, которые субъект может принимать. Кроме того, очевидно, что эффективное суточное количество можно уменьшать или увеличивать в зависимости от реакции субъекта, получающего лечение, и/или от оценки врача, назначающего соединения согласно настоящему изобретению. Конкретное массовое соотношение для
15 настоящего соединения согласно изобретению и другого антибактериального средства может находиться в диапазоне от 1/10 до 10/1, более конкретно от 1/5 до 5/1, еще более конкретно от 1/3 до 3/1.

Соединения согласно настоящему изобретению и один или более других
20 антибактериальных средств могут быть объединены в одном препарате или могут быть составлены в виде отдельных препаратов, чтобы их можно было вводить одновременно, отдельно или последовательно. Таким образом, настоящее изобретение также относится к препарату, содержащему (а) соединение согласно настоящему изобретению и (b) один или более других антибактериальных средств в виде
25 комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении бактериальной инфекции.

Другие антибактериальные средства, которые можно комбинировать с соединениями согласно настоящему изобретению, представляют собой, например,
30 антибактериальные средства, известные в данной области. Например, соединения согласно настоящему изобретению можно комбинировать с антибактериальными средствами, которые, как известно, нарушают дыхательную цепочку *Mycobacterium tuberculosis*, включая, например, прямые ингибиторы АТФ-синтазы (например, бедаквилин, бедаквелин фумарат или любые другие соединения, которые могут быть

раскрыты в предшествующем уровне техники, например соединения, раскрытые в WO2004/011436), ингибиторы *ndh2* (например, клофазимин) и ингибиторы цитохрома *bd*. Дополнительными микобактериальными средствами, которые можно комбинировать с соединениями согласно настоящему изобретению, являются, например, рифампицин (= рифампин); изониазид; пиразинамид; амикацин; этионамид; этамбутол; стрептомицин; пара-аминосалициловая кислота; циклосерин; капреомицин; канамицин; тиацетазон; РА-824; деламанид; хинолоны/фторхинолоны, такие как, например, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин; макролиды, такие как, например, кларитромицин, амоксициллин с клаваулановой кислотой; рифамицин; рифабутин; рифапентин; а также другие, которые разрабатываются в настоящее время (но еще не появились на рынке; см., например, <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>).

Соединения согласно настоящему изобретению (включая формы и композиции/комбинации, содержащие соединения согласно настоящему изобретению) могут обладать тем преимуществом, что они могут быть более эффективными, менее токсичными, иметь более длительное действие, быть более сильными, вызывать меньше побочных эффектов, легче всасываться, и/или иметь лучший фармакокинетический профиль (например, более высокую биодоступность при пероральном приеме и/или более низкий клиренс), и/или иметь другие полезные фармакологические, физические или химические свойства по сравнению с соединениями, известными из предшествующего уровня техники, независимо от того, применяют ли их по указанным выше показаниям или иным образом. Например, преимущества соединений согласно настоящему изобретению могут быть связаны с: меньшей кардиотоксичностью; отсутствием образования реактивных метаболитов (например, способных вызывать токсичность, например генотоксичность); отсутствием образования деградантов (например, нежелательных или способных вызывать нежелательные побочные эффекты); и/или более быстрой пероральной абсорбцией и улучшенной биодоступностью. Определенные соединения по настоящему изобретению также могут иметь преимущества над определенными другими соединениями по настоящему изобретению, например, определенными соединениями (например, в которых каждый R^1 и R^2 представляет собой водород (и, следовательно, 6-членное кольцо колец, изображенное (XX), (XXI), (XXII), (XXIII) и (XXIV), является незамещенным), могут иметь преимущество, заключающееся в

получении не меньшего или меньшего количества нежелательных метаболитов (например, окислительных метаболитов) (которые могут наблюдаться в случае, если R^1 и/или R^2 представляет собой заместитель, такой как алкил, например, метил).

5 ОБЩИЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ

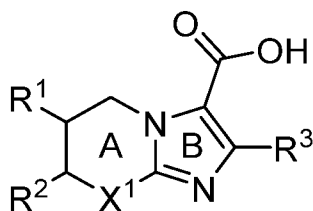
Соединения согласно изобретению по существу могут быть получены посредством последовательности стадий, каждая из которых может быть известна специалисту в данной области или описана в настоящем документе.

10 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения формулы I могут быть получены в соответствии с методиками, используемыми в приводимых далее примерах (и эти способы известны специалистам в данной области), как, например, с использованием следующих методик. Могут быть проведены аналогичные реакции для получения соединений формулы (IA), например, реакции соединения (XL), как определено в данном документе, с соединением формулы (XI) и/или реакции соединения формулы (XLI), как определено в данном документе, с соединением формулы (XIII).

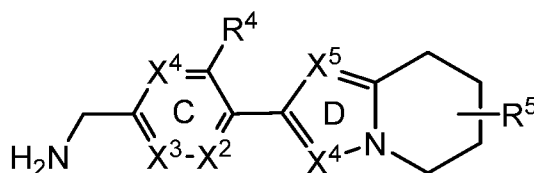
Соединения формулы (I) могут быть получены посредством:

- (i) приведения во взаимодействие соединения формулы (X)



(X)

где целые части определены выше, с соединением формулы (XI),



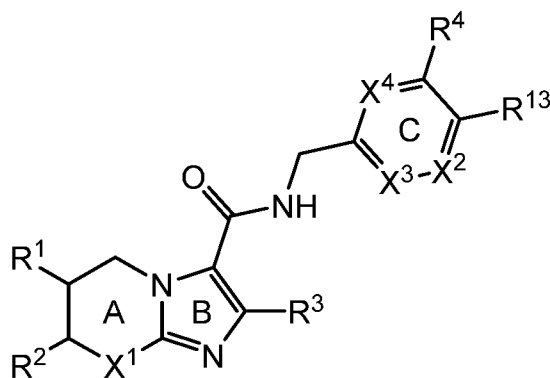
(XI)

где целые числа определены в данном документе выше;

причем реакцию можно проводить в присутствии подходящего связующего реагента, например, выбранного из диизопропилэтиламина (DIPEA), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфата (HATU), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDCI), 1-гидроксibenзотриазола (HOBT), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората (TBTU) или их комбинации, в подходящих условиях, таких как описано в примерах ниже; например, в присутствии подходящего связующего реагента (например, 1,1'-карбонилдиимидазола, N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (или его гидрохлорида) или N,N'-дисукцинимидилкарбоната), необязательно в присутствии подходящего основания (например, гидроксида натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, пиридина, триэтиламина, диметиламинопиридина, диизопропиламина, гидроксида натрия, трет-бутоксид калия и/или диизопропиламина лития (или их вариантов) и соответствующего растворителя (например, тетрагидрофурана, пиридина, толуола, дихлорметана, хлороформа, ацетонитрила, диметилформамида, трифторметилбензола, диоксана или триэтиламина). В альтернативном варианте группа карбоновой кислоты соединения формулы (X) может быть сначала преобразована в стандартных условиях в соответствующий ацилхлорид (например, в присутствии POCl₃, PCl₅, SOCl₂ или оксалилхлорида), который затем вступает в реакцию с соединением формулы (XI), например, в условиях, аналогичных указанным выше;

или

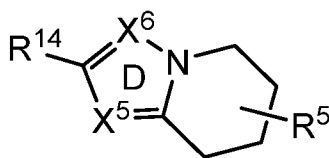
(ii) связывания соединения формулы (XII),



(XII)

где целые части соответствуют вышеприведенным определениям, а R¹³ представляет собой подходящую группу, например подходящую замещаемую группу, такую как

хлор-, бром-, йод- или сульфонатную группу (например, тип группы, которая может быть развернута для связывания), с соединением формулы (XIII),



5

(XIII)

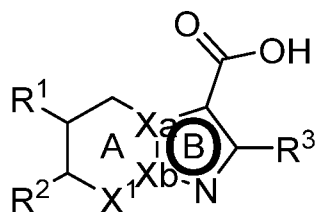
где R⁴ соответствует вышеприведенному определению, а R¹⁴ представляет собой подходящую группу, например подходящую замещаемую группу в стандартных условиях, например, необязательно в присутствии подходящего металлического катализатора (или его соли или комплекса), такого как Pd(dba)₂, Pd(OAc)₂, Cu, Cu(OAc)₂, CuI, NiCl₂ или подобного, с необязательной добавкой, такой как Ph₃P, X-phos или подобной, в присутствии подходящего основания (например, t-BuONa или подобного) в подходящем растворителе (например, в диоксане или подобном) в условиях реакции, известных специалистам в данной области.

10

Специалистам в данной области будет понятно, что некоторые соединения формулы (I) могут быть преобразованы в другие соединения формулы (I).

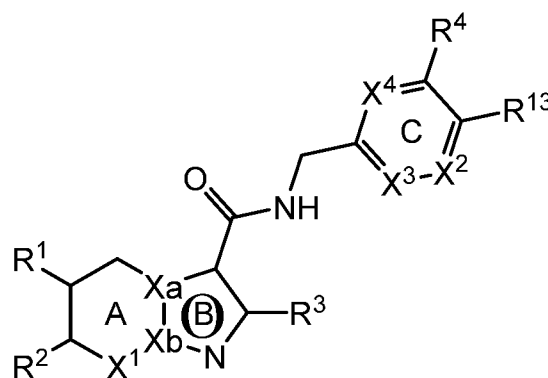
15

Другие соединения, которые можно использовать для получения соединений формулы (IA):



20

(XL)



(XLI)

Очевидно, что в вышеприведенной и следующих реакциях продукты реакции могут быть выделены из реакционной среды и при необходимости дополнительно очищены в

25

соответствии с методиками, общеизвестными в данной области, такими как экстракция, кристаллизация и хроматография. Кроме того, очевидно, что продукты реакции, которые существуют в более чем одной энантиомерной форме, могут быть выделены из их смеси посредством известных методик, в частности препаративной хроматографии, такой как препаративная ВЭЖХ, хиральная хроматография. Отдельные диастереоизомеры или отдельные энантиомеры также могут быть получены посредством сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ).

Исходные материалы и промежуточные соединения представляют собой соединения, которые либо имеются в продаже, либо могут быть получены в соответствии с обычными процедурами реакции, общеизвестными в данной области.

ПРИМЕРЫ

15 1- ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

СОКРАЩЕНИЯ

ACN: Ацетонитрил

Cs₂CO₃: Карбонат цезия

20 DCM : Дихлорметан

DIPE: Диизопропиловый эфир

DIPEA: N,N-Диизопропилэтиламин

DMFA Диметилформамид

DMCO: Диметилсульфоксид

25 Et₂O: Диэтиловый эфир

EtOAc: этилацетат

Et₃N или ТЭА: Триэтиламин

ч: час;

H₂: Газообразный дигидроген

30 HATU: 1-[Бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат

HCl: Соляная кислота

i-PrOH: Изопропиловый спирт

K₂CO₃: Карбонат калия

LiOH: Гидроксид лития

MeOH: метанол

MgSO₄: Сульфат магния

мин: минуты

5 N₂: Азот

NaHCO₃: Бикарбонат натрия

NaOH: Гидроксид натрия

NH₄Cl: Хлорид аммония

NH₄HCO₃: Бикарбонат аммония

10 ЯМР: Ядерный магнитный резонанс

PdCl₂(PPh₃)₂: Дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II)

Pd(OAc)₂: ацетат палладия (II)

комн. темп.: Комнатная температура

ТГФ: Тетрагидрофуран

15 ТФУ: Трифторуксусная кислота

ТГФ: Тетрагидрофуран

PdCl₂(dppf)₂: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

KOtBu: Натрия трет-бутоксид

20 ТОЧКИ ПЛАВЛЕНИЯ

Точки плавления (Тпл) регистрировали с помощью дифференциального сканирующего калориметра DSC 1 Mettler Toledo. Точки плавления измеряли с градиентом температуры 10 °С в мин от 25 до 350 °С. Значения представляют собой пиковые значения. Если не указано иное, то используется данный метод.

25 Альтернативный способ — с открытыми капиллярными трубками на приборе Mettler Toledo MP50, который может быть обозначен как «MT». С помощью этого способа точки плавления измеряют с температурным градиентом 10 °С/мин. Максимальная температура составляет 300 °С. Данные точки плавления считывают с цифрового дисплея и проверяют с помощью системы видеозаписи.

30

¹H ЯМР

Спектры ¹H ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance DRX 400 или Bruker Avance III 400 с внутренней блокировкой дейтерия, оснащенном обратной двухрезонансной зондирующей головкой (¹H, ¹³C, SEI) с градиентами z, работающей

на частоте 400 МГц для протонов и 100 МГц для углерода, и на спектрометре Bruker Avance 500 МГц, оснащенном зондирующей головкой Bruker 5mm BBFO с градиентами z, работающей на частоте 500 МГц для протонов и 125 МГц для углерода, Спектры ЯМР регистрировали при температуре окружающей среды, если не
5 указано иное.

Данные представлены следующим образом: химический сдвиг в частях на миллион (ppm) относительно TMS ($\delta = 0$ ppm) по шкале, интеграция, множественность (с = синглет, д = дублет, т = триплет, к = квартет, квин. = квинтет, секст. = секстет, м = мультиплет, уш. = уширенный или их комбинация), константа (-ы) связывания J в герцах (Гц).
10

АБСОЛЮТНАЯ КОНФИГУРАЦИЯ

Для определения абсолютной конфигурации использовали виртуальный круговой дихроизм (VCD) и инфракрасные спектры.

15 Экспериментальный образец

Спектры IR и VCD регистрировали на двойном спектрометре PEM ChiralIR-2X (Biotoools Inc., Jupiter, FL). Измерения проводили в ДМСО-d₆ с концентрацией 3,8 мг/125 мкл для A/B и E/F, 1,1 мг/175 мкл для C/D. Использовали клетку с длиной пути 100 мкм и окна BaF₂. Как спектр образца, так и спектр виртуального рацемата
20 регистрировали с разрешением 4 см⁻¹, в общей сложности 60 000 сканирований или 20 часов измерения с помощью обоих PEM, оптимизированных при 1400 см⁻¹. Спектр VCD, скорректированный по базовой линии, был получен путем объединения необработанных данных для энантиомера со спектром соответствующего виртуального рацемата.

25

Вычисления

Тщательный поиск в отношении конформации выполняли на уровне молекулярной механики с применением MacroModel (версия 13.3) с осуществлением отбора образцов при смешанном торсионном/низкочастотном режиме и силовым полем OPLS4.

30 Локализованные минимумы оптимизировали с применением Jaguar (версия 11.2) на уровне B3LYP-D3/6-31G** в рамках континуальной модели сольватации Пуассона-Больцмана для имитации растворителя ДМСО. Все конформации в интервале 10 кДж/моль использовались для моделирования VCD и ИК-спектров на основе расчетной вращательной силы и волновых чисел (масштабированных с

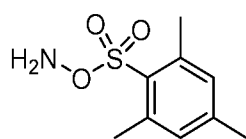
коэффициентом 0,975) с использованием кривых Лоренца с использованием значений полуширины и полувысоты 4 см^{-1} .

5 Назначение проводили после визуального сравнения между экспериментальными и измеренными спектрами ИК и VCD.

2-СИНТЕЗ

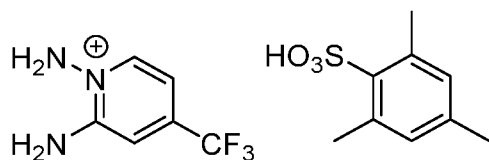
СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ I

10 Синтез промежуточного соединения **I-1**



15 Хлорную кислоту [7601-90-3] добавляли по каплям в течение 15 минут к суспензии этил-О-(2-мезитиленсульфонил)ацетидроксамата [38202-27-6] (13 г, 45,56 ммоль) в 1,4-диоксане (45 мл) при $0 \text{ }^\circ\text{C}$ (внутренняя температура поддерживалась ниже $15 \text{ }^\circ\text{C}$). Смесь перемешивали при $0 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Затем добавляли ледяную воду (45 мл) и ДХМ (45 мл) и органический слой отделяли с получением промежуточного соединения **I-1** в виде 1 М раствора ДХМ, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной обработки (ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, не удалять
20 растворитель, сухое взрывчатое вещество).

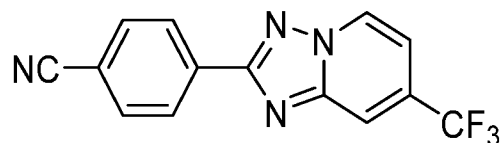
Синтез промежуточного соединения **I-2**



25 2-Амино-4-(трифторметил)пиридин [106447-97-6] (2,28 г, 32,54 ммоль) порциями добавляли к 1 М раствора промежуточного соединения **I-1** в ДХМ (45,56 мл, 45,56 ммоль) в круглодонной колбе в атмосфере азота при $0 \text{ }^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Суспензию разбавляли диэтиловым эфиром (10 мл) и образованное твердое вещество отфильтровывали и промывали

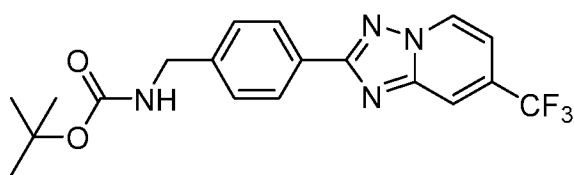
дополнительным количеством диэтилового эфира с получением промежуточного соединения **I-2** в виде белого твердого вещества (11,51 г, 86%).

Синтез промежуточного соединения **I-3**



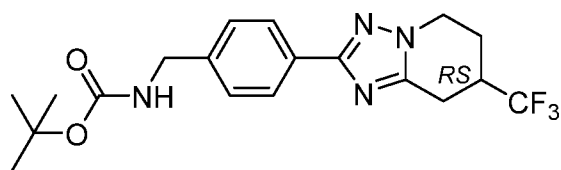
К раствору промежуточного соединения **I-2** (8,25 г, 21,79 ммоль) в пиридине (88 мл) при 0 °С добавляли 4-цианобензоилхлорид [6068-72-0] (8,30 г, 21,79 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч и затем добавляли воду. Полученное твердое
10 вещество отфильтровывали и промывали водой (x3) и диэтиловым эфиром с получением промежуточного соединения **I-3** в виде бежевого твердого вещества (5,03 г, 79%).

Синтез промежуточного соединения **I-4**



Боргидрид натрия [16940-66-2] (1,99 г, 52,59 ммоль) добавляли порциями к суспензии промежуточного соединения **I-3** (5,05 г, 17,53 ммоль), гексагидрата хлорида никеля (II) [7791-20-0] (4,17 г, 17,53 ммоль) и ди-третбутилдикарбоната [24424-99-5] (12,08 мл, 52,59 ммоль) в сухом метаноле (60 мл) при -5 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли воду и 1 мл водного NH₃ и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой, разделяли, сушили (MgSO₄), отфильтровывали и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в ДХМ от
20 0/100 до 15/85). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-4** в виде желтоватого твердого вещества (7,50 г, 97%).
25

Синтез промежуточного соединения I-5



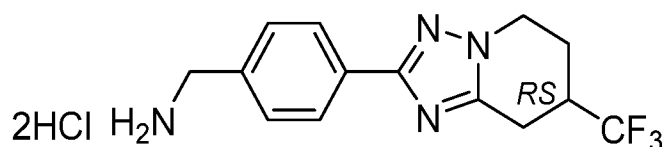
5 Гидроксид палладия(II) на угле [12135–22-7] (2,17 г, 18,71 ммоль) порциями добавляли к раствору промежуточного соединения I-4 (7,50 г, 17,01 ммоль) в смеси метанола (120 мл) и EtOAc (20 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Затем добавляли H₂ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем добавляли

10 дополнительное количество гидроксида палладия(II) [12135–22-7] (0,95 г, 6,81 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Добавляли H₂ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 4 ч. Смесь фильтровали через слой celite® и растворители концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной

15 флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 40/60). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-5 в виде белого твердого вещества (1,78 г, 40%).

15

Синтез промежуточного соединения I-6

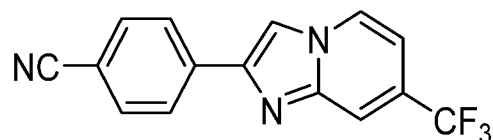


20 4 М раствор HCl в диоксане [7647-01-0] (10,52 мл, 42,08 ммоль) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения I-5 (2,78 г, 7,01 ммоль) в ДХМ (35 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения I-6 в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без

25 дополнительной очистки (2,73 г, колич.).

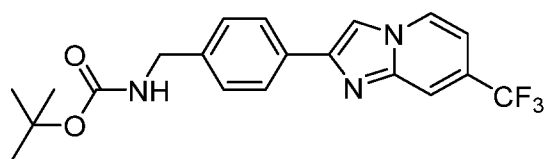
25

Синтез промежуточного соединения I-7



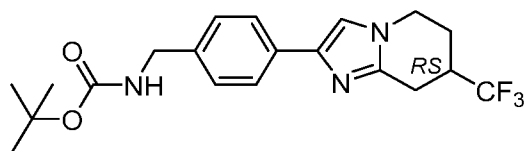
NaHCO₃ (0,57 г, 6,79 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-амино-4-(трифторметил)пиридина [106447-97-6] (1,0 г, 6,17 ммоль) и 4-(бromoацетил)бензонитрила [20099-89-2] (1,80 г, 8,02 ммоль) в этаноле (12 мл) при 5 комнатной температуре. Смесь перемешивали при кипячении в течение 18 ч и затем добавляли воду. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и диэтиловым эфиром с получением промежуточного соединения I-7 в виде бежевого твердого вещества (1,48 г, 82%).

10 Синтез промежуточного соединения I-8



Боргидрид натрия [16940-66-2] (0,58 г, 15,41 ммоль) порциями добавляли к суспензии промежуточного соединения I-7 (1,48 г, 5,14 ммоль), гексагидрата хлорида никеля (II) [7791-20-0] (1,22 г, 15,41 ммоль) и ди-третбутилдикарбоната [24424-99-5] (3,54 мл, 15,41 ммоль) в сухом метаноле (15,4 мл) при -5 °C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли воду и 1 мл водного NH₃ и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой, отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 20 промежуточного соединения I-8 в виде коричневого липкого масла (2,05 г, колич.).

Синтез промежуточного соединения I-9

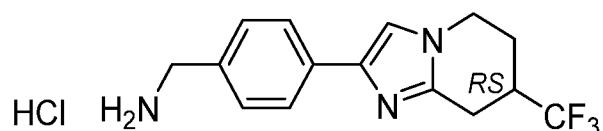


25 Оксид платины (IV) [1314-15-4] (1,22 г, 5,37 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения I-8 (2,1 г, 5,37 ммоль) в смеси этанола (70 мл) и сухого ТГФ (70 мл) при 0 °C в атмосфере N₂. Затем добавляли H₂ и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® и растворители

концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в ДХМ от 0/100 до 20/80). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-9 в виде белого твердого вещества (0,45 г, 19%).

5

Синтез промежуточного соединения I-10

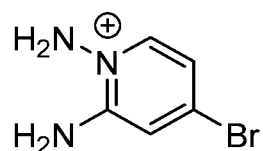


10

4 М раствор HCl в диоксане [7647-01-0] (1,33 мл, 5,31 ммоль) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения I-9 (175 мг, 0,44 ммоль) в ДХМ (2 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения I-10 в виде желтоватого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (146 мг, колич.).

15

Синтез промежуточного соединения I-11

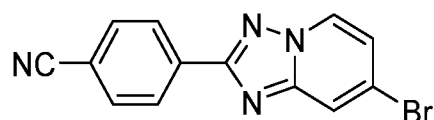


20

2-Амино-4-бромпиридина [84249-14-9] (5 г, 28,90 ммоль) порциями добавляли к 1 М раствора промежуточного соединения I-1 в ДХМ (57,80 мл, 57,80 ммоль) в круглодонной колбе в атмосфере азота при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Суспензию разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл) и образованное твердое вещество отфильтровывали и промывали дополнительным количеством диэтилового эфира с получением промежуточного соединения I-11 в виде

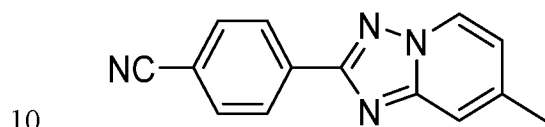
25

Синтез промежуточного соединения I-12



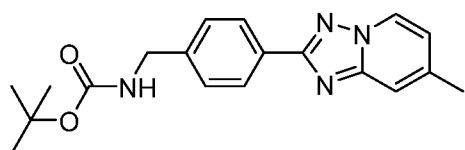
К раствору промежуточного соединения I-11 (7,77 г, 20 ммоль) в пиридине (24 мл) при 0 °С добавляли 4-цианобензоилхлорид [6068-72-0] (6,62 г, 40 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 8 ч и затем добавляли воду. Полученное твердое
5 вещество отфильтровывали и промывали водой (x3) и диэтиловым эфиром с получением промежуточного соединения I-12 в виде белого твердого вещества (3,02 г, 46%).

Синтез промежуточного соединения I-13



Pd (dppf)₂Cl₂[65464-05-4] (136 мг, 0,17 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения I-12 (0,5 г, 1,67 ммоль) в смеси сухого 1,4-диоксана (4 мл) и гептана (4 мл) в герметичной пробирке в атмосфере N₂. Затем добавляли 2 М раствора
15 диметилцинкового раствора в толуоле [544-97-8] (2,51 мл, 5,01 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и смесь перемешивали при 55 °С в течение 16 ч. Растворители выпаривали в вакууме и неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 100/0). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением
20 промежуточного соединения I-13 в виде оранжевого твердого вещества (391 мг, 99%).

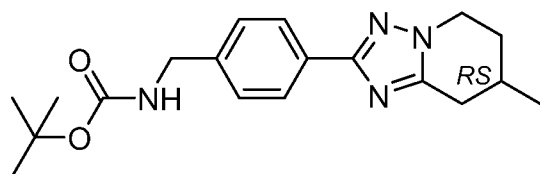
Синтез промежуточного соединения I-14



25 Боргидрид натрия [16940-66-2] (189 мг, 5 ммоль) порциями добавляли к суспензии промежуточного соединения I-13 (391 мг, 1,67 ммоль), гексагидрата хлорида никеля (II) [7791-20-0] (198 мг, 0,83 ммоль) и ди-третбутилдикарбоната [24424-99-5] (0,77 мл, 3,34 ммоль) в смеси сухого метанола (22 мл) и 1,4-диоксана (10 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl и 1 мл водного NH₃ и смесь экстрагировали с
30

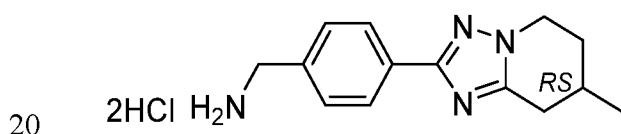
помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой, разделяли, сушили ($MgSO_4$), отфильтровывали и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с
5 получением промежуточного соединения I-14 в виде белого твердого вещества (380 мг, 67%).

Синтез промежуточного соединения I-15



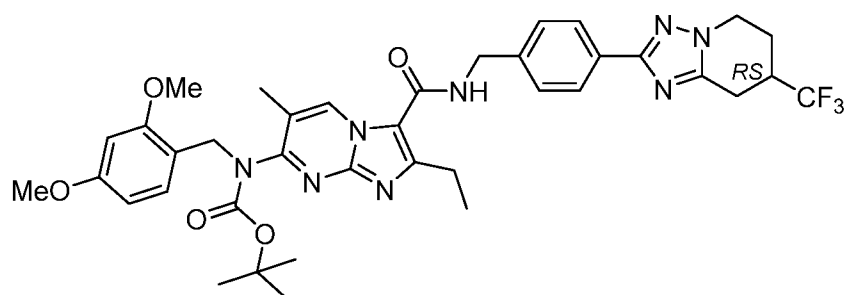
10 Гидроксид палладия (II) [12135-22-7] (77 мг, 0,55 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения I-14 (370 мг, 1,1 ммоль) в смеси метанола (5 мл) и EtOAc (1 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 . Затем добавляли H_2 и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой celite® и
15 растворители концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-15 в виде желтого твердого вещества, используемого на следующей стадии без дополнительной очистки (350 мг, 84%).

Синтез промежуточного соединения I-16



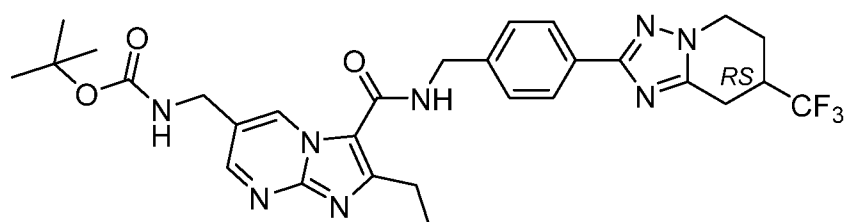
4 M раствор HCl в диоксане [7647-01-0] (1,55 мл, 6,2 ммоль) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения I-15 (350 мг, 1,02 ммоль) в ДХМ (15 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч.
25 Растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения I-16 в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (340 мг, 99%).

Синтез промежуточного соединения I-17a



Промежуточное соединение I-6 (113 мг, 0,34 ммоль) добавляли к перемешиваемой
5 смеси промежуточного соединения II-15 (160 мг, 0,34 ммоль), NATU [148893-10-1]
(130 мг, 0,34 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,24 мл, 1,36 ммоль) в DMF (1,7 мл) при к. т.
Смесь перемешивали при к. т. в течение 19 ч. Затем добавляли насыщенный водный
раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные
органические слои высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали в
10 вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-
хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане до 80/20). Требуемые фракции собирали,
концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-17a в виде
белого твердого вещества (179 мг, 67%).

15 Синтез промежуточного соединения I-17b

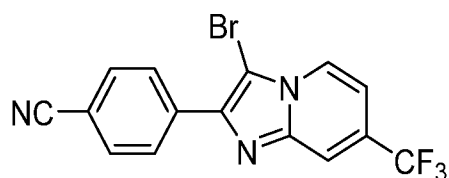


NATU [148893-10-1] (222 мг, 0,58 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,54 мл, 3,08 ммоль)
добавляли к раствору промежуточного соединения II-17d (187 мг, 0,494 ммоль) в DMF
20 (5 мл) при к. т. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а
затем добавляли I-6 (187 мг, 0,49 ммоль) и реакцию перемешивали при
комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор
NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои
сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме, а избыток DMF
25 перегоняли совместно с толуолом (10 мл x 3). Неочищенный продукт очищали

посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; ДХМ/МеОН 9:1 в ДХМ от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали и выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения 17b в виде бежевого твердого вещества (165 мг, 61%, чистота 45%).

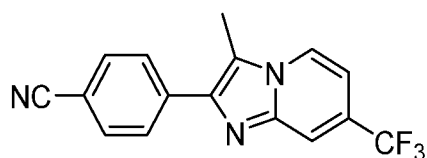
5

Синтез промежуточного соединения I-18



10 N-Бромсукцинимид [128-08-5] (205 мг, 1,15 ммоль) добавляли порциями к раствору промежуточного соединения I-7a (300 мг, 1,04 ммоль) и ДХМ (5,3 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения I-18 в виде бежевого твердого вещества
15 (386 мг, колич.).

Синтез промежуточного соединения I-19

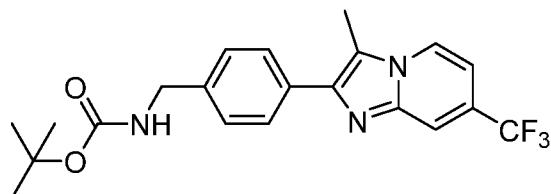


20 Метилбороновую кислоту [13061-96-6] (192 мг, 2,36 ммоль) и E добавляли к раствору промежуточного соединения I-18 (288 мг, 0,79 ммоль) в смеси воды (0,7 мл) и 1,4-диоксана (2,6 мл) при комнатной температуре. N₂ барботировали в течение 10 минут, а затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) [14221-01-3] (228 мг, 0,20 ммоль) и Na₂CO₃ (167 мг, 1,58 ммоль) и смесь перемешивали при 120 °С в
25 течение 17 ч. Затем добавляли дополнительное количество метилбороновой кислоты [13061-96-6] (47 мг, 0,39 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) [14221-01-3] (46 мг, 0,04 ммоль) и перемешивали смесь при 120 °С в течение 16 часов. Затем добавляли метилбороновую кислоту [13061-96-6] (47 мг, 0,39 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) [14221-01-3] (46 мг, 0,04 ммоль) и смесь

перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. Затем добавляли метилбороновую кислоту [13061-96-6] (47 мг, 0,39 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) [14221-01-3] (46 мг, 0,04 ммоль) и смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 10/90). Требуемые фракции собирали и растворитель выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения I19 в виде белого твердого вещества (340 мг, 82%).

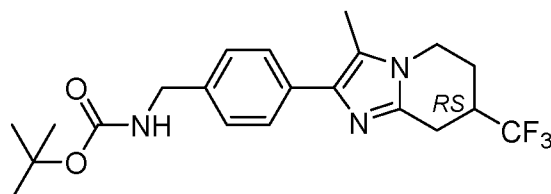
10

Синтез промежуточного соединения I-20



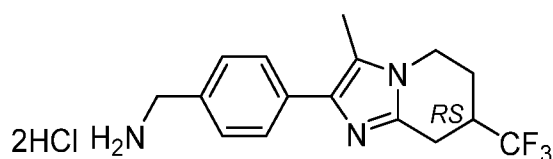
Борогидрид натрия [16940-66-2] (129 мг, 3,41 ммоль) добавляли порциями в суспензию промежуточного соединения I-19 (340 мг, 1,13 ммоль), гексагидрата хлорида никеля (II) [7791-20-0] (147 г, 1,13 ммоль) и ди-третбутилдикарбоната [24424-99-5] (0,78 мл, 3,87 ммоль) в сухом метаноле (11 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при к. т. температуре в течение 16 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане до 60/40). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-20 в виде желтого твердого вещества (207 мг, 24%).

25 Синтез промежуточного соединения I-21



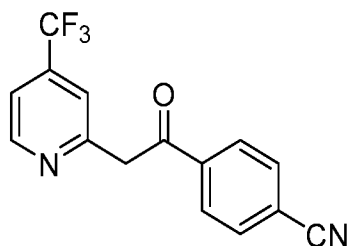
Гидроксид палладия(II) на угле [12135-22-7] (262 мг, 0,37 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения I-20 (505 мг, 1,25 ммоль) в метаноле (8,6 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Затем добавляли H₂ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем добавляли больше гидроксида палладия (II) на угле [12135-22-7] (262 мг, 0,37 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Затем добавляли H₂ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли больше гидроксида палладия (II) на угле [12135-22-7] (262 мг, 0,37 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Затем добавляли H₂ и смесь перемешивали при к. т. в течение дополнительных 6 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® и растворитель концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 55/45). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-21 в виде белого твердого вещества (428 мг, 83%).

15 Синтез промежуточного соединения I-22



4 М раствор HCl в диоксане [7647-01-0] (2,7 мл, 10,8 ммоль) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения I-21 (428 мг, 1,04 ммоль) в ДХМ (3 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения I-22 в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (412 мг, 97%).

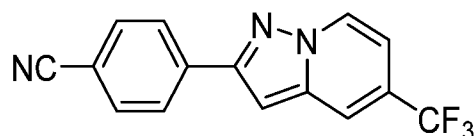
25 Синтез промежуточного соединения I-23



Добавляли по каплям 2,5 М раствор н-бутиллития в гексанах [109-72-8] (3 мл, 7,5 ммоль) к раствору 2-метил-4-(трифторметил)пиридина [106877-17-2] (800 мг,

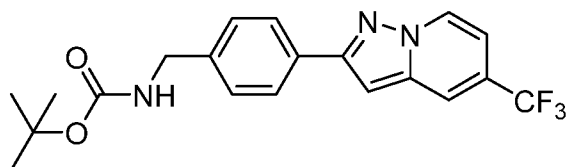
4,9 ммоль) в ТГФ (25 мл при -78 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли этил-4-цианобензоат [7153-22-2] (0,96 г, 1,37 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Неочищенный продукт очищали
5 посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в ДХМ от 0/100 до 10/90). Требуемые фракции собирали и растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения I-23 в виде желтого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения I-24



1 М раствор промежуточного соединения I-1 в ДХМ (5,6 мл, 5,6 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения I-23 (810 мг, 2,8 ммоль) в ДХМ (30 мл) при к. т. в атмосфере N₂ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч.
15 Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в ДХМ от 100/0 до 0/100). Требуемые фракции объединяли и растворители удаляли в вакууме с получением промежуточного соединения I-24 в виде
20 желтого твердого вещества.

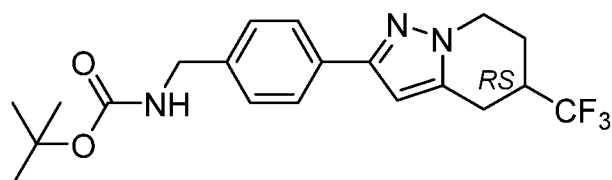
Синтез промежуточного соединения I-25



Борогидрид натрия [16940-66-2] (137 мг, 0,66 ммоль) добавляли порциями в суспензию промежуточного соединения I-24 (349 мг, 1,22 ммоль), гексагидрата хлорида никеля (II) [7791-20-0] (145 мг, 0,61 ммоль) и ди-третбутилдикарбоната [24424-99-5] (0,56 мл, 2,43 ммоль) в смеси сухого метанола (30 мл) и 1,4-диоксана (15 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

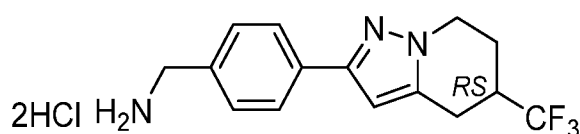
течение 10 минут и затем добавляли больше гексагидрата хлорида никеля (II) [7791-20-0] (145 г, 0,61 ммоль) и ди-третбутилдикарбоната [24424-99-5] (0,56 мл, 2,43 ммоль) и борогидрида натрия [16940-66-2] (137 мг, 0,66 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и водный раствор NH_3 (1 мл) и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане до 30/70). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-25 в виде белого твердого вещества (492 мг, 98%).

Синтез промежуточного соединения I-26



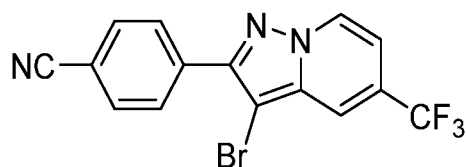
Палладий на угле (10% масс./масс.) 50% H_2O [7440-05-3] (1 г, 0,94 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения I-25 (492 мг, 1,26 ммоль) в смеси этанола (23 мл) и ТГФ (23 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Добавляли H_2 и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли больше палладия на угле (10% масс./масс.) 50% H_2O [7440-05-3] (1 г, 0,94 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Добавляли H_2 и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 ч. Смесь фильтровали через слой celite® и растворители концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 40/60). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-26 в виде белого твердого вещества (277 мг, 55%).

Синтез промежуточного соединения I-27



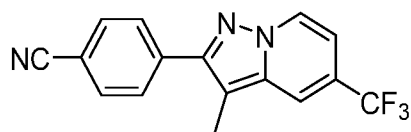
4 М раствор HCl в диоксане [7647-01-0] (1 мл, 4 ммоль) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения I-26 (135 мг, 1,04 ммоль) в ДХМ (5 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения I-27 в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (126 мг, колич.).

Синтез промежуточного соединения I-28



N-Бромсукцинимид [128-08-5] (136 мг, 0,77 ммоль) порциями добавляли у раствору промежуточного соединения I-24 (200 мг, 0,7 ммоль) в ДХМ (7 мл) при к. т. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали в вакууме и очищали неочищенный продукт с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 15/85). Требуемые фракции собирали и растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения I-28 в виде желтого твердого вещества (191 мг, 71%).

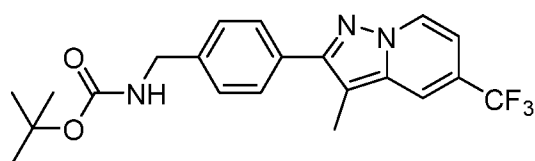
Синтез промежуточного соединения I-29



2 М раствор диметилцинка в толуоле [544-97-8] (0,35 мл, 0,7 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения I-28 (170 мг, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Затем тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) [14221-01-3] (53 мг, 0,09 ммоль) и смесь перемешивали при 55 °С в течение 16 ч. Затем дополнительно добавляли 2 М раствор диметилцинка в толуоле [544-97-8] (0,35 мл, 0,7 ммоль) и

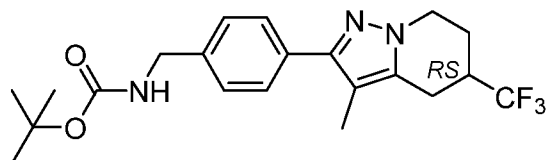
тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) [14221-01-3] (53 мг, 0,09 ммоль) и смесь перемешивали при 55 °С еще 16 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали
5 посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 20/80). Требуемые фракции собирали и растворитель выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения I-29 в виде белого твердого вещества (113 мг, 80%).

10 Синтез промежуточного соединения I-30



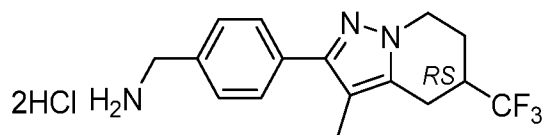
Борогидрид натрия [16940-66-2] (43 мг, 1,12 ммоль) добавляли порциями в суспензию промежуточного соединения I-29 (113 мг, 0,38 ммоль), гексагидрата хлорида никеля (II) [7791-20-0] (89 мг, 0,38 ммоль) и ди-третбутилдикарбоната [24424-99-5] (0,26 мл, 1,13 ммоль) в смеси сухого метанола (6 мл) и сухого 1,4-диоксана (3 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl и водный раствор NH₃ (1 мл) и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили
15 (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане до 30/70). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-30 в виде белого твердого вещества (106 мг, 66%).

25 Синтез промежуточного соединения I-31



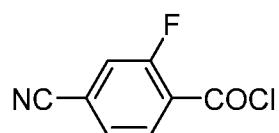
Промежуточное соединение I-31 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-26, с применением промежуточного соединения I-30 (90 мг, 0,22 ммоль) в качестве исходного материала (63 мг, 66%).

5 Синтез промежуточного соединения I-32



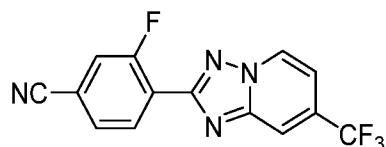
10 Промежуточное соединение I-32 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-27, с применением промежуточного соединения I-31 (63 мг, 0,15 ммоль) в качестве исходного материала (59 мг, 99%).

Синтез промежуточного соединения I-33



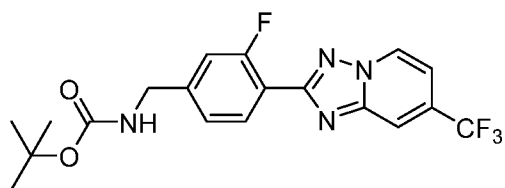
15 4-Циано-2-фторбензойную кислоту [164149-28-4] (1 г, 6,06 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (12 мл) и охлаждали до 0 °С в атмосфере N₂. Затем добавляли оксалилхлорид [79-37-8] (0,77 мл, 9,08 ммоль), а затем сухой DMF (0,1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворители удаляли в вакууме с получением промежуточного соединения I-33 в виде желтоватого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки
20 (1,11 г, количественно).

Синтез промежуточного соединения I-34



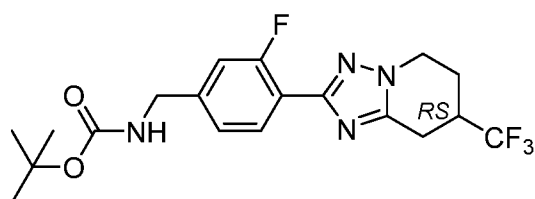
25 Промежуточное соединение I-34 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-3, с применением промежуточного соединения I-33 (1,11 г, 6,06 ммоль) в качестве исходного материала (0,66 г, 69%).

Синтез промежуточного соединения I-35



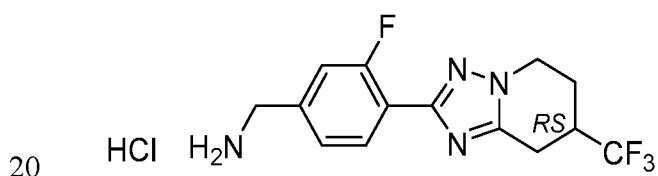
Промежуточное соединение I-35 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-4, с применением промежуточного соединения I-34 (0,66 г, 2,16 ммоль) в качестве исходного материала (0,97 г, 99%).

Синтез промежуточного соединения I-36



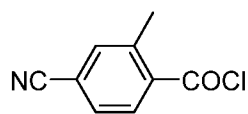
10 Гидроксид палладия (II) на угле [12135-22-7] (0,33 г, 3,36 ммоль) добавляли порциями к раствору промежуточного соединения I-35 (0,97 г, 3,36 ммоль) в метаноле (20 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Затем добавляли H₂ и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® и растворители концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-
15 хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 40/60). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-36 в виде белого твердого вещества (0,57 г, 79%).

Синтез промежуточного соединения I-37



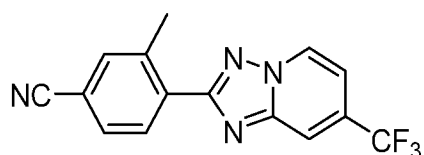
Промежуточное соединение I-37 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-6, с применением промежуточного соединения I-36 (0,56 г, 1,35 ммоль) в качестве исходного материала
25 (0,47 г, количественное).

Синтез промежуточного соединения I-38



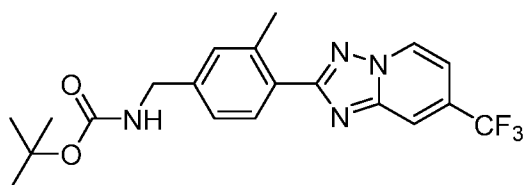
5 Промежуточное соединение I-38 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения I-33, с использованием промежуточного соединения 4-циано-2-метилбензойной кислоты (2,5 г, 15,51 ммоль) в качестве исходного материала (2,79 г, количественное).

Синтез промежуточного соединения I-39



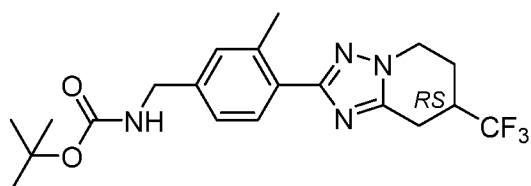
10 Промежуточное соединение I-39 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-3, с применением промежуточного соединения I-38 (2,93 г, 7,76 ммоль) в качестве исходного материала (1,35 г, 55%).

15 Синтез промежуточного соединения I-40



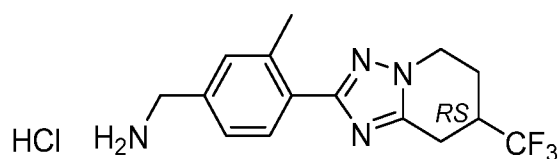
20 Промежуточное соединение I-40 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-14, с применением промежуточного соединения I-39 (1,35 г, 4,46 ммоль) в качестве исходного материала (0,82 г, 44%).

Синтез промежуточного соединения I-41



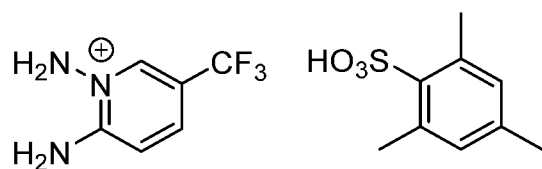
Гидроксид палладия (II) на угле [12135–22-7] (70 мг, 0,5 ммоль) порциями добавляли к раствору промежуточного соединения I-40 (0,40 г, 0,98 ммоль) в смеси метанола (5 мл) и EtOAc (1 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Затем добавляли H₂ и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® и растворители концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-41 в виде желтого твердого желтого вещества (0,40 г, 89%).

Синтез промежуточного соединения I-42



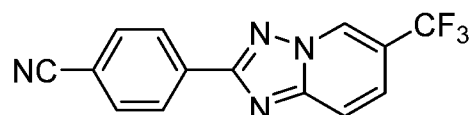
Промежуточное соединение I-42 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-6, с применением промежуточного соединения I-41 (0,4 г, 0,97 ммоль) в качестве исходного материала (0,34 г, количественное).

Синтез промежуточного соединения I-43



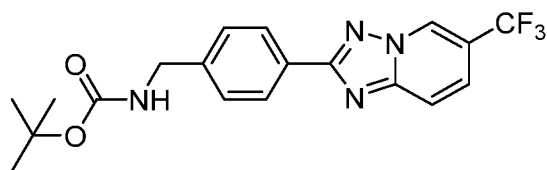
Промежуточное соединение I-42 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения I-2, с использованием 2-амино-4-(трифторметил)пиридина [74784–70-6] (2 г, 13,34 ммоль) в качестве исходного материала (3,95 г, 79%).

Синтез промежуточного соединения I-44



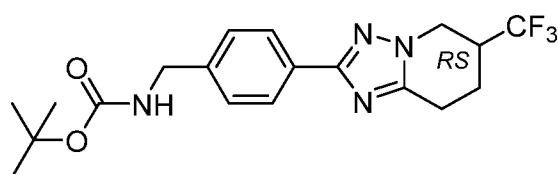
Промежуточное соединение I-44 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-3, с применением промежуточного соединения I-43 (3,95 г, 10,23 ммоль) в качестве исходного материала (2,2 г, 73%).

Синтез промежуточного соединения I-45



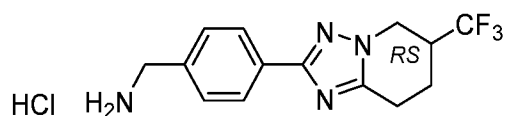
5 Промежуточное соединение I-45 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-4, с применением промежуточного соединения I-44 (2,2 г, 7,63 ммоль) в качестве исходного материала (1,1 г, 35%).

Синтез промежуточного соединения I-46



10 Промежуточное соединение I-46 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-26, с применением промежуточного соединения I-45 (0,3 г, 0,76 ммоль) в качестве исходного материала (196 мг, 64%).

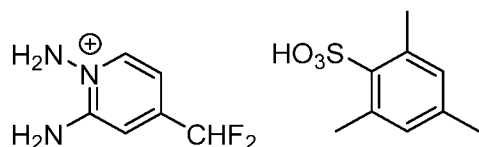
Синтез промежуточного соединения I-47



15 Промежуточное соединение I-47 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-6, с применением промежуточного соединения I-46 (196 мг, 0,49 ммоль) в качестве исходного материала (173 мг, количественное).

20

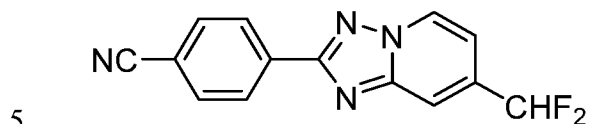
Синтез промежуточного соединения I-47



Промежуточное соединение I-47 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения I-2, с

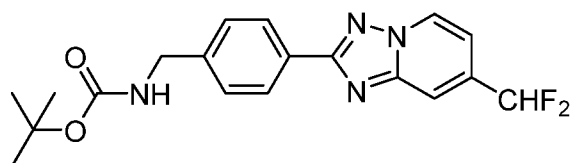
использованием 4-(дифторметил)пиридин -2-амина [1346536-47-7] (0,5 г, 3,47 ммоль) в качестве исходного материала (1,27 г, 91%).

Синтез промежуточного соединения I-48



Промежуточное соединение I-48 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-3, с применением промежуточного соединения I-47 (1,27 г, 3,16 ммоль) в качестве исходного материала (0,61 г, 67%).

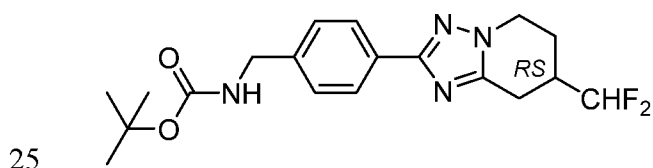
10 Синтез промежуточного соединения I-49



15 Борогидрид натрия [16940-66-2] (255 мг, 6,74 ммоль) добавляли порциями в суспензию промежуточного соединения I-48 (0,61 г, 2,25 ммоль), гексагидрата хлорида никеля (II) [7791-20-0] (0,53 мг, 2,25 ммоль) и ди-третбутилдикарбоната [24424-99-5] (1,55 мл, 6,75 ммоль) в смеси сухого метанола (12 мл) и сухого 1,4-диоксана (6 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем добавляли воду и водный раствор NH₃ (3 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали

20 посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане до 20/80). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-49 в виде белого твердого вещества (849 мг, 45%).

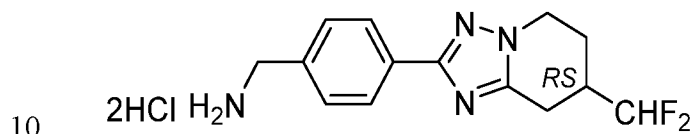
Синтез промежуточного соединения I-50



Гидроксид палладия (II) на угле (20% масс./масс.) 50% H₂O [7440-05-3] (0,42 г, 0,60 ммоль) добавляли порциями к раствору промежуточного соединения I-49 (0,97 г,

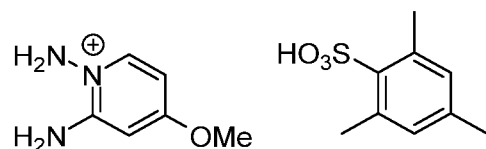
3,36 ммоль) в смеси этанола (13,5 мл) и сухого ТГФ (13,5 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Затем добавляли H₂ и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® и растворители концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель, EtOAc в гептане от 0/100 до 75/25). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-50 в виде белого твердого вещества (223 мг, 73%).

Синтез промежуточного соединения I-51



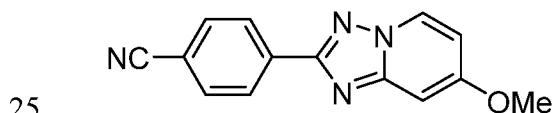
Промежуточное соединение I-51 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-6, с применением промежуточного соединения I-50 (223 мг, 0,59 ммоль) в качестве исходного материала (209 мг, количественное).

Синтез промежуточного соединения I-52



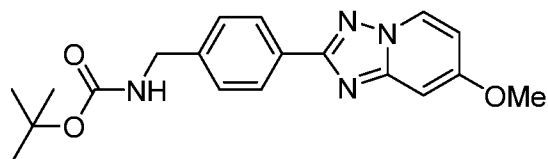
Промежуточное соединение I-52 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения I-2, с использованием 2-амино-4-метоксипиридина [10201-73-7] (0,5 г, 4,03 ммоль) в качестве исходного материала (0,81 г, 51%, чистота 87%).

Синтез промежуточного соединения I-53



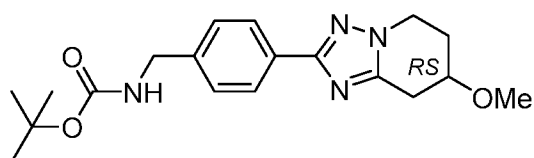
Промежуточное соединение I-53 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-3, с применением промежуточного соединения I-52 (0,8 г, 2,35 ммоль) в качестве исходного материала (0,33 г, 56%).

Синтез промежуточного соединения I-54



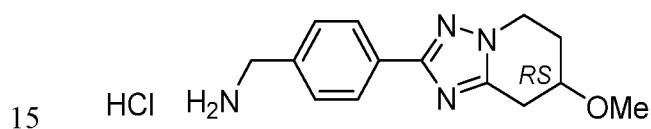
5 Промежуточное соединение I-54 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-4, с применением промежуточного соединения I-53 (0,33 г, 1,32 ммоль) в качестве исходного материала (0,33 г, 67%).

Синтез промежуточного соединения I-55



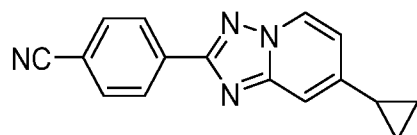
10 Промежуточное соединение I-55 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-36, с применением промежуточного соединения I-54 (0,40 г, 1,09 ммоль) в качестве исходного материала (0,25 г, 63%).

Синтез промежуточного соединения I-56



20 Промежуточное соединение I-56 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-6, с применением промежуточного соединения I-55 (0,25 г, 0,68 ммоль) в качестве исходного материала (201 мг, 99%).

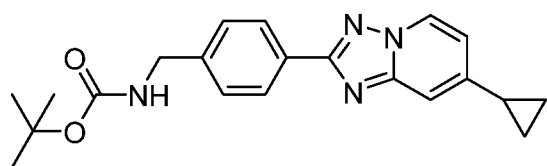
Синтез промежуточного соединения I-57



25 Pd(OAc)₂ [3375-31-3] (19 мг, 0,08 ммоль) и SPhos [657408-07-6] (34 мг, 0,08 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения I-12 (0,5 г,

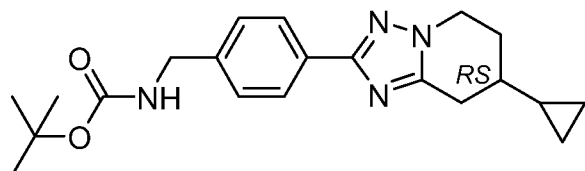
1,67 ммоль), циклопропилбороновой кислоты [411235-57-9] (144 мг, 1,77 ммоль) и КЗРО₄ (1,77 г, 8,36 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (4 мл) в герметичной пробирке в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 95 °С в течение 16 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (x3). Объединенный органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-13 в виде белого твердого вещества (317 мг, 70%).

Синтез промежуточного соединения I-58



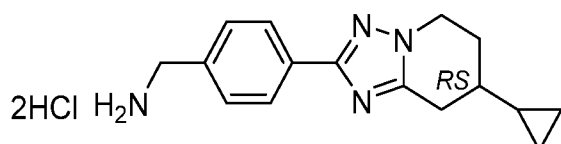
Промежуточное соединение I-58 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-14, с применением промежуточного соединения I-57 (287 мг, 1,1 ммоль) в качестве исходного материала (318 мг, 78%).

Синтез промежуточного соединения I-59



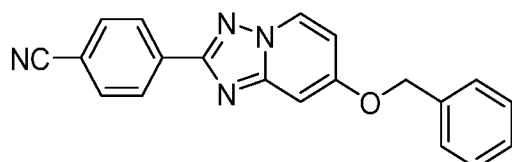
Гидроксид палладия (II) на угле [12135-22-7] (31 мг, 0,11 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения I-58 (167 мг, 0,45 ммоль) в смеси этанола (2 мл), ТГФ (2 мл) и уксусной кислоты (0,2 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Затем добавляли H₂ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой celite® и растворители концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-15 в виде желтого твердого вещества, используемого на следующей стадии без дополнительной очистки (166 мг, 51%, чистота 50%).

Синтез промежуточного соединения I-60



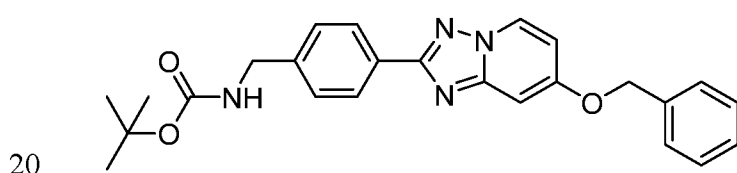
Промежуточное соединение I-60 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-16, с применением промежуточного соединения I-59 (166 мг, 0,45 ммоль) в качестве исходного материала (154 мг, 32%, чистота 32%).

Синтез промежуточного соединения I-61



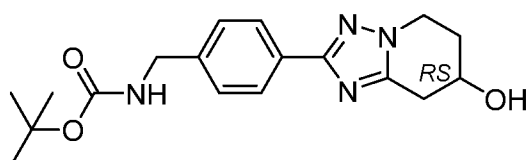
10 Pd(OAc)₂ [3375-31-3] (170 мг, 0,76 ммоль) и BredttPhos [1070663-78-3] (410 мг, 0,76 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения I-12 (3,8 г, 19,03 ммоль), бензилового спирта [100-51-6] (2 мл, 1,77 ммоль) и Cs₂CO₃ (6,2 г, 8,36 ммоль) в толуоле (22 мл) в герметичной пробирке в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 75 °С в течение 16 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (× 3). Объединенный органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I-61 в виде желтого твердого вещества (8 г, 47%, чистота 55%).

Синтез промежуточного соединения I-62



Промежуточное соединение I-62 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-4, с применением промежуточного соединения I-61 (3,5 г, 7,29 ммоль) в качестве исходного материала (0,87 г, 27%).

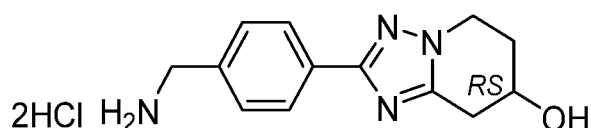
Синтез промежуточного соединения I-63



Промежуточное соединение I-63 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-9, с применением промежуточного соединения I-62 (0,87 г, 2,01 ммоль) в качестве исходного материала (488 мг, 70%).

5

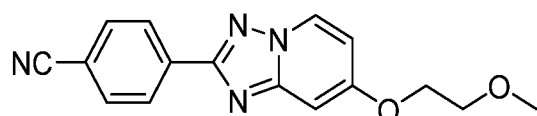
Синтез промежуточного соединения I-64



Промежуточное соединение I-64 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-5, с применением промежуточного соединения I-63 (100 мг, 0,29 ммоль) в качестве исходного материала (93 мг, количественное).

10

Синтез промежуточного соединения I-65

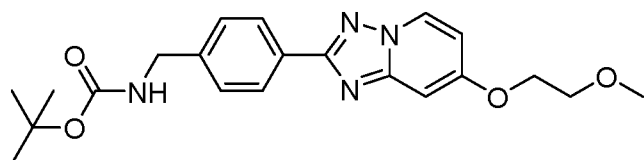


15

Промежуточное соединение I-65 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения I-61, с использованием 2-метоксиэтанола [109–86-4] (0,40 мл, 5,01 ммоль) в качестве исходного материала (0,97 г, 85%, чистота 86%).

20

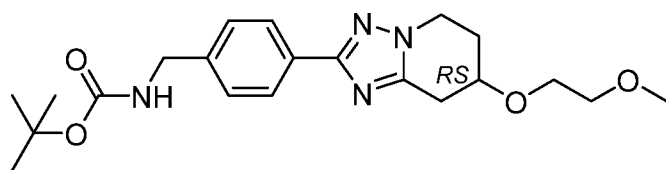
Синтез промежуточного соединения I-66



25

Промежуточное соединение I-66 получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения I-4, с применением промежуточного соединения I-65 (0,97 г, 2,83 ммоль) в качестве исходного материала (0,6 г, 52%).

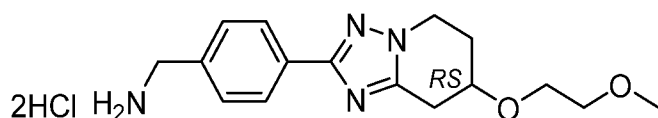
Синтез промежуточного соединения I-67



Палладий на угле (10% масс./масс.) 50% H₂O [7440-05-3] (0,4 г, 0,38 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-66** (200 мг, 0,50 ммоль) в смеси метанола (15 мл) и EtOAc (2 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. H₂ добавляли и смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Затем больше палладия на угле (10% масс./масс.) 50% H₂O [7440-05-3] (0,4 г, 0,38 ммоль) добавляли при 0 °С в атмосфере N₂. H₂ добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 ч. Смесь фильтровали через слой celite® и растворители концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в ДХМ от 0/100 до 100/0). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-67** в виде белого твердого вещества (77 мг, 36%).

15

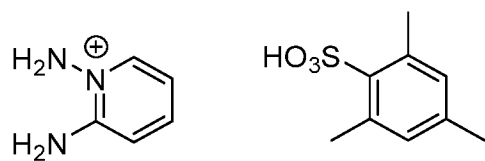
Синтез промежуточного соединения I-68



Промежуточное соединение **I-68** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения **I-6**, с применением промежуточного соединения **I-67** (213 мг, 0,53 ммоль) в качестве исходного материала (199 мг, количественное).

20

Синтез промежуточного соединения I-69

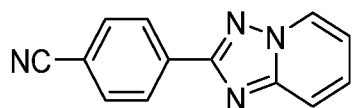


25

Промежуточное соединение **I-69** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-2**, с использованием 2-аминопиридина [504-29-0] (1,75 г, 18,57 ммоль) в качестве исходного материала (5,17 г, 89%).

5

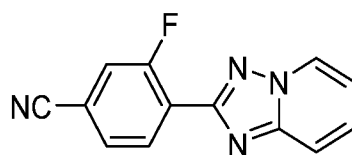
Синтез промежуточного соединения **I-70a**



Промежуточное соединение **I-70a** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения **I-3**, с применением промежуточного соединения **I-69** (2 г, 6,44 ммоль) в качестве исходного материала (1,09 г, 76%).

10

Синтез промежуточного соединения **I-70b**

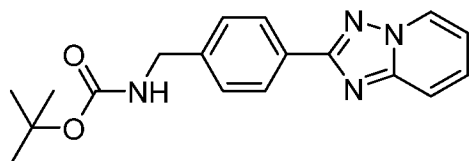


15

Промежуточное соединение **I-70b** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения **I-3**, с применением промежуточного соединения **I-33** (3,75 г, 20,43 ммоль) в качестве исходного материала (1,6 г, 65%).

20

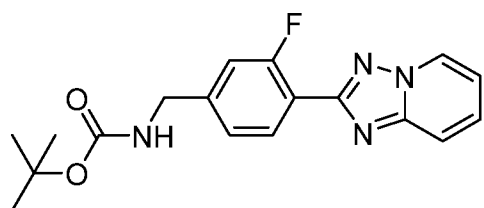
Синтез промежуточного соединения **I-71a**



Промежуточное соединение **I-71a** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-4**, с использованием промежуточного соединения **I-70a** (1,08 г, 4,90 ммоль) в качестве исходного материала (1,37 г, 73%, чистота 85%).

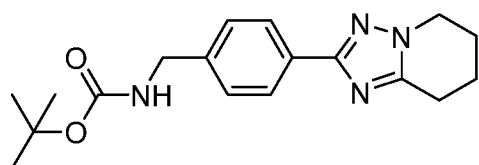
25

Синтез промежуточного соединения **I-71b**



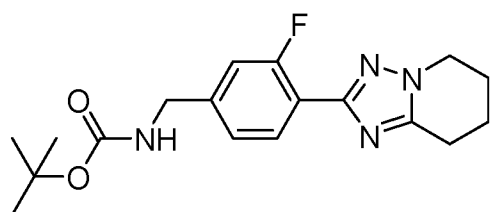
Промежуточное соединение **I-71b** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-4**, с использованием промежуточного соединения **I-70b** (1,59 г, 6,67 ммоль) в качестве исходного материала (1,95 г, 79%).

Синтез промежуточного соединения **I-72a**



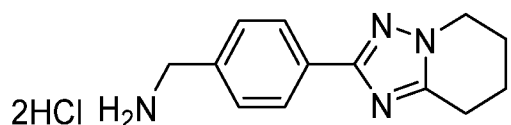
Промежуточное соединение **I-72a** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-5**, с использованием промежуточного соединения **I-71a** (1,34 г, 3,51 ммоль) в качестве исходного материала (1 г, 84%).

Синтез промежуточного соединения **I-72b**



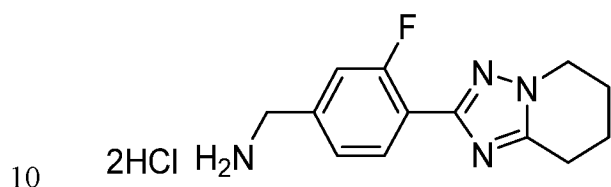
Промежуточное соединение **I-72b** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-5**, с использованием промежуточного соединения **I-71b** (1,93 г, 5,19 ммоль) в качестве исходного материала (1,25 г, 68%).

Синтез промежуточного соединения **I-73a**



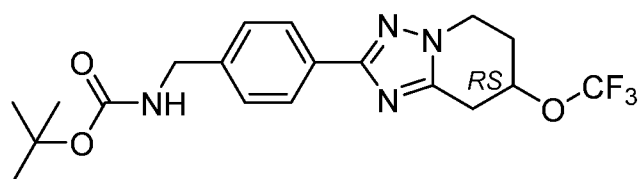
5 Промежуточное соединение **I-73a** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-6**, с использованием промежуточного соединения **I-72a** (1 г, 2,95 ммоль) в качестве исходного материала (0,93 г, количественный).

Синтез промежуточного соединения **I-73b**



15 Промежуточное соединение **I-73b** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-6**, с использованием промежуточного соединения **I-72b** (1,25 г, 3,5 ммоль) в качестве исходного материала (1,13 г, количественный).

Синтез промежуточного соединения **I-74**



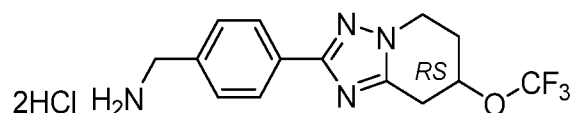
20 Триметил(трифторметил)силан [81290-20-2] (0,42 мкл, 2,6 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения **I-63** (150 мг, 0,4 ммоль), N-фтор-N'-(хлорметил)триэтилендиаминбис(тетрафторборат) [140681-55-6] (500 мг, 1,4 ммоль), трифторметансульфоната серебра [2923-28-6] (700 мг, 2,7 ммоль), 2-фторпиридина (250 мкл, 2,9 ммоль) и фторида калия (230 мг, 4 ммоль) в ЕОAc (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 дней в темноте. Реакционную смесь фильтровали через слой из celite® и слой промывали с помощью EtOAc. Растворитель выпаривали в вакууме и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной

25

флэш-хроматографии (диоксид кремния, ДХМ/МеОН (9:1) в ДХМ от 100/0 до 0/100).
Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением
промежуточного соединения **I-74** в виде желтого твердого вещества (105 мг, 47%,
чистота 80%).

5

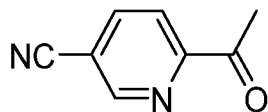
Синтез промежуточного соединения **I-75**



Промежуточное соединение **I-75** получали в соответствии с процедурой, аналогичной
той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-6**, с
использованием промежуточного соединения **I-74** (100 мг, 0,24 ммоль) в качестве
исходного материала (136 мг, количественный).

10

Синтез промежуточного соединения **I-76**



15

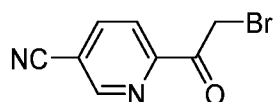
Трибутил(1-этоксивинил)олово [97674-02-7] (5,9 мл, 14,46 ммоль) добавляли к
перемешиваемому раствору 6-хлор-3-пиридинкарбонитрила [623-00-7] (2 г,
14,43 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорида [13965-03-2] в сухом
толуоле (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при
130 °С в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до 0 °С на ледяной бане и добавляли 6 М
водный раствор HCl (5,3 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную
смесь охлаждали до 0 °С на ледяной бане и реакцию доводили до pH 8 с
помощью добавления 4 М водного раствора NaOH и насыщенного водного раствора
NaHCO₃. Полученную суспензию фильтровали через слой celite®. Фильтрат
экстрагировали EtOAc, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в
вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-
хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 40/60). Требуемые фракции
собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-76**
в виде желтого твердого вещества (1,78 г, 83%).

20

25

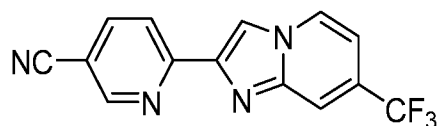
30

Синтез промежуточного соединения **I-77**



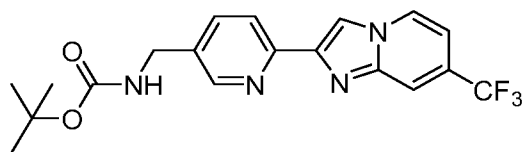
Трибромид пиридиния [39416-48-3] (3,54 г, 11,06 ммоль) добавляли к раствору
5 промежуточного соединения **I-76** (1,62 г, 11,05 ммоль) в ТГФ (50 мл) при комнатной
температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение
16 часов, а затем разбавляли EtOAc и насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃.
Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (x3) и объединенные органические
экстракты высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме.
10 Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии
(диоксид кремния, EtOAc в гептане от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали и
концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-77** в виде
желтого твердого вещества (0,68 г, 25%).

15 Синтез промежуточного соединения **I-78**



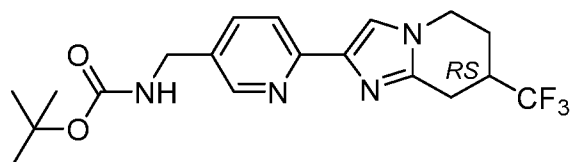
NaHCO₃ (218 мг, 2,60 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-4-
20 (трифторметил)пиридина [106447-97-6] (375 мг, 2,31 ммоль) и промежуточного
соединения **I-77** (680 мг, 3,02 ммоль) в этаноле (16 мл) при к. т. Смесь перемешивали
при нагревании с обратным холодильником в течение 16 часов. H₂O добавляли и
образованный осадок отфильтровывали и промывали водой и диэтиловым эфиром.
Твердое вещество сушили в вакууме с получением промежуточного соединения **I-78**
25 (380 мг, 57%) в виде коричневого твердого вещества. Фильтрат экстрагировали с
помощью ДХМ и органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и
растворитель концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной
флэш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc в гептане от 0/100 до 30/70).
Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением
30 дополнительного промежуточного соединения **I-78** в виде желтого твердого вещества
(96 мг, 14%).

Синтез промежуточного соединения **I-79**



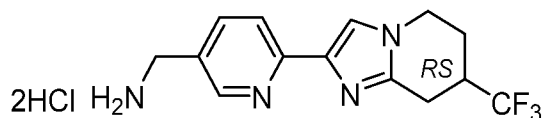
- 5 Борогидрид натрия [16940-66-2] (187 мг, 4,94 ммоль) добавляли порциями к суспензии промежуточного соединения **I-78** (476 мг, 1,65 ммоль), гексагидрата хлорида никеля (II) [7791-20-0] (393 г, 1,65 ммоль) и ди-третбутилдикарбоната [24424-99-5] (1,14 мл, 4,96 ммоль) в смеси сухого метанола (8 мл) и 1,4-диоксана (4 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли воду и 3 мл
- 10 водного раствора NH₃ и смесь экстрагировали ДХМ (x3). Объединенные органические слои промывали водой, разделяли, сушили (MgSO₄), отфильтровывали и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc в гептане от 0/100 до 40/60). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного
- 15 соединения **I-79** в виде коричневого твердого вещества (349 мг, 53%).

Синтез промежуточного соединения **I-80**



- 20 Промежуточное соединение **I-80** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-9**, с использованием промежуточного соединения **I-79** (306 мг, 0,78 ммоль) в качестве исходного материала (175 мг, 56%).

25 Синтез промежуточного соединения **I-81**

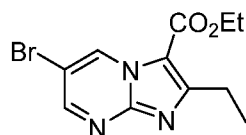


Промежуточное соединение **I-81** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-10**, с

использованием промежуточного соединения **I-80** (175 мг, 0,44 ммоль) в качестве исходного материала (171 мг, количественный).

СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ II

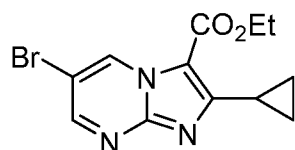
5 Синтез промежуточного соединения **II-1a**



Диэтиловый эфират трифторида бора [109-63-7] (0,35 мл, 2,87 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-амино-5-бромпиридина [7752-82-1] (5 г, 28,74 ммоль),
10 этилпропионилацетата [4949-44-4] (6,33 мл, 43,10 ммоль) и (диацетоксийод)бензола [3240-34-4] (13,88 г, 43,09 ммоль) в сухом 2-метилтетрагидрофуране (125 мл) в 2-горлую круглодонную колбу, оснащенную конденсатором, при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc. Органический
15 слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворитель в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 40/60). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-1a** в виде желтого твердого вещества (3,75 г, 43%).

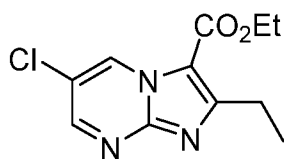
20

Синтез промежуточного соединения **II-1b**



Промежуточное соединение **II-1b** получали в соответствии с процедурой, аналогичной
25 той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-1a**, с использованием этил-3-циклопропил-3-оксипропионата [24922-02-9] (3,82 мл, 25,86 ммоль) в качестве исходного материала (2,68 мг, 47%).

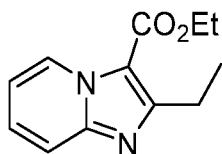
Синтез промежуточного соединения **II-1c**



- 5 Диэтиловый эфират трифторида бора [109-63-7] (0,2 мл, 1,62 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-амино-5-хлорпиримидина [5428-89-7] (2,0 г, 15,438 ммоль), этилпропионилацетата [4949-44-4] (3,14 мл, 21,38 ммоль) и (диацетоксийод)бензола [3240-34-4] (7,5 г, 23,29 ммоль) в сухом 2-метилтетрагидрофуране (75 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем выливали в 10% водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc.
- 10 Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 20/80). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-1c** в виде желтого твердого вещества.

15

Синтез промежуточного соединения **II-1d**

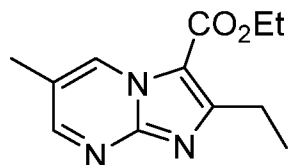


- 20 Диэтиловый эфират трифторида бора [109-63-7] (66 мкл, 0,53 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-аминопиридина [4949-44-4] (1 г, 10,62 ммоль), этилпропионилацетата [4949-44-4] (2,34 мл, 15,94 ммоль) и (диацетоксийод)бензола [3240-34-4] (1,71 г, 5,31 ммоль) в сухом 2-метилтетрагидрофуране (25 мл) при 5 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 5 °С в течение 15 мин, а затем давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 5 ч.
- 25 Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворитель в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 50/50). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме

с получением промежуточного соединения **II-1d** в виде белого твердого вещества (0,78 г, 32%).

Синтез промежуточного соединения **II-2a**

5



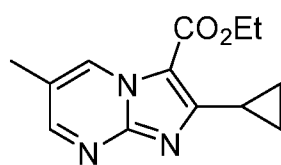
10

По каплям добавляли 2 М раствор триметилалюминия в гексане [75-24-1] (22,05 мл, 44,11 ммоль) к раствору промежуточного соединения **II-1a** (3,78 г, 12,60 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) [14221-01-3] в сухом ТГФ (90 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0 °С и разбавляли ДХМ. Затем по каплям добавляли 10 мл воды. Полученную смесь фильтровали через слой из celite ® и слой промывали при помощи EtOAc. Затем безводный MgSO₄ добавляли к фильтрату. Фильтрат фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 40/60). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-2a** в виде желтого твердого вещества (2,45 г, 75%).

15

Синтез промежуточного соединения **II-2b**

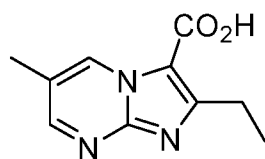
20



25

Промежуточное соединение **II-2b** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-1a**, с использованием промежуточного соединения **II-1b** (2,57 мл, 8,10 ммоль) в качестве исходного материала (1,46 мг, 72%).

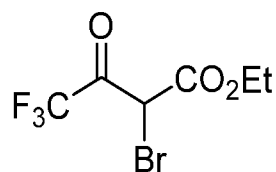
Синтез промежуточного соединения **II-3a**



5 Гидроксид натрия [1310-73-2] (1,13 г, 28,29 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **II-2a** в смеси этанола (74 мл) и воды (19 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь доводили до pH 7 с помощью 1 М водного раствора HCl и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-3a** в виде бледно-оранжевого твердого вещества, используемого на следующей стадии без дополнительной очистки

10 (2,76 г, количественно, чистота 90%).

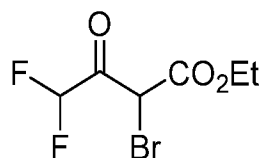
Синтез промежуточного соединения **II-4a**



15 N-Бромсукцинимид [128-08-5] (14,69 г, 82,56 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-4,4,4-трифторацетоацетата [372-31-6] (14,48 г, 78,63 ммоль) в ДМСО (72 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (MgSO₄),

20 фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-4a** в виде бесцветного масла, используемого на следующей стадии без дополнительной очистки (14,1 г, 55%, чистота 80%).

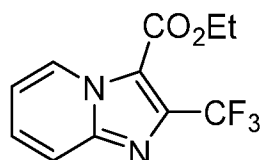
Синтез промежуточного соединения **II-4b**



25 Бром [7726-95-6] (0,70 мл, 13,75 ммоль) добавляли по каплям к смеси этил-4,4-дифторацетоацетата [7726-95-6] (1,8 мл, 13,75 ммоль), CaCO₃ (1,6 г, 15,95 ммоль) в

сухом метаноле (20 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром, образованное твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением **II-4b** в виде желтого масла (3,37, количественное).

Синтез промежуточного соединения **II-5a**

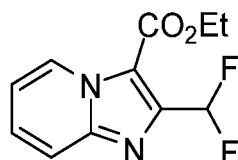


10 2-Аминопиридин [504-29-0] (3,2 г, 34 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения **II-4a** (18 г, 68,43 ммоль) в этаноле (100 мл) при комнатной температуре в герметичной пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 80°С в течение 48 часов и затем растворитель выпаривали в вакууме. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc.

15 Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 100/0 до 80/20). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-5a** в виде бледно-желтого твердого вещества

20 (2,0 г, 22%).

Синтез промежуточного соединения **II-5b**

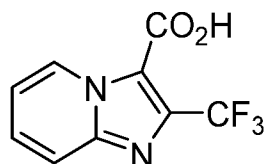


25 2-Аминопиридин [504-29-0] (0,51 г, 5,44 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения **II-4b** (2 г, 8,16 ммоль) в этаноле (30 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 16 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (MgSO₄),

фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 100/0 до 40/26). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-5a** в виде бесцветного твердого вещества (0,81 г, 59%).

5

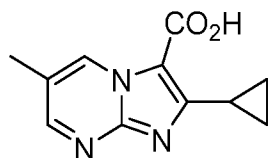
Синтез промежуточного соединения **II-6a**



10 1M раствор водного гидроксида натрия [1310–73-2] (1,32 мл, 1,32 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **II-5a** (113 мг, 0,44 ммоль) в смеси этанола (3 мл) и воды (1 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь доводили до pH 5 с помощью 1 M водного раствора HCl и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-6a** в виде белого твердого вещества, используемого на следующей стадии без

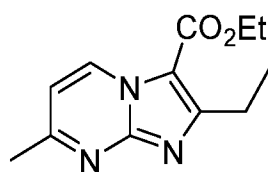
15 дополнительной очистки (101 мг, количественно).

Синтез промежуточного соединения **II-6b**



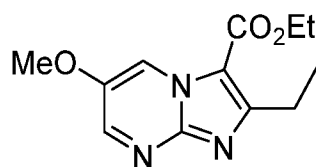
20 Промежуточное соединение **II-6b** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-6a**, с использованием промежуточного соединения **II-2b** (120 мг, 0,49 ммоль) в качестве исходного материала (106 мг, количественный).

25 Синтез промежуточного соединения **II-7a**



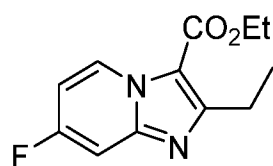
КНСО₃ (688 мг, 6,87 ммоль) и этилпропионилацетат [4949-44-4] (0,98 мл, 6,87 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-амино-4-метилпиримидина [108-52-1] (500 мг, 4,58 ммоль) в сухом АСN (9,18 мл) при комнатной температуре в герметичной пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов, затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; DCM/MeOH 9 : 1 в DCM от 0/100 до 20/80). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-7a** в виде коричневого твердого вещества (206 мг, 19%).

Синтез промежуточного соединения **II-7b**



Промежуточное соединение **II-7b** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-7a**, с использованием 2-амино-4-метилпиримидина [13418-77-4] (500 мг, 4 ммоль) в качестве исходного материала (407 мг, 40%).

Синтез промежуточного соединения **II-7c**

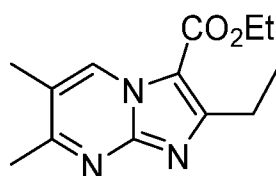


Этилпропионилацетат [4949-44-4] (1,87 мл, 12,71 ммоль) и тетрабромэтан [558-13-4] (11,24 г, 33,90 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-фтор-2-аминопиридина [944401-77-8] (1 г, 8,47 ммоль) в сухом АСN (15,25 мл) при комнатной температуре в герметичной пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 20 часов, а затем добавляли этилпропионилацетат [4949-44-4] (1,24 мл, 8,47 ммоль) и тетрабромэтан [558-13-4] (2,81 г, 8,48 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при 80 °С в течение 5 часов, а затем добавляли этилпропионилацетат [4949-44-4] (0,62 мл, 4,24 ммоль) и тетрабромэтан [558-13-4] (1,41 г, 4,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение еще 16 часов, а затем выливали на 10% водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; DCM/MeOH 9 : 1 в DCM от 0/100 до 20/80). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-7c** в виде бледно-желтого твердого вещества (529 мг, 25%).

10

Синтез промежуточного соединения **II-7d**



КНСО₃ (610 мг, 69 ммоль) и этилпропионилацетат [4949-44-4] (0,87 мл, 6,09 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4,5-диметил-2-пиримидинамина [1193-74-4] (500 мг, 4,06 ммоль) в сухом ACN (8,14 мл). Затем бромтрихлорметан [75-62-7] (1,2 мл, 12,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов, а затем добавляли дополнительное количество этилпропионилацетата [4949-44-4] (0,43 мл, 3,04 ммоль) и бромтрихлорметана [75-62-7] (0,6 мл, 6,09 ммоль).

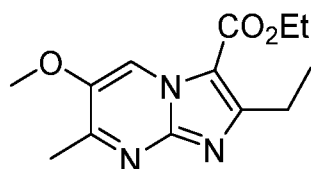
15

20

Реакционную смесь перемешивали при 80 °С еще 16 часов, затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; MeOH в ДХМ от 0/100 до 2/98). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-7d** в виде коричневого твердого вещества (219 мг, 20%).

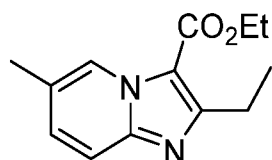
25

Синтез промежуточного соединения **II-7f**



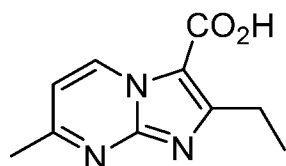
Промежуточное соединение **II-7f** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-7d**, с использованием 5-метокси-4-метилпиримидин-2-амина [1749–71-9] (0,5 г, 3,59 ммоль) в качестве исходного материала (0,23 г, 24%).

Синтез промежуточного соединения **II-7g**



10 Промежуточное соединение **II-7G** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-7d**, с использованием 5-метилпиримидин-2-иламина [1603–41-4] (5 г, 46,24 ммоль) в качестве исходного материала (8,85 г, 82%).

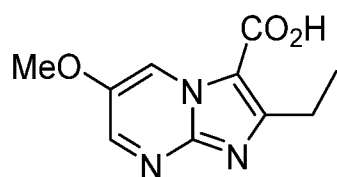
15 Синтез промежуточного соединения **II-8a**



Гидроксид натрия [1310-73-2] (72 мг, 1,8 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **II-7a** (140 мг, 0,6 ммоль) в смеси этанола (4,7 мл) и воды (1,2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь доводили до pH 7 добавлением 1 М водного раствора HCl и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-8a** в виде бледно-оранжевого твердого вещества, используемого на следующей стадии без дополнительной очистки (2,76 г, количественное, чистота 90%).

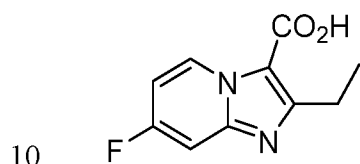
25

Синтез промежуточного соединения **II-8b**



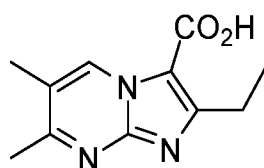
5 Промежуточное соединение **II-8b** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-7b** (150 мг, 0,6 ммоль) в качестве исходного материала (135 мг, количественный).

Синтез промежуточного соединения **II-8c**



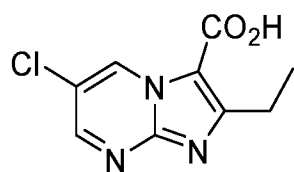
10 Промежуточное соединение **II-8c** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-7c** (248 мг, 1,04 ммоль) в качестве исходного материала (219 мг, количественный).

Синтез промежуточного соединения **II-8d**



20 Промежуточное соединение **II-8d** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-7d** (110 мг, 0,44 ммоль) в качестве исходного материала (115 мг, 99%).

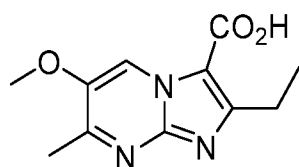
Синтез промежуточного соединения **II-8e**



15% водного раствора K_2CO_3 (1,2 мл, 1,30 ммоль) добавляли к раствору
5 промежуточного соединения **II-1d** (143 мг, 0,56 ммоль) в EtOH (1,5 мл) при комнатной
температуре в флаконе с винтовым колпачком. Смесь перемешивали при 90 °С в
течение 16 ч, а затем доводили до pH 3–4 добавлением 2 М водного раствора HCl.
Растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-8e** в
качестве коричневатого твердого вещества (108 мг, 85%).

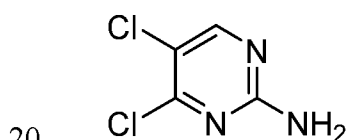
10

Синтез промежуточного соединения **II-8f**



Промежуточное соединение **II-8f** получали в соответствии с процедурой, аналогичной
15 той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с
использованием промежуточного соединения **II-7f** (95 мг, 0,36 ммоль) в качестве
исходного материала (112 мг, количественный).

Синтез промежуточного соединения **II-9**

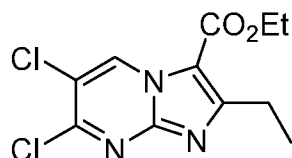


20

Трихлоризоциануровую кислоту [87-90-1] (1,54 г, 7,72 ммоль) добавляли к раствору 2-
амино-4-хлорпиримидина [3993-78-0] (2 г, 15,44 ммоль) и кислотного уксуса (2 мл,
34,94 ммоль) в воде (18 мл) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали
при 50 °С в течение 15 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в
25 колбу со льдом. Смесь подщелачивали добавлением 10 М водного раствора NaOH и
перемешивали в течение 4 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и
промывали водой (14 мл). Твердое вещество суспендировали в 24 мл 0,5 М водного

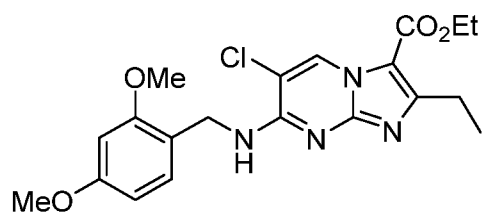
раствора NaOH и перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество собирали
фильтрованием и промывали с помощью 24 мл воды. Твердое вещество растворяли
EtOAc и концентрировали в вакууме. Затем добавляли диэтиловый эфир и смесь снова
концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-9** в виде
5 бежевого твердого вещества (1,7 г, 60%).

Синтез промежуточного соединения **II-10**



10 Этилпропионилацетат [4949-44-4] (2,43 мл, 16,59 ммоль) и (диацетоксийод)бензол
[3240-34-4] (5,01 г, 15,54 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **II-9**
(1,7 г, 10,37 ммоль) в сухом 2-метилтетрагидрофуране (49,4 мл) при 0 °С в атмосфере
N₂. Затем по каплям добавляли диэтиловый эфират трифторида бора [109-63-7]
15 (0,13 мл, 1,03 ммоль). Смесь перемешивали при 5 °С в течение 5 мин, а затем при
комнатной температуре в течение 2 ч. Дополнительное количество
этилпропионилацетата [4949-44-4] (1,21 мл, 8,29 ммоль) (диацетоксийод)бензола
[3240-34-4] (2,50 г, 7,78 ммоль) и диэтилового эфирата трифторида бора [109-63-7]
(0,06 мл, 0,48 ммоль) добавляли при 0 °С и смесь перемешивали при 5 °С в течение
5 мин, а затем при к. т. в течение 2 ч. Смесь выливали в 10% водный раствор NaHCO₃
20 и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и
выпаривали растворители в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством
колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 15/85).
Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Остаток повторно
очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomenex Gemini; колонка C18
25 100 x30 мм 5 мкм; от 59% (25 mM NH₄HCO₃) / 41% (ACN: MeOH 1:1) до 17% (25 mM
NH₄HCO₃) / 83% (ACN: MeOH 1:1). Требуемые фракции собирали и концентрировали
в вакууме для удаления органических растворителей и экстрагировали полученный
водный слой с помощью ДХМ. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄),
фильтровали и растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного
30 соединения **II-10** в виде белого твердого вещества (510 мг, 16%).

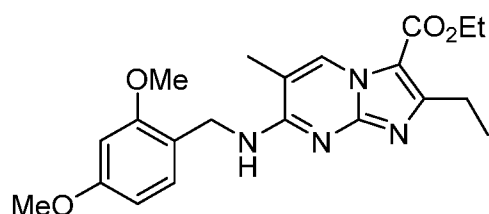
Синтез промежуточного соединения **II-11**



2,4-Диметоксибензиламин [20781-20-8] (0,36 мл, 2,4 ммоль) добавляли к раствору
5 промежуточного соединения **II-10** (485 мг, 1,6 ммоль) в сухом 1,4-диоксане при к. т.
Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем
добавляли больше 2,4-диметоксибензиламина [20781-20-8] (0,18 мл, 1,2 ммоль) и
смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а затем
10 добавляли воду и смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили
(MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворитель в вакууме. Неочищенный продукт
очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане
от 0/100 до 25/75). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с
получением промежуточного соединения **II-11** в виде белого твердого вещества
(544 мг, 80%).

15

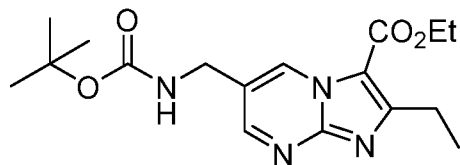
Синтез промежуточного соединения **II-12a**



Метилбороновую кислоту [13061-96-6] (37 мг, 0,62 ммоль) и K₃PO₄ (176 мг,
20 0,83 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **II-11** в смеси воды
(0,33 мл) и толуола (1,66 мл). Смесь продували N₂ в течение 10 мин, а затем ацетат
палладия (II) [3375-31-3] (9 мг, 0,042 ммоль) и SPhos [657408-07-6] (26 мг,
0,062 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакцию смесь
перемешивали при 110 °С в течение 2 часов. Растворители удаляли в вакууме и
25 неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии
(диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 50/50). Требуемые фракции собирали и

концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-12a** в виде бесцветного масла.

Синтез промежуточного соединения **II-12b**

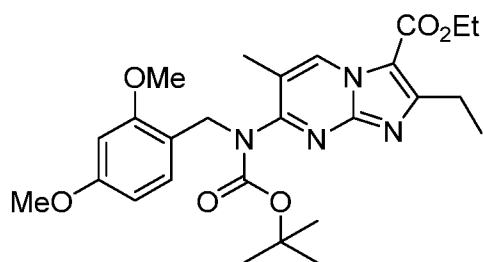


5

Экспериментальный набор в 6 партиях по 50 мг промежуточного соединения **II-1a** каждый.

Смесь промежуточного соединения **II-1a** (250 мг, 0,85 ммоль), (((трет-
10 бутоксикарбонил)амино)метил)трифторбората [1314538-55-0] (240 мг, 1 ммоль), [4,4'-
бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин]никеля (II) дихлорида [1034901-50-2] (35 мг,
0,085 ммоль), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ [870987-63-6] (25 мг, 0,02 ммоль), Cs₂CO₃
(430 мг, 1,3 ммоль) в диоксане (4 мл) во флаконе с завинчивающейся крышкой
15 дегазировали барботированием N₂ в течение 5 мин. Затем флакон герметично
закрывали и реакционную смесь облучали синим светодиодным светом при комнатной
температуре в течение 48 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали
водой. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали
растворитель в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной
флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc в гептане от 00/100 до 100/0).
20 Требуемые фракции собирали и растворители удаляли в вакууме с получением
промежуточного соединения **II-12b** в виде желтого твердого вещества (160 мг, 23%,
чистота 50%).

Синтез промежуточного соединения **II-13**

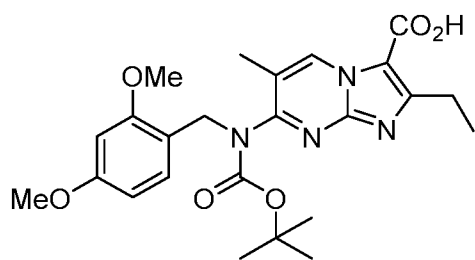


25

Ди-третбутилдикарбонат [24424-99-5] (0,12 мл, 0,51 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения **II-12a** (136 мг, 0,34 ммоль), триэтиламина [121-44-8] (0,14 мл, 1,02 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина [1122-58-3] (2 мг, 0,017 ммоль) в 1,4-диоксане (1,16 мл) при к. т. Смесь перемешивали при 5 комнатной температуре в течение 16 ч., а затем добавляли больше триэтиламина [121-44-8] (47 мкл, 0,34 ммоль) и ди-третбутилдикарбоната [24424-99-5] (78 мкл, 0,34 ммоль) и смесь перемешивали при 50 °С в течение 20 ч. Добавляли дополнительное количество триэтиламина [121-44-8] (71 мкл, 0,51 ммоль) и ди-третбутилдикарбоната [24424-99-5] (117 мкл, 0,51 ммоль) и смесь перемешивали при 10 80 °С в течение 2 часов. Затем добавляли больше триэтиламина [121-44-8] (94 мкл, 0,68 ммоль), 4-(диметиламино)пиридина [1122-58-3] (2 мг, 0,017 ммоль) и ди-третбутилдикарбоната [24424-99-5] (117 мкл, 0,51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение еще 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и солевым раствором и экстрагировали ДХМ (x3). Объединенные органические 15 слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-14** в виде бежевого твердого вещества (170 мг, 86%, чистота 86%).

20

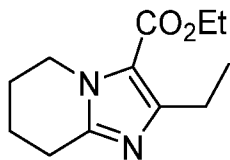
Синтез промежуточного соединения **II-15**



Моногидрат гидроксида лития [1310-66-3] (43 мг, 1,02 ммоль) добавляли к раствору 25 промежуточного соединения **II-14** (170 мг, 0,34 ммоль) в смеси этанола (5,12 мл) и воды (1,71 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь доводили до pH 7 добавлением 1 М водного раствора HCl. Растворитель выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-15** в виде оранжевого твердого вещества, которое

использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (198 мг, количественно).

Синтез промежуточного соединения **II-16**

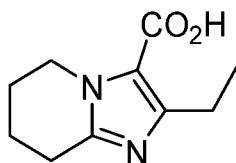


5

Оксид платины (IV) [1314-15-4] (73 мг, 0,32 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения **II-1d** (0,78 г, 3,56 ммоль) в метаноле (8 мл) в атмосфере N₂. Затем добавляли концентрированный водный раствор HCl (2 мкм) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой celite® и фильтрат выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-16** в виде бесцветного масла (785 мг, 94%).

10

Синтез промежуточного соединения **II-17a**

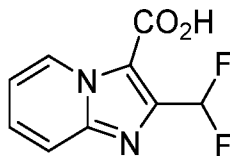


15

Моногидрат гидроксида лития [1310-66-3] (85 мг, 2,02 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения **II-16** (300 мг, 1,35 ммоль) в смеси этанола (5 мл) и воды (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 ч, а затем растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-17a** в виде коричневого твердого вещества (262 мг, количественно).

20

Синтез промежуточного соединения **II-17b**

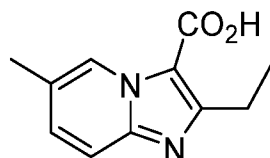


25

Моногидрат гидроксида лития [1310-66-3] (29 мг, 0,69 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения **II-5b** (111 мг, 0,46 ммоль) в

смеси ТГФ (4 мл) и воды (1,5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем нейтрализовали добавлением 1 М водного раствора HCl. Растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-17b** в виде белого твердого вещества (120 мг, количественно).

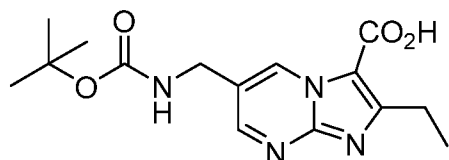
Синтез промежуточного соединения **II-17c**



10 Моногидрат гидроксида лития [1310-66-3] (135 мг, 3,23 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения **II-Id** (250 мг, 1,08 ммоль) в смеси этанола (4,4 мл) и воды (2,2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч и затем нейтрализовали добавлением 1 М водного раствора HCl. Растворители выпаривали в вакууме с получением

15 промежуточного соединения **II-17c** в виде оранжевого твердого вещества (448 мг, количественно).

Синтез промежуточного соединения **II-17d**

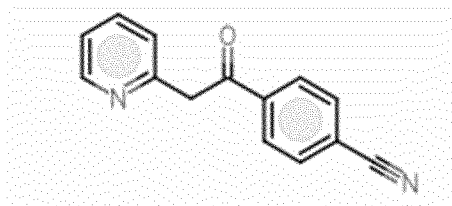


20 Гидроксид натрия (61 мг, 0,3 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **II-12b** (172 мг, 0,49 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь доводили до pH 7 добавлением 1 М водного раствора HCl и растворитель выпаривали в вакууме с получением

25 промежуточного соединения **II-17d** в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (187 мг, 80%, чистота 80%).

СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ I

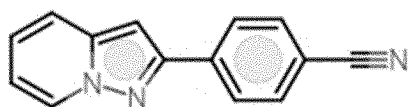
Синтез промежуточного соединения I-82



5 Промежуточное соединение **I-82** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-23**, с использованием 2-метилпиридина [109-06-8] (2,1 мл, 2,13 ммоль) и этил-4-цианобензоата [7153-22-2] (4,1 г, 23,4 ммоль) в качестве исходного материала. (1,8 г, 36%) в виде ярко-желтого твердого вещества.

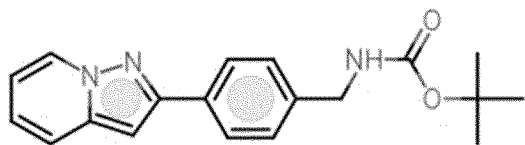
10

Синтез промежуточного соединения I-83



15 Промежуточное соединение **I-83** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-24**, с использованием 2 промежуточного соединения **I-23** (1,8 г, 8,1 ммоль) и промежуточного соединения **I-1** (5,8 г, 20,2 ммоль) в качестве исходного материала. (179 мг, 9,6%) в виде желтого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения I-84

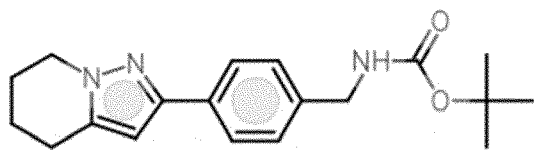


20

Промежуточное соединение **I-84** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-25**, с использованием промежуточного соединения **I-83** (176 мг, 0,8 ммоль) в качестве исходного материала. (219 мг, 83,5%) в виде белого твердого вещества.

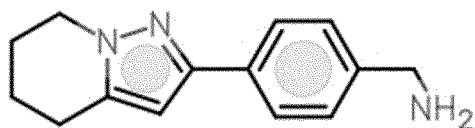
25

Синтез промежуточного соединения **I-85**



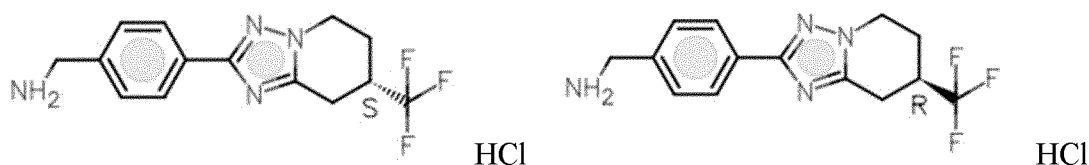
- 5 Промежуточное соединение **I-85** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-26**, с использованием промежуточного соединения **I-84** (206 мг, 0,6 ммоль) в качестве исходного материала. (100 мг, 47,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **I-86**



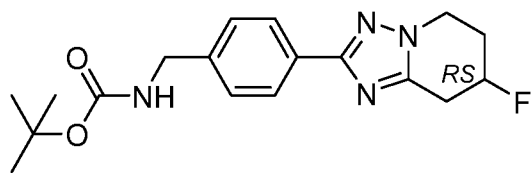
- 10 Промежуточное соединение **I-86** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-27**, с использованием промежуточного соединения **I-85** (97 мг, 0,3 ммоль) в качестве исходного материала. (89 мг, 99,1%) в виде белого твердого вещества.

15 Синтез промежуточных соединений **I-87 (S)** и **I-88 (R)**



- 20 Промежуточное соединение **I-6** (3 г, 8,125 ммоль) очищали с помощью хиральной СФХ на системе препаративной СФХ Jasco с использованием Phenomenex Lux Cellulose-1 250 мм длиной x30 мм вн. д. Размер частиц 5 мкм, в изократическом режиме при 100 мл/мин CO₂ (65%) - метанол (40%) + 0,1% DEA, при 30 °С, BPR 150 бар. Частота сбора данных была установлена на 220 нм для детектора DAD. Требуемые фракции собирали, выпаривали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения **I-87 (S)** (1,3 г, 42,7%) и промежуточного соединения **I-88 (R)** (1,1 г, 34,7%) в виде белых твердых веществ.

Синтез промежуточного соединения **I-89**



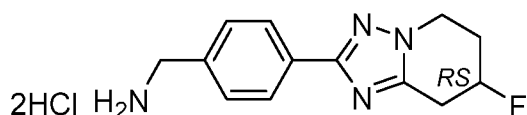
(Диэтиламино)серы трифторид [38078-09-0] (58 мкл, 0,439 ммоль) добавляли по каплям при -78°C в раствор **I-63** (72 мг, 0,210 ммоль) в безводном ДХМ (3 мл).

5 Реакционную смесь медленно подогрели до комн. темп. в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , смесь экстрагировали ДХМ (x3).

Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-89** (72 мг, 95%) в виде желтого твердого вещества.

10

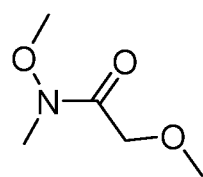
Синтез промежуточного соединения **I-90**



HCl 4 М в диоксане (369 мкл, 1,476 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору **I-89** (85 мг, 0,245 ммоль) в ДХМ (3 мл) в круглодонной колбе при к. т. Реакционную

15 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-90** (78 мг, 99%) в виде белого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **I-91**



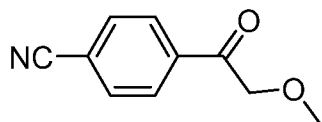
20

К раствору 2-метоксиацетилхлорида [38870-89-2] (2,1 мл, 22,969 ммоль) в ДХМ (25 мл), охлажденному до 0°C , добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина [6638-79-5] (1,5 г, 24,557 ммоль) и триэтиламин [121-44-8] (9,6 мл, 68,876 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение

25 16 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным

MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-91** (1,6 г, 52%) в виде желтого масла.

Синтез промежуточного соединения **I-92**



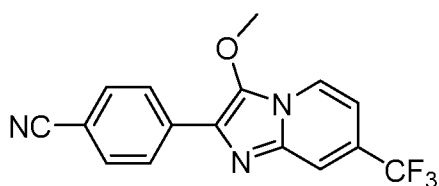
5

2 М раствор изопропилмагния хлорида в ТГФ [1068-55-9] (4,9 мл, 9,8 ммоль) добавляли к охлажденному на льду раствору на 4-йодобензонитриле [3058-39-7] (1,9 г, 8,296 ммоль) в безводном ТГФ (17 мл). Раствор перемешивали при этой температуре в течение 10 минут, а затем охлаждали до -78 °С. Охлажденный на льду раствор промежуточного соединения **I-91** (1,6 г, 12,017 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 часа. Затем ее перемешивали при комп. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией (оксид кремния, 25 г, гептан/EtOAc от 100/0 до 60/40). Требуемые фракции собирали с получением промежуточного соединения **I-92** (920 мг, 63%) в виде белого твердого вещества.

10

15

20 Синтез промежуточного соединения **I-93**

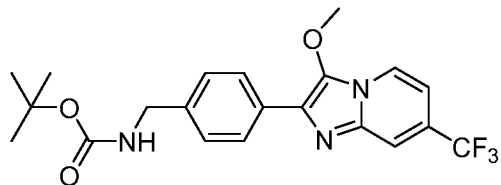


25

В герметичную пробирку загружали промежуточное соединение **I-92** (965 мг, 5,509 ммоль), 2-амино-4-(трифторметил)пиридин [106447-97-6] (2,7 г, 16,655 ммоль), йод [7553-56-2] (2,8 г, 11,032 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (110 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 30 минут. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором бисульфита натрия и затем экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением красного твердого вещества, которое очищали с помощью флеш-хроматографии (диоксид кремния, 80 г, этилацетат в гептане от 0/100 до 50/50).

Требуемые фракции собирали и растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-93** (1,4 г, 61%) в виде оранжевого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **I-94**



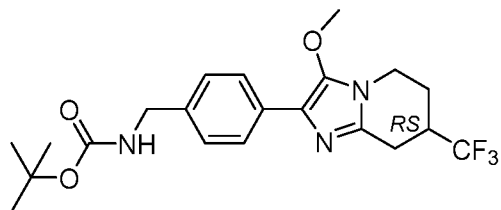
5

NaBH₄ [16940-66-2] (358 мг; 9,463 ммоль) добавляли порциями к суспензии промежуточного соединения **I-93** (1,3 г; 3,155 ммоль), гексагидрата хлорида никеля(II) [7791-20-0] (750 мг; 3,155 ммоль) и ди-третбутилдикарбоната [24424-99-5] (2,2 мл; 9,463 ммоль) в MeOH (13 мл) и 1,4-диоксане (6 мл) в круглодонной колбе в атмосфере азота при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли H₂O и 25% водный аммиак и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои отделяли и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением темного оранжевого масла, которое очищали с помощью флеш-хроматографии (диоксид кремния 80 г, этилацетат в ДХМ от 0/100 до 10/90). Требуемые фракции собирали с получением промежуточного соединения **I-94** (834 мг, 61%) в виде светло-желтого твердого вещества.

10

15

Синтез промежуточного соединения **I-95**

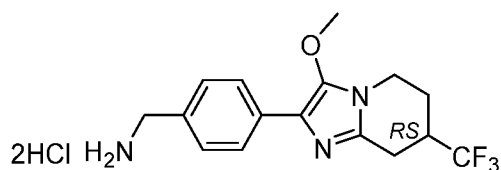


В круглодонной колбе в атмосфере азота Pd/C [7440-05-3] (300 мг, 0,282 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-94** (340 мг, 0,807 ммоль) в метаноле (12 мл) и этилацетате (3,2 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ [1333-74-0] при 50 °С в течение 16 часов. Смесь фильтровали через слой celite® и растворители концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией (диоксид кремния, 25 г, EtOAc в гептане от 0/100 до 50/50) и собирали требуемые фракции с получением промежуточного соединения **I-95** (53 мг, 15%) в виде белого твердого вещества.

20

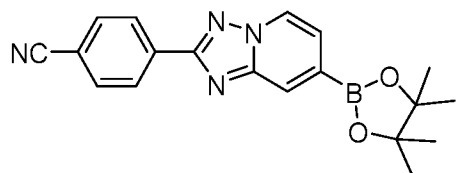
25

Синтез промежуточного соединения **I-96**



5 HCl 4 М в 1,4-диоксане [7647-01-0] (330 мкл, 1,312 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-95** (53 мг, 0,125 ммоль) и VILL_scobos_124_1 (40 мг, 0,094) в дихлорметане (2 мл) в круглодонной колбе при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-96** (88 мг, 99%) в виде желтого твердого вещества.

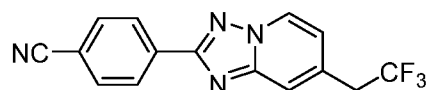
10 Синтез промежуточного соединения **I-97**



15 В флаконе с винтовым колпачком Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ [95464-05-4] (600 мг, 0,7355 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-12** (2 г, 6,68 ммоль), бис(пинаколато)дибора [73183-34-3] (3,3 г, 13,13 ммоль) и ацетата калия [127-08-2] (2,67 г, 27,2 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (20 мл), в то время как азот барботировали в течение 10 мин. Затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой celite®, промывали EtOAc. Растворитель концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-97** (2,43 г, 79%) в виде коричневого твердого вещества.

20

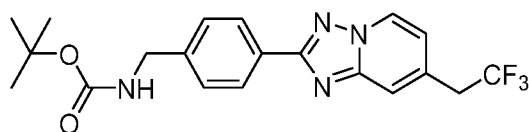
Синтез промежуточного соединения **I-98**



25 Раствор промежуточного соединения **I-97** (2,43 г, 1,44 ммоль) и 1-йод-2,2,2-трифторэтана [353-83-3] (1,38 мл, 14 ммоль) в 1,4-диоксане (52 мл) добавляли к суспензии Pd₂(dba)₃ [51364-51-3] (64 мг, 0,07 ммоль), XantPhos [161265-03-8] (162 мг, 0,28 ммоль) и карбоната цезия [534-17-8] (4,5 г, 14,0 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 минуты, затем добавляли воду (2,5 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Смесь

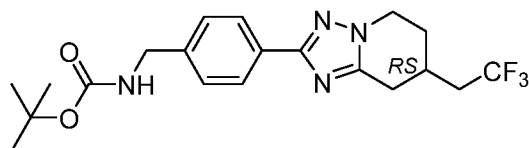
охлаждали до комн. темп. Смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; AcOEt в гептане от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-98** (700 мг, 23%) в виде коричневого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **I-99**



Борогидрид натрия [16940-66-2] (264 мг, 6,9 ммоль) добавляли порциями к суспензии промежуточного соединения **I-98** (700 мг, 2,3 ммоль), гексагидрата хлорида никеля (II) [7791-20-0] (552 мг, 2,3 ммоль) и ди-третбутилдикарбоната [24424-99-5] (1,6 мл, 6,9 ммоль) в метаноле (33 мл) и 1,4-диоксане (15 мл) в круглодонной колбе при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли воду и водный раствор NH₃ и смесь экстрагировали ДХМ (x3). Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (сухая загрузка на диоксиде кремния 80 г; EtOAc в гептане (от 0/100 до 30/60)). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-99** (404 мг, 37%) в виде коричневого твердого вещества.

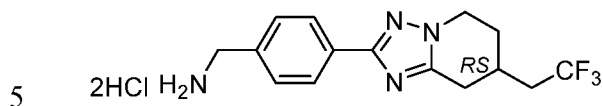
Синтез промежуточного соединения **I-100a**



Pd(OH)₂ [12135-22-7] (41 мг, 0,058 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-99** (25 мг, 0,058 ммоль) в MeOH (3 мл) и EtOAc (1 мл) в круглодонной колбе в атмосфере азота при 0 °С. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ [1333-74-0] при комн. темп. в течение 16 часов. Смесь фильтровали через слой celite© и растворители концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния 25 г; EtOAc в гептане от 0/100 до 80/20).

Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-100a** (155 мг, 43%) в виде белого твердого вещества.

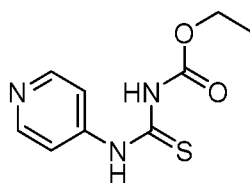
Синтез промежуточного соединения **I-100b**



HCl 4 M в 1,4-диоксане [7647-01-0] (0,56 мл, 2,26 ммоль, 4 M) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-100a** (155 мг, 0,38 ммоль) в ДХМ (3 мл) в круглодонной колбе при комнатной температуре. Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч.

10 Смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-100b** (152 мг, 95%) в виде белого твердого вещества.

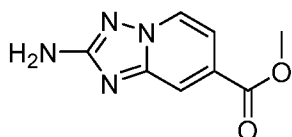
Синтез промежуточного соединения **I-101**



15 В круглодонной колбе этоксикарбонилизотиоцианат (9,300 мл, 78,851 ммоль) добавляли в раствор метил-2-аминопиридин-4-карбоксилата (10 г, 65,724 ммоль) в 1,4-диоксане (70 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 часов. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром, твердое вещество фильтровали и высушивали в вакууме с

20 получением промежуточного соединения **I-101** (19,356 г, 99%) в виде желтого твердого вещества.

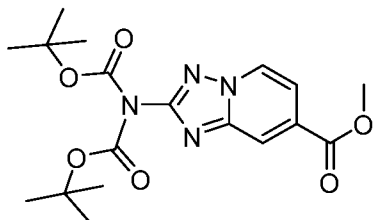
Синтез промежуточного соединения **I-102**



25 В круглодонной колбе смесь промежуточного соединения **I-101** (19,356 г, 68,322 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (27,461 г, 395,176 ммоль), DIPEA (42,1 мл, 241,707 ммоль) и метанола (180 мл) перемешивали при 66 °С в течение 16 часов. Растворитель удаляли в вакууме и остаток промывали водой. Твердое

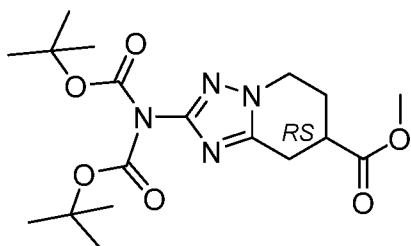
вещество собирали фильтрацией и промывали с помощью диэтилового эфира. Затем продукт сушили в вакууме с получением промежуточного соединения **I-102** (7,857 г, 57%) в виде серого твердого вещества.

5 Синтез промежуточного соединения **I-103**



В круглодонной колбе ди-третбутилдикарбонат [24424-99-5] (23,5 мл, 102,292 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения **I-102** (7,857 г, 40,885 ммоль), 4-(диметиламино)пиридина (504 мг, 4,125 ммоль) и триэтиламина (11,4 мл, 81,791 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 70 °С в течение 8 часов. Реакционную смесь разбавляли Н₂О и соевым раствором и экстрагировали с использованием ДХМ (x3). Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением темного масла. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, 80 г; (AcOEt в гептане от 0/100 до 35/65)). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-103** (11,520 г, 71%) в виде коричневого твердого вещества.

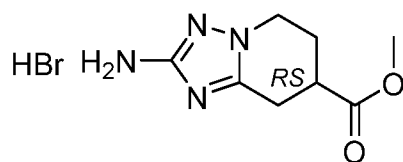
20 Синтез промежуточного соединения **I-104**



Pd/C [7440-05-3] (6,5 г, 6,1 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-103** (4 г, 10,1 ммоль) в метаноле (60 мл) и этилацетате (20 мл) в круглодонной колбе в атмосфере азота при 0 °С. Смесь перемешивали в атмосфере Н₂ [1333-74-0] при 50 °С в течение 16 часов. Pd/C [7440-05-3] (3,2 г, 3,0 ммоль) добавляли в реакционную смесь

в атмосфере азота при 0 °С. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ [1333-74-0] при 50 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой celite®. Растворитель концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния 120 г; EtOAc в гептане от 0/100 до 60/40). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-104** (2,6 г, 61%) в виде белого твердого вещества.

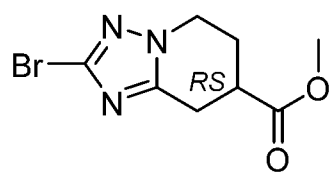
Синтез промежуточного соединения **I-105**



15

HBr [10035-10-6] (4,3 мл, 38 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-104** (5,0 г, 12,6 ммоль) в дихлорметане (38 мл) в круглодонной колбе при к. т. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли HBr [10035-10-6] (4,3 мл, 38 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-105** (3,642 г, 99%) в виде белого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **I-106**

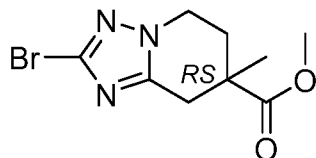


25

В круглодонной колбе бромистоводородную кислоту [10035-10-6] (9,100 мл, 50,1 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения **I-105** (3,6 г, 12,3 ммоль) и уксусной кислоты [64-19-7] (11 мл, 192,1 ммоль) при 0 °С. Затем нитрит натрия [7632-00-0] (1,0 г, 14,5 ммоль) растворяли в воде (19 мл) и по каплям добавляли при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Затем добавляли меди (I) бромид [7787-70-4] (448 мг, 3,1 ммоль) при 0 °С и смесь нагревали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли метанол (50 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃

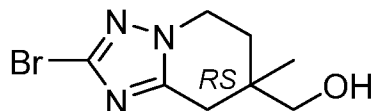
и экстрагировали с помощью ДХМ (x3). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме, с получением промежуточного соединения **I-106** в виде желтоватого масла (2,33 г, 69%).

5 Синтез промежуточного соединения **I-107**



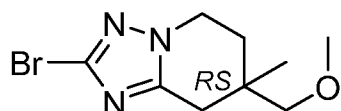
В круглодонной колбе LiHDMS [4039-32-1] (7,7 мл, 7,7 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 добавляли к раствору промежуточного соединения **I-106** (1 г, 3,845 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл). Смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 15 мин, а затем перемешивали при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 15 мин. После этого добавляли йодметан (0,6 мл, 9,638 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и смесь перемешивали при комнатной температуре. Смесь разбавляли ДХМ и избыточные реагенты поглощали добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl . Органический слой промывали солевым раствором и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-107** в виде бледно-желтого твердого вещества (1,16 мг, 99,1%).

Синтез промежуточного соединения **I-108**



20 $LiBH_4$ [16949-15-8] (131 мг, 5,713 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-107** (1,16 г, 3,809 ммоль) в сухом ТГФ (60 мл) в атмосфере азота и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли ДХМ, а избыточные реагенты поглощали добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl . Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной
25 флеш-хроматографии (диоксид кремния 20 г; EtOAc в ДХМ от 0/100 до 100/0). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-108** в виде белого твердого вещества (345 мг, выход: 36,4%).

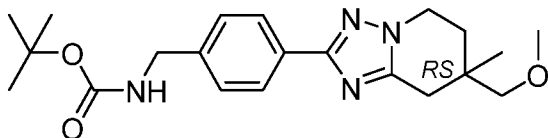
Синтез промежуточного соединения **I-109**



5 Гидрид натрия [7646-69-7] (59 мг, 1,475 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-108** (200 мг, 0,813 ммоль) в DMF (10 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин, затем добавляли йодметан [74-88-4] (76 мкл, 1,221 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К смеси добавляли гидрид натрия [7646-69-7] (33 мг, 0,825 ммоль) и йодметан [74-88-4] (25 мкл, 0,402 ммоль) при 0 °С. Смесь
10 перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли ДХМ и избыточные реагенты поглощали добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl. Органический слой промывали соевым раствором и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-109** в виде желтого твердого вещества (212 мг, выход: 99,3%).

15

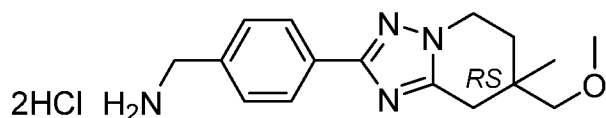
Синтез промежуточного соединения **I-110**



В стеклянной пробирке под давлением трет-бутил-N-[[4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил}карбамат [330794-35-9] (301 мг, 0,903 ммоль), Cs₂CO₃ [534-17-8] (584 мг, 1,792 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ [95464-05-4] (100 мг, 0,122 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-109** (212 мг, 0,815 ммоль) в диоксане (6,4 мл) и воде (2,6 мл) при барботировании N₂. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. Добавляли воду и затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (x3). Объединенные органические слои промывали
25 соляным раствором, сушили над водным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния 25 г; ДХМ: MeOH (9:1) в ДХМ от 0/100 до 50/50). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-110** в виде коричневого воска (277 мг, выход: 87,1%).

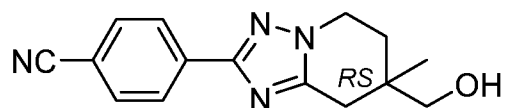
30

Синтез промежуточного соединения **I-111**



4 М раствор HCl в 1,4-диоксане [7647-01-0] (1,1 мл, 4,4 ммоль) добавляли к
перемешиваемому раствору промежуточного соединения **I-110** (277 мг, 0,710 ммоль) в
5 ДХМ (5 мл) в круглодонной колбе при комнатной температуре. Реакционную смесь
перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. К реакционной смеси
добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане [7647-01-0] (1,1 мл, 4,4 ммоль). Смесь
перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Неочищенный продукт
концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-111** в виде
10 коричневого твердого вещества (255 мг, выход: 99,0%).

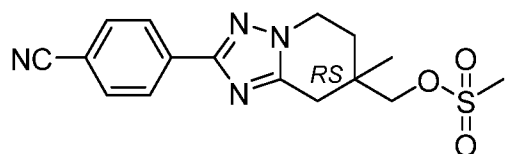
Синтез промежуточного соединения **I-112**



В стеклянной пробирке под давлением 4-цианофенилбороновую кислоту [126747-14-6]
15 (525 мг, 3,57 ммоль), Cs₂CO₃ [534-17-8] (2,30 г, 7,06 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ [95464-05-4]
(395 мг, 0,48 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-108** (790 мг,
3,42 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (8 мл) при барботировании N₂. Реакционную
смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. Добавляли воду и затем смесь
экстрагировали с помощью EtOAc (x3). Объединенные органические слои промывали
20 соляным раствором, сушили над водным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в
вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-
хроматографии (диоксид кремния 25 г; EtOAc в ДХМ от 0/100 до 80/20). Требуемые
фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного
соединения **I-112** в виде бледно-коричневого твердого вещества (490 мг, 55%).

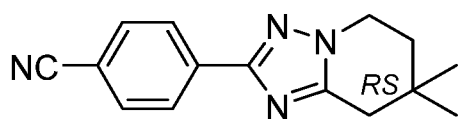
25

Синтез промежуточного соединения **I-113**



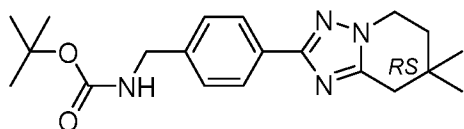
По каплям добавляли метансульфонилхлорид [124-63-0] (0,18 мл, 2,33 ммоль) к перемешиваемому раствору промежуточного соединения **I-112** (485 мг, 1,81 ммоль), триэтиламина [121-44-8] (0,37 мл, 0,280 ммоль) и DMAP [1122-58-3] (12 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (x3). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-113** в виде бледно-коричневого твердого вещества (562 мг, 89%).

10 Синтез промежуточного соединения **I-114**



Порошок цинка [7440-66-6] (526 мг, 8,04 ммоль) и йодид натрия [7681-82-5] (483 мг, 3,22 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-113** (560 мг, 1,62 ммоль) в DMF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при -110 °С в течение 18 часов. В реакционную смесь добавляли порошок цинка [7440-66-6] (5 экв., 526 мг, 8,04 ммоль) и йодид натрия [7681-82-5] (2 экв., 483 мг, 3,22 ммоль) и перемешивали при 110 °С в течение 6 часов. В реакционную смесь добавляли порошок цинка [7440-66-6] (5 экв., 526 мг, 8,04 ммоль) и йодид натрия [7681-82-5] (2 экв., 483 мг, 3,22 ммоль) и перемешивали при 110 °С в течение 21 часа. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-114** (375 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества.

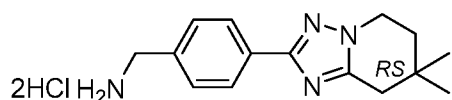
25 Синтез промежуточного соединения **I-115**



В круглодонной колбе порциями борогидрид натрия [16940-66-2] (167 мг, 4,41 ммоль) добавляли в суспензию промежуточного соединения **I-114** (375 мг, 1,49 ммоль), гексагидрата хлорида никеля (II) [7791-20-0] (267 мг, 1,12 ммоль) и ди-

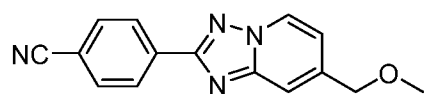
третбутилдикарбоната [24424-99-5] (0,51 мл, 2,22 ммоль) в сухом метаноле (20 мл) и диоксане (10 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Воду и водный раствор NH₃ добавляли и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали через слой celite® и промывали 5 MeOH и концентрировали в вакууме в MeOH. Затем смесь экстрагировали ДХМ (× 3). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄ и растворители концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, 25 г; EtOAc в DCM от 0/100 до 50/50). Требуемые фракции собирали и растворители выпаривали в вакууме с получением 10 промежуточного соединения **I-115** в виде белого твердого вещества (291 мг, 53%).

Синтез промежуточного соединения **I-116**



15 К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **I-115** (194 мг, 0,54 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане [7647-01-0] (1,1 мл, 4,4 ммоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Растворители удаляли под высоким вакуумом с получением промежуточного соединения **I-116** в виде белого твердого вещества 20 (179 мг, 99%).

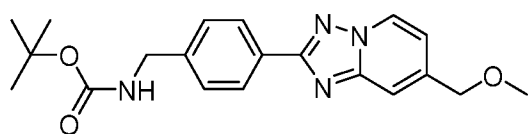
Синтез промежуточного соединения **I-117**



25 В флаконе с винтовым колпачком Cs₂CO₃ [534-17-8] (3,8 мг, 11,66 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-12** (876 мг, 2,92 ммоль) и метоксиметилтрифторбората калия [910251-11-5] (946 мг, 5,9 ммоль) в 1,4-диоксане (7,5 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре при барботировании N₂. Затем смесь барботировали N₂ в течение 10 мин. RuPhos Pd G3 [1445085-77-7] (245 мг, 0,29 ммоль) и RuPhos [787618-22-8] (140 мг, 0,3 ммоль) добавляли при комнатной температуре и 30 смесь барботировали N₂ в течение 10 мин. Затем смесь перемешивали при 100 °С в

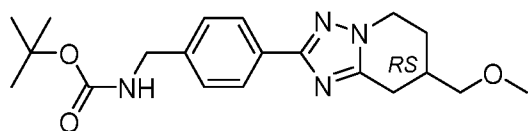
течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой celite® и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии [диоксид кремния 80 г; AcOEt в гептане от 0/100 до 50/50]. Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Продукт повторно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния 2x25 г; AcOEt в ДХМ от 0/100 до 10/90]. Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-117** в виде белого твердого вещества (324 мг, 41%).

10 Синтез промежуточного соединения **I-118**



Борогидрид натрия [16940-66-2] (140 мг, 3,7 ммоль) добавляли порциями к суспензии промежуточного соединения **I-117** (324 г, 1,22 ммоль), гексагидрата хлорида никеля (II) [7791-20-0] (350 мг, 1,47 ммоль) и ди-третбутилдикарбоната [24424-99-5] (0,85 мл, 2,87 ммоль) в метаноле (20 мл) и диоксане (10 мл) в круглодонной колбе при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли воду и 3 мл водного раствора NH₃ и смесь экстрагировали ДХМ (x3). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния 25 г; AcOEt в гептане от 0/100 до 70/30). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-118** в виде коричневого твердого вещества (336 мг, выход: 73,6%).

25 Синтез промежуточного соединения **I-119**

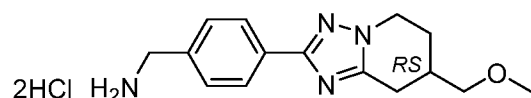


Pd(OH)₂ [12135-22-7] (1,0 экв., 119 мг, 0,847 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-118** (311 мг, 0,844 ммоль) в метаноле (11,8 мл) и этилацетате (6,2 мл) в круглодонной колбе в атмосфере азота при 0 °С. Смесь

перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь фильтровали через слой целита и растворители концентрировали в вакууме.

Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния 25 г; EtOAc в ДХМ от 0/100 до 50/50). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-119** в виде белого твердого вещества (289 мг, 91%).

Синтез промежуточного соединения **I-120**



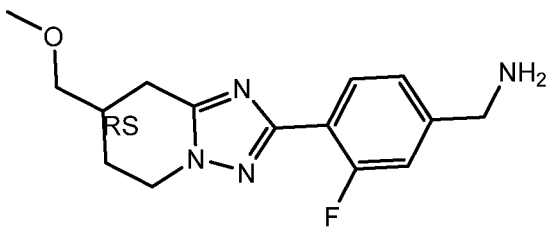
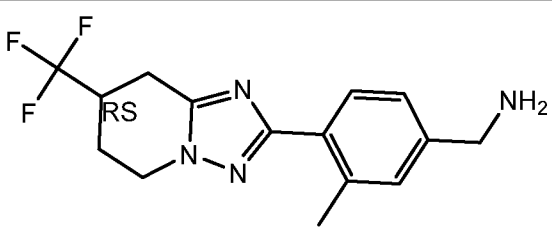
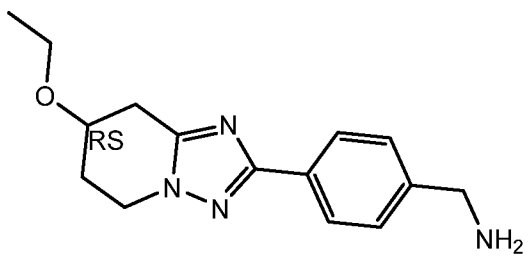
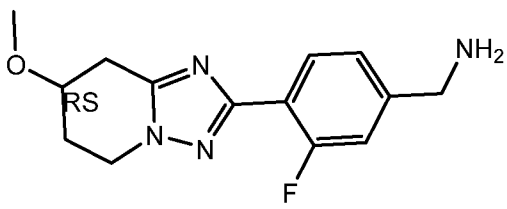
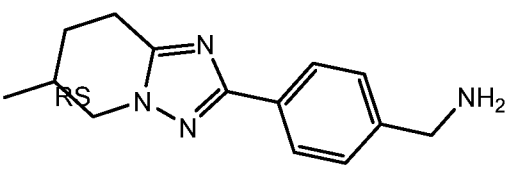
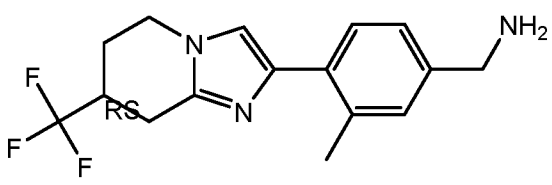
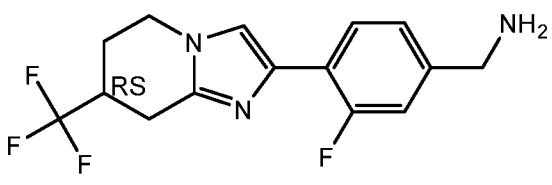
10

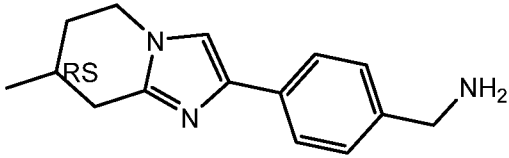
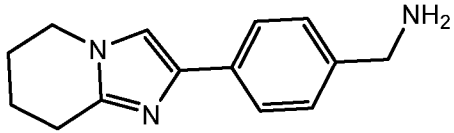
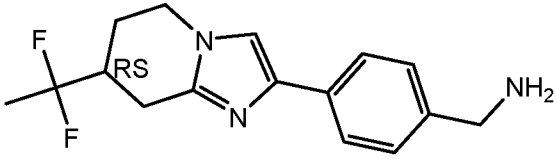
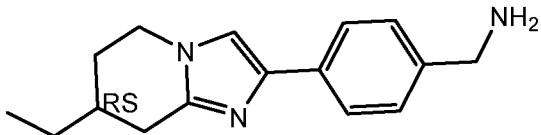
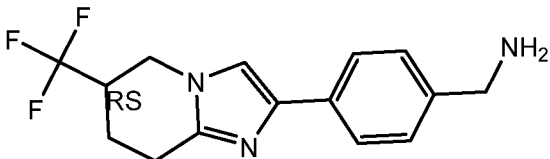
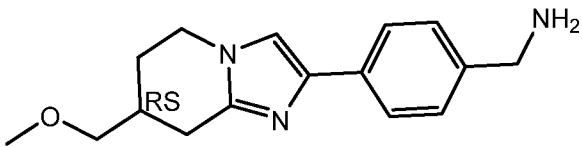
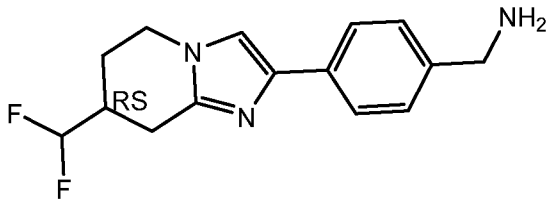
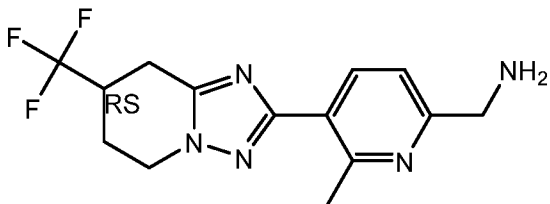
HCl в диоксане [7647-01-0] (1,16 мл, 4,639 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **I-119** (288 мг, 0,773 ммоль) в дихлорметане (6 мл) в круглодонной колбе при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-120** в виде белого твердого вещества (251 мг, выход: 93%).

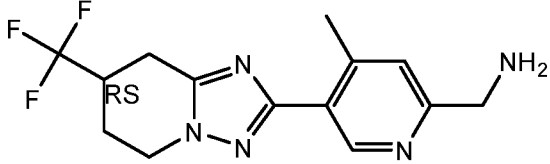
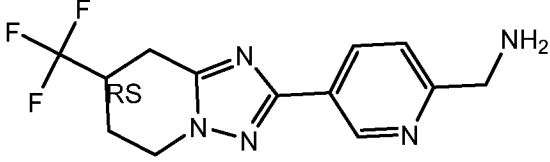
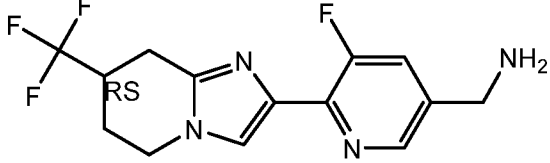
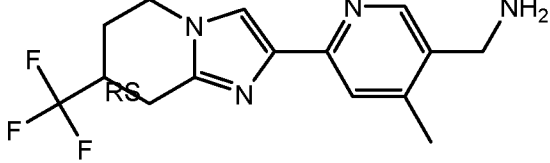
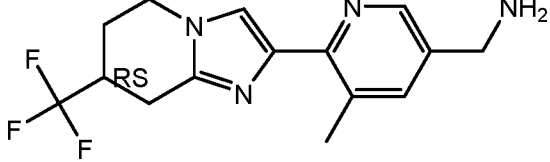
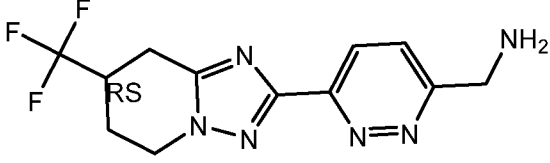
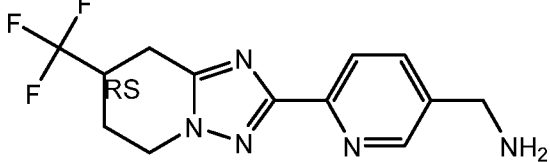
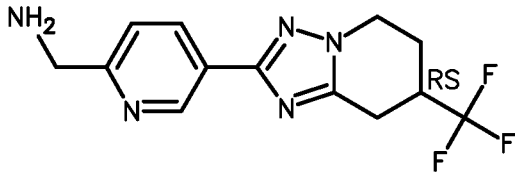
15

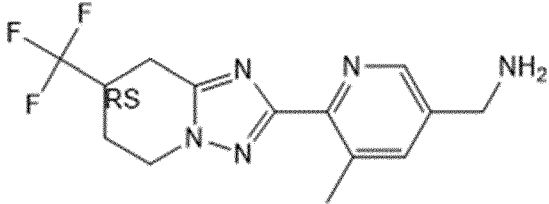
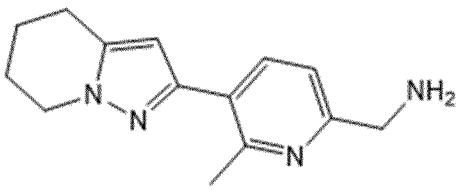
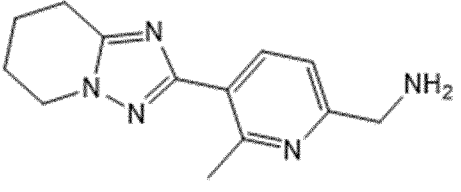
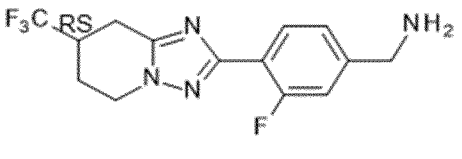
Промежуточные соединения, представленные в следующей таблице, были синтезированы в соответствии с аналогичными способами, описанными ранее.

Структура	Номер промежуточного соединения
	I-121
	I-122
	I-123

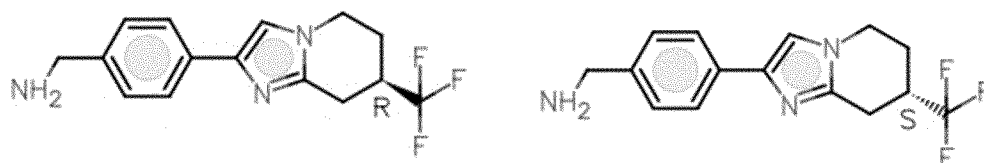
Структура	Номер промежуточного соединения
	I-124
	I-125
	I-126
	I-127
	I-128
	I-129
	I-130

Структура	Номер промежуточного соединения
	I-131
	I-132
	I-133
	I-134
	I-135
	I-136
	I-137
	I-138

Структура	Номер промежуточного соединения
	I-139
	I-140
	I-141
	I-142
	I-143
	I-144
	I-145
	I-146

Структура	Номер промежуточного соединения
	I-147
	I-148
	I-149
	I-150
	I-150b

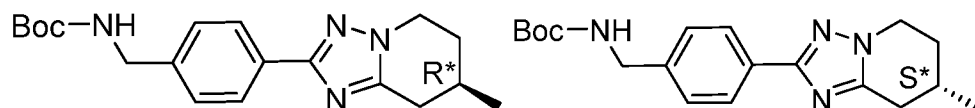
Синтез промежуточных соединений **I-151a** и **I-151b**



5 Промежуточные соединения **I-151a** и **I-151b** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточных соединений **I-6a** и **I-6b**, с использованием промежуточного соединения **I-10** (2,2 г, 7,4 ммоль) в качестве

исходного материала. Промежуточное соединение **I-151a** (508 мг, чистота 998%, 22,9%) и промежуточное соединение **I-151b** (415 мг, чистота 92%, 17,4%) получали в виде белого твердого вещества.

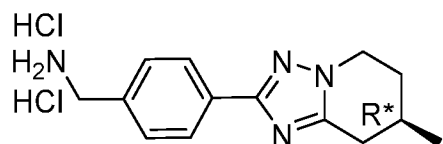
5 Синтез промежуточных соединений **I-152a** и **I-152b**



Промежуточное соединение **I-14** (394 г, 1150,55 ммоль) очищали с помощью хиральной СФХ-системы с использованием Phenomenex Lux Cellulose-SZ длиной 50 мм x30 мм вн. д. Размер частиц 3 мкм, в режиме градиента при 100 мл/мин от CO₂/метанол от 10/90 до 50/50 + 20 мМ NH₃ при 35 °С, BPR 2200 фунт/кв. дюйм. Частота сбора данных была установлена на 220 нм для детектора DAD. Это приводило к получению промежуточного соединения **I-152a** (144 г, 36,55%, разделенного два раза посредством СФХ) в виде белого твердого вещества и промежуточного соединения **I-152b** (161 г, 40,86%) в виде белого твердого вещества.

15

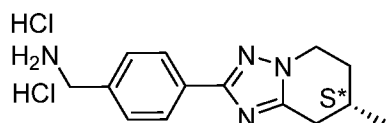
Синтез промежуточных соединений **I-153**



В 4-горлую круглодонную колбу объемом 5 л добавляли промежуточное соединение **I-152a** (144 г) и ДХМ (3,2 л) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (705 мл, 4,0 М) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрованием и промывали ДХМ (2 x 1 л). Это приводило к получению **I-153** (142,4 г, 96,08%) в виде светло-желтого твердого вещества.

25

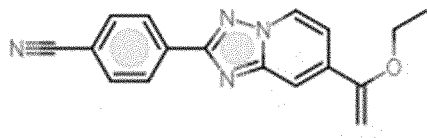
Синтез промежуточных соединений **I-154**



Промежуточное соединение **I-154** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-153**, с

использованием промежуточного соединения **I-152b** (161 г, 470,151 ммоль) в качестве исходного материала. (142,4 г, 96,08%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **I-155**

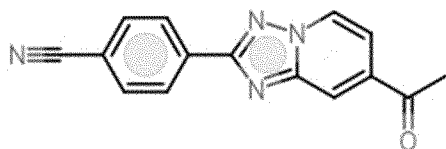


5

Промежуточное соединение **I-155** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-76**, с использованием промежуточного соединения **I-12** (4,5 г, 15 ммоль) в качестве исходного материала. (4,2 г, 95%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

10

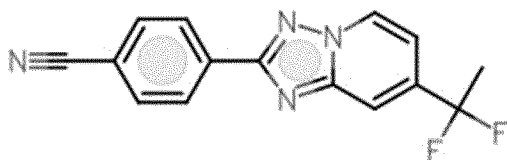
Синтез промежуточного соединения **I-156**



Водный раствор 6 М HCl (82 мл, 492 ммоль) добавляли к раствору **I-155** (4,193 г, 14,443 ммоль) в диоксане (15 мл) в круглодонной колбе при к. т. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой, подщелачивали до pH 11,6 водным раствором NaOH и экстрагировали ДХМ (x3). Объединенные органические слои разделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения **I-156** (3,665 г, 92%) в виде коричневого твердого вещества.

20

Синтез промежуточного соединения **I-157**

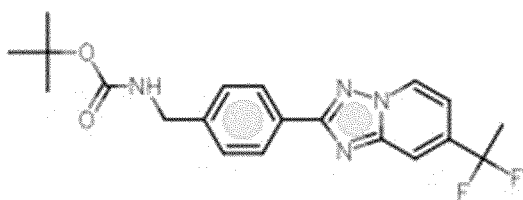


В круглодонной колбе DAST [38078-09-0] (1,755 мл, 13,280 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения **I-156** (1,161 г, 4,427 ммоль) в сухом дихлорэтано (33 мл) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали

25

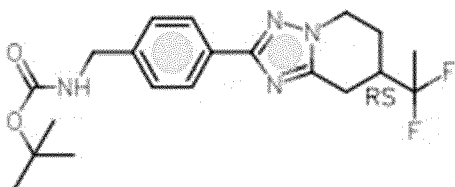
при 45 °С в течение 120 часов. Смесь разбавляли водным насыщенным NaHCO₃ при 0 °С и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (сухая загрузка, диоксид кремния 80 г; EtOAc в гептане от 0/100 до 0/100). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением промежуточного соединения **I-157** (337 мг, 26%) в виде коричневого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **I-158**



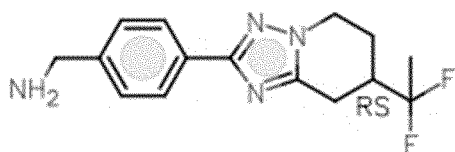
Промежуточное соединение **I-158** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-4**, с использованием промежуточного соединения **I-157** (922 мг, 3,2 ммоль) в качестве исходного материала. (870 мг, 67,7%) в виде белого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **I-159**



Промежуточное соединение **I-159** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-5**, с использованием промежуточного соединения **I-158** (805 мг, 2 ммоль) в качестве исходного материала. (651 мг, 83,4%) в виде белого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **I-160**

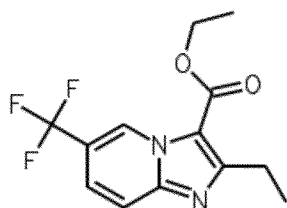


Промежуточное соединение **I-160** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **I-6**, с использованием промежуточного соединения **I-159** (651 мг, 1,7 ммоль) в качестве исходного материала. (614 мг, количественный) в виде белого твердого вещества.

5

СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ II

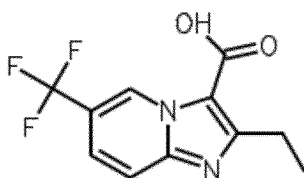
Промежуточное соединение **II-18**



10 Промежуточное соединение **II-18** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-1a**, с использованием 2-амино-5-(трифторметил)пиридина [74784-70-6] (3 г, 18,5 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-18** получали в виде оранжевого твердого вещества (1,7 г, 28%, чистота 88%).

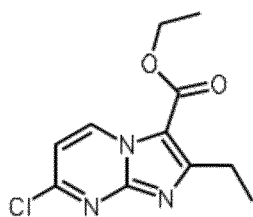
15

Промежуточное соединение **II-19** – соль LiCl



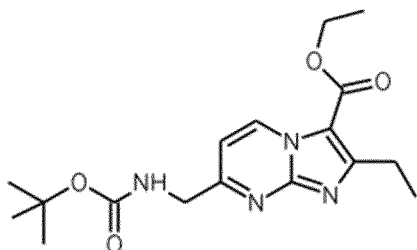
20 Моногидрат гидроксида лития [1310-66-3] (77 мг, 1,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения **II-18** (190 мг, 0,6 ммоль) в смеси этанола и воды (1:1) 10 мл при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре или при 50 °C в течение 16 ч, а затем нейтрализовали раствором HCl (1 М, водн.). Растворители выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-19** (189 мг, колич.).

Промежуточное соединение **II-20**



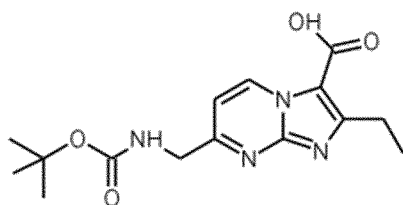
Промежуточное соединение **II-20** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-1a**, с использованием 2-амино-4-хлорпиримидина [3993-78-0]. (2 г, 15,4 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-20** получали в виде желтого твердого вещества (1,8 г, 44,7%).

Промежуточное соединение **II-21**



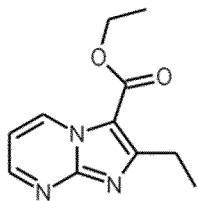
Промежуточное соединение **II-21** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-12b**, с использованием промежуточного соединения **II-20** (300 мг, 1,2 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **I-21** получали в виде желтого твердого вещества (90 мг, чистота 85%, 18,6%).

Промежуточное соединение **II-22** – соль NaCl



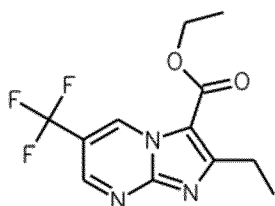
Промежуточное соединение **II-22** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-21** (120 мг, 0,3 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **I-22** получали в виде желтого твердого вещества (120 мг, чистота 90%, 97,4%).

Промежуточное соединение **II-23**



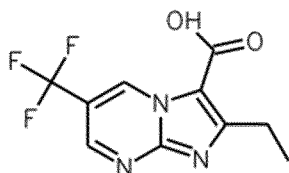
5 Промежуточное соединение **II-23** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-1a**, с использованием 2-аминопиридина [109-12-6]. (5 г, 52,6 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-23** получали в виде оранжевого твердого вещества (8,7 г, 74,5%).

10 Промежуточное соединение **II-24**



15 Промежуточное соединение **II-24** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-1a**, с использованием 5-(трифторметил)пиридин-2-амина [69034-08-8] (1,2 г, 7,4 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-24** получали в виде желтого твердого вещества (825 мг, чистота 90%, 35,1%).

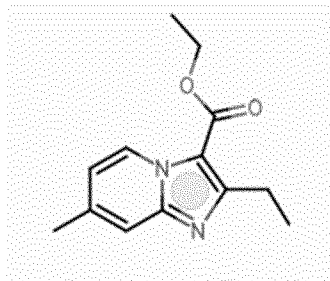
Промежуточное соединение **II-25**



20 В круглодонной колбе концентрированную соляную кислоту [7647-01-0] (5 мл) добавляли в промежуточное соединение **II-24** (250 мг, 0,870 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 30 ч. Дополнительную концентрированную соляную кислоту [7647-01-0] (2 мл) добавляли к реакционной смеси и перемешивали при 90 °С в течение 46 ч. Растворитель концентрировали в вакууме с получением

промежуточного соединения **II-25** (226 мг, выход: 70%) в виде коричневого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **II-26**

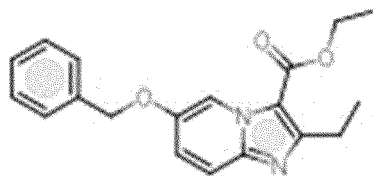


5

Промежуточное соединение **II-26** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-7d**, с использованием 2-амино-4-пиколина [695-34-1] (3 г, 27,7 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-26** получали в виде оранжевого твердого вещества (4,7 г, 71,9%).

10

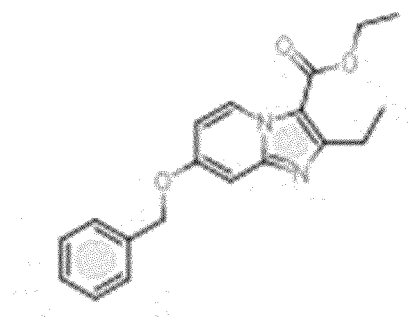
Синтез промежуточного соединения **II-27**



Промежуточное соединение **II-27** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-7d**, с использованием 5-(бензилокси)пиридин-2-амина [96166-00-6] (1 г, 5 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-27** получали в виде оранжевого твердого вещества (1,1 г, 62,1%).

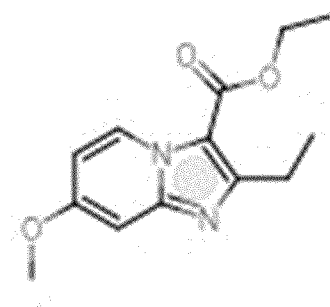
15

Синтез промежуточного соединения **II-28**



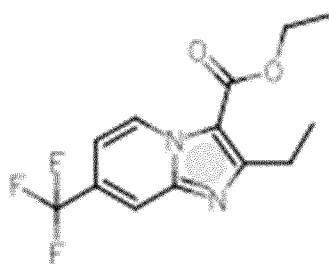
5 Промежуточное соединение **II-28** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-7d**, с использованием 4-(бензилокси)пиридин-2-амина [85333-26-2] (0,8 г, 4,2 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-28** получали в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 84,3%).

Синтез промежуточного соединения **II-29**



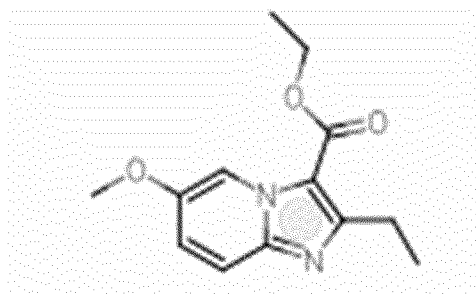
10 Промежуточное соединение **II-29** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-7d**, с использованием 2-амино-4-метоксипиридина [10201-73-7] (5 г, 40,3 ммоль) в качестве исходного материала (6,7 г, 67%).

15 Синтез промежуточного соединения **II-30**



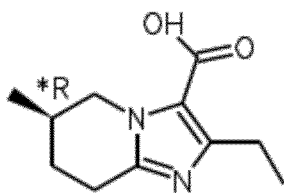
Промежуточное соединение **II-30** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-7d**, с использованием 4-(трифторметил)-2-пиридиламина [106447-97-6] (5 г, 30,8 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-30** получали в виде желтого твердого вещества (3,61 г, 56,8%).

Синтез промежуточного соединения **II-31**



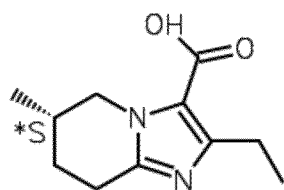
Промежуточное соединение **II-31** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-7d**, с использованием 2-амино-5-метоксипиридина [10167-97-2] (2 г, 16,1 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-31** получали в виде оранжевого твердого вещества (2,3 г, 56,4%).

15 Синтез промежуточного соединения **II-32**



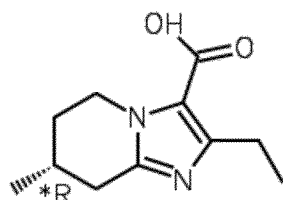
Промежуточное соединение **II-32** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-17a**, с использованием промежуточного соединения **II-40 (R*)** (142 мг, 0,6 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-32** получали в виде белого масла (126 мг, колич.).

Синтез промежуточного соединения **II-33**



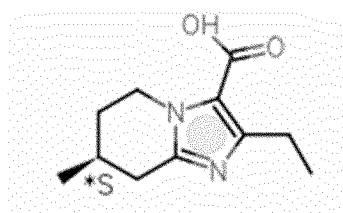
Промежуточное соединение **II-33** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-17a**, с использованием промежуточного соединения **II-39 (S*)** (142 мг, 0,6 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-33** получали в виде белого масла (126 мг, колич.).

Синтез промежуточного соединения **II-34** – соль LiCl



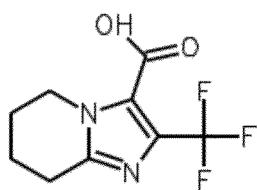
Промежуточное соединение **II-34** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-17a**, с использованием промежуточного соединения **II-44 (R*)** (124 мг, 0,5 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-34** получали в виде бледно-желтого твердого вещества (131 мг, 98,8%).

Синтез промежуточного соединения **II-35** – соль LiCl



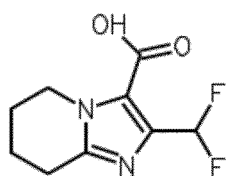
Промежуточное соединение **II-35** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-17a**, с использованием промежуточного соединения **II-45 (S*)** (121 мг, 0,5 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-35** получали в виде бледно-желтого твердого вещества (127 мг, 99%).

Синтез промежуточного соединения **II-36** – соль LiCl



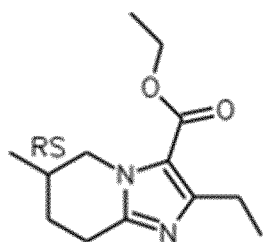
5 Промежуточное соединение **II-36** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-17a**, с использованием промежуточного соединения **II-48** (160 мг, 0,6 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-36** получали в виде белого твердого вещества (215 мг, 96,5%).

Синтез промежуточного соединения **II-37** – соль LiCl



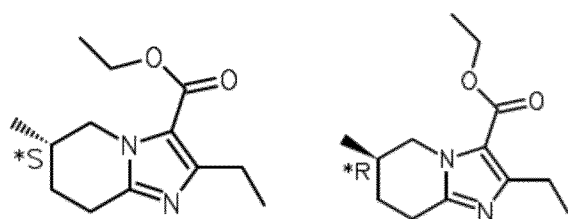
10 Промежуточное соединение **II-37** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-17a**, с использованием промежуточного соединения **II-98** (130 мг, 0,5 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **I-37** получали в виде белого
15 твердого вещества (144 мг, 99,4%).

Синтез промежуточного соединения **II-38**



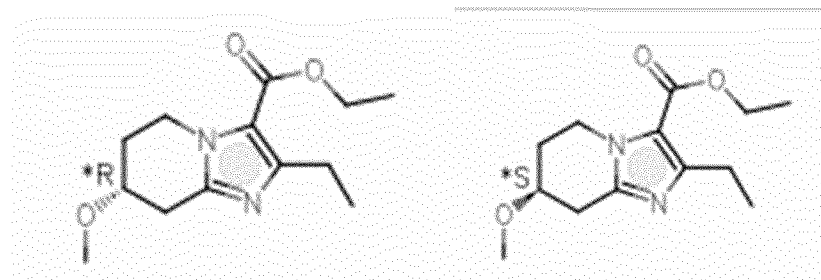
20 Промежуточное соединение **II-38** (939 мг, 91%, бледно-желтое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-16** из промежуточного соединения **II-7G** (1 г, 4,3 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточных соединений **II-39 (S*)** и **II-40 (R*)**



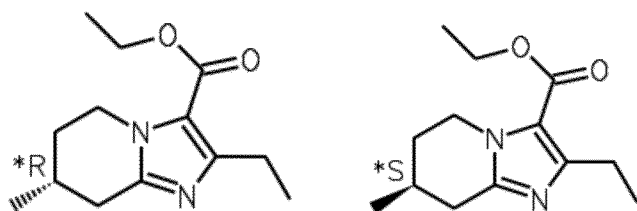
Партию промежуточных соединений **II-38** (939 мг, 4 ммоль) очищали с помощью хиральной СФХ на препаративной системе Jasco SFC с использованием Phenomenex Lux Cellulose-1 длиной 250 мм x30 мм вн. д. Размер частиц 5 мкм, в изократическом режиме при 100 мл/мин CO₂ (65%) - изопропанол (35%) + 0,1% DEA, при 30 °С, BPR 150 бар. Частота сбора данных была установлена на 252 нм для детектора DAD. Требуемые фракции собирали, выпаривали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения **II-39 (S*)** (243 мг, 25,6%) и промежуточного соединения **II-40 (R*)** (270 мг, 28,5%) в виде бледно-желтого масла.

Синтез промежуточных соединений **II-41 (R*)** и **II-42 (S*)**



Промежуточные соединения **II-41 (R*)** и **II-42 (S*)** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-39 (S*)** и **II-40 (R*)**, с использованием промежуточного соединения **II-50** (512 мг, 2 ммоль) в качестве исходного материала. Были получены промежуточное соединение **II-41 (R*)** (164 мг, 31,7%) и промежуточное соединение **II-42 (S*)** (164 мг, 31,7%) в виде белого твердого вещества.

Синтез промежуточных соединений **II-43**, **II-44 (R*)** и **II-45 (S*)**



Оксид платины (IV) [1314-15-4] (177 мг, 0,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому
5 раствору промежуточного соединения **II-7e** (1 г, 4,3 ммоль) в метаноле (9,5 мл) в
атмосфере N₂. Затем добавляли концентрированный водный раствор HCl (2,5 мкм) и
полученную суспензию перемешивали при 50 °С в атмосфере H₂ в течение 16 ч.
Реакционную смесь фильтровали через слой celite® и фильтрат выпаривали в вакууме
10 с получением промежуточного соединения **II-43** в виде светло-бежевого твердого
вещества (1 г, 96%).

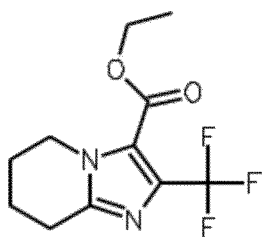
Промежуточное соединение **II-43** очищали с помощью хиральной СФХ на системе
препаративной СФХ Jasco с использованием Phenomenex Lux Cellulose-1 250 мм
длиной x30 мм вн. д. Размер частиц 5 мкм, в изократическом режиме при 100 мл/мин
CO₂ (65%) - изопропанол (10%) + 0,1% DEA, при 30 °С, BPR 150 бар. Частота сбора
15 данных была установлена на 220 нм для детектора DAD. Требуемые фракции
собирали, выпаривали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения
II-44 (R*) (372 мг, 35,8%) и промежуточного соединения **II-45 (S*)** (364 мг, 35,1%) в
виде светло-желтого твердого вещества.

20 Синтез промежуточных соединений **II-46 (R*)** и **II-47 (S*)**



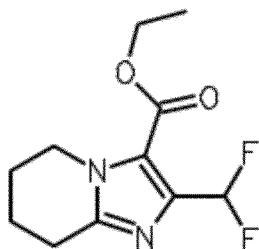
Промежуточные соединения **II-46 (R*)** (161 мг, 31,4%) и **II-47 (S*)** (103 мг, 20,1%)
получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для
синтеза промежуточного соединения **II-16** из промежуточного соединения **II-31**
25 (500 мг, 2 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-48**



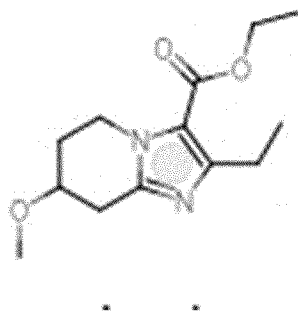
5 Промежуточное соединение **II-48** (845 мг, 63,3%, бесцветное масло) получали в соответствии с аналогичной процедурой, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-16** из промежуточного соединения **II-5a** (1,3 г, 5,4 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-49**



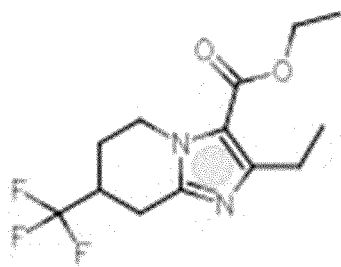
10 Промежуточное соединение **II-49** (670 мг, 43,5%, бесцветное масло) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-16** из промежуточного соединения **II-5b** (1,5 г, 5,8 ммоль) в качестве исходного материала.

15 Синтез промежуточного соединения **II-50**



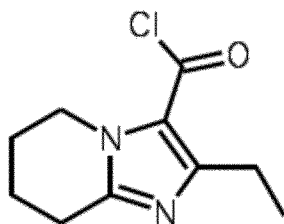
20 Промежуточное соединение **II-50** (512 мг, 75%, бесцветное масло) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-16** из промежуточного соединения **II-29** (665 мг, 2,7 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-51**



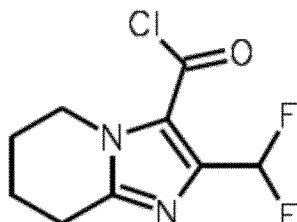
5 Промежуточное соединение **II-51** (698 мг, 73,4%, белое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной процедуре, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-16** из промежуточного соединения **II-30** (938 мг, 3,3 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-52**



10 В круглодонной колбе тионилхлорид (120 мл, 1,645 моль) по каплям добавляли к промежуточному соединению **II-17a** (8 г, 41,188 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Толуол добавляли и смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-52**
15 (8,8 г, 99,5%) в виде желтого твердого вещества.

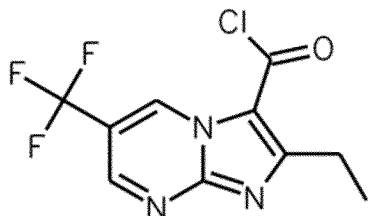
Синтез промежуточного соединения **II-53**



20 Промежуточное соединение **II-53** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-52**, из промежуточного соединения **II-37** (144 мг, 0,5 ммоль) в качестве исходного материала.

Промежуточное соединение **II-53** (154 мг, 99,8%) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **II-54**

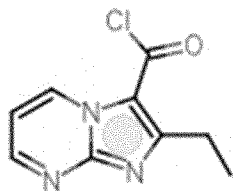


5

Промежуточное соединение **II-54** (242 мг, чистота 70%, 100%, темно-коричневое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-52**, из промежуточного соединения **II-25** (226 мг, 0,6 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное

10 соединение **II-54** (242 мг, чистота 70%, 100%) получали в виде темно-коричневого твердого вещества

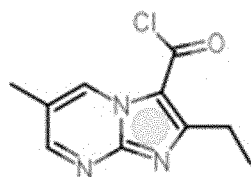
Синтез промежуточного соединения **II-55**



15 Промежуточное соединение **II-55** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-52**, из промежуточного соединения **II-83** (10 г, 0,6 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-55** (11,5 г, чистота 95%, 100%) получали в виде темно-коричневого твердого вещества

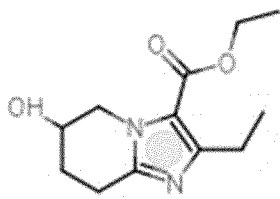
20

Синтез промежуточного соединения **II-56**



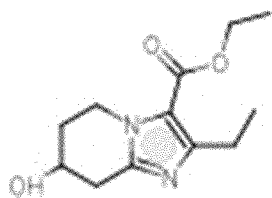
Промежуточное соединение **II-56** (470 мг, 89,5%, светло-оранжевое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-52** из промежуточного соединения **II-3a** (472 мг, 2,3 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-56** (470 мг, 89,5%) получали в виде светло-оранжевого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **II-57**



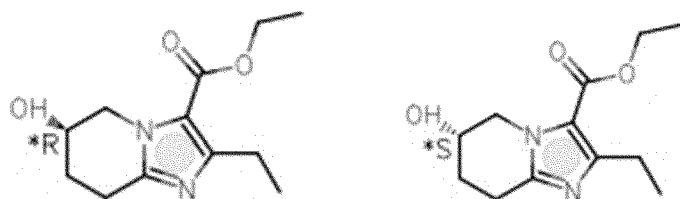
Во флаконе смесь EtOH/ТГФ (1:1) (30 мл) добавляли к промежуточному соединению **II-7h** (1,068 г, 3,292 ммоль) и Pd/C 10% (700,8 мг, 0,7 ммоль). Флакон помещали в стальную емкость, продували 3 раза газообразным водородом и выдерживали под давлением с помощью 10 бар водорода. Смесь перемешивали при 30°C в течение 19 ч и при 20 бар водорода при 30°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии (диоксид кремния; MeOH в ДХМ от 0/100 до 10/90). Требуемые фракции собирали и растворители удаляли в вакууме с получением промежуточного соединения **II-57** (340 мг, 41,2%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **II-58**



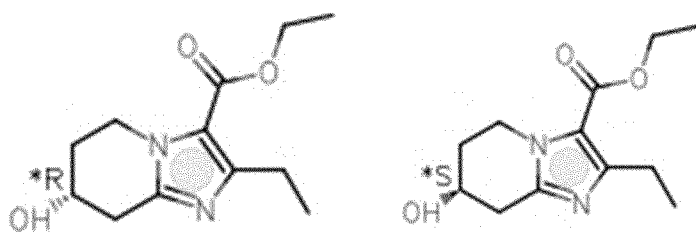
Промежуточное соединение **II-58** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-57**, с использованием промежуточного соединения **II-28** (1 г, 3,2 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-58** (540 мг, 69,4%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества.

Синтез промежуточных соединений **II-59 (R*)** и **II-60 (S*)**



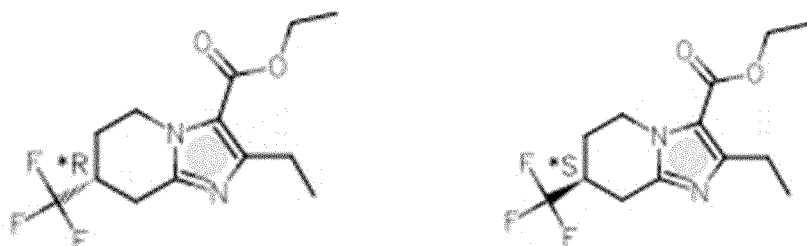
5 Промежуточное соединение **II-57** (200 мг, 0,8 ммоль) разделяли с помощью СФХ (препаративная система Jasco СФХ с использованием колонки amylose-1, 250*30 мм, 5μм, изократический режим 100 мл/мин CO₂ (20%) / MeOH (80%) /DEA (0,1%) при 30°C 150 бар). Частота сбора данных была установлена на 220 нм для детектора DAD. Каждую фракцию разбавляли водным насыщенным раствором NaHCO₃ и затем экстрагировали ДХМ (x2). Объединенные органические слои сушили над безводным 10 MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-59 (R*)** (72 мг, 35,6%) и промежуточного соединения **II-60 (S*)** (73 мг, 36,1%).

Синтез промежуточных соединений **II-61 (R*)** и **II-62 (S*)** (VILL_mcalles_1382_1 и 2)



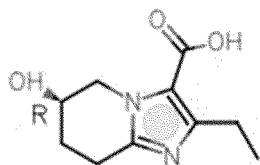
15 Промежуточное соединение **II-61 (R*)** (72 мг, 36,3%) и промежуточное соединение **II-62 (S*)** (59 мг, 29,8%) получали в соответствии с аналогичной процедурой, которую применяли для синтеза промежуточных соединений **II-59 (R*)** и **II-60 (S*)**, с использованием промежуточного соединения **II-58** (200 мг, 0,8 ммоль) в качестве 20 исходного материала.

Синтез промежуточных соединений **II-63 (R*)** и **II-64 (S*)**



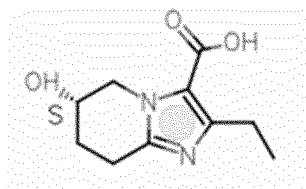
Промежуточные соединения **II-63 (R*)** (235 мг, 32,9%, белое твердое вещество) и **II-64 (S*)** (232 мг, 32,8%, белое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточных соединений **II-59 (R*)** и **II-60 (S*)**, с использованием промежуточного соединения **II-51** (700 мг, 2,4 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-65-** – соль NaCl



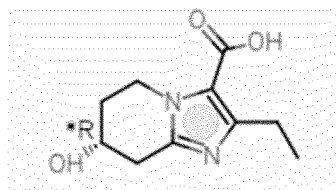
Промежуточное соединение **II-65** (81,2 мг, количественное, оранжевое бледное твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-59 (R*)** (72 мг, 0,3 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-66** – соль NaCl



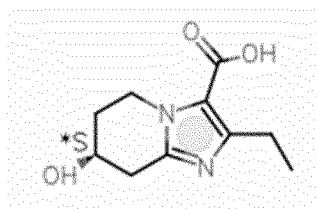
Промежуточное соединение **II-66** (82 мг, количественное, желтоватое бледное твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-60 (S*)** (73 мг, 0,3 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-67** – соль NaCl



5 Промежуточное соединение **II-67** (78,9 мг, 99%, белое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-61 (R*)** (70 мг, 0,3 ммоль) в качестве исходного материала.

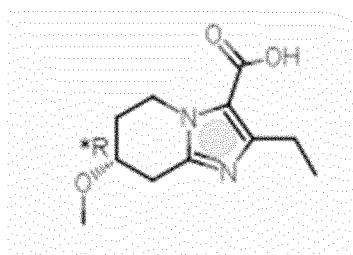
Синтез промежуточного соединения **II-68** – соль NaCl



10 Промежуточное соединение **II-68** (70 мг, количественное, белое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-62 (S*)** (59 мг, 0,2 ммоль) в качестве исходного материала.

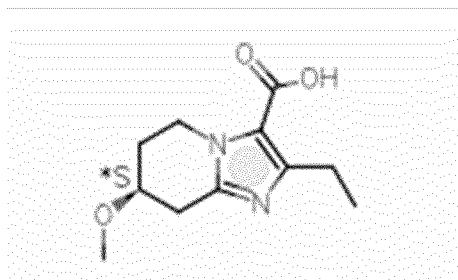
15

Синтез промежуточного соединения **II-69** – соль NaCl



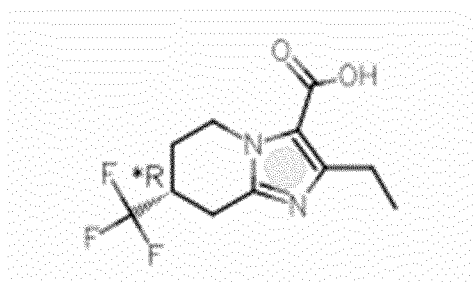
20 Промежуточное соединение **II-69** (70 мг, 98,9%, желтое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-41 (R*)** (60 мг, 0,2 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-70** – соль NaCl



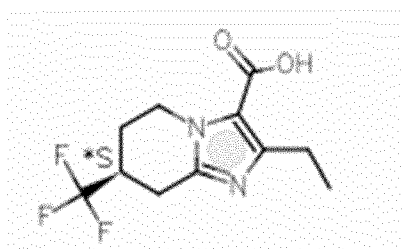
- 5 Промежуточное соединение **II-70** (89,6 мг, 99%, желтое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-42 (S*)** (80 мг, 0,3 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-71** – соль NaCl



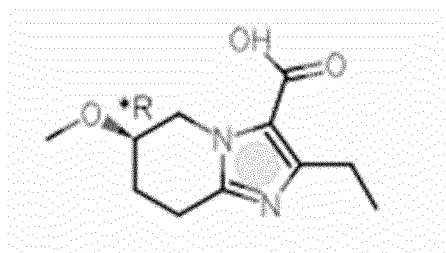
- 10 Промежуточное соединение **II-71** (92 мг, 98,9%, белое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8**, с использованием промежуточного соединения **II-63 (R*)** (80 мг, 0,3 ммоль) в качестве исходного материала.

15 Синтез промежуточного соединения **II-72** – соль NaCl



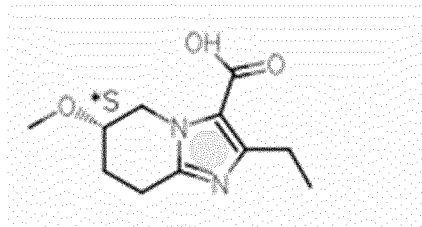
- 20 Промежуточное соединение **II-72** (88,4 мг, 99%, белое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-64 (S*)** (80 мг, 0,3 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-73** – соль NaCl



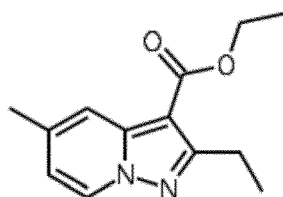
- 5 Промежуточное соединение **II-73** (113 мг, 98,8%, бежевое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-46 (R*)** (100 мг, 0,4 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-74** – соль NaCl



- 10 Промежуточное соединение **II-74** (112 мг, 95%, желтое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-47 (S*)** (100 мг, 0,4 ммоль) в качестве исходного материала.

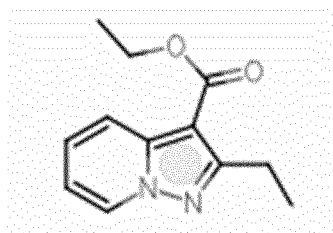
- 15 Синтез промежуточного соединения **II-75**



- 20 4-Метилпиридин [108-89-4] (0,50 мл, 5 ммоль) добавляли к раствору о-(2,4-динитрофенил)гидроксиламина [17508-17-7] (1,00 г, 5,02 ммоль) в ACN (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 24 часов. Растворители удаляли в вакууме и реакционную смесь растворяли в DMF (25 мл). Этил-2-пентиноат [55314-57-3] (1,00 мл, 7,36 ммоль) и K₂CO₃ (2,09 г, 15,12 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов.

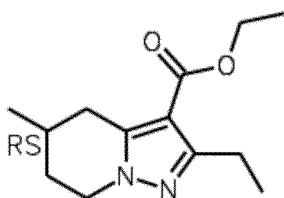
Смесь разбавляли EtOAc (75 мл), промывали водой и солевым раствором, высушивали (безводный MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc в гептане от 0/100 до 50/50). Требуемые фракции собирали и растворители удаляли в вакууме с получением промежуточного соединения **II-75** (655 мг, 55%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез промежуточного соединения **II-76**



10 Промежуточное соединение **II-76** (652 мг, 46,9%, желтоватое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-75**, с использованием 1-аминопиридин-1-ия йодида [6295-87-0] (1,4 г, 6,3 ммоль) в качестве исходного материала.

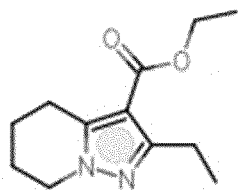
15 Синтез промежуточного соединения **II-77**



Оксид платины (IV) [1314-15-4] (66 мг, 0,29 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения **II-75** (655 мг, 2,82 ммоль) в EtOH (6 мл) в атмосфере азота. Затем добавляли HCl (концентрированная, водн.) (5 мкл) и полученную суспензию перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение 16 часов. Добавляли оксид платины (IV) (66 мг, 0,29 ммоль) и реакцию перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение еще 18 часов. Реакцию не завершали и четыре раза в течение 30 часов добавляли оксид платины (IV) (66 мг, 0,29 ммоль), реакцию перемешивали при 60°C. Реакционную смесь 25 фильтровали через слой Celite® и растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния;

EtOAc в гептане от 0/100 до 50/50) с получением промежуточного соединения **II-77** в виде бледно-желтого твердого вещества (432 мг, 64%).

Синтез промежуточного соединения **II-78**

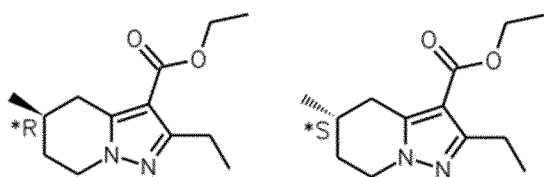


5

Промежуточное соединение **II-78** (653 мг, 97,7%, белое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной процедуре, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-77**, с использованием промежуточного соединения **II-76** (650 мг, 3 ммоль) в качестве исходного материала.

10

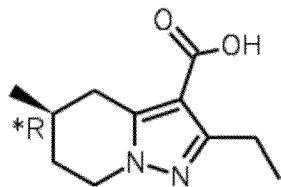
Синтез промежуточных соединений **II-79 (R*)** и **II-80 (S*)**



15

Промежуточные соединения **II-79 (R*)** (161 мг, 36,9%) и **II-80 (S*)** (165 мг, 37,8%) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточных соединений **II-59 (R*)** и **II-60 (S*)**, с использованием промежуточного соединения **II-77** (432 мг, 0,8 ммоль) в качестве исходного материала.

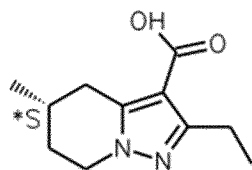
Синтез промежуточного соединения **II-81** – соль NaCl



20

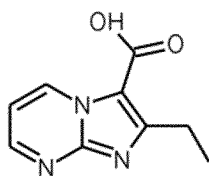
Промежуточное соединение **II-81** (122 мг, 92%, бледно-желтое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-79 (R*)** (140 мг, 0,6 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-82** – соль NaCl



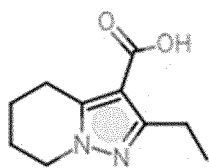
- 5 Промежуточное соединение **II-82** (197 мг, 99,4%, белое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-80 (S*)** (158 мг, 0,7 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-83**



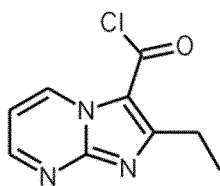
- 10 Промежуточное соединение **II-83** (22 г, 99,9%, желтое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-23** (25 г, 112,9 ммоль) в качестве исходного материала.

15 Синтез промежуточного соединения **II-84** – соль NaCl



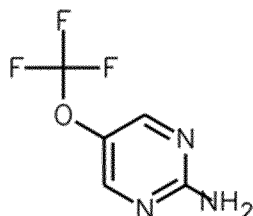
- 20 Промежуточное соединение **II-84** (133 мг, 99%, бледно-желтое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-78** (80 мг, 112,9 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-85**



5 Промежуточное соединение **II-85** (26,9 г, количественно, желтое твердое вещество) получали в соответствии с аналогичной процедурой, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-52** из промежуточного соединения **II-83** (24 г, 125,5 ммоль) в качестве исходного материала.

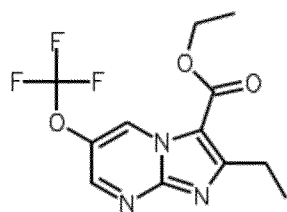
Промежуточное соединение **II-86**



10 В герметичной пробирке смесь 2-хлор-5-(трифторметокси)пиримидина [1261812-52-5] (300 мг, 1,436 ммоль) и гидроксида аммония [1336-21-6] (13 мл, 83,926 ммоль) перемешивали при 85 °С в течение 16 часов. Растворитель выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-86** (295 мг, 94%) в виде белого твердого вещества.

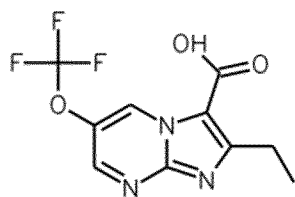
15

Промежуточное соединение **II-87**



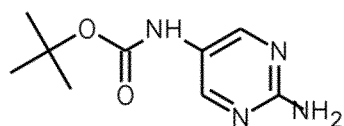
20 Промежуточное соединение **II-87** (69 мг, 72% чистота, 12,1%) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-1a**, с использованием промежуточного соединения **II-86** (295 мг, 1,4 ммоль) в качестве исходного материала.

Промежуточное соединение **II-88** – соль NaCl



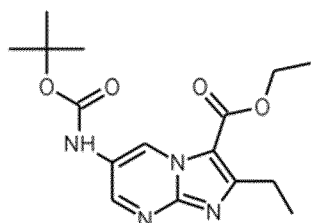
Промежуточное соединение **II-88** (53 мг, 97,8%) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-87** (53 мг, 0,2 ммоль) в качестве исходного материала.

Промежуточное соединение **II-89**



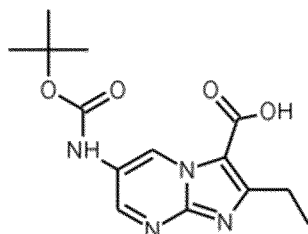
10 Pd/C [7440-05-3] (0,2 г, 0,188 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-5-нитропиридина [3073-77-6] (1 г, 7,138 ммоль) в метаноле (16 мл) в круглодонной колбе в атмосфере азота при 0 °С. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ [1333-74-0] при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли ди-третбутилдикарбонат [24424-99-5] (2,04 мл, 6,786 ммоль) при 0 °С и смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Растворитель концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния 80 г; AcOEt в гептане от 0/100 до 60/40). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-89** (1,052 г, 69%) в виде желтого 20 твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **II-90**



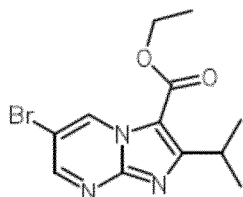
Промежуточное соединение **II-90** (127 мг, 20%) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-89** (400 мг, 1,9 ммоль) в качестве исходного материала.

5 Синтез промежуточного соединения **II-91** – соль NaCl



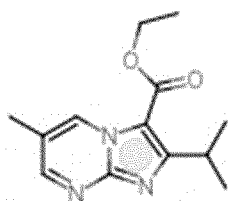
Промежуточное соединение **II-91** (183 мг, 99,6%, желтое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-90** (160 мг, 0,5 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-92**



Промежуточное соединение **II-92** (464 мг, 25%, желтое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-1a** с использованием 2-амино-5-бромпиридина [7752-82-1] (1 г, 5,7 ммоль) и этилизобутирилата [7152-15-0] (1,5 мл, 8,6 ммоль) в качестве исходного материала.

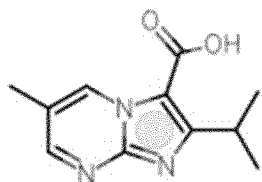
20 Синтез промежуточного соединения **II-93**



Промежуточное соединение **II-93** (331 мг, 95,9%, желтое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза

промежуточного соединения **II-1a**, с использованием промежуточного соединения **II-92** (454 мг, 1,4 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-94** – соль KCl

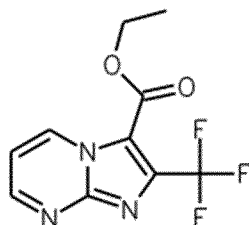


5

Водный карбонат калия (1,1 мл, 1,20 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **II-93** (130 мг, 0,50 ммоль) в этаноле (3,0 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. К смеси добавляли водный карбонат калия (1,4 мл, 1,52 ммоль) и перемешивали при 90 °С в течение 1 ч. Раствор

10 подкисляли с помощью HCl 1 М до pH = 7 и растворитель концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-94** (147 мг, 82%) в виде желтоватого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **II-95**

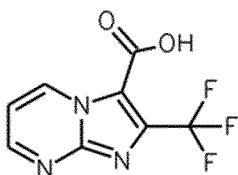


15

Промежуточное соединение **II-95** (1,8 г, 95%) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-1a**, с использованием 2-аминопиридина [109-12-6] (2,5 г, 25,5 ммоль) и этил-4,4,4-трифторацетата [372-31-6] (4,6 мл, 25,5 ммоль) в качестве исходного материала.

20

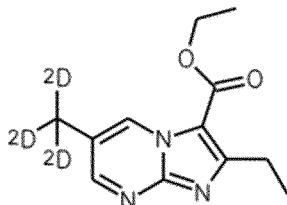
Синтез промежуточного соединения **II-96** – соль Li



Промежуточное соединение **II-96** (174 мг, 80% чистота, 83,4%) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза

промежуточного соединения **II-17a**, с использованием промежуточного соединения **II-95** (158 мг, 0,6 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-97**

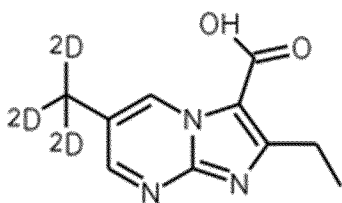


5

В круглодонной колбе $Zn(CD_2)_3$ (850 мг, 8,37 ммоль) в растворе в Et_2O добавляли к смеси $Pd(dppf)_2Cl_2$ (560 мг, 0,69 ммоль) и промежуточному соединению **II-92** (2,0 г, 6,7 ммоль) в безводном диоксане (50 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при $55^\circ C$ в течение 16 часов. Раствор $NaHCO_3$ (насыщ., водн.)

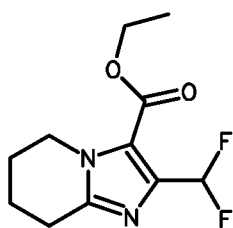
10 добавляли по каплям при $0^\circ C$. Твердое вещество отфильтровывали и промывали раствором ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой сушили (безводный $MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, 80 г, градиент; $EtOAc$ в гептане от 0/100 до 50/50). Требуемые фракции собирали и концентрировали в
15 вакууме с получением промежуточного соединения **II-97** (1,2 г, 72%) в виде коричневого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **II-98** – соль NaCl



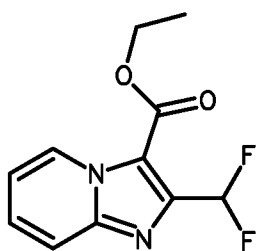
20 Промежуточное соединение **II-98** (223 мг, 99,8%) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-97** (200 мг, 0,8 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез промежуточного соединения **II-98**



Промежуточное соединение **II-98** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-16**, с
5 использованием промежуточного соединения **II-99** (1,3 г, 5,41 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **I-98** получали в виде бесцветного масла (845 мг, 63%).

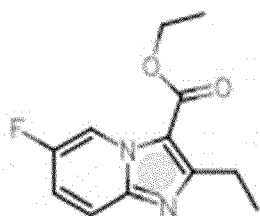
Синтез промежуточного соединения **II-99**



10 Промежуточное соединение **II-99** (0,23 г, 24%) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-7d**, с использованием 2-аминопиридина [504-29-0] (1,32 г, 14,02 ммоль) в качестве
исходного материала.

15

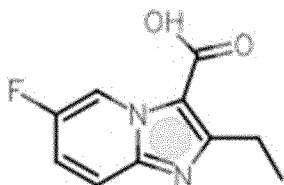
Синтез промежуточного соединения **II-100**



Промежуточное соединение **II-100** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-1a**, с
20 использованием этилпропионоилата [4949-44-4] (500 мг, 4,5 ммоль) и 2-амино-5-

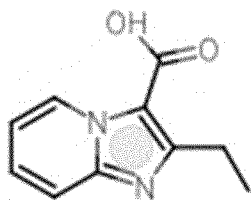
фторпиридина [21717-96-4] (983 мкл, 6,7 ммоль) в качестве исходного материала. (573 мг, 53,8%) в виде желтоватого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **II-101** – соль KCl



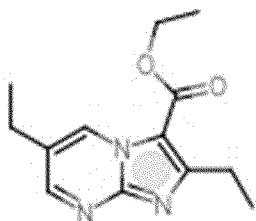
5 Промежуточное соединение **II-101** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-3a**, с использованием промежуточного соединения **II-100** (180 мг, 0,8 ммоль) в качестве исходного материала. (215 мг, 98,8%) в виде желтого твердого вещества.

10 Синтез промежуточного соединения **II-102** – соль LiCl



15 Промежуточное соединение **II-102** (149 мг, 99,9%, белое твердое вещество) получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза соединения **II-8e**, с использованием промежуточного соединения **II-1d** (133 мг, 0,6 ммоль) в качестве исходного материала.

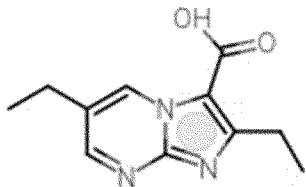
Синтез промежуточного соединения **II-103**



20 Промежуточное соединение **II-103** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-2a**, с использованием промежуточного соединения **II-1a** (500 мг, 1,6 ммоль) в качестве

исходного материала. Промежуточное соединение **II-103** (135 мг, 34,3%) получали в виде желтого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения **II-104** – соль NaCl

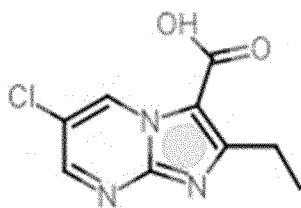


5

Промежуточное соединение **II-104** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-8a**, с использованием промежуточного соединения **II-103** (110 мг, 0,4 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-104** (116 мг, 99%) получали в

10

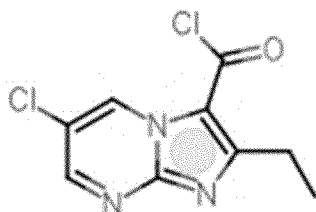
Синтез промежуточного соединения **II-105** – соль KCl



Промежуточное соединение **II-105** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-94**, с использованием промежуточного соединения **II-1c** (485 мг, 1,9 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-105** (1,2 г, 95,4%) получали в

15

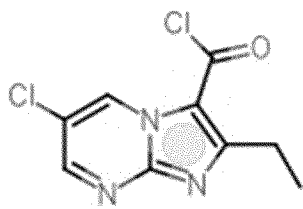
20 Синтез промежуточного соединения **II-106** – соль KCl



Промежуточное соединение **II-106** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-25**, с

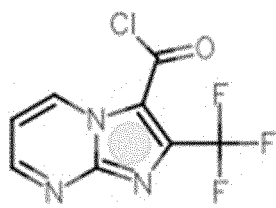
использованием промежуточного соединения **II-105** (1,2 г, 1,8 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-106** (1,3 г, 99,9%) получали в виде коричневого твердого вещества.

5 Синтез промежуточного соединения **II-107** – соль LiCl



Промежуточное соединение **II-107** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-25**, с использованием промежуточного соединения **II-37** (144 мг, 0,5 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-107** (154 мг, 99,8%) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

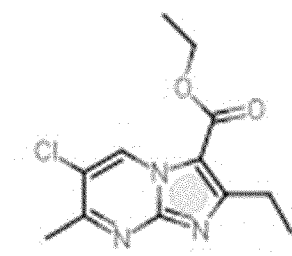
10 Синтез промежуточного соединения **II-108** – соль KCl



15 Промежуточное соединение **II-108** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-25**, с использованием промежуточного соединения **II-96** (207 мг, 0,7 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-108** (230 мг, 99,5%) получали в виде светло-оранжевого твердого вещества.

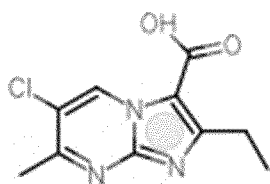
20

Синтез промежуточного соединения **II-109**



В круглодонной колбе ацетилацетонат железа (III) [14024-18-1] (237 мг, 0,65 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения **II-10** (1,88 г, 6,52 ммоль) в безводном ТГФ (27 мл) и NMP (2,2 мл) в атмосфере азота при 0°C. Добавляли бромид метилмагния (3 М раствор в Et₂O, 4,35 мл, 13,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Добавляли раствор NH₄Cl (насыщ., водн.) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили (безводный MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, 80 г, градиент; EtOAc в гептане от 0/100 до 65/35). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **II-109** в виде липкого оранжевого масла (215 мг, 12%).

Синтез промежуточного соединения **II-110** – соль KCl

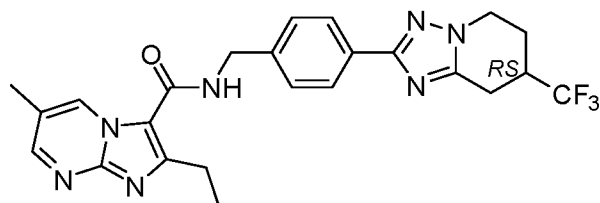


15 Промежуточное соединение **II-110** получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли для синтеза промежуточного соединения **II-94**, с использованием промежуточного соединения **II-109** (290 мг, 1 ммоль) в качестве исходного материала. Промежуточное соединение **II-110** (337 мг, 100%) получали в виде желтоватого твердого вещества.

20

СИНТЕЗ КОНЕЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Синтез соединения **1ab**



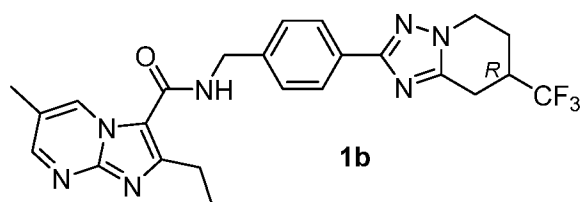
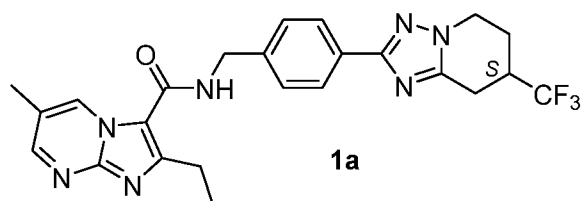
25 HATU [148893-10-1] (3,84 г, 10,1 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (8,21 мл, 41,13 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **II-3a** (2,76 г, 9,43 ммоль) в DMF (160 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли

промежуточное соединение I-6 (2,49 г, 6,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали ДХМ (x3).

Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт растирали с насыщенным водным раствором NaHCO₃ и фильтровали. Твердое вещество промывали водой (x3), ДХМ (x3) и, в заключение, диэтиловым эфиром с получением конечного соединения 1a в виде белого твердого вещества (1,59 г, 48%). Исходные растворы концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния; ДХМ/MeOH 9 : 1 в ДХМ от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали, концентрировали в вакууме с получением некоторых двух дополнительных фракций соединения 1a в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,27 г, 8%) и белого твердого вещества (0,44 г, 13%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,55 – 8,47 (м, 2H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,8, 3,7 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,1, 4,8 Гц, 1H), 3,27 – 3,12 (м, 2H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 17,4, 11,9 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 2,20 – 2,02 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

20 Синтез соединений **1a** и **1b**

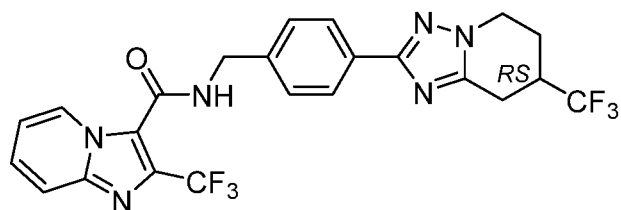


Партию соединения 1a (0,32 мг, 0,66 ммоль), полученного в соответствии с процедурой, аналогичной описанной выше, очищали с помощью хиральной СФХ на системе препаративной СФХ Jasco с использованием Phenomenex Lux Cellulose-1 длиной 250 мм x 30 мм вн. д. Размер частиц 5 мкм, в изократическом режиме при 30 мл/мин CO₂ (55%) – метанол (45%) + 0,1% диэтиламина, при 30 °С, BPR 150 бар. Частота сбора данных была установлена на 220 нм для детектора DAD. Требуемые фракции собирали, выпаривали и сушили в вакууме. Остатки растирали с диэтиловым эфиром с получением соединений 1a (90 мг) и 1b (68 мг) в виде белых твердых веществ.

Соединение 1a ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,6, 3,7 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,1, 4,8 Гц, 1H), 3,23 – 3,15 (м, 2H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,94 – 2,85 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (с, 1H), 2,11 (кд, J = 11,4, 5,7 Гц, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Соединение 1b ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,9, 3,8 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,0, 4,6 Гц, 1H), 3,24 – 3,14 (м, 2H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 17,5, 12,1 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (с, 1H), 2,18 – 2,06 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 2ab



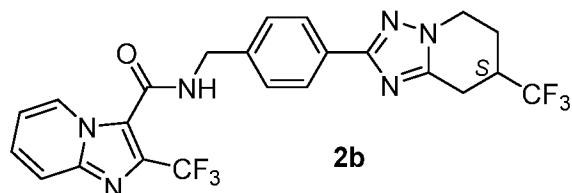
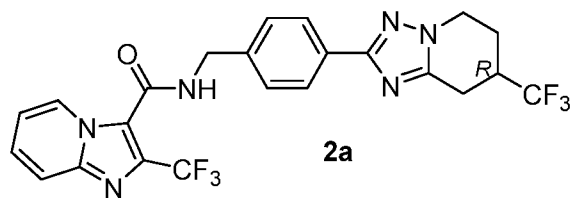
НАТУ [148893-10-1] (275 мг, 0,72 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения I-6 (120 мг, 0,36 ммоль), промежуточного соединения II-6a (100 мг, 0,43 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,37 мл, 2,17 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем добавляли 1 М водный раствор Na₂CO₃ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме.

Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 100/0). Требуемые фракции собирали, концентрировали в вакууме и остаток повторно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18 100 x30 мм 5 мкм, колонка: от 72% [0,1% HCOOH] — 28% [ACN : NMeOH (1 : 1)] до 36% [0,1% HCOOH] — 64% [ACN : MeOH (1 : 1)]). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 2ab в виде коричневого твердого вещества (122 мг, 65%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,33 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,79 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,59 – 7,50 (м, 1H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,20 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,9, 3,5 Гц, 1H), 4,18 (тд, J = 11,9,

4,7 Гц, 1H), 3,25 – 3,14 (м, 2H), 2,93 (дд, J = 17,7, 12,2 Гц, 1H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,18 – 2,09 (м, 1H).

Синтез соединений **2a** и **2b**

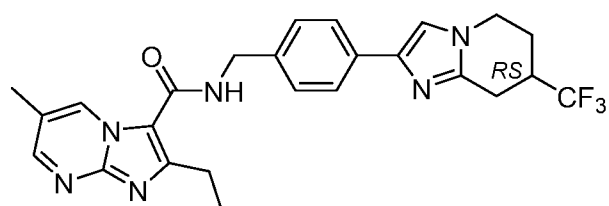


Партию соединения **2ab** (350 мг, 0,69 ммоль), полученного в соответствии с процедурой, аналогичной описанной выше, очищали с помощью хиральной СФХ на системе препаративной СФХ Jasco с использованием Phenomenex Lux i-Amylose-1 длиной 250 мм x 30 мм вн. д. Размер частиц 5 мкм, в изократическом режиме при 30 мл/мин CO₂ (60%) – этанол (40%) + 0,1% диэтиламина, при 30 °С, BPR 120 бар. Частота сбора данных была установлена на 220 нм для детектора DAD. Требуемые фракции собирали, выпаривали и сушили под высоким вакуумом. Остатки растирали с диэтиловым эфиром с получением соединений **2a** (87 мг) и **2b** (89 мг) в виде грязно-белых твердых веществ.

Соединение **2a** 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,33 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,80 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,61 – 7,50 (м, 1H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,20 (дд, J = 9,9, 3,9 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,5, 3,6 Гц, 1H), 4,18 (тд, J = 12,2, 4,9 Гц, 1H), 3,20 (д, J = 13,5 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 17,6, 12,1 Гц, 1H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,12 (кд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H).

Соединение **2b** 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,34 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,79 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 12,0, 3,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,20 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,7, 3,4 Гц, 1H), 4,24 – 4,10 (м, 1H), 3,20 (д, J = 13,5 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 17,6, 12,3 Гц, 1H), 2,33 (дд, J = 6,4, 4,4 Гц, 1H), 2,12 (кд, J = 11,5, 5,8 Гц, 1H).

Синтез соединения **3ab**

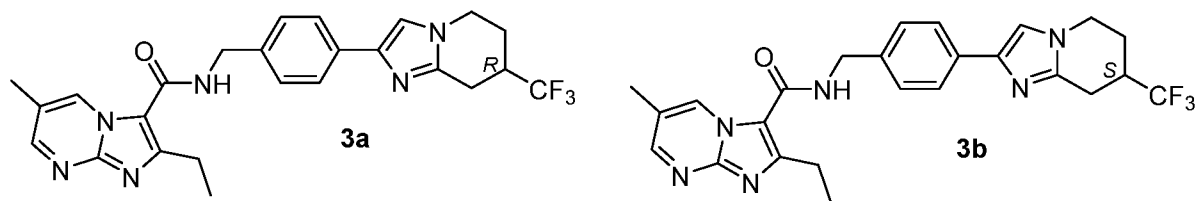


НАТУ [148893-10-1] (286 мг, 0,52 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения I-10 (125 мг, 0,86 ммоль), промежуточного соединения II-3a (93 мг, 0,45 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,38 мл, 2,26 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем добавляли 1 М водный раствор Na₂CO₃ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме.

Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 100/0). Требуемые фракции собирали, концентрировали в вакууме и остаток повторно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18 100 x30 мм 5 мкм, колонка: от 70% [25 mM NH₄HCO₃] — 30% [ACN : NMeOH (1 : 1)] до 27% [25 mM NH₄HCO₃] — 73% [ACN : MeOH (1 : 1)]). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 3ab в виде белого твердого вещества (12 мг, 7%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,15 (дд, J = 2,3, 1,1 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,47 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,52 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,16 (дд, J = 12,5, 3,6 Гц, 1H), 3,98 (тд, J = 12,2, 4,6 Гц, 1H), 3,12 – 3,05 (м, 2H), 3,01 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,78 (дд, J = 17,3, 12,8 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,23 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 1,95 (ддд, J = 24,8, 11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединений 3a и 3b



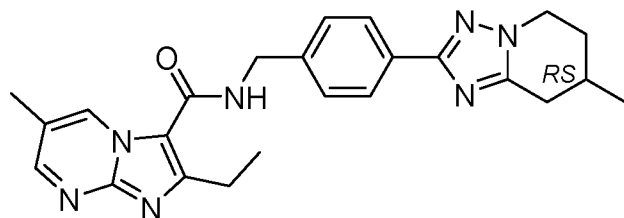
Партию соединения 3ab (350 мг, 0,69 ммоль), полученного в соответствии с процедурой, аналогичной описанной выше, очищали с помощью хиральной СФХ на системе препаративной СФХ Jasco с использованием Phenomenex Lux Amylose-1 длиной 250 мм x 30 мм вн. д. Размер частиц 5 мкм, в изократическом режиме при 30 мл/мин CO₂ (50%) – 2-пропанол (50%) + 0,1% диэтиламина, при 30 °С, BPR 120 бар. Частота сбора данных была установлена на 220 нм для детектора DAD. Требуемые фракции собирали, выпаривали и сушили под высоким вакуумом. Оба продукта, элюируемые СФХ, повторно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии

(диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 100/0). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Продукт первого пика, элюируемого СФХ, растирали со смесью DIPE/ДХМ 1:1 и сушили в высоком вакууме при 60 °С, а затем растирали с DIPE и сушили в высоком вакууме с получением соединения 3a в виде грязно-белого твердого вещества (40 мг). Продукт второго пика, элюируемого СФХ, растирали в порошок со смесью DIPE/ДХМ 1:1 и сушили в высоком вакууме при 60 °С с получением соединения 3b в виде грязно-белого твердого вещества (71 мг).

Соединение 3a 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,15 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,47 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,52 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,17 (дд, J = 12,6, 3,3 Гц, 1H), 3,98 (тд, J = 12,2, 4,6 Гц, 1H), 3,14 – 3,05 (м, 2H), 3,01 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,79 (дд, J = 17,3, 12,6 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,24 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 2,02 – 1,88 (м, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Соединение 3b 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,19 – 9,11 (м, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,47 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,52 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,17 (дд, J = 12,6, 3,5 Гц, 1H), 3,98 (тд, J = 12,1, 4,5 Гц, 1H), 3,15 – 3,05 (м, 2H), 3,01 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,79 (дд, J = 17,4, 12,6 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,28 – 2,19 (м, 1H), 2,03 – 1,87 (м, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 4ab

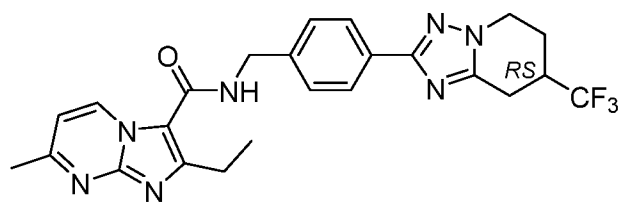


Промежуточное соединение I-16 (150 мг, 0,48 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси промежуточного соединения II-3a (189 мг, 0,67 ммоль), НАТУ [148893-10-1] (272 мг, 0,72 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,58 мл, 3,33 ммоль) в DMF (10 мл) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3х). Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH 9 : 1 в ДХМ от 0/100 до 100/0). Требуемые

фракции собирали, концентрировали в вакууме и остаток растирали с DIPE с получением соединения 4ab в виде белого твердого вещества (105 мг, 49%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд, J = 2,3, 1,1 Гц, 1H), 8,50 (дд, J = 7,1, 4,1 Гц, 2H), 7,94 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,22 (ддд, J = 12,6, 5,6, 2,8 Гц, 1H), 4,15 – 4,01 (м, 1H), 3,08 – 2,93 (м, 3H), 2,47 – 2,39 (м, 1H), 2,37 – 2,31 (м, 3H), 2,05 (дт, J = 18,1, 13,1 Гц, 2H), 1,74 (дтд, J = 13,4, 10,9, 5,8 Гц, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,10 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

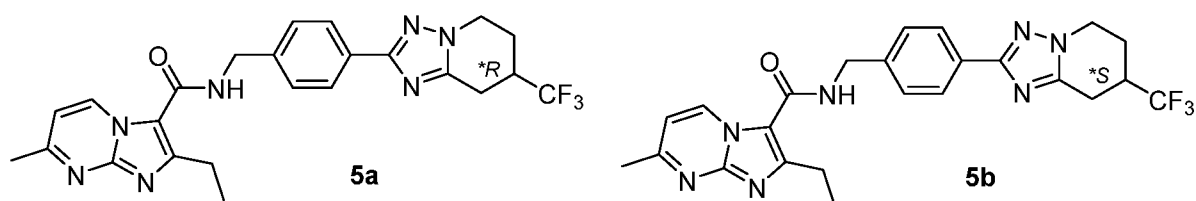
Синтез соединения 5ab



Промежуточное соединение I-6 (130 мг, 0,33 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси промежуточного соединения II-8a (167 мг, 0,60 ммоль), НАТУ [148893-10-1] (191 мг, 0,50 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,41 мл, 2,34 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH 9 : 1 в ДХМ от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали, концентрировали в вакууме с получением соединения 5ab в виде белого твердого вещества (92 мг, 56%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,20 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,46 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,39 – 4,09 (м, 2H), 3,19 (д, J = 13,1 Гц, 2H), 3,01 (к, J = 7,4 Гц, 2H), 2,97 – 2,88 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,32 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 2,18 – 2,05 (м, 1H), 1,27 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Синтез соединений 5a и 5b

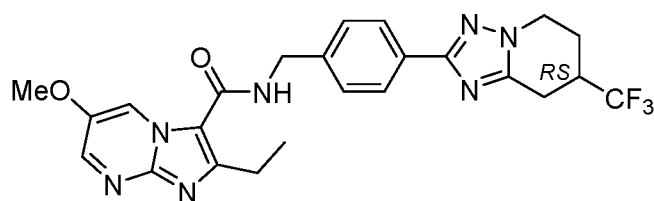


Партию соединения **5ab** (1,34 г, 2,87 ммоль), полученного в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую применяли выше, очищали с помощью хиральной СФХ с помощью препаративной системы Jasco SFC с использованием колонки I-Cellulose-C (Regis Technologies) длиной 250 мм x 30 мм вн.д. Размер частиц 5 мкм, в изократическом режиме при 100 мл/мин CO₂ (65%) - метанол (45%) при 30 °С, BPR 150 бар. Частота сбора данных была установлена на 220 нм для детектора DAD. Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения **5a** (430 мг, 79%) и соединения **5b** (420 мг, выход = 77%) в виде белых твердых веществ.

Соединение **5a** 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,20 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,45 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,8, 3,8 Гц, 1H), 4,26 – 4,07 (м, 1H), 3,24 – 3,13 (м, 2H), 3,01 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,96 – 2,85 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,32 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 2,11 (ддд, J = 17,3, 12,2, 5,8 Гц, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Соединение **5b** 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,20 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,45 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,37 – 4,26 (м, 1H), 4,23 – 4,11 (м, 1H), 3,19 (д, J = 13,3 Гц, 2H), 3,01 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 17,2, 11,8 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,30 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 2,20 – 2,03 (м, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **6ab**

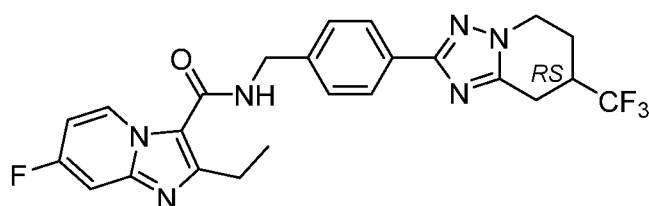


Промежуточное соединение I-6 (130 мг, 0,33 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси промежуточного соединения II-8b (171 мг, 0,60 ммоль), HATU [148893-10-1] (176 мг, 0,46 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,38 мл, 2,16 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали

посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; ДХМ/МеОН 9 : 1 в ДХМ от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали, концентрировали в вакууме с получением соединения **7ab** в виде белого твердого вещества (113 мг, 67%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,97 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,47 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,58 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,37 – 4,28 (м, 1H), 4,23 – 4,11 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,21 (с, 1H), 3,17 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,98 – 2,87 (м, 1H), 2,32 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 2,19 – 2,02 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10 Синтез соединения **7ab**

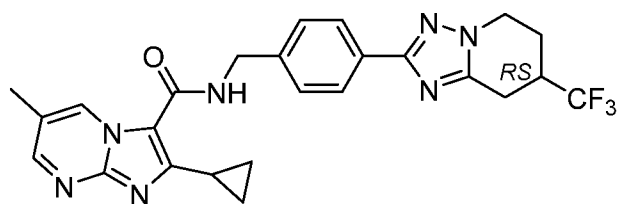


НАТУ [148893-10-1] (450 мг, 1,18 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения I-6 (196 мг, 0,59 ммоль), промежуточного соединения II-8с (100 мг, 0,43 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,6 мл, 3,53 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем добавляли 1 М водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме.

Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; ДХМ/МеОН (9 : 1) в ДХМ от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения **7ab** в виде почти белого твердого вещества (97 мг, 34%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,03 (дд, J = 7,5, 6,2 Гц, 1H), 8,46 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,49 (дд, J = 9,8, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,06 (тд, J = 7,6, 2,7 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,32 (дд, J = 12,8, 3,6 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,1, 4,9 Гц, 1H), 3,26 – 3,13 (м, 2H), 2,99 (дд, J = 15,0, 7,5 Гц, 2H), 2,95 – 2,87 (м, 1H), 2,37 – 2,26 (м, 1H), 2,11 (кд, J = 11,4, 5,8 Гц, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

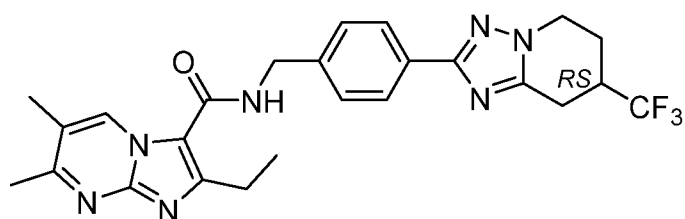
Синтез соединения **8ab**



НАТУ [148893-10-1] (306 мг, 0,81 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения I-6 (134 мг, 0,40 ммоль), промежуточного соединения II-6b (105 мг, 0,48 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,41 мл, 2,42 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь промывали 1 М водным раствором Na₂CO₃ и солевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 100/0). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме и остаток повторно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18 100 x 30 мм 5 мкм, колонка: от 59% [0,1% HCOOH] — 41% [ACN : NMeOH (1 : 1)] до 17% [0,1% HCOOH] — 83% [ACN : MeOH (1 : 1)]). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 100/0) с получением соединения **8ab** в виде белого твердого вещества (13 мг, 6%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,18 (с, 1H), 8,64 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,59 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,32 (дд, J = 12,4, 4,1 Гц, 1H), 4,20 – 4,11 (м, 1H), 3,19 (д, J = 13,3 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 17,6, 12,2 Гц, 1H), 2,47 – 2,40 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,31 – 2,28 (м, 1H), 2,11 (ддд, J = 24,4, 11,6, 5,7 Гц, 1H), 1,06 (д, J = 6,4 Гц, 4H).

25 Синтез соединения **9ab**



НАТУ [148893-10-1] (114 мг, 0,30 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения I-6 (100 мг, 0,30 ммоль), промежуточного соединения II-8d (114 мг, 0,52 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,21 мл, 1,20 ммоль) в DMF (1,5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов.

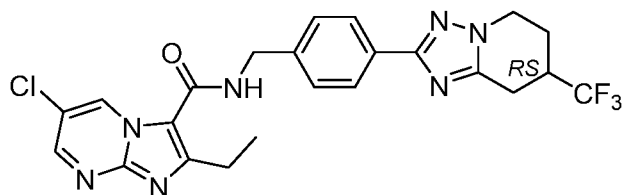
5 Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; MeOH в ДХМ от 0/100 до 2/98).

10 Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 9ab в виде белого твердого вещества (15 мг, 6%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,06 (с, 1H), 8,42 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,56 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,32 (дд, J = 12,7, 3,8 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,1, 4,9 Гц, 1H), 3,23 – 3,15 (м, 2H), 2,99 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,96 – 2,87 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,35 – 2,29 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,17 – 2,08 (м, 1H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

15

Синтез соединения 10ab

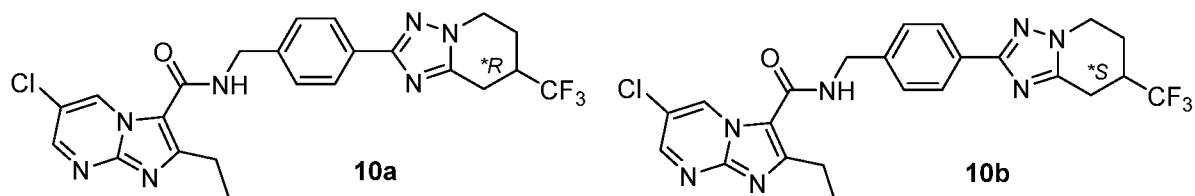


20 Смесь промежуточного соединения II-8e (105 мг, 0,42 ммоль), НАТУ [148893-10-1] (229 мг, 0,60 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,31 мл, 1,80 ммоль) в DMF (7,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем добавляли промежуточное соединение I-6 (100 мг, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт растирали с DIPE, растворяли в ДХМ и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали в вакууме с получением соединения 10ab в виде белого твердого вещества (15 мг, 10%).

30 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,43 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,69 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,62 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,58 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,33

(дд, $J = 12,6, 4,2$ Гц, 1H), 4,17 (тд, $J = 11,9, 4,8$ Гц, 1H), 3,19 (д, $J = 13,1$ Гц, 2H), 3,05 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,93 (дд, $J = 17,8, 12,3$ Гц, 1H), 2,32 (д, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,11 (кд, $J = 12,0, 5,8$ Гц, 1H), 1,29 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

5 Синтез соединений **10a** и **10b**

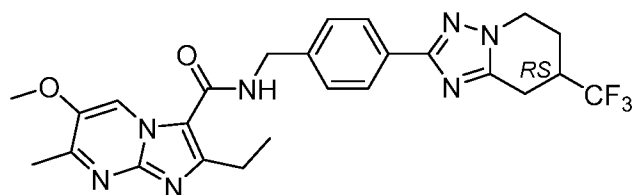


Партию соединения 10ab, полученного в соответствии с процедурой, аналогичной описанной выше, начиная с промежуточного соединения I-6 (0,74 г, 1,89 ммоль), очищали методом хиральной СФХ на препаративной системе Jasco SFC с использованием Phenomenex Lux Cellulose-1 длиной 250 мм x 30 мм вн.д. Размер частиц 5 мкм, в изократическом режиме при 30 мл/мин CO₂ (50%) – метанол (40%) + 0,1% диэтиламина, при 30 °С, BPR 150 бар. Частота сбора данных была установлена на 220 нм для детектора DAD. Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 10a (107 мг, 11%) и соединения 10b (118 мг, выход = 12%) в виде бежевых твердых веществ.

Соединение 10a 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,43 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,68 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,62 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,58 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H), 4,33 (дд, $J = 12,9, 3,6$ Гц, 1H), 4,17 (тд, $J = 12,2, 4,9$ Гц, 1H), 3,23 – 3,14 (м, 2H), 3,05 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,92 (дд, $J = 17,7, 12,2$ Гц, 1H), 2,32 (дд, $J = 10,8, 2,1$ Гц, 1H), 2,20 – 2,03 (м, 1H), 1,29 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

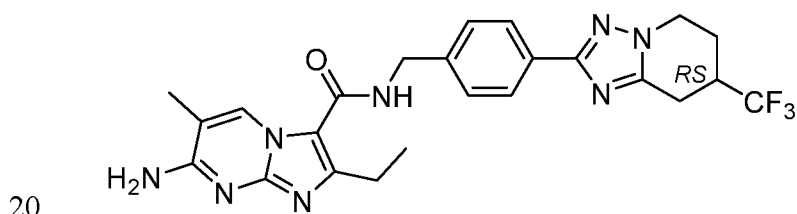
Соединение 10b 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,43 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,68 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,62 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,94 (т, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,58 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H), 4,33 (дд, $J = 13,1, 3,4$ Гц, 1H), 4,17 (тд, $J = 12,0, 4,8$ Гц, 1H), 3,24 – 3,14 (м, 2H), 3,05 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,92 (дд, $J = 17,5, 12,1$ Гц, 1H), 2,32 (дд, $J = 10,9, 2,1$ Гц, 1H), 2,19 – 2,04 (м, 1H), 1,29 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

Синтез соединения **11ab**



Промежуточное соединение I-6 (110 мг, 0,33 ммоль) добавляли к раствору
5 промежуточного соединения II-8f (106 мг, 0,36 ммоль), HATU [148893-10-1] (189 мг,
0,50 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,40 мл, 2,31 ммоль) в DMF (4 мл) при комнатной
температуре. Смесь перемешивали при к. т. в течение 19 ч. Затем добавляли
насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2x).
Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители
10 выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной
флэш-хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH (9 : 1) в ДХМ от 0/100 до 30/70).
Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением
соединения 11ab в виде бледно-оранжевого твердого вещества (27 мг, 15%).
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,88 (с, 1H), 8,36 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,1 Гц,
15 2H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,36 – 4,28 (м, 1H), 4,17 (тд, J = 12,0,
4,7 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,23 – 3,14 (м, 2H), 3,00 (к, J = 7,4 Гц, 2H), 2,97 – 2,86 (м, 1H),
2,46 (с, 3H), 2,36 – 2,27 (м, 1H), 2,19 – 2,05 (м, 1H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **12ab**

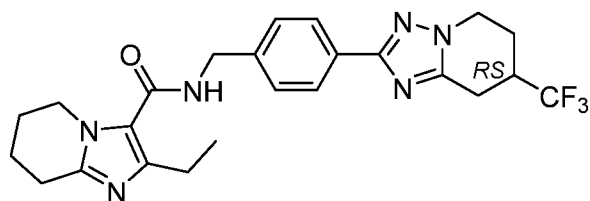


К промежуточному соединению I-17a (179 мг, 0,24 ммоль) при 0 °С добавляли
трифторуксусную кислоту [76-05-1] (2,7 мл, 36,35 ммоль). Смесь перемешивали при
комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь нейтрализовали насыщенным водным
25 раствором NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (x3). Объединенные органические слои
сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт
очищали обращенной фазной ВЭЖХ (колонока Phenomenex Gemini C18 30x100 мм,
5 мкм; от 95% [0,1% HCOOH] — 5% [ACN : NMeOH (1 : 1)] до 63% [0,1% HCOOH] —

37% [ACN : MeOH (1 : 1)]. Требуемые фракции собирали, затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (x3). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме досуха, и твердое вещество растирали с DIPE и н-пентаном с получением соединения 12ab в виде белого твердого вещества (30 мг, 24%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,74 (с, 1H), 8,06 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,86 (с, 2H), 4,52 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,5, 3,9 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,1, 4,7 Гц, 1H), 3,23 – 3,15 (м, 2H), 2,98 – 2,91 (м, 1H), 2,87 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,33 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 2,18 – 2,10 (м, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,22 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 13ab



15 НАТУ [148893-10-1] (570 мг, 1,5 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения I-6 (250 мг, 0,75 ммоль), промежуточного соединения II-17a (248 мг, 1,28 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,21 мл, 1,20 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали ДХМ.

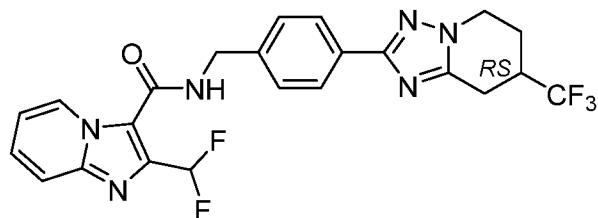
20 Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH (9:1) в ДХМ от 0/100 до 40/60). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме и остаток повторно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18 100 x 30 мм

25 5 мкм, колонка: от 95% [0,1% HCOOH] — 5% [ACN : NMeOH (1 : 1)] до 63% [0,1% HCOOH] — 37% [ACN : MeOH (1 : 1)]). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 13ab в виде белого твердого вещества (79 мг, 22%)

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,45 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,36 – 4,28 (м, 1H), 4,17 (тд, J = 12,0, 4,9 Гц, 1H), 3,99 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,18 (дд, J = 9,5, 8,3 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 17,6, 12,2 Гц, 1H), 2,71

(т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,64 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,36 – 2,27 (м, 1H), 2,18 – 2,03 (м, 1H), 1,91 – 1,73 (м, 4H), 1,10 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **14ab**



5

Промежуточное соединение I-6 (110 мг, 0,33 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения II-17b (120 мг, 0,46 ммоль), HATU [148893-10-1] (189 мг, 0,50 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,4 мл, 2,31 ммоль) в DMF (4 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Органический слой промывали солевым раствором, разделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; (ДХМ/метанол 9 : 1 в ДХМ от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме и остаток повторно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18 21,2 x 100 мм 5 мкм, колонка: от 72% [(65 mM NH₄OAc) + ACN (90:10) pH 7] – 28% (ACN/метанол 1:1) до 36% [(65 mM NH₄OAc) + ACN (90:10) pH 7] – 28% (ACN/метанол 1:1). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 14ab в виде белого твердого вещества (41 мг, 25%).

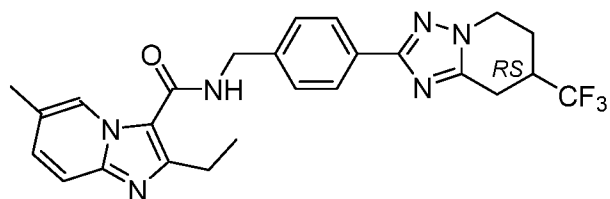
15

20

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,04 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,82 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,76 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,56 – 7,50 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,35 (т, J = 53,8 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 6,9, 1,1 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,37 – 4,29 (м, 1H), 4,23 – 4,13 (м, 1H), 3,24 – 3,16 (м, 2H), 2,93 (дд, J = 17,8, 12,3 Гц, 1H), 2,36 – 2,28 (м, 1H), 2,18 – 2,05 (м, 1H).

25

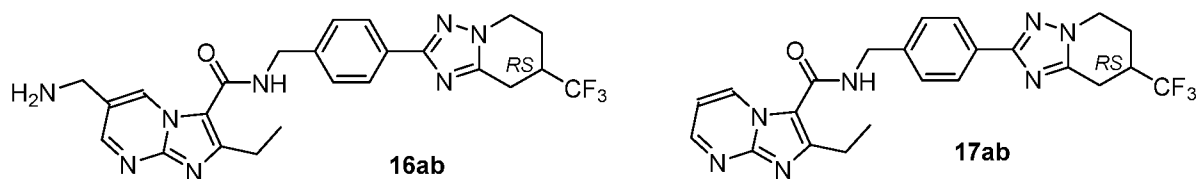
Синтез соединения **15ab**



НАТУ [148893-10-1] (420 мг, 1,10 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения I-6 (234 мг, 0,55 ммоль), промежуточного соединения II-17c (440 мг, 1,06 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,6 мл, 3,31 ммоль) в DMF (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24. Смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме. Неочищенный продукт дважды промывали толуолом и затем очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (20; MeOH в DCM от 0/100 до 5/95). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме и остаток растирали последовательно с DIPE:ДХМ (9:1), DIPE:ДХМ (1:9), DIPE:ДХМ (1:1) и Et₂O. Твердое вещество высушивали в вакууме и повторно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18 30 x100 мм, 5 мкм колонка: от 70% [25 mM NH₄HCO₃] — 30% [ACN : NMeOH (1 : 1)] до 27% [25 mM NH₄HCO₃] — 73% [ACN : MeOH (1 : 1)]). Требуемые фракции собирали, концентрировали и сушили при 60 °С в вакууме с получением соединения 15ab в виде белого твердого вещества (69 мг, 26%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,81 (с, 1H), 8,40 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,25 (дд, J = 9,1, 1,7 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,37 – 4,28 (м, 1H), 4,17 (тд, J = 12,1, 4,9 Гц, 1H), 3,24 – 3,11 (м, 2H), 3,03 – 2,95 (м, 2H), 2,92 (дд, J = 16,0, 10,6 Гц, 1H), 2,36 – 2,32 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,18 – 2,04 (м, 1H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 16ab и соединения 17ab



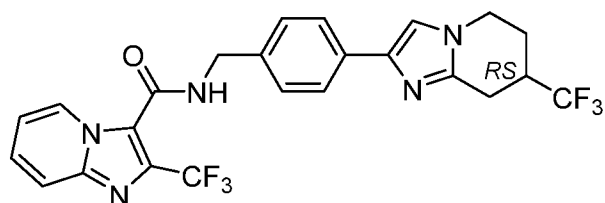
4 М раствор диоксана HCl (0,42 мл, 1,66 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения I-17b (165 мг, 0,28 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (силикагель, 12; ДХМ/MeOH/NH₃ 9:1:0.1 в ДХМ от 0/100 до 100/0). Требуемые

фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 16ab в виде коричневого твердого вещества (33 мг, 23%) и соединения 17ab в виде белого твердого вещества (35 мг, 27%).

Соединение 16ab ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,24 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,52 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,58 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,32 (дд, J = 11,7, 4,4 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,0, 4,9 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,24 – 3,13 (м, 2H), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 17,4, 12,0 Гц, 1H), 2,36 – 2,27 (м, 1H), 2,19 – 2,02 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Соединение 17ab ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,34 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,63 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,56 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,18 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,7, 3,8 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,1, 4,9 Гц, 1H), 3,25 – 3,14 (м, 2H), 3,05 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 17,5, 12,0 Гц, 1H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,20 – 2,05 (м, 1H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

15 Синтез соединения 18ab

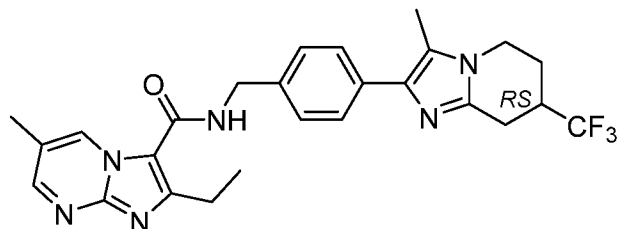


Промежуточное соединение I-10 (122 мг, 0,33 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения II-6a (132 мг, 0,57 ммоль), HATU [148893-10-1] (126 мг, 0,33 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,23 мл, 1,33 ммоль) в DMF (1,7 мл) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой промывали соевым раствором, разделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 80/20). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 18ab в виде белого твердого вещества (85 мг, 48%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,28 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,56 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,59 – 7,53 (м, 2H), 7,35 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,21 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,17 (дд, J = 12,9, 3,5 Гц, 1H), 3,99 (тд, J = 11,9,

4,4 Гц, 1H), 3,17 – 3,03 (м, 2H), 2,79 (дд, J = 17,3, 12,6 Гц, 1H), 2,24 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 2,06 – 1,93 (м, 1H).

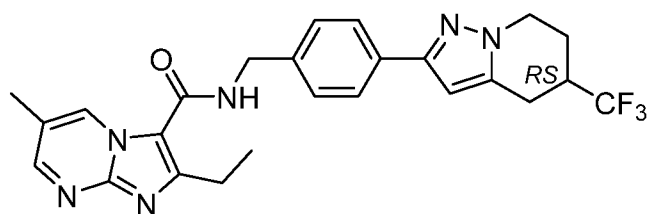
Синтез соединения **19ab**



Промежуточное соединение I-22 (200 мг, 0,52 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения II-3а (140 мг, 0,58 ммоль), НАТУ [148893-10-1] (199 мг, 0,52 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,37 мл, 2,1 ммоль) в DMF (2,9 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, разделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; MeOH в ДХМ от 0/100 до 2/98). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 19ab в виде белого твердого вещества (127 мг, 48%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд, J = 2,3, 1,1 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,48 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,54 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,11 – 4,03 (м, 1H), 3,79 (тд, J = 12,0, 4,7 Гц, 1H), 3,09 – 2,98 (м, 4H), 2,75 (дд, J = 17,0, 12,5 Гц, 1H), 2,34 (д, J = 0,4 Гц, 3H), 2,33 – 2,23 (м, 4H), 1,94 (ддд, J = 24,6, 11,7, 5,6 Гц, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **20ab**

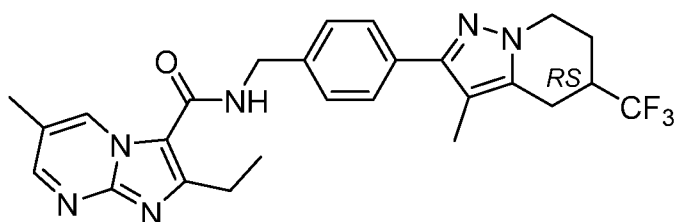


Промежуточное соединение I-27 (126 мг, 0,34 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения II-3а (120 мг, 0,41 ммоль), НАТУ [148893-10-1] (194 мг,

0,51 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,42 мл, 2,39 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; MeOH в ДХМ от 0/100 до 100/0). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме и остаток повторно очищали с помощью обращенной фазой (Phenomenex Gemini C18 30 x 100 мм 5 мкм, колонка: от 59% [25 mM NH₄HCO₃] — 41% [ACN : NMeOH (1 : 1)] до 17% [25 mM NH₄HCO₃] — 83% [ACN : MeOH (1 : 1)]). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 20ab в виде белого твердого вещества (85 мг, 51%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,18 – 9,11 (м, 1H), 8,53 – 8,45 (м, 2H), 7,73 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,52 (с, 1H), 4,54 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,30 (дд, J = 12,9, 3,6 Гц, 1H), 4,11 (тд, J = 12,3, 4,8 Гц, 1H), 3,13 (дд, J = 15,9, 4,0 Гц, 1H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 3H), 2,79 (дд, J = 15,8, 11,2 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,27 (дд, J = 13,3, 2,2 Гц, 1H), 2,04 (кд, J = 11,8, 5,7 Гц, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **21ab**

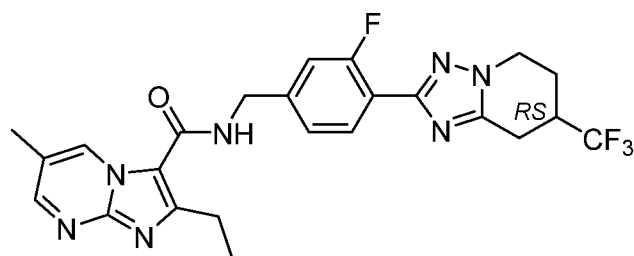


Промежуточное соединение I-32 (59 мг, 0,15 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения II-3a (63 мг, 0,22), HATU [148893-10-1] (88 мг, 0,23 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,19 мл, 1,08 ммоль) в DMF (3 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; MeOH в ДХМ от 0/100 до 100/0). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме и остаток повторно очищали с помощью обращенной фазой (Phenomenex Gemini C18 30 x 100 мм 5 мкм, колонка: от

70% [0,1% HCOOH] — 30% [ACN : NMeOH (1 : 1)] до 27% [0,1% HCOOH] — 73% [ACN : MeOH (1 : 1)]. Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 21ab в виде белого твердого вещества (25 мг, 32%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,19 – 9,13 (м, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,50 – 8,47 (м, 1H), 7,59 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,56 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,31 – 4,22 (м, 1H), 4,07 (тд, J = 12,3, 4,6 Гц, 1H), 3,08 – 2,96 (м, 4H), 2,72 – 2,60 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,30 – 2,22 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,06 – 1,93 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 22ab



10

НАТУ [148893-10-1] (434 мг, 1,14 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения I-37 (200 мг, 0,57 ммоль), промежуточного соединения II-3a (140 мг, 0,68 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,58 мл, 3,42 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч., а затем добавляли 1 М водный раствор Na₂CO₃ и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 100/0).

15

Необходимые фракции собирали и концентрировали в вакууме и остаток повторно очищали с помощью обращенной фазы (Phenomenex Gemini C18 100 x 30 мм 5 мкм, колонка: от 81% [0,1% HCOOH] — 19% [ACN : NMeOH (1 : 1)] до 45% [0,1% HCOOH] — 55% [ACN : MeOH (1 : 1)]). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 22ab в виде белого твердого вещества (122 мг, 42%).

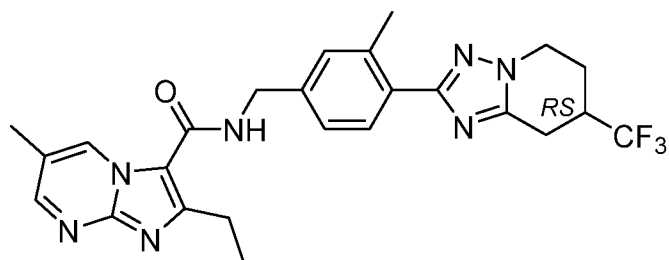
20

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,33 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,67 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,11 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 9,8 Гц, 2H), 4,75 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,51 (дд, J = 12,7, 3,9 Гц, 1H), 4,35 (тд, J = 12,1, 4,8 Гц, 1H), 3,40 – 3,31 (м, 2H), 3,20 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 3,10 (дд, J = 17,6, 12,2 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,47 (с, 1H), 2,29 (ддд, J = 23,7, 11,2, 5,2 Гц, 1H), 1,46 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

25

30

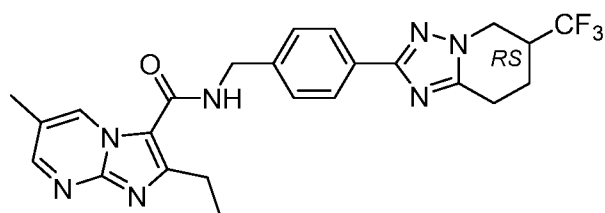
Синтез соединения **23ab**



НАТУ [148893-10-1] (0,44 г, 1,16 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения I-42 (0,2 г, 0,58 ммоль), промежуточного соединения II-3а (0,18 г, 0,89 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,59 мл, 3,47 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч и затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт промывали толуолом и растирали с ДХМ. Осадок собирали, исходный раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 100/0). Необходимые фракции собирали и концентрировали в вакууме и остаток повторно очищали с помощью обращенной фазы (Phenomenex Gemini C18 100 x 30 мм 5 мкм, колонка: от 70% [25 mM NH_4HCO_3] — 30% [ACN : NMeOH (1 : 1)] до 27% [25 mM NH_4HCO_3] — 73% [ACN : MeOH (1 : 1)]). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме и твердое вещество получали в комбинации с твердым веществом, полученным ранее, с получением соединения **23ab** в виде белого твердого вещества (108 мг, 37%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,15 (с, 1H), 8,51 (с, 2H), 7,87 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 4,54 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 4,34 (дд, $J = 12,3, 4,2$ Гц, 1H), 4,18 (тд, $J = 12,0, 4,6$ Гц, 1H), 3,20 (д, $J = 13,4$ Гц, 2H), 3,03 (дд, $J = 14,9, 7,5$ Гц, 2H), 2,93 (дд, $J = 17,3, 12,1$ Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (с, 1H), 2,13 (ддд, $J = 24,9, 12,2, 5,9$ Гц, 1H), 1,29 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H).

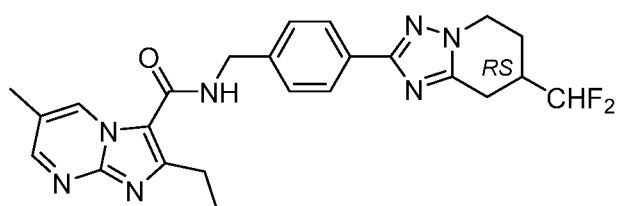
Синтез соединения **24ab**



Промежуточное соединение II-3a (173 мг, 0,49 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения I-47 (173 мг, 0,64 ммоль), НАТУ [148893-10-1] (282 мг, 0,74 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,60 мл, 3,46 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (x2). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH 9 : 1 в ДХМ от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 24ab в виде белого твердого вещества (149 мг, 62%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (с, 1H), 8,51 (с, 2H), 7,95 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,51 – 4,42 (м, 1H), 4,19 (т, J = 11,2 Гц, 1H), 3,44 – 3,35 (м, 1H), 3,17 (с, 1H), 3,08 – 2,99 (м, 2H), 2,98 – 2,89 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,25 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 2,09 – 1,95 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Синтез соединения **25ab**

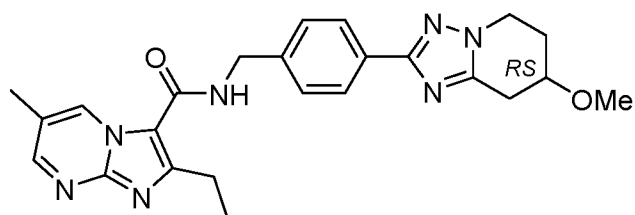


Промежуточное соединение I-51 (120 мг, 0,34 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения II-3a (151 мг, 0,52 ммоль), НАТУ [148893-10-1] (194 мг, 0,51 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,42 мл, 2,38 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH 9 : 1 в ДХМ от 0/100 до 100/0). Требуемые фракции собирали

и концентрировали в вакууме с получением соединения 25ab в виде бежевого твердого вещества (89 мг, 55%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,20 – 9,12 (м, 1H), 8,56 – 8,45 (м, 2H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,20 (тд, J = 56,2, 4,1 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,35 – 4,26 (м, 1H), 4,13 (тд, J = 12,1, 4,9 Гц, 1H), 3,10 – 2,97 (м, 3H), 2,85 – 2,73 (м, 1H), 2,70 – 2,56 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,20 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 2,02 – 1,88 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 26ab



10

НАТУ [148893-10-1] (523 мг, 1,37 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения I-56 (202 мг, 0,68 ммоль), промежуточного соединения II-3a (239 мг, 1,16 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,7 мл, 4,1 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч и затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; MeOH в ДХМ от 0/100 до 10/90). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме и остаток растворяли в смеси 95/5 ДХМ и метанола и раствор экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме. Остаток растирали с DIPE/ДХМ (9:1) и DIPE/ДХМ (1:1) и сушили в вакууме с получением соединения 26ab в виде белого твердого вещества (179 мг, 58%).

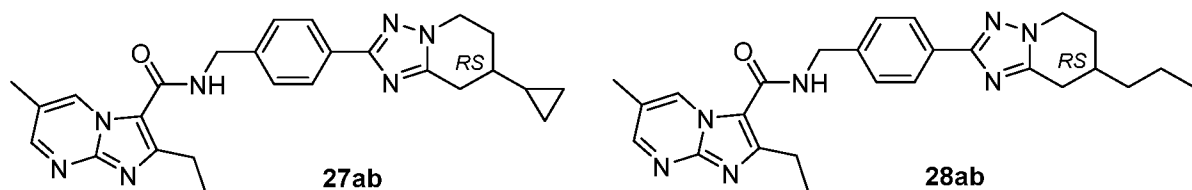
15

20

25

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,35 (с, 2H), 8,00 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,55 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,28 – 3,99 (м, 4H), 3,95 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,15 – 2,91 (м, 2H), 2,34 – 2,09 (м, 2H).

Синтез соединения **27ab** и соединения **28ab**

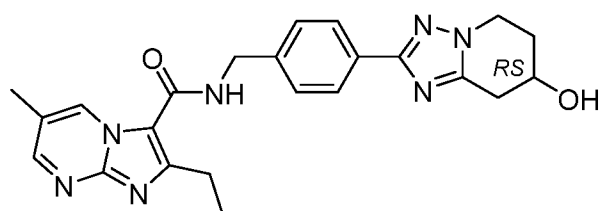


Промежуточное соединение I-60 (154 мг, 0,45 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения II-3а (575 мг, 1,96 ммоль), НАТУ [148893-10-1] (803 мг, 2,11 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (1,71 мл, 9,86 ммоль) в DMF (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH 9 : 1 в ДХМ от 0/100 до 100/0). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18 30 x 100 мм 5 мкм, колонка: от 72% [0,1% HCOOH] — 28% [ACN : NMeOH (1 : 1)] до 36% [0,1% HCOOH] — 64% [ACN : MeOH (1 : 1)]). Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением соединений **27ab** (28 мг, 14%) и **28ab** (84 мг, 40%) в виде белых твердых веществ.

Соединение **27ab** ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,19 – 9,12 (м, 1H), 8,55 – 8,46 (м, 2H), 7,94 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,30 – 4,18 (м, 1H), 4,10 – 3,99 (м, 1H), 3,08 – 2,96 (м, 3H), 2,71 – 2,59 (м, 1H), 2,34 (д, J = 0,6 Гц, 3H), 2,20 – 2,08 (м, 1H), 2,01 – 1,84 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 4H), 0,81 – 0,71 (м, 1H), 0,51 – 0,41 (м, 2H), 0,28 – 0,15 (м, 2H).

Соединение **28ab** ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд, J = 2,4, 1,1 Гц, 1H), 8,54 – 8,46 (м, 2H), 7,94 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,27 – 4,16 (м, 1H), 4,12 – 4,00 (м, 1H), 3,07 – 2,95 (м, 3H), 2,46 – 2,40 (м, 1H), 2,34 (д, J = 0,6 Гц, 3H), 2,16 – 2,05 (м, 1H), 1,97 (с, 1H), 1,80 – 1,66 (м, 1H), 1,45 – 1,34 (м, 4H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 0,98 – 0,85 (м, 3H).

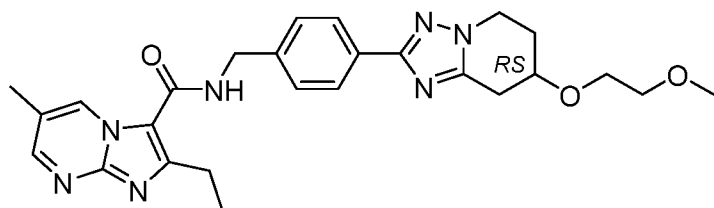
Синтез соединения **29ab**



Промежуточное соединение I-64 (92 мг, 0,32 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения II-3a (85 мг, 0,27 ммоль), НАТУ [148893-10-1] (103 мг, 0,27 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,33 мл, 1,88 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (x3). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт промывали водой и растирали с н-пентаном и ДХМ с получением соединения 29ab в виде бледно-коричневого твердого вещества (77 мг, 66%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (с, 1H), 8,50 (дд, J = 7,6, 4,1 Гц, 2H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 5,21 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,26 (с, 1H), 4,17 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,09 – 2,97 (м, 3H), 2,79 (дд, J = 17,0, 4,9 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,18 – 1,98 (м, 2H), 1,27 (к, J = 7,8 Гц, 3H).

15 Синтез соединения 30ab

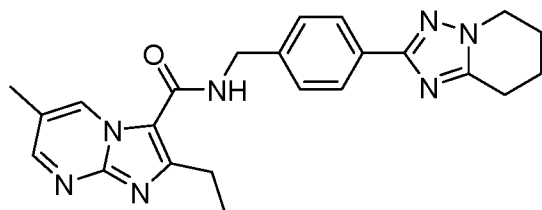


Промежуточное соединение I-68 (199 мг, 0,41 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения II-3a (134 мг, 0,49 ммоль), НАТУ [148893-10-1] (156 мг, 0,41 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,5 мл, 2,85 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (x3). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH 9 : 1 в ДХМ от 0/100 до 100/0). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 30ab в виде желтого твердого вещества (83 мг, 40%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,50 (дд, J = 7,1, 4,2 Гц, 2H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,22 – 4,03 (м, 3H), 3,70 – 3,56 (м, 2H), 3,43 (т, J = 4,7 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,10 (дд, J = 17,1, 4,2 Гц, 1H),

3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 17,1, 4,4 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,29 – 2,20 (м, 1H), 2,15 (дт, J = 13,4, 6,6 Гц, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **31ab**



5

DMF (10 мл) добавляли к промежуточному соединению II-3a (0,19 г, 0,67 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли DIPEA [7087-68-5] (0,58 мл, 3,33 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 10 мин. Затем к смеси добавляли NATU [148893-10-1] (0,26 г, 0,69 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. В заключение к смеси добавляли промежуточное соединение I-73a (0,21 г, 0,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 18 часов. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и затем экстрагировали ДХМ (x3).

10

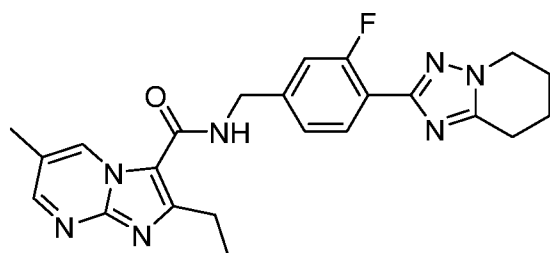
Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Избыток DMF совместно перегоняли с толуолом (100 мл x 3). Остаток растворяли в ДХМ и промывали органическую фазу насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; MeOH в DCM от 0/100 до 5/95). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и каплями ДХМ и сушили в вакууме с получением соединения 31ab в виде белого твердого вещества (128 мг, 72%).

20

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд, J = 2,3, 1,1 Гц, 1H), 8,50 (дд, J = 7,4, 4,2 Гц, 2H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,13 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,85 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,05 – 1,98 (м, 2H), 1,94 – 1,85 (м, 2H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

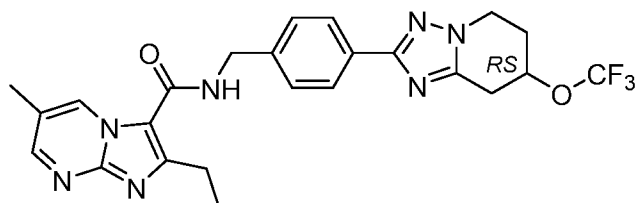
25

Синтез соединения **32ab**



Соединение 32ab получали в соответствии с процедурой, аналогичной той, которую
5 применяли для синтеза соединения 31ab, с использованием промежуточного
соединения I-73b (150 мг, 0,45 ммоль) в качестве исходного материала (116 мг, 59%).
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,17 (дд, $J = 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 8,51 (дд, $J = 9,1, 4,2$ Гц, 2H),
7,94 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 9,8$ Гц, 2H), 4,57 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,15 (т, $J = 6,0$ Гц,
2H), 3,03 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,86 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,07 – 1,98 (м, 2H), 1,96
10 – 1,85 (м, 2H), 1,29 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

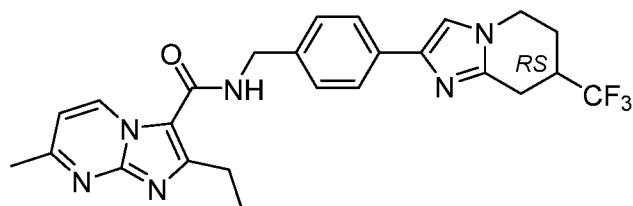
Синтез соединения **33ab**



Промежуточное соединение I-75 (100 мг, 0,26 ммоль) добавляли к раствору
15 промежуточного соединения II-3a (110 мг, 0,39 ммоль), HATU [148893-10-1] (100 мг,
0,26 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,32 мл, 1,82 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную
смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли
насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (x3). Объединенные
органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме.
20 Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии
(силикагель; MeOH в ДХМ от 0/100 до 100/0). Требуемые фракции собирали и
концентрировали в вакууме и остаток повторно очищали с помощью обращенно-
фазовой ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18 30 x 100 мм 5 мкм; от 70% [25 mM
 NH_4HCO_3] — 30% [ACN : NMeOH (1 : 1)] до 27% [25 mM NH_4HCO_3] — 73%
25 [ACN : MeOH (1 : 1)]). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с
получением соединения 33ab в виде желтого твердого вещества (10 мг, 7%).

1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд, $J = 2,3, 1,1$ Гц, 1Н), 8,51 (дд, $J = 6,6, 4,2$ Гц, 2Н), 7,95 (д, $J = 8,3$ Гц, 2Н), 7,45 (д, $J = 8,3$ Гц, 2Н), 5,25 – 5,19 (м, 1Н), 4,57 (д, $J = 5,9$ Гц, 2Н), 4,31 (дт, $J = 11,2, 5,5$ Гц, 1Н), 4,25 – 4,15 (м, 1Н), 3,36 (дд, $J = 17,4, 4,4$ Гц, 1Н), 3,17 (дд, $J = 17,3, 4,9$ Гц, 1Н), 3,02 (к, $J = 7,5$ Гц, 2Н), 2,40 (дд, $J = 11,3, 5,6$ Гц, 2Н), 2,34 (с, 3Н), 1,28 (т, $J = 7,5$ Гц, 3Н).

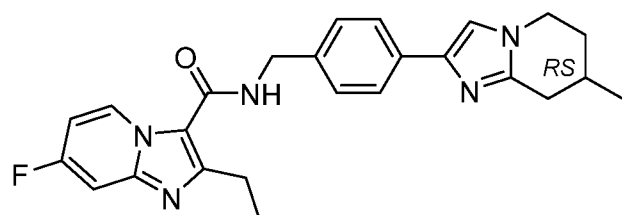
Синтез соединения **34ab**



Промежуточное соединение I-10 (202 мг, 0,52 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения II-8a (200 мг, 0,73 ммоль), НАТУ [148893-10-1] (297 мг, 0,78 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,64 мл, 3,65 ммоль) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; MeOH в ДХМ от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 34ab в виде бежевого твердого вещества (177 мг, 69%).

1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,18 (д, $J = 7,0$ Гц, 1Н), 8,42 (т, $J = 5,9$ Гц, 1Н), 7,69 (д, $J = 8,2$ Гц, 2Н), 7,52 (с, 1Н), 7,33 (д, $J = 8,2$ Гц, 2Н), 7,05 (д, $J = 7,1$ Гц, 1Н), 4,51 (д, $J = 5,8$ Гц, 2Н), 4,20 – 4,11 (м, 1Н), 4,05 – 3,90 (м, 1Н), 3,12 – 3,04 (м, 2Н), 2,99 (к, $J = 7,5$ Гц, 2Н), 2,83 – 2,72 (м, 1Н), 2,54 (с, 3Н), 2,27 – 2,18 (м, 1Н), 2,01 – 1,85 (м, 1Н), 1,26 (т, $J = 7,5$ Гц, 3Н).

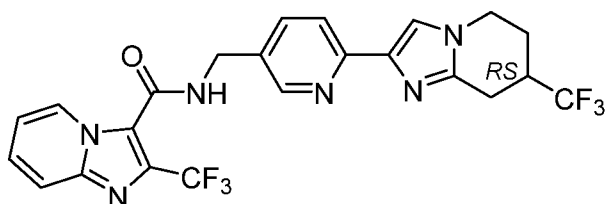
25 Синтез соединения **35ab**



НАТУ [148893-10-1] (440 мг, 1,15 ммоль) добавляли к смеси I-16 (160 мг, 0,57 ммоль), II-8с (180 мг, 0,86 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,6 мл, 3,53 ммоль) в DMF (6 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Смесь промывали 1 М водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме. Избыток DMF совместно перегоняли с толуолом (100 мл x 3). Остаток растворяли в ДХМ и промывали органическую фазу насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме. Неочищенный продукт растирали с ДХМ:DIPE 1:1 с получением белого твердого вещества. Твердые вещества сушили в вакууме и очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (силикагель; MeOH в ДХМ от 0/100 до 10/90). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме и остаток растирали с ДХМ:DIPE 1:1 с получением соединения 35ab в виде белого твердого вещества (50 мг, 22%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,03 (дд, J = 7,4, 6,2 Гц, 1H), 8,45 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,49 (дд, J = 9,8, 2,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,06 (тд, J = 7,7, 2,7 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,22 (ддд, J = 12,6, 5,6, 2,9 Гц, 1H), 4,13 – 4,02 (м, 1H), 3,29 (с, 1H), 3,05 – 2,92 (м, 3H), 2,09 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 2,05 (дд, J = 13,7, 2,7 Гц, 1H), 1,74 (дтд, J = 13,4, 10,8, 5,8 Гц, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,10 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Синтез соединения **36ab**



НАТУ [148893-10-1] (229 мг, 0,6 ммоль) и DIPEA [7087-68-5] (0,56 мл, 3,22 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения II-6а (202 мг, 0,74 ммоль) в DMF (5 мл) при к. т. Смесь перемешивали 10 мин, а затем добавляли промежуточное соединение I-81 (171 мг, 0,46 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Избыток DMF совместно перегоняли с толуолом (10 мл x3). Твердое вещество растворяли в ДХМ и

экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу отделяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния; ДХМ- MeOH 9/1 в ДХМ от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Осадок повторно очищали обращенной фазной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18 30x100 мм, 5 мкм; от 95% [0,1% HCOOH] — 5% [ACN : NMeOH (1 : 1)] до 63% [0,1% HCOOH] — 37% [ACN : MeOH (1 : 1)]). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 36ab в виде белого твердого вещества (41 мг, выход: 17%).

1Н ЯМР (400 МГц, DMCO) δ 9,30 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,85 – 7,73 (м, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,59 – 7,52 (м, 1H), 7,20 (тд, $J = 6,9, 1,0$ Гц, 1H), 4,56 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,27 – 4,16 (м, 1H), 4,00 (тд, $J = 12,3, 4,5$ Гц, 1H), 3,17 – 3,04 (м, 2H), 2,80 (дд, $J = 17,4, 12,6$ Гц, 1H), 2,29 – 2,19 (м, 1H), 2,04 – 1,89 (м, 1H).

15 СИНТЕЗ КОНЕЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

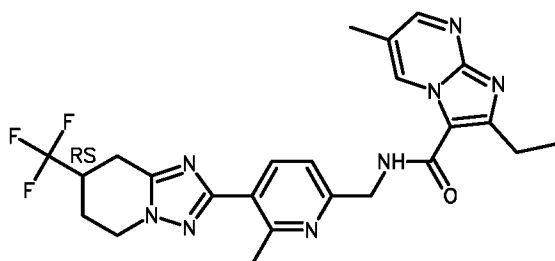
СПОСОБ А: Реакция сочетания между производным карбоновой кислоты и производным амина

20 Общая процедура

НАТУ [CAS 148893-10-1] (1,5–2,5 экв.) добавляли к смеси промежуточного соединения карбоновой кислоты (1,4 – 4 экв.) и DIPEA (5-7 экв.) в DMF. Добавляли промежуточный амин (1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь промывали раствором NaHCO_3 (насыщ., водн.) и экстрагировали с помощью подходящего растворителя (ДХМ или EtOAc). Объединенные органические экстракты высушивали (безводный MgSO_4), фильтровали и растворители удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с получением требуемых соединений. Использовали методы очистки колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, элюент: ДХМ/ MeOH (9:1) в ДХМ, MeOH в ДХМ или EtOAc в гептане), обращенно-фазовой хроматографии или препаративной ВЭЖХ. При необходимости можно использовать другую методику очистки, например, растирание (DIPE, ДХМ, Et_2O). Следует понимать, что для получения желаемых соединений с высокой степенью чистоты можно использовать несколько методик очистки.

Следующие соединения получали способом А:

Синтез соединения 37

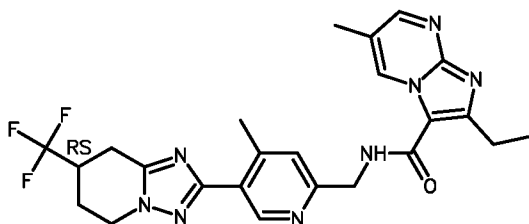


5

Соединение 37 синтезировали из промежуточных соединений **II-3a** и **I-138** и получали в виде почти белого твердого вещества (37,5 мг, 21%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 9,21 (с, 1H), 8,52 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,65 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 4,37 (дд, $J = 12,5, 3,9$ Гц, 1H), 4,21 (тд, $J = 11,7, 4,5$ Гц, 1H), 3,22 (д, $J = 12,6$ Гц, 2H), 3,09 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,95 (дд, $J = 17,7, 12,3$ Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,33 (с, 1H), 2,13 (дтд, $J = 17,2, 11,3, 5,7$ Гц, 1H), 1,33 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

10

Синтез соединения 38

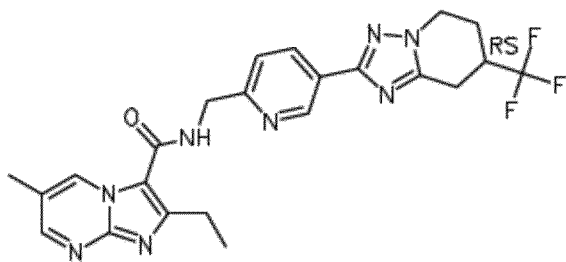


15

Соединение 38 синтезировали из промежуточных соединений **II-3a** и **I-139** и получали в виде белого твердого вещества (41,7 мг, 24%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 9,21 (д, $J = 1,1$ Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,52 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,52 – 8,49 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 4,65 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H), 4,37 (дд, $J = 12,8, 3,7$ Гц, 1H), 4,21 (тд, $J = 12,2, 4,8$ Гц, 1H), 3,27 – 3,18 (м, 2H), 3,07 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,96 (дд, $J = 17,8, 12,3$ Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,32 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 2,13 (дтд, $J = 16,9, 11,3, 5,5$ Гц, 1H), 1,32 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

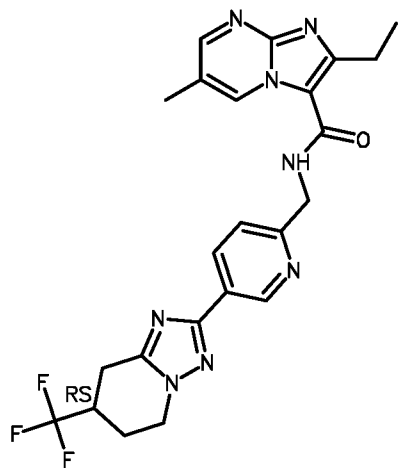
20

Синтез соединения **39**



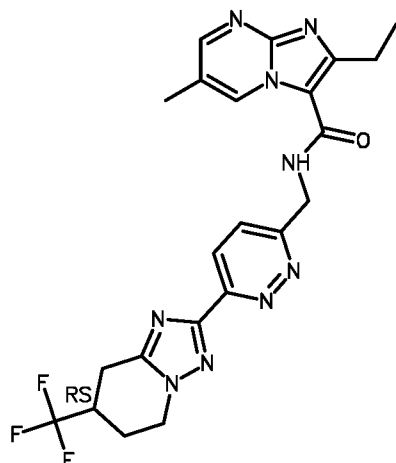
Соединение **39** синтезировали из промежуточных соединений **II-3a** и **I-146** и получали в виде белого твердого вещества (7,6 мг, 11%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 9,21 (дд, $J = 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,52 (т, $J = 4,7$ Гц, 2H), 8,29 (дд, $J = 8,2, 2,2$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,69 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H), 4,42 – 4,30 (м, 1H), 4,27 – 4,13 (м, 1H), 3,26 – 3,16 (м, 2H), 3,07 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,00 – 2,90 (м, 1H), 2,38 – 2,31 (м, 4H), 2,22 – 2,06 (м, 1H), 1,32 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

10 Синтез соединения **40**



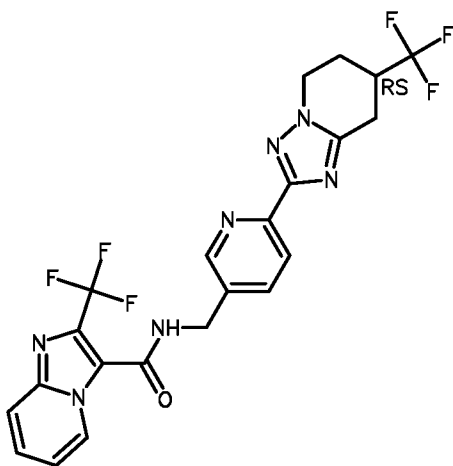
Соединение **40** синтезировали из промежуточных соединений **II-8a** и **I-146** и получали в виде белого твердого вещества (48,8 мг, 29%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 9,20 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 8,46 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,94 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J = 9,8$ Гц, 2H), 7,06 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,42 – 4,26 (м, 1H), 4,18 (тд, $J = 12,0, 4,8$ Гц, 1H), 3,18 (д, $J = 4,1$ Гц, 2H), 3,02 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,98 – 2,88 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,41 – 2,21 (м, 1H), 2,21 – 1,95 (м, 1H), 1,28 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

Синтез соединения **41**



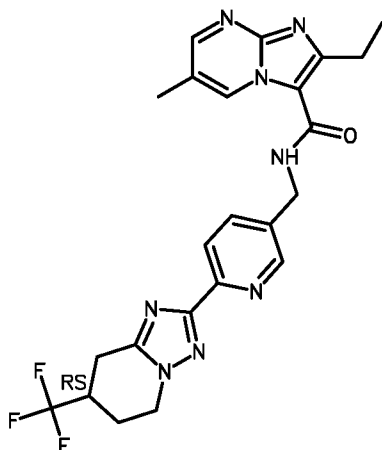
Соединение **41** синтезировали из промежуточных соединений **II-3a** и **I-144** и получали в виде белого твердого вещества (21,3 мг, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,21 (дд, J = 2,3, 1,1 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,53 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,47 – 4,20 (м, 2H), 3,29 – 3,15 (м, 3H), 3,06 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 3,04 – 2,94 (м, 1H), 2,34 (д, J = 0,7 Гц, 3H), 2,22 – 2,09 (м, 1H), 1,31 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10 Синтез соединения **42**



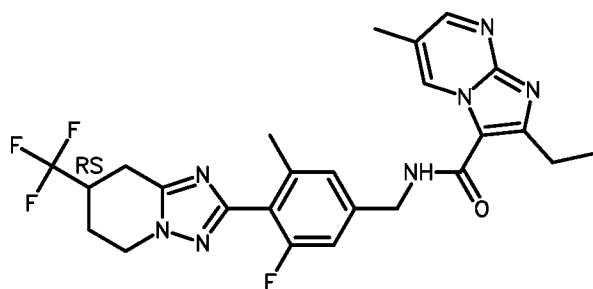
Соединение **42** синтезировали из промежуточных соединений **II-6a** и **I-145** и получали в виде бежевого твердого вещества (67,2 мг, 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,36 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,65 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,60 – 7,54 (м, 1H), 7,21 (тд, J = 6,9, 1,0 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,36 (дд, J = 12,8, 3,6 Гц, 1H), 4,21 (тд, J = 12,2, 4,9 Гц, 1H), 3,25 – 3,15 (м, 2H), 3,01 – 2,89 (м, 1H), 2,34 – 2,30 (м, 1H), 2,13 (кд, J = 11,6, 5,8 Гц, 1H).

Синтез соединения 43



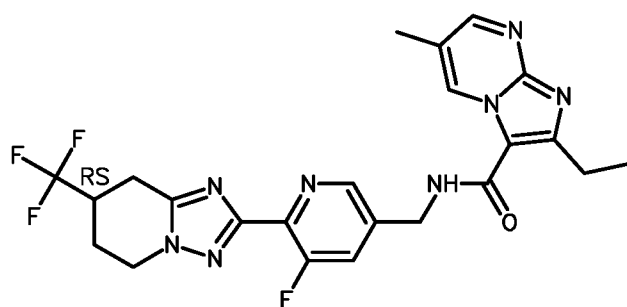
Соединение **43** синтезировали из промежуточных соединений **II-3a** и **I-145** и получали
5 в виде белого твердого вещества (66,9 мг, 35%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (с,
1H), 8,65 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J =
8,1 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,36 (дд, J = 13,1,
3,9 Гц, 1H), 4,25 – 4,15 (м, 1H), 3,22 (с, 1H), 3,18 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц,
2H), 2,94 (дд, J = 17,6, 12,2 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,33 – 2,31 (м, 1H), 2,13 (ддд, J = 17,0,
10 11,0, 5,4 Гц, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 44



Соединение **44** синтезировали из промежуточных соединений **II-3a** и **I-122** и получали
15 в виде белого твердого вещества (117 мг, 47%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд,
J = 2,3, 1,1 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,10 (д, J =
10,7 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,35 (дд, J = 12,7, 3,6 Гц, 1H), 4,20 (тд, J = 12,0,
4,5 Гц, 1H), 3,23 (с, 1H), 3,18 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 3,04 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,94 (дд, J =
16,5, 10,6 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,33 – 2,27 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,14 (ддд, J = 24,6, 11,4,
20 5,7 Гц, 1H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

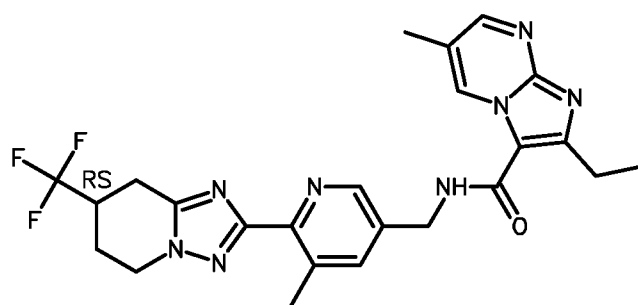
Синтез соединения 45



Соединение 45 синтезировали из промежуточных соединений **II-3a** и **I-141** и получали в виде белого твердого вещества (50,1 мг, 59%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,18 (дд, J = 2,3, 1,1 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,52 (к, J = 4,7 Гц, 2H), 7,82 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 4,64 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,37 (дд, J = 11,7, 4,7 Гц, 1H), 4,26 – 4,17 (м, 1H), 3,25 – 3,17 (м, 2H), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,96 (дд, J = 17,5, 12,0 Гц, 1H), 2,33 (д, J = 5,5 Гц, 4H), 2,15 (тт, J = 11,6, 5,8 Гц, 1H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10

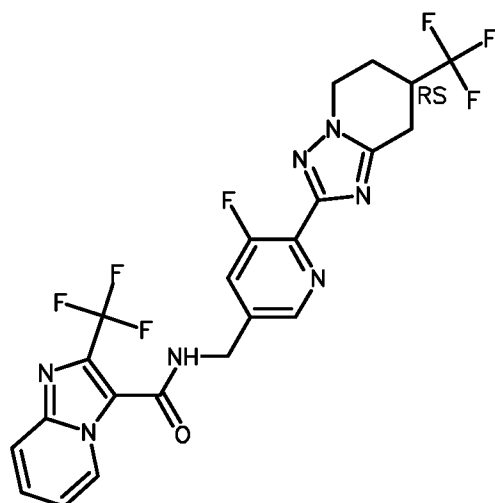
Синтез соединения 46



Соединение 46 синтезировали из промежуточных соединений **II-3a** и **I-143** и получали в виде белого твердого вещества (125,8 мг, 57%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд, J = 2,4, 1,1 Гц, 1H), 8,56 – 8,51 (м, J = 8,1, 4,1 Гц, 2H), 8,49 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 4,57 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,36 (дд, J = 13,0, 3,5 Гц, 1H), 4,20 (тт, J = 12,1, 6,1 Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,26 – 3,15 (м, J = 12,1 Гц, 2H), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,95 (дд, J = 17,3, 12,0 Гц, 1H), 2,34 (д, J = 0,7 Гц, 3H), 2,33 – 2,30 (м, 1H), 2,20 – 2,08 (м, 1H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

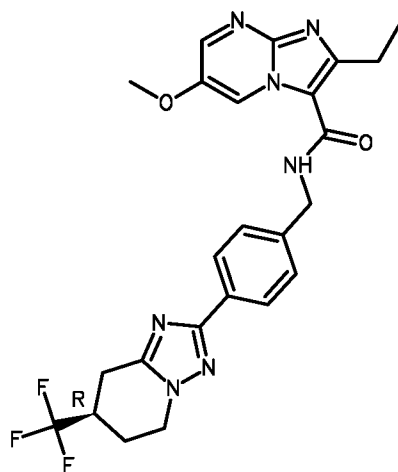
20

Синтез соединения **47**



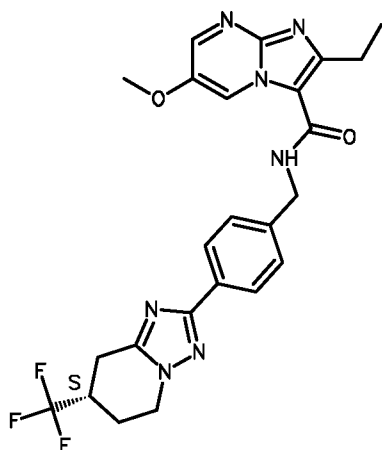
Соединение **47** синтезировали из промежуточных соединений **II-6a** и **I-147** и получали в виде белого твердого вещества (20,5 мг, 10%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,36 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,62 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,83 – 7,78 (м, 2H), 7,60 – 7,55 (м, 1H), 7,21 (тд, J = 6,9, 1,1 Гц, 1H), 4,67 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 4,38 (дд, J = 12,6, 3,5 Гц, 1H), 4,26 – 4,18 (м, 1H), 3,26 – 3,18 (м, 2H), 2,97 (дд, J = 17,6, 12,3 Гц, 1H), 2,34 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 2,15 (кд, J = 11,5, 5,8 Гц, 1H).

10 Синтез соединения **48**



Соединение **48** синтезировали из промежуточных соединений **II-8b** и **I-88** и получали в виде белого твердого вещества (1,28 г, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,97 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 8,47 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,58 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,38 – 4,27 (м, 1H), 4,17 (тд, J = 12,1, 4,8 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,26 – 3,13 (м, 2H), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 17,6, 12,1 Гц, 1H), 2,37 – 2,25 (м, 1H), 2,19 – 2,03 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

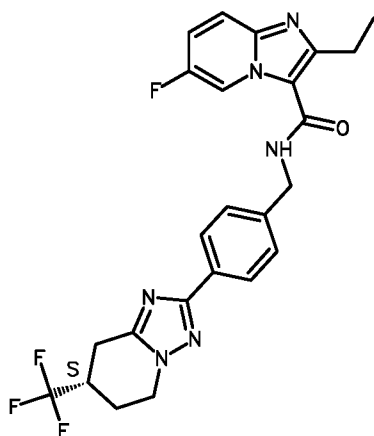
Синтез соединения **49**



Соединение **49** синтезировали из промежуточных соединений **II-8b** и **I-87** и получали
5 в виде белого твердого вещества (1,10 г, 55%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,97 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 8,48 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,58 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,37 – 4,26 (м, 1H), 4,17 (тд, J = 12,0, 4,8 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,18 (дд, J = 9,5, 8,3 Гц, 2H), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 17,6, 12,1 Гц, 1H), 2,38 – 2,26 (м, 1H), 2,17 – 2,04 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

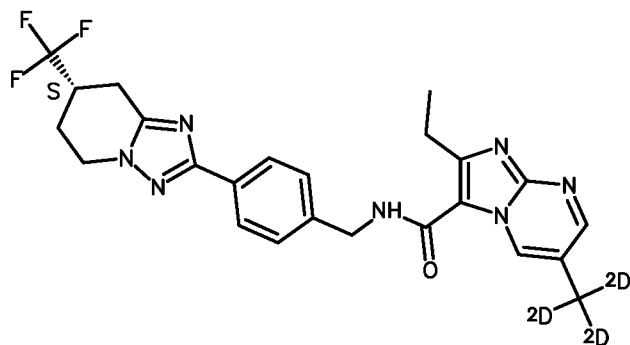
10

Синтез соединения **50**



Соединение **50** синтезировали из промежуточных соединений **II-101** и **I-87** и получали
15 в виде бежевого твердого вещества (225 мг, 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,08 – 9,04 (м, 1H), 8,47 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,69 (дд, J = 9,8, 5,4 Гц, 1H), 7,53 – 7,47 (м, 1H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,58 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,7, 3,7 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,0, 4,8 Гц, 1H), 3,23 – 3,15 (м, 2H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 17,5, 12,1 Гц, 1H), 2,32 (дд, J = 10,9, 2,1 Гц, 1H), 2,18 – 2,05 (м, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

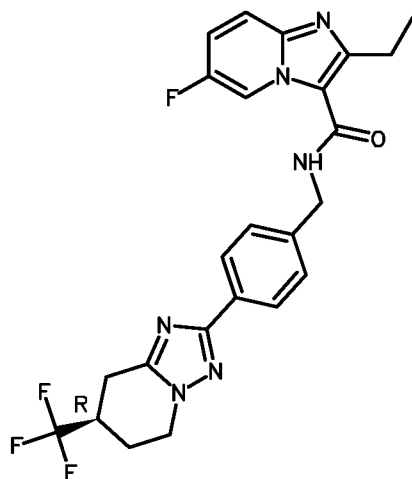
Синтез соединения 51



Соединение **51** синтезировали из промежуточных соединений **II-98** и **I-87** и получали в виде белого твердого вещества (264 мг, 97%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,54 – 8,48 (м, 2H), 7,95 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,37 – 4,28 (м, 1H), 4,17 (тд, J = 12,0, 4,9 Гц, 1H), 3,23 – 3,15 (м, 2H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 17,6, 12,2 Гц, 1H), 2,32 – 2,28 (м, 1H), 2,17 – 2,05 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10

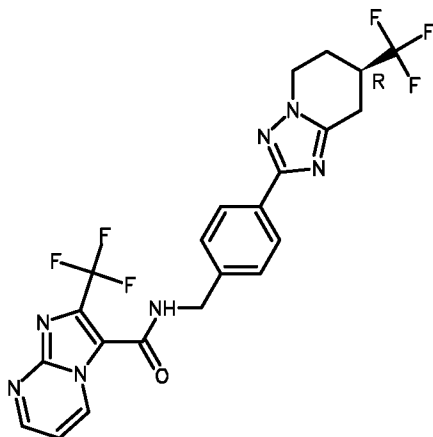
Синтез соединения 52



Соединение **52** синтезировали из промежуточных соединений **II-101** и **I-88** и получали в виде белого твердого вещества (239 мг, 92%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,07 (дд, J = 5,1, 2,3 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,70 (дд, J = 9,8, 5,3 Гц, 1H), 7,53 – 7,47 (м, 1H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,58 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,8, 3,5 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,2, 4,7 Гц, 1H), 3,24 – 3,16 (м, 2H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 17,3, 11,9 Гц, 1H), 2,35 – 2,28 (м, 1H), 2,12 (ддд, J = 24,5, 11,5, 5,7 Гц, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

15

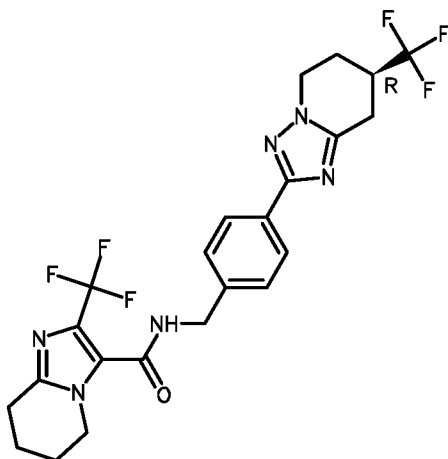
Синтез соединения **53**



Соединение **53** синтезировали из промежуточных соединений **II-96** и **I-88** и получали в виде желтого твердого вещества (22,1 мг, 12%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,33 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 9,05 (дд, J = 7,0, 2,0 Гц, 1H), 8,85 (дд, J = 4,1, 2,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,36 (дд, J = 7,0, 4,1 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,37 – 4,31 (м, 1H), 4,23 – 4,14 (м, 1H), 3,25 – 3,15 (м, 3H), 2,99 – 2,89 (м, 1H), 2,19 – 2,06 (м, 1H). 1H перекрывается сигналом растворителя.

10

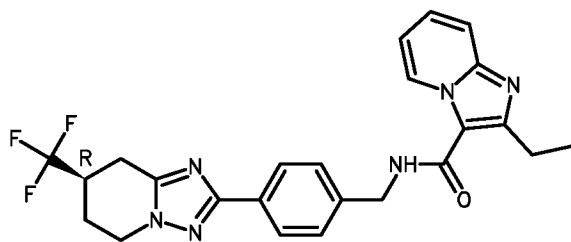
Синтез соединения **54**



Соединение **54** синтезировали из промежуточных соединений **II-36** и **I-88** и получали в виде бледно-желтого твердого вещества (61,9 мг, 32,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,14 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,48 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,8, 3,5 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,0, 4,8 Гц, 1H), 3,93 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,24 – 3,14 (м, 2H), 2,93 (дд, J = 17,5, 12,1 Гц, 1H), 2,78 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,34 – 2,28 (м, 1H), 2,12 (кд, J = 11,5, 5,8 Гц, 1H), 1,91 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 1,88 – 1,79 (м, 2H).

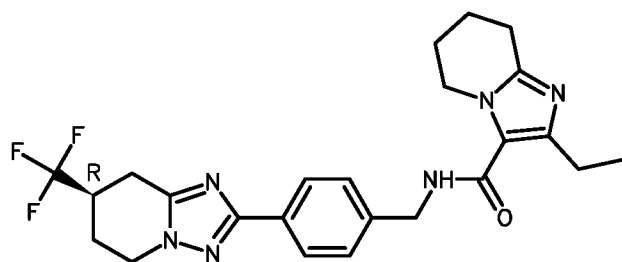
15

Синтез соединения 55



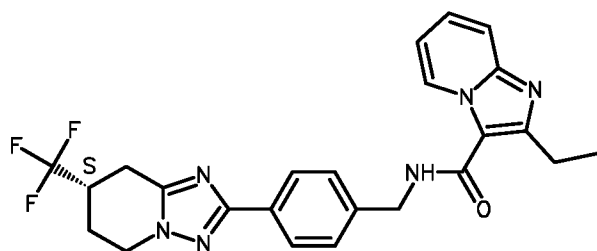
Соединение 55 синтезировали из промежуточных соединений **II-8b** и **I-88** и получали
5 в виде белого твердого вещества (126,1 мг, 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,99
(дт, J = 7,0, 1,0 Гц, 1H), 8,43 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,64 – 7,57 (м,
1H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,41 – 7,33 (м, 1H), 7,01 (тд, J = 6,9, 1,2 Гц, 1H), 4,58 (д, J =
5,9 Гц, 2H), 4,37 – 4,27 (м, 1H), 4,17 (тд, J = 11,9, 4,7 Гц, 1H), 3,26 – 3,12 (м, 2H), 3,01 (к,
10 J = 7,5 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 17,7, 12,2 Гц, 1H), 2,36 – 2,27 (м, 1H), 2,19 – 2,05 (м, 1H),
1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 56



Соединение 56 синтезировали из промежуточных соединений **II-17a** и **I-88** и получали
15 в виде белого твердого вещества (130 мг, 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,33 (т, J
= 5,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,46 (д, J = 6,0 Гц, 2H),
4,37 – 4,27 (м, 1H), 4,17 (тд, J = 12,0, 4,8 Гц, 1H), 4,01 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,26 – 3,12 (м,
2H), 2,92 (дд, J = 17,6, 12,1 Гц, 1H), 2,73 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,65 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,37
– 2,27 (м, 1H), 2,18 – 2,05 (м, 1H), 1,93 – 1,75 (м, 4H), 1,11 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

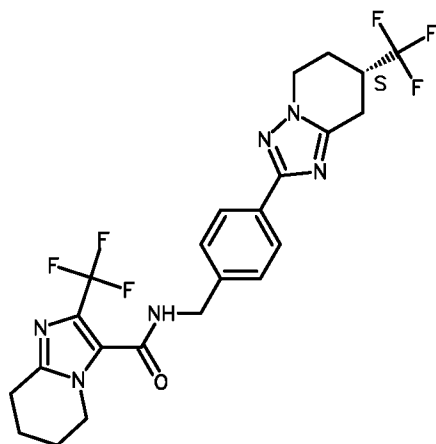
Синтез соединения 57



Соединение 57 синтезировали из промежуточных соединений **II-102** и **I-87** и получали в виде белого твердого вещества (158 мг, 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,99 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,45 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,40 – 7,35 (м, 1H), 7,01 (тд, J = 6,9, 1,2 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 13,0, 3,4 Гц, 1H), 4,22 – 4,11 (м, 1H), 3,25 – 3,15 (м, 2H), 3,01 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 17,6, 12,2 Гц, 1H), 2,36 – 2,27 (м, 1H), 2,18 – 2,05 (м, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10

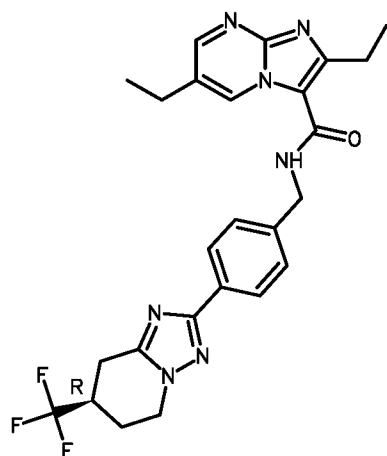
Синтез соединения 58



Соединение 58 синтезировали из промежуточных соединений **II-36** и **I-87** и получали в виде бежевого твердого вещества (95 мг, 42%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,14 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,48 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,9, 3,5 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,1, 4,8 Гц, 1H), 3,93 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,26 – 3,12 (м, 2H), 2,93 (дд, J = 18,0, 12,3 Гц, 1H), 2,78 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,32 – 2,28 (м, 1H), 2,12 (кд, J = 11,6, 5,9 Гц, 1H), 1,91 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 1,88 – 1,79 (м, 2H).

15

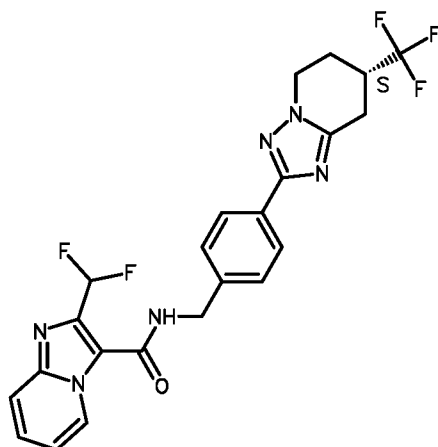
Синтез соединения 59



Соединение 59 синтезировали из промежуточных соединений **II-104** и **I-88** и получали в виде белого твердого вещества (85,9 мг, 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,52 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,58 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,34 (дд, J = 12,8, 4,1 Гц, 1H), 4,23 – 4,13 (м, 1H), 3,24 – 3,14 (м, 2H), 3,04 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 17,8, 12,5 Гц, 1H), 2,72 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,33 – 2,29 (м, 1H), 2,18 – 2,06 (м, 1H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,24 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10

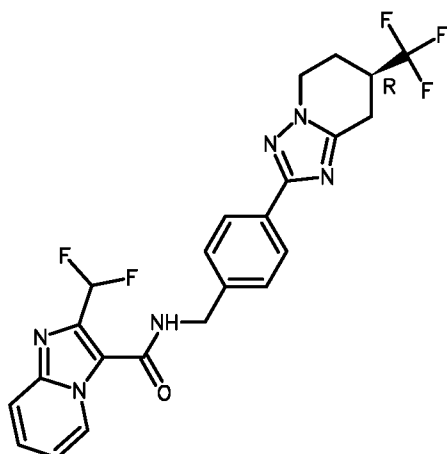
Синтез соединения 60



Соединение 60 синтезировали из промежуточных соединений **II-17b** и **I-87** и получали в виде бледно-желтого твердого вещества (287 мг, 36%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,06 (с, 1H), 8,83 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,76 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,53 (ддд, J = 9,1, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,36 (т, J = 53,9 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 6,9, 1,1 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,37 – 4,28 (м, 1H), 4,17 (тд, J = 12,0, 4,8 Гц, 1H), 3,25 – 3,15 (м, 2H), 2,93 (дд, J = 17,7, 12,2 Гц, 1H), 2,36 – 2,28 (м, 1H), 2,18 – 2,04 (м, 1H).

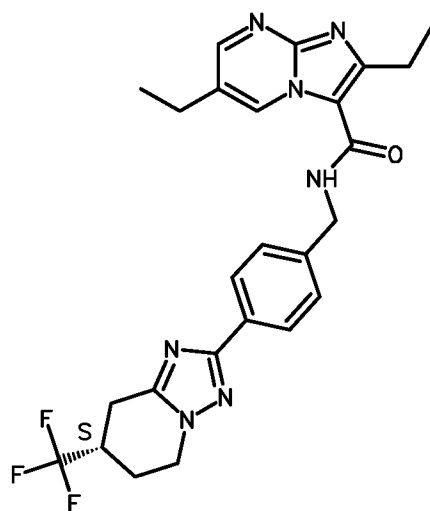
15

Синтез соединения 61



Соединение **61** синтезировали из промежуточных соединений **II-17b** и **I-88** и получали
5 в виде бежевого твердого вещества (376 мг, 47%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,05 (т,
J = 5,6 Гц, 1H), 8,82 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,76 (дд, J = 9,1, 1,0 Гц,
1H), 7,53 (ддд, J = 9,1, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,35 (т, J = 53,8 Гц, 1H),
7,17 (тд, J = 6,9, 1,2 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,40 – 4,27 (м, 1H), 4,17 (тд, J =
10 12,1, 4,9 Гц, 1H), 3,24 – 3,16 (м, 2H), 2,93 (дд, J = 17,7, 12,2 Гц, 1H), 2,38 – 2,26 (м, 1H),
2,21 – 2,03 (м, 1H).

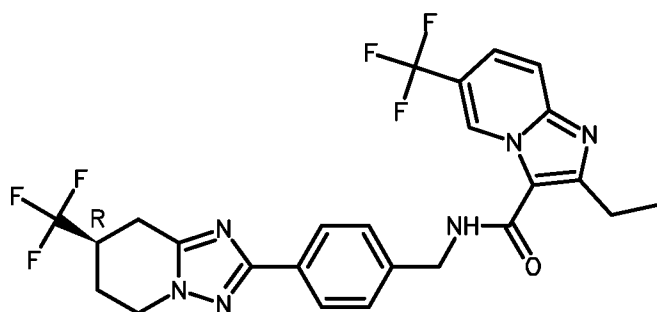
Синтез соединения 62



Соединение **62** синтезировали из промежуточных соединений **II-104** и **I-87** и получали
15 в виде белого твердого вещества (69,7 мг, 44%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,15 (д, J
= 2,4 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,51 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,3 Гц, 2H),
7,45 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,8, 3,7 Гц, 1H), 4,21 – 4,12

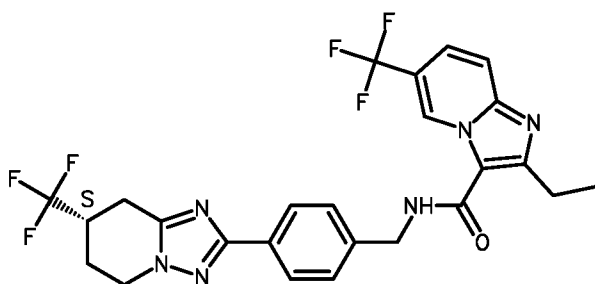
(м, 1H), 3,23 – 3,15 (м, 2H), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 17,7, 12,1 Гц, 1H), 2,74 – 2,68 (м, 2H), 2,36 – 2,27 (м, 1H), 2,11 (кд, J = 11,5, 5,8 Гц, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,23 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

5 Синтез соединения **63**



Соединение **63** синтезировали из промежуточных соединений **II-19** и **I-88** и получали в виде белого твердого вещества (115 мг, 51%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,44 (с, 1H), 8,65 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,84 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 9,4, 1,9 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,60 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,37 – 4,30 (м, 1H), 4,24 – 4,13 (м, 1H), 3,25 – 3,16 (м, 2H), 3,06 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,98 – 2,88 (м, 1H), 2,33 – 2,28 (м, 1H), 2,17 – 2,07 (м, 1H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

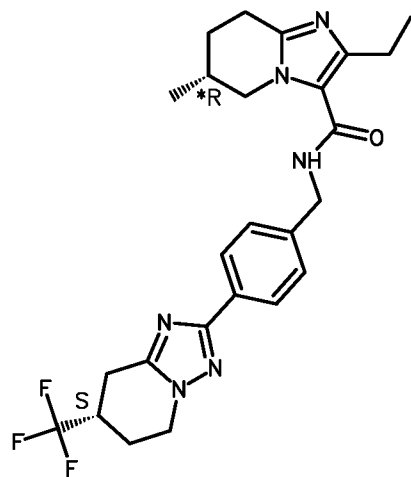
Синтез соединения **64**



Соединение **64** синтезировали из промежуточных соединений **II-19** и **I-87** и получали в виде белого твердого вещества (82,4 мг, 55%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,43 (с, 1H), 8,64 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,83 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 9,4, 1,9 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,59 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,37 – 4,29 (м, 1H), 4,17

(тд, $J = 12,1, 4,9$ Гц, 1H), 3,24 – 3,14 (м, 2H), 3,09 – 3,00 (м, 2H), 2,93 (дд, $J = 17,7, 12,2$ Гц, 1H), 2,36 – 2,26 (м, 1H), 2,18 – 2,05 (м, 1H), 1,29 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

Синтез соединения 65

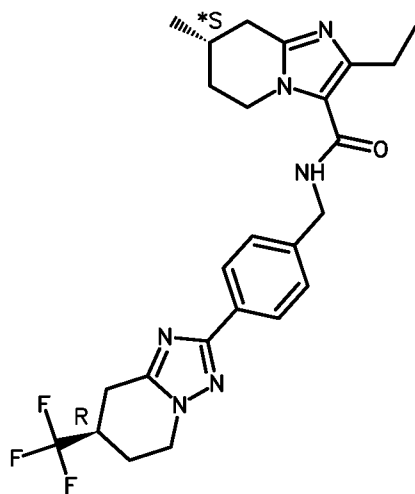


5

Соединение 65 синтезировали из промежуточных соединений II-32 и II-104 и получали в виде белого твердого вещества (108,3 мг, 54%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (т, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,45 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,32 (дд, $J = 12,8, 3,7$ Гц, 1H), 4,23 – 4,11 (м, 2H), 3,46 (дд, $J = 12,7, 10,7$ Гц, 1H), 3,27 – 3,12 (м, 2H), 2,92 (дд, $J = 17,6, 12,1$ Гц, 1H), 2,79 (ддд, $J = 17,0, 5,5, 2,8$ Гц, 1H), 2,73 – 2,59 (м, 3H), 2,32 (дд, $J = 10,8, 2,2$ Гц, 1H), 2,18 – 2,05 (м, 1H), 1,98 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 1,87 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 1,46 (кд, $J = 11,5, 5,8$ Гц, 1H), 1,10 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,02 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

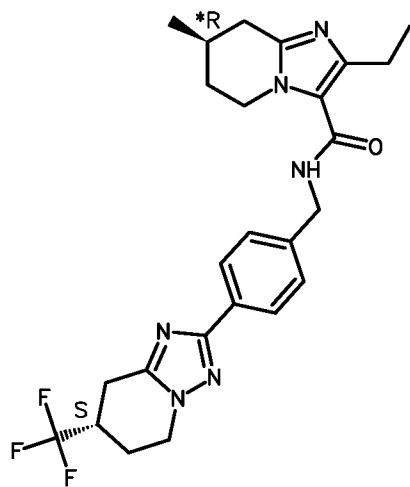
10

15 Синтез соединения 66



Соединение **66** синтезировали из промежуточных соединений **II-35** и **I-88** и получали в виде бежевого твердого вещества (126,7 мг, 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,45 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,32 (дд, J = 12,9, 3,6 Гц, 1H), 4,22 – 4,11 (м, 2H), 3,91 – 3,80 (м, 1H), 3,23 – 3,13 (м, 2H), 2,92 (дд, J = 17,6, 12,1 Гц, 1H), 2,84 (дд, J = 16,4, 4,9 Гц, 1H), 2,64 (дт, J = 8,3, 6,8 Гц, 2H), 2,35 – 2,23 (м, 2H), 2,18 – 2,05 (м, 1H), 2,00 – 1,89 (м, 2H), 1,53 (кд, J = 11,3, 5,6 Гц, 1H), 1,10 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,04 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **67**

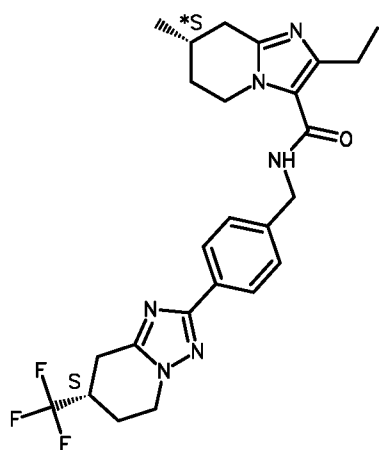


10

Соединение **67** синтезировали из промежуточных соединений **II-34** и **I-87** и получали в виде белого твердого вещества (123 мг, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,46 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,38 – 4,29 (м, 1H), 4,22 – 4,13 (м, 2H), 3,93 – 3,82 (м, 1H), 3,24 – 3,14 (м, 2H), 2,98 – 2,88 (м, 1H), 2,88 – 2,80 (м, 1H), 2,68 – 2,61 (м, 2H), 2,38 – 2,24 (м, 2H), 2,19 – 2,05 (м, 1H), 2,01 – 1,87 (м, 2H), 1,59 – 1,46 (м, 1H), 1,11 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,05 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

15

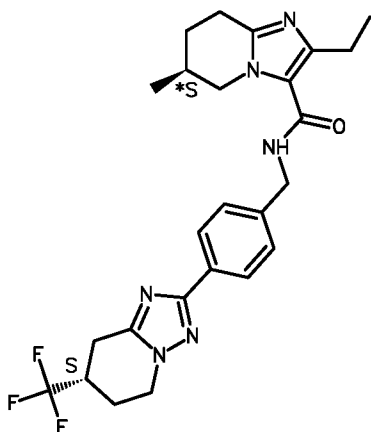
Синтез соединения **68**



Соединение **68** синтезировали из промежуточных соединений **II-35** и **I-87** и получали в виде белого твердого вещества (121,2 мг, 64%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,45 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,36 – 4,28 (м, 1H), 4,22 – 4,12 (м, 2H), 3,91 – 3,82 (м, 1H), 3,25 – 3,13 (м, 2H), 2,99 – 2,88 (м, 1H), 2,87 – 2,79 (м, 1H), 2,69 – 2,60 (м, 2H), 2,37 – 2,23 (м, 2H), 2,18 – 2,04 (м, 1H), 2,01 – 1,87 (м, 2H), 1,58 – 1,47 (м, 1H), 1,10 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,04 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

10

Синтез соединения **69**

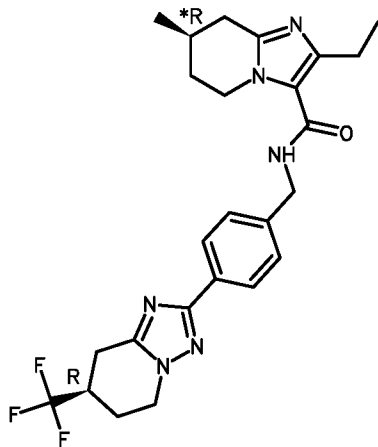


Соединение **69** синтезировали из промежуточных соединений **II-33** и **I-87** и получали в виде бежевого твердого вещества (89 мг, 45%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,52 – 4,39 (м, 2H), 4,32 (дд, J = 12,8, 3,7 Гц, 1H), 4,23 – 4,10 (м, 2H), 3,46 (дд, J = 12,8, 10,6 Гц, 1H), 3,24 – 3,12 (м, 2H), 2,98 – 2,86 (м, 1H), 2,80 (ддд, J = 17,0, 5,5, 2,9 Гц, 1H), 2,73 – 2,60 (м, 3H), 2,32 (дд, J = 10,7, 2,1 Гц, 1H), 2,11 (кд, J = 11,5, 5,9 Гц, 1H), 2,00 (дд, J = 14,2, 6,3 Гц, 1H),

15

1,87 (д, $J = 11,8$ Гц, 1H), 1,46 (кд, $J = 11,5, 5,8$ Гц, 1H), 1,11 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,02 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

Синтез соединения 70

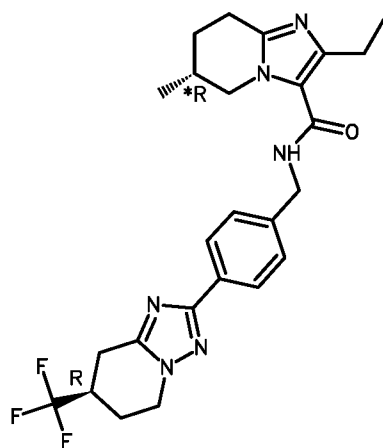


5

Соединение 70 синтезировали из промежуточных соединений **II-34** и **I-88** и получали в виде белого твердого вещества (118,6 мг, 61%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,45 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,36 – 4,26 (м, 1H), 4,21 – 4,13 (м, 2H), 3,87 (тд, $J = 13,0, 4,5$ Гц, 1H), 3,25 – 3,14 (м, 2H), 2,92 (дд, $J = 17,6, 12,1$ Гц, 1H), 2,84 (дд, $J = 16,2, 5,1$ Гц, 1H), 2,68 – 2,60 (м, 2H), 2,36 – 2,25 (м, 2H), 2,18 – 2,04 (м, 1H), 2,00 – 1,90 (м, 2H), 1,59 – 1,46 (м, 1H), 1,11 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,04 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H).

10

Синтез соединения 71

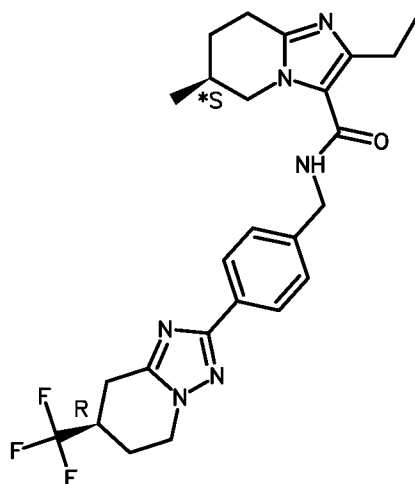


15

Соединение 71 синтезировали из промежуточных соединений **II-32** и **I-88** и получали в виде белого твердого вещества (79,5 мг, 37%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 8,29 – 8,24 (м, 1H), 7,94 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,46 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,37 – 4,29 (м, 1H), 4,22 – 4,14 (м, 2H), 3,47 (дд, $J = 12,8, 10,7$ Гц, 1H), 3,24 – 3,16 (м, 2H), 2,93

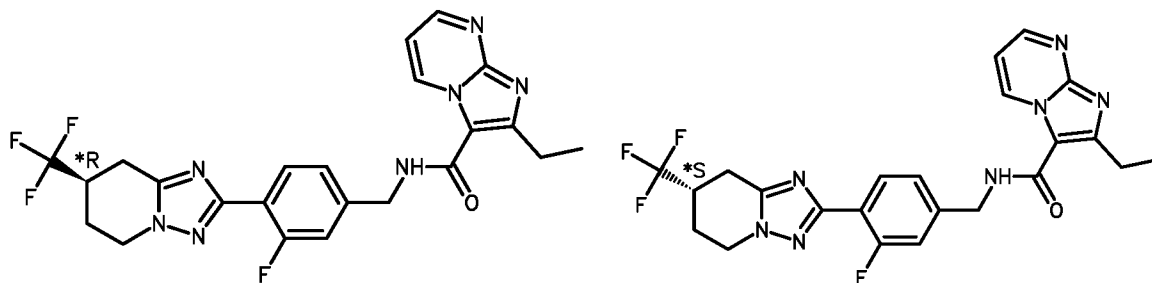
(дд, $J = 17,5, 12,2$ Гц, 1H), 2,80 (ддд, $J = 16,9, 5,5, 2,8$ Гц, 1H), 2,74 – 2,61 (м, 3H), 2,37 – 2,29 (м, 1H), 2,12 (кд, $J = 11,4, 5,7$ Гц, 1H), 2,03 – 1,94 (м, 1H), 1,88 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 1,46 (кд, $J = 11,6, 5,7$ Гц, 1H), 1,11 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,03 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

5 Синтез соединения 72



Соединение 72 синтезировали из промежуточных соединений **II-33** и **I-88** и получали в виде бежевого твердого вещества (101,4 мг, 59%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 8,27 – 8,22 (м, 1H), 7,94 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,45 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,32 (дд, $J = 12,9, 3,5$ Гц, 1H), 4,21 – 4,12 (м, 2H), 3,46 (дд, $J = 12,8, 10,7$ Гц, 1H), 3,23 – 3,14 (м, 2H), 2,92 (дд, $J = 17,6, 12,1$ Гц, 1H), 2,80 (ддд, $J = 17,0, 5,4, 2,8$ Гц, 1H), 2,72 – 2,60 (м, 3H), 2,32 (дд, $J = 10,8, 2,1$ Гц, 1H), 2,18 – 2,05 (м, 1H), 2,03 – 1,92 (м, 1H), 1,88 (дд, $J = 11,3, 2,5$ Гц, 1H), 1,52 – 1,40 (м, 1H), 1,11 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,02 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

15 Синтез соединений 73 и 74



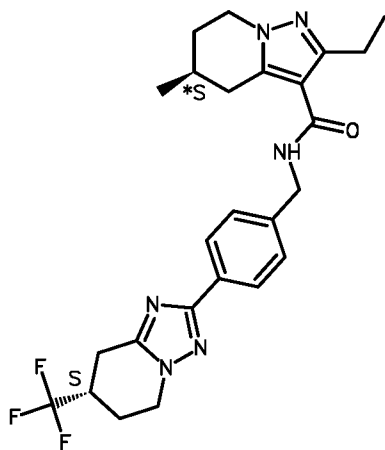
Изомеры **73** и **74** синтезировали из промежуточных соединений **II-83** и **I-37** и после разделения СФХ (препаративная система Jasco SFC, колонка с *i*-целлюлозой (Phenomenex) 250*30 нм, размер частиц 5 мм, изократический режим при 100 мл/мин

CO₂ (50%) / EtOH (50%) / диэтиламин (0,1%) при 30°C, 150 бар); получали **73** (R*) (111,4 мг, 35%) и **74** (S*) (109,5 мг, 34%) в виде бежевых твердых веществ.

73: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,34 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,62 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,57 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 7,17 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,40 – 4,28 (м, 1H), 4,24 – 4,11 (м, 1H), 3,26 – 3,14 (м, 2H), 3,06 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,94 (дд, J = 17,7, 12,3 Гц, 1H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,19 – 2,06 (м, 1H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

74: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,34 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,62 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,55 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 9,4 Гц, 2H), 7,17 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,42 – 4,28 (м, 1H), 4,18 (тд, J = 12,0, 4,7 Гц, 1H), 3,27 – 3,14 (м, 2H), 3,05 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,94 (дд, J = 17,7, 12,3 Гц, 1H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,19 – 2,05 (м, 1H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **75**

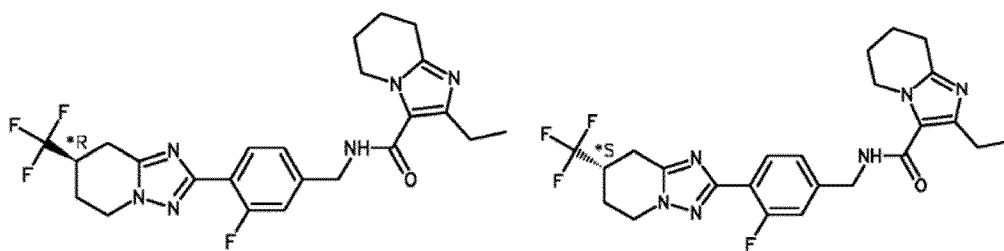


15

Соединение **75** синтезировали из промежуточных соединений **II-82** и **I-87** и получали в виде белого твердого вещества (150,1 мг, 65,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,93 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,84 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,48 – 4,37 (м, 2H), 4,35 – 4,29 (м, 1H), 4,21 – 4,05 (м, 2H), 3,96 – 3,88 (м, 1H), 3,23 – 3,15 (м, 2H), 3,05 (дд, J = 16,6, 4,5 Гц, 1H), 2,97 – 2,87 (м, 1H), 2,70 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,47 – 2,41 (м, 1H), 2,35 – 2,28 (м, 1H), 2,11 (кд, J = 11,5, 5,9 Гц, 1H), 2,00 – 1,86 (м, 2H), 1,68 – 1,56 (м, 1H), 1,10 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

20

Синтез соединений **76** и **77**



Изомеры **76** и **77** синтезировали из промежуточных соединений **II-17a** и **I-6** и после

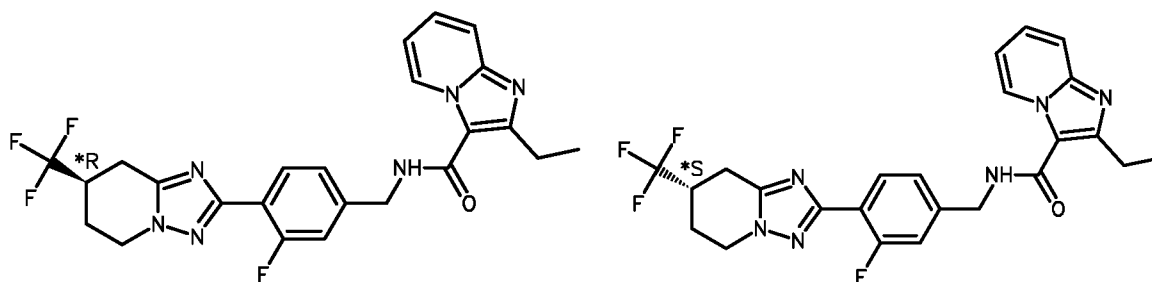
разделения СФХ (препаративная система Jasco SFC, колонка с *i*-целлюлозой

5 (Phenomenex) 250*30 нм, размер частиц 5 мм, изократический режим при 100 мл/мин CO₂ (50%) / EtOH (50%) / диэтиламин (0,1%) при 30°C, 150 бар); получали **76** (**R***) (64,8 мг, 24%) и **77** (**S***) (70,5 мг, 26%) в виде белых твердых веществ.

76: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,28 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 9,8, 6,1 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 9,4, 4,8 Гц, 2H), 4,46 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,35 (дд, J = 12,8, 3,7 Гц, 1H), 4,18 (тд, J = 12,1, 4,9 Гц, 1H), 3,99 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,25 – 3,14 (м, 2H), 2,94 (дд, J = 17,6, 12,1 Гц, 1H), 2,71 (дд, J = 11,4, 5,3 Гц, 2H), 2,66 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,32 (ддд, J = 8,7, 4,8, 2,3 Гц, 1H), 2,19 – 2,07 (м, 1H), 1,90 – 1,71 (м, 4H), 1,11 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

77: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,28 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,2, 5,8 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 9,4, 4,9 Гц, 2H), 4,47 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,35 (дд, J = 12,8, 3,6 Гц, 1H), 4,19 (тд, J = 12,0, 4,8 Гц, 1H), 4,00 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,28 – 3,12 (м, 2H), 2,94 (дд, J = 17,6, 12,2 Гц, 1H), 2,72 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,66 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,33 (ддд, J = 8,8, 4,8, 2,5 Гц, 1H), 2,13 (ддд, J = 24,9, 11,5, 5,8 Гц, 1H), 1,83 (дд, J = 25,1, 4,6 Гц, 4H), 1,12 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

20 Синтез соединений **78** и **79**



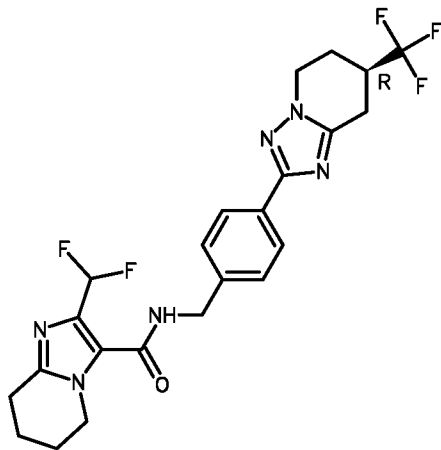
Изомеры **78** и **79** синтезировали из промежуточных соединений **I-37** и **II-85** и после разделения СФХ (препаративная система Jasco SFC, колонка с амилозой (Regis Technologies) 250*30 мм, размер частиц 5 мм, изократический режим при 40 мл/мин. CO₂ (35%) / EtOH (65%) / диэтиламин (0,1%) при 30°C, 120 бар), получали **78** (R*)

5 (76 мг, 20%) и **79** (S*) (62,6 мг, 16%) в виде белых твердых веществ.

78: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,00 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,45 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,41 – 7,36 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,28 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 7,02 (тд, J = 6,9, 1,2 Гц, 1H), 4,58 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,39 – 4,30 (м, 1H), 4,18 (тд, J = 11,8, 4,5 Гц, 1H), 3,25 – 3,15 (м, 2H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,98 – 2,89 (м, 1H), 10 2,36 – 2,29 (м, 1H), 2,18 – 2,07 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

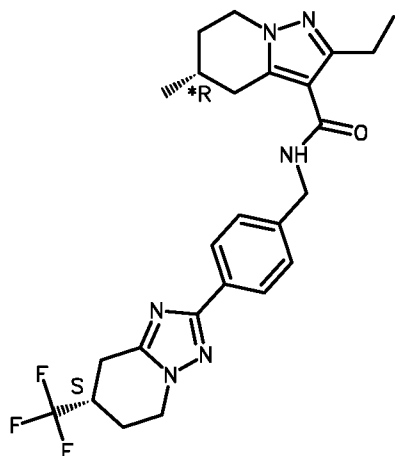
79: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,00 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,45 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 7,9, 6,6 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,28 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 7,03 – 6,99 (м, 1H), 4,58 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,34 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,23 – 4,14 (м, 1H), 3,24 – 3,17 (м, 2H), 3,03 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,98 – 2,88 (м, 1H), 2,35 – 2,28 15 (м, 1H), 2,20 – 2,05 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **80**



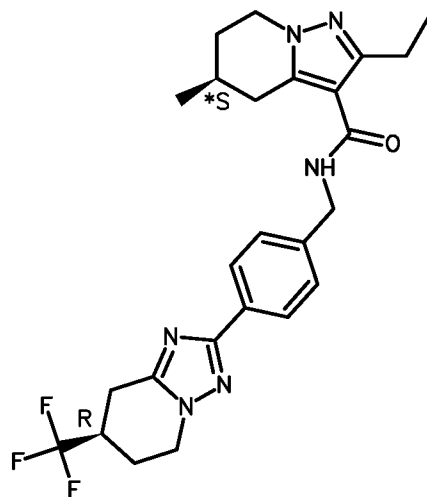
Соединение **80** синтезировали из промежуточных соединений **I-87** (R) и **II-37** и 20 получали в виде белого твердого вещества (123,3 мг, 60%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,82 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,95 (т, J = 54,3 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,36 – 4,29 (м, 1H), 4,23 – 4,12 (м, 1H), 4,04 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,23 – 3,14 (м, 2H), 2,93 (дд, J = 17,7, 12,0 Гц, 1H), 2,79 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,32 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 2,19 – 2,05 (м, 1H), 1,90 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 1,83 (д, J = 25 4,7 Гц, 2H).

Синтез соединения **81**



Соединение **81** синтезировали из промежуточных соединений **I-87 (S)** и **II-81** и получали в виде бледно-желтого масла вещества (134,1 мг, 73%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,93 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,83 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,49 – 4,37 (м, 2H), 4,36 – 4,27 (м, 1H), 4,18 (дд, J = 11,6, 4,8 Гц, 1H), 4,10 (дтд, J = 10,7, 8,2, 5,2 Гц, 1H), 3,97 – 3,86 (м, 1H), 3,26 – 3,13 (м, 2H), 3,05 (дд, J = 16,5, 4,4 Гц, 1H), 2,97 – 2,87 (м, 1H), 2,74 – 2,66 (м, 2H), 2,48 – 2,40 (м, 1H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,19 – 2,05 (м, 1H), 1,98 (т, J = 12,7 Гц, 1H), 1,93 – 1,83 (м, 1H), 1,62 (ддд, J = 24,1, 11,3, 5,7 Гц, 1H), 1,10 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

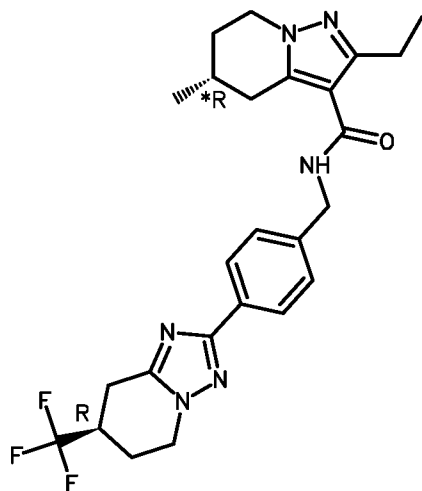
Синтез соединения **82**



Соединение **82** синтезировали из промежуточных соединений **I-87 (R)** и **II-82** и получали в виде бледно-желтого твердого вещества (134,1 мг, 73%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,93 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,83 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,43 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 4,36 – 4,28 (м, 1H), 4,22 – 4,06 (м, 2H), 3,98 – 3,87 (м, 1H),

3,24 – 3,14 (м, 2H), 3,05 (дд, J = 16,7, 4,2 Гц, 1H), 2,92 (дд, J = 17,6, 12,1 Гц, 1H), 2,70 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,48 – 2,41 (м, 1H), 2,32 (дд, J = 11,1, 2,1 Гц, 1H), 2,19 – 2,05 (м, 1H), 2,01 – 1,84 (м, 2H), 1,69 – 1,55 (м, 1H), 1,13 – 1,02 (м, 6H).

5 Синтез соединения **83**

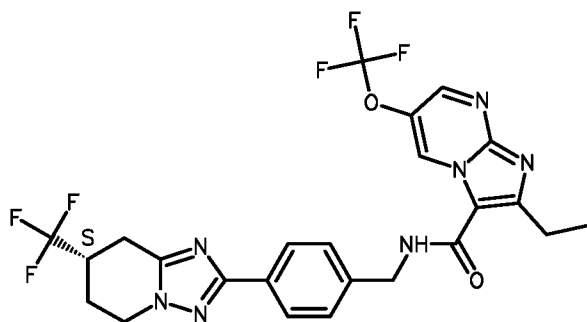


Соединение **83** синтезировали из промежуточных соединений **I-87 (R)** и **II-81** и получали в виде бледно-желтого твердого вещества (134,1 мг, 73%). ¹H ЯМР

(400 МГц, ДМСО) δ 7,93 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,83 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,49 – 4,37 (м, 2H), 4,32 (дд, J = 12,8, 3,7 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,1, 5,0 Гц, 1H), 4,09 (ддд, J = 12,8, 5,4, 2,7 Гц, 1H), 3,97 – 3,87 (м, 1H), 3,25 – 3,13 (м, 2H), 3,05 (дд, J = 16,6, 4,4 Гц, 1H), 2,97 – 2,86 (м, 1H), 2,70 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,48 – 2,40 (м, 1H), 2,32 (дд, J = 11,1, 2,1 Гц, 1H), 2,11 (кд, J = 11,5, 5,9 Гц, 1H), 1,97 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 1,91 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 1,62 (кд, J = 11,3, 5,7 Гц, 1H), 1,10 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

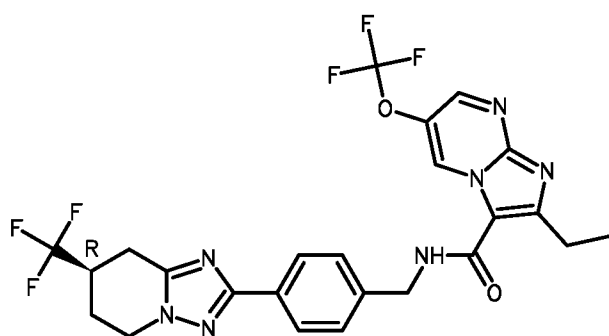
15

Синтез соединения **84**



Соединение **84** синтезировали из промежуточных соединений **I-87 (S)** и **II-88** и получали в виде белого твердого вещества (17,1 мг, 27%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,54 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,83 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,65 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,59 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,9, 3,6 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 11,9, 4,8 Гц, 1H), 3,24 – 3,15 (м, 2H), 3,08 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 17,7, 12,3 Гц, 1H), 2,32 (дд, J = 10,7, 2,0 Гц, 1H), 2,17 – 2,07 (м, 1H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **85**

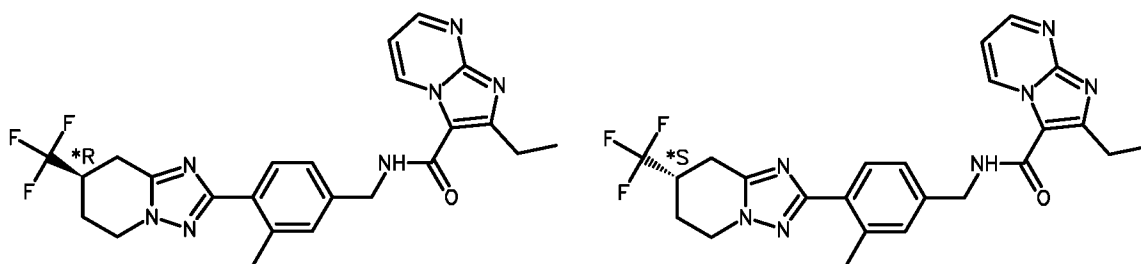


10

Соединение **85** синтезировали из промежуточных соединений **I-87 (R)** и **II-88** и получали в виде белого твердого вещества (20,7 мг, 26%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,54 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,83 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,65 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,59 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,36 – 4,29 (м, 1H), 4,17 (тд, J = 12,1, 4,7 Гц, 1H), 3,23 – 3,15 (м, 2H), 3,08 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 17,7, 12,2 Гц, 1H), 2,36 – 2,28 (м, 1H), 2,18 – 2,05 (м, 1H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

15

Синтез соединений **86** и **87**



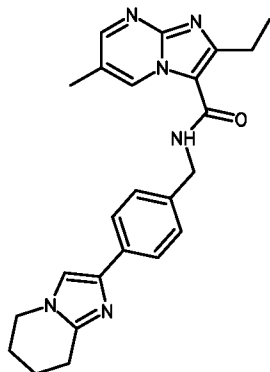
20

Изомеры **86** и **87** синтезировали из промежуточных соединений **I-37** и **II-85** и после разделения СФХ (препаративная система Jasco SFC, колонка с *i*-целлюлозой (Regis Technologies) 250*30 мм, размер частиц 5 мм, изократический режим при 40 мл/мин CO₂ (50%) / EtOH (50%) / диэтиламин (0,1%) при 30°C, 120 бар); получали **86** (R) (83,9 мг, 33%) и **87** (S) (82,4 мг, 33%) в виде бежевых твердых веществ.

86: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,32 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,62 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,54 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,16 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,41 – 4,29 (м, 1H), 4,18 (тд, J = 12,1, 4,9 Гц, 1H), 3,26 – 3,14 (м, 2H), 3,05 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 17,4, 12,0 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,36 – 2,27 (м, 1H), 2,20 – 2,06 (м, 1H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

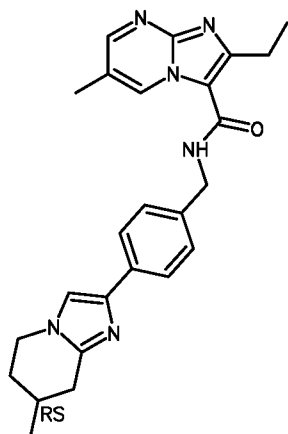
87: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,32 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,62 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,54 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,17 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,39 – 4,28 (м, 1H), 4,18 (тд, J = 12,0, 4,8 Гц, 1H), 3,26 – 3,14 (м, 2H), 3,05 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 17,4, 12,0 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,38 – 2,28 (м, 1H), 2,20 – 2,07 (м, 1H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **88**



Соединение **88** синтезировали из промежуточных соединений **I-132** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (75,4 мг, 39%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,14 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,46 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,32 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,51 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,95 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,00 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,74 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,95 – 1,80 (м, 4H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

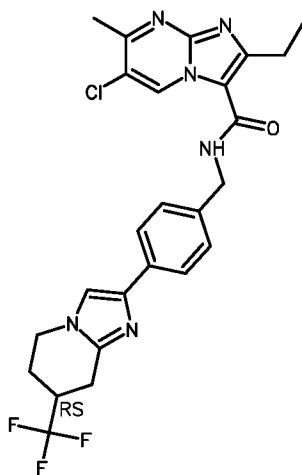
Синтез соединения **89**



Соединение **89** синтезировали из промежуточных соединений **I-131** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (64,1 мг, 37%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,15 (дд, $J = 2,1, 1,0$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,47 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,32 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,51 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,05 (ддд, $J = 12,5, 5,4, 2,7$ Гц, 1H), 3,89 (тд, $J = 11,7, 4,6$ Гц, 1H), 3,01 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,88 (дд, $J = 17,2, 5,6$ Гц, 1H), 2,33 (д, $J = 5,0$ Гц, 4H), 2,07 – 1,90 (м, 2H), 1,60 (дтд, $J = 13,7, 11,3, 5,8$ Гц, 1H), 1,27 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,07 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H).

10

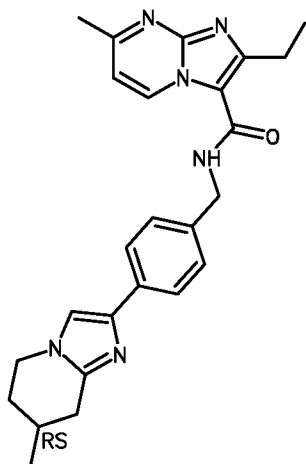
Синтез соединения **90**



Соединение **90** синтезировали из промежуточных соединений **II-110** и **II-8e** и получали в виде белого твердого вещества (94,5 мг, 21%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 9,35 (с, 1H), 8,49 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,33 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,51 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H), 4,23 – 4,10 (м, 1H), 3,98 (тд, $J = 12,1, 4,4$ Гц, 1H), 3,11 – 3,04 (м, 2H), 3,01 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,77 (дд, $J = 17,3, 12,7$ Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,23 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,01 – 1,88 (м, 1H), 1,27 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

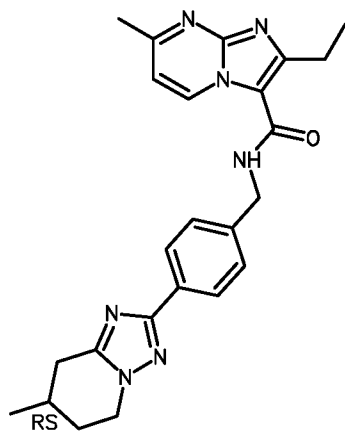
15

Синтез соединения 91



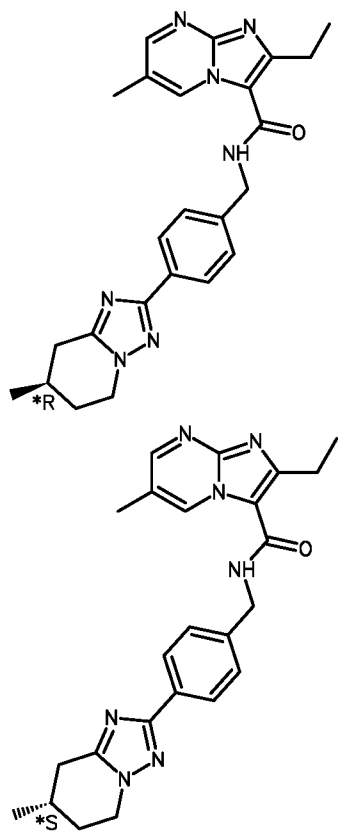
Соединение **91** синтезировали из промежуточных соединений **I-131** и **II-8a** и получали в виде белого твердого вещества (120 мг, 53%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,18 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,41 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,31 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,50 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,05 (ддд, J = 12,4, 5,4, 2,8 Гц, 1H), 3,88 (тд, J = 11,9, 4,7 Гц, 1H), 2,99 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,87 (дд, J = 16,4, 4,9 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,32 (дд, J = 16,3, 10,3 Гц, 1H), 2,05 – 1,90 (м, 2H), 1,67 – 1,52 (м, 1H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,07 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 92



Соединение **92** синтезировали из промежуточных соединений **I-16** и **II-8a** и получали в виде белого твердого вещества (90,1 мг, 41%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,20 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,45 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,27 – 4,17 (м, 1H), 4,15 – 3,96 (м, 1H), 3,05 – 2,93 (м, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,47 – 2,40 (м, 1H), 2,15 – 1,99 (м, 2H), 1,81 – 1,67 (м, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,10 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Синтез соединений **93** и **94**



5

Изомеры **93** и **94** синтезировали из промежуточных соединений **I-16** и **II-3a** и после разделения СФХ (препаративная система СФХ, колонка с амилозой (Phenomenex) 250*30 мм, размер частиц 5 мм, изократический режим CO₂ (50%) / EtOH (50%) / диэтиламин (0,1%), получали соединение **93** (**R***) (542 мг, 39%) и промежуточное соединение **94** (**S***) (543 мг, 40%) в виде бежевых твердых веществ.

10

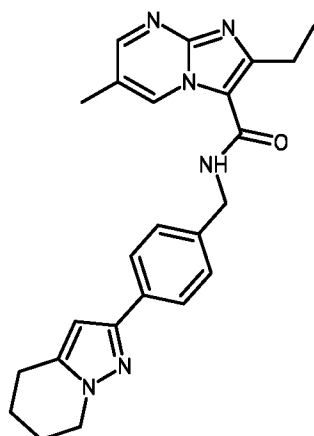
93: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,51 – 8,48 (м, 1H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,22 (ддд, J = 12,5, 5,6, 2,8 Гц, 1H), 4,15 – 4,02 (м, 1H), 3,06 – 2,99 (м, 2H), 2,99 – 2,94 (м, 1H), 2,48 – 2,40 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,14 – 1,96 (м, 2H), 1,82 – 1,66 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,10 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

15

94: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,51 – 8,48 (м, 1H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,22 (ддд, J = 12,7, 5,9, 3,0 Гц, 1H), 4,13 – 4,02 (м, 1H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 3,00 – 2,93 (м, 1H), 2,45 – 2,39 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,12 – 1,93 (м, 2H), 1,82 – 1,67 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,10 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

20

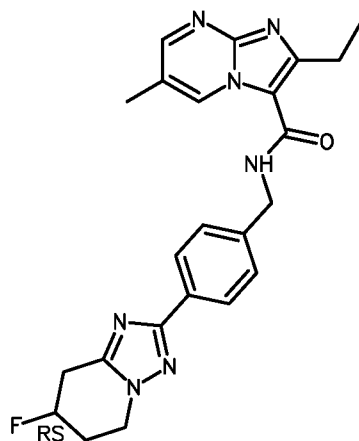
Синтез соединения **95**



Соединение **95** синтезировали из промежуточных соединений **I-86** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (63,7 мг, 51%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 9,15 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,47 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 6,41 (с, 1H), 4,54 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,07 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,01 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,76 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,01 – 1,94 (м, 2H), 1,84 – 1,74 (м, 2H), 1,28 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

10

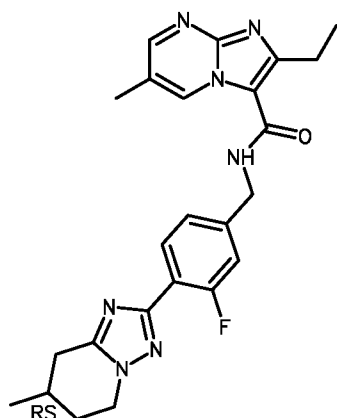
Синтез соединения **96**



Соединение **96** синтезировали из промежуточных соединений **I-89** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (21,4 мг, 20%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд, $J = 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 8,50 (дд, $J = 9,8, 4,2$ Гц, 2H), 7,95 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 5,49 – 5,28 (м, 1H), 4,57 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,38 – 4,09 (м, 2H), 3,29 – 3,15 (м, 2H), 3,02 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,46 – 2,22 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,28 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

15

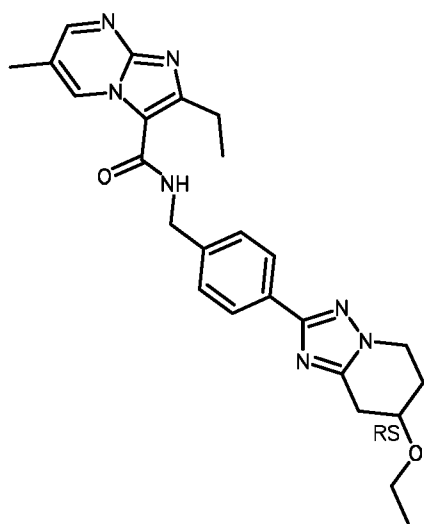
Синтез соединения **97**



Соединение **97** синтезировали из промежуточных соединений **I-16** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (115 мг, 41%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,17 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,49 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,58 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,24 (ддд, J = 12,6, 5,6, 2,9 Гц, 1H), 4,16 – 4,03 (м, 1H), 3,08 – 2,93 (м, 3H), 2,48 – 2,42 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,20 – 2,01 (м, 2H), 1,75 (дтд, J = 13,4, 10,8, 5,8 Гц, 1H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,10 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

10

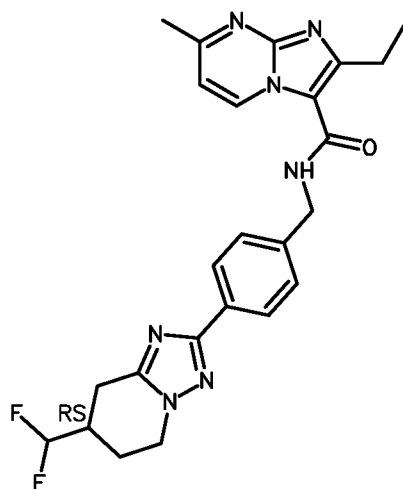
Синтез соединения **98**



Соединение **98** синтезировали из промежуточных соединений **I-126** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (213 мг, 58%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (с, 1H), 8,50 (дд, J = 10,7, 4,2 Гц, 2H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,22 – 4,07 (м, 2H), 4,07 – 4,00 (м, 1H), 3,64 – 3,47 (м, 2H), 3,10 (дд, J = 17,1, 4,3 Гц, 1H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 17,1, 4,6 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,27 – 2,11 (м, 2H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,11 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

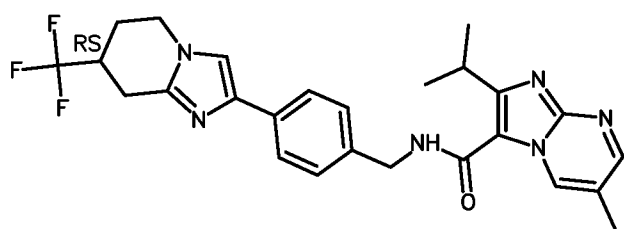
15

Синтез соединения 99



Соединение **99** синтезировали из промежуточных соединений **I-51** и **II-8a** и получали в
5 виде бежевого твердого вещества (85 мг, 66%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 9,20 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,46 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,44 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,20 (тд, J = 56,3, 3,9 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,40 – 4,24 (м, 1H), 4,13 (тд, J = 12,1, 4,8 Гц, 1H), 3,09 – 2,95 (м, 3H), 2,79 (дд, J = 16,7, 10,8 Гц, 1H), 2,71 – 2,58 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,20 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 2,03 – 1,83 (м, 1H), 1,27 (т, J =
10 7,5 Гц, 3H).

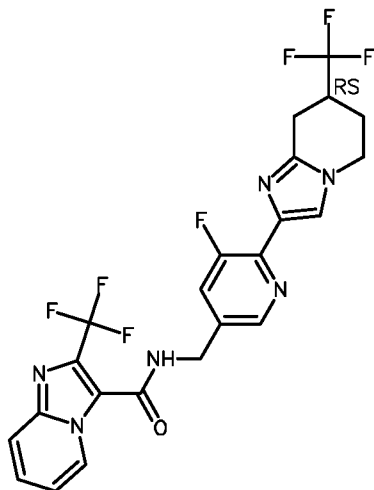
Синтез соединения 100



Соединение **100** синтезировали из промежуточных соединений **I-81** и **II-94** и получали
15 в виде желтого твердого вещества (78,3 мг, 46%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 9,06 (дд, J = 2,3, 1,1 Гц, 1H), 8,56 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,52 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,16 (дд, J = 12,6, 3,5 Гц, 1H), 3,98 (тд, J = 12,2, 4,6 Гц, 1H), 3,65 – 3,50 (м, 1H), 3,19 – 3,01 (м, 2H), 2,78

(дд, $J = 17,3, 12,6$ Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,28 – 2,19 (м, 1H), 2,06 – 1,86 (м, 1H), 1,28 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H).

Синтез соединения **101**

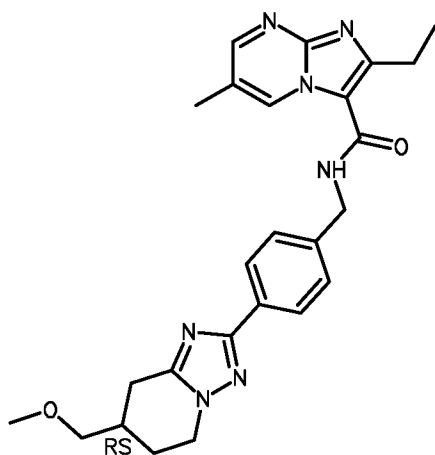


5

Соединение **101** синтезировали из промежуточных соединений **I-135** и **II-6a** и получали в виде бежевого твердого вещества (47,2 мг, 23%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,33 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,80 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,69 – 7,63 (м, 2H), 7,57 (ддд, $J = 9,1, 6,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,21 (тд, $J = 6,9, 1,1$ Гц, 1H), 4,61 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 4,29 – 4,19 (м, 1H), 4,06 – 3,95 (м, 1H), 3,15 – 3,06 (м, 2H), 2,81 (дд, $J = 17,4, 12,8$ Гц, 1H), 2,30 – 2,20 (м, 1H), 2,06 – 1,89 (м, 1H).

10

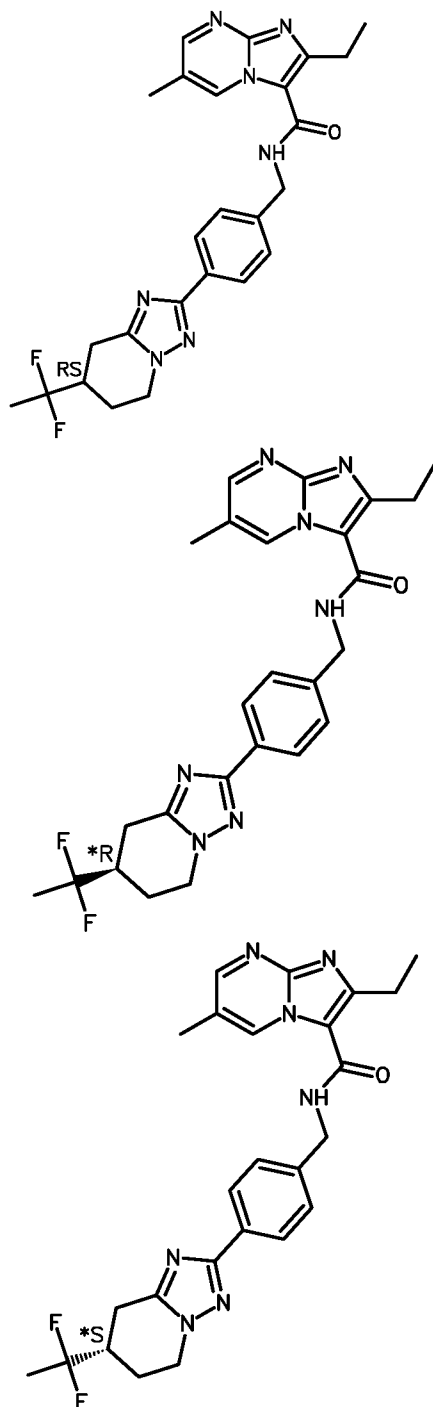
Синтез соединения **102**



15 Соединение **102** синтезировали из промежуточных соединений **I-120** и **II-3a** и получали в виде бледно-оранжевого твердого вещества (105,1 мг, 57%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд, $J = 2,4, 1,1$ Гц, 1H), 8,54 – 8,47 (м, 2H), 7,94 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,57 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,23 (ддд, $J = 12,7, 5,5, 3,0$ Гц, 1H),

4,08 (тд, $J = 11,7, 4,7$ Гц, 1H), 3,38 (дк, $J = 6,0, 2,9$ Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,06 – 2,93 (м, 3H), 2,60 – 2,53 (м, 1H), 2,33 (дд, $J = 6,1, 1,3$ Гц, 3H), 2,31 – 2,24 (м, 1H), 2,13 (д, $J = 13,4$ Гц, 1H), 1,85 – 1,72 (м, 1H), 1,27 (к, $J = 7,1$ Гц, 3H).

5 Синтез соединений **103**, **104** и **105**



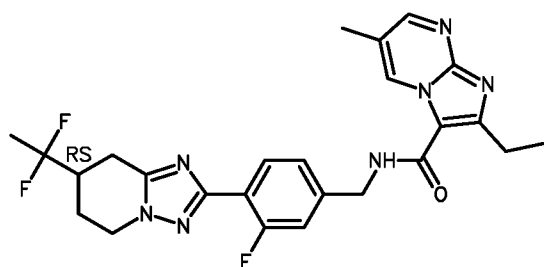
Рацемическое соединение **103** синтезировали из промежуточных соединений **I-133** и

10 **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (128 мг, 80%).

Изомеры разделяли с помощью СФХ (система препаративной СФХ Jasco, i-целлюлоза (Phenomenex), 250*30 мм, размер частиц 5 мм, изократический режим при 100 мл/мин CO₂ (40%)/MeOH (60%)/диэтиламин (0,1%) при 30°C, 120 бар) с получением соединения **104** (*R) и соединения **105** (*S) в виде белых твердых веществ.

- 5 **103:** ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд, J = 2,3, 1,1 Гц, 1H), 8,54 – 8,46 (м, 2H), 7,95 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,30 (дд, J = 12,7, 3,5 Гц, 1H), 4,12 (тд, J = 12,0, 4,6 Гц, 1H), 3,09 (дд, J = 16,6, 4,0 Гц, 1H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,79 (дд, J = 16,5, 11,5 Гц, 1H), 2,69 – 2,64 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,29 – 2,21 (м, 1H), 2,02 – 1,90 (м, 1H), 1,71 (т, J = 19,5 Гц, 3H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
- 10 **104:** ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд, J = 2,3, 1,1 Гц, 1H), 8,51 (дд, J = 7,0, 4,2 Гц, 2H), 7,95 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,30 (дд, J = 12,6, 3,8 Гц, 1H), 4,12 (тд, J = 12,1, 4,6 Гц, 1H), 3,09 (дд, J = 16,5, 4,1 Гц, 1H), 3,01 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,79 (дд, J = 16,5, 11,4 Гц, 1H), 2,71 – 2,60 (м, 1H), 2,33 (д, J = 5,5 Гц, 3H), 2,25 (дд, J = 13,5, 2,1 Гц, 1H), 1,96 (ддд, J = 25,1, 11,7, 5,7 Гц, 1H), 1,71 (т, J = 19,5 Гц, 3H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
- 15 **105:** ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд, J = 2,4, 1,1 Гц, 1H), 8,51 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 2H), 7,98 – 7,91 (м, 2H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,34 – 4,25 (м, 1H), 4,12 (тд, J = 12,1, 4,6 Гц, 1H), 3,09 (дд, J = 16,6, 3,9 Гц, 1H), 3,01 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,79 (дд, J = 16,5, 11,3 Гц, 1H), 2,71 – 2,59 (м, 1H), 2,34 (т, J = 2,7 Гц, 3H), 2,25 (дд, J = 13,5, 2,3 Гц, 1H), 1,96 (ддд, J = 25,2, 11,7, 5,7 Гц, 1H), 1,71 (т, J = 19,5 Гц, 3H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
- 20

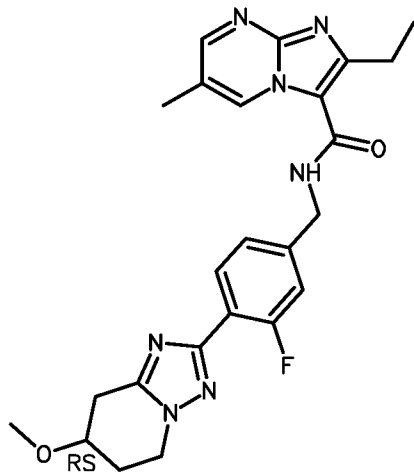
Синтез соединения **106**



- 25 Соединение **106** синтезировали из промежуточных соединений **I-121** и **II-3a** и получали в виде бежевого твердого вещества (96,2 мг, 48%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,17 (с, 1H), 8,52 (с, 2H), 7,94 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 9,6 Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,37 – 4,28 (м, 1H), 4,19 – 4,07 (м, 1H), 3,15 – 3,07 (м, 1H), 3,03 (дд, J = 14,8,

7,4 Гц, 2H), 2,87 – 2,74 (м, 1H), 2,74 – 2,60 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,26 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 2,06 – 1,91 (м, 1H), 1,71 (т, J = 19,5 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Синтез соединения 107

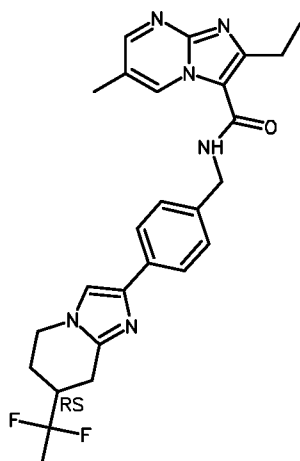


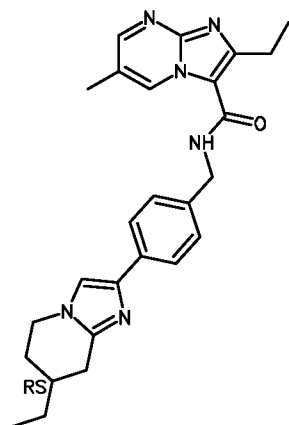
5

Соединение 107 синтезировали из промежуточных соединений **I-56** и **II-3a** и получали в виде оранжевого твердого вещества (87,2 мг, 43%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,21 – 9,10 (м, 1H), 8,54 – 8,48 (м, 2H), 7,93 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 9,8 Гц, 2H), 4,58 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 4,25 – 4,06 (м, 2H), 3,99 – 3,90 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,10 (дд, J = 17,2, 4,2 Гц, 1H), 3,03 (дд, J = 15,0, 7,5 Гц, 2H), 3,00 – 2,94 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,30 – 2,12 (м, 2H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10

Синтез соединений 108 и 109





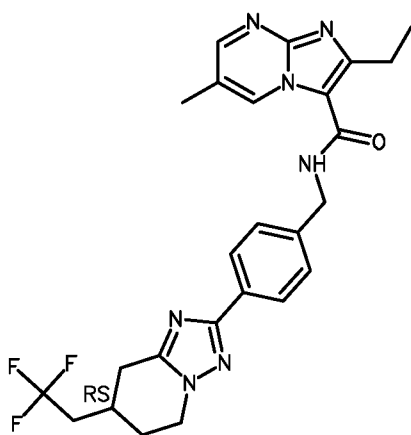
Соединения **108** и **109** синтезировали из промежуточных соединений **I-133** и **II-3a**.

Очисткой неочищенной смеси получали соединение **108** (CF₂) в виде белого твердого вещества (21,4 мг, 40%) и соединение **109** (Et) в виде желтого твердого вещества (12,1 мг, 25%).

108: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (с, 1H), 8,52 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,47 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,52 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,15 (дд, J = 12,4, 3,9 Гц, 1H), 3,93 (дт, J = 12,2, 6,1 Гц, 1H), 3,01 (дт, J = 12,5, 6,2 Гц, 3H), 2,71 – 2,60 (м, 1H), 2,58 – 2,54 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,18 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,87 – 1,76 (м, 1H), 1,70 (т, J = 19,5 Гц, 3H), 1,34 – 1,26 (м, 3H).

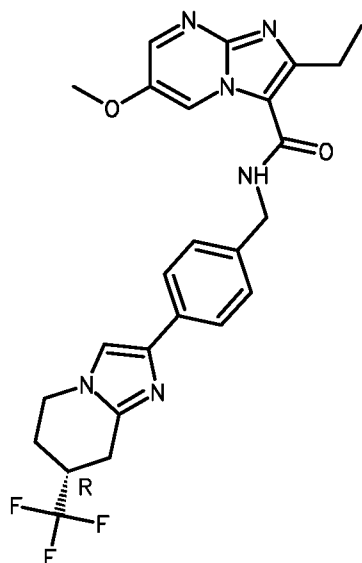
109: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,15 (дд, J = 2,4, 1,1 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,46 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,32 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,51 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,06 (ддд, J = 12,4, 5,5, 3,0 Гц, 1H), 3,87 (тд, J = 11,9, 4,6 Гц, 1H), 3,01 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,91 (дд, J = 16,5, 3,9 Гц, 1H), 2,34 (т, J = 1,8 Гц, 4H), 1,77 (с, 1H), 1,58 (ддд, J = 23,9, 11,0, 5,4 Гц, 1H), 1,46 – 1,36 (м, 2H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 0,95 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Синтез соединения **110**



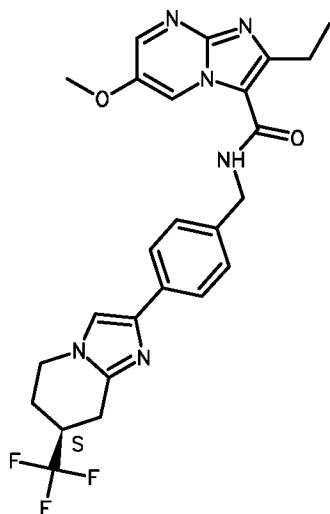
Соединение **110** синтезировали из промежуточных соединений **I-100b** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (76,2 мг, 39%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,17 (с, 1H), 8,55 – 8,48 (м, 2H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,58 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,31 – 4,22 (м, 1H), 4,18 – 4,08 (м, 1H), 3,13 – 2,99 (м, 3H), 2,74 – 2,65 (м, 1H), 2,40 (с, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,19 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 1,98 – 1,85 (м, 1H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H). Сигнал CH₂ перекрывается сигналом ДМСО. Подтверждено HSQC.

Синтез соединения **111**



10 Соединение **111** синтезировали из промежуточных соединений **I-151a (R)** и **II-8b** и получали в виде белого твердого вещества (90,2 мг, 65%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,95 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,44 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,53 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 4,21 – 4,12 (м, 1H), 3,98 (тд, J = 12,1, 4,3 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,12 – 3,06 (м, 2H), 3,05 – 2,97 (м, 2H),
15 2,77 (дд, J = 17,2, 12,7 Гц, 1H), 2,23 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 2,02 – 1,88 (м, 1H), 1,27 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

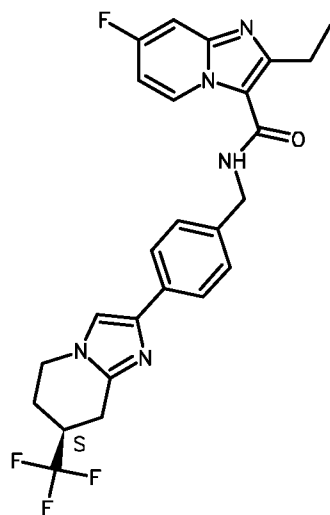
Синтез соединения **112**



Соединение **112** синтезировали из промежуточных соединений **II-8b** и **I-151b (S)** и получали в виде белого твердого вещества (45,1 мг, 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО)

5 δ 8,95 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 8,44 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,53 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,19 – 4,13 (м, 1H), 3,98 (тд, J = 12,4, 4,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,12 – 2,95 (м, 4H), 2,77 (дд, J = 17,4, 12,9 Гц, 1H), 2,23 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 2,00 – 1,88 (м, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10 Синтез соединения **113**

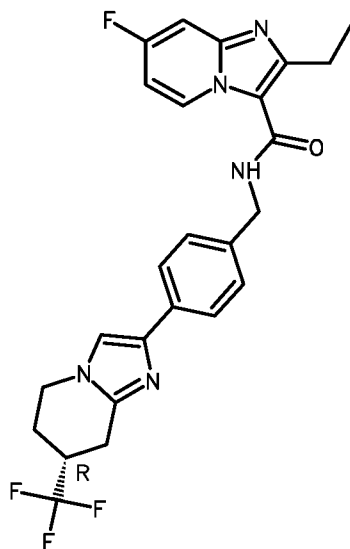


Соединение **113** синтезировали из промежуточных соединений **I-151b (S)** и **II-8c** и получали в виде розового твердого вещества (71,8 мг, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц,

15 ДМСО) δ 9,06 – 8,98 (м, 1H), 8,42 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 9,8, 2,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,06 (тд, J = 7,6, 2,7 Гц,

1H), 4,51 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,21 – 4,11 (м, 1H), 3,98 (тд, J = 12,1, 4,6 Гц, 1H), 3,14 – 3,03 (м, 2H), 3,01 – 2,93 (м, 2H), 2,78 (дд, J = 17,4, 12,7 Гц, 1H), 2,23 (дд, J = 13,2, 2,2 Гц, 1H), 1,95 (кд, J = 11,8, 5,5 Гц, 1H), 1,26 (тд, J = 7,5, 3,1 Гц, 3H).

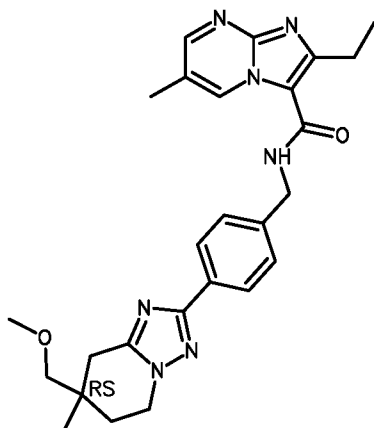
5 Синтез соединения **114**



Соединение **114** синтезировали из промежуточных соединений **I-151a (R)** и **II-8c** и получали в виде бежевого твердого вещества (63,9 мг, 48%). ¹H ЯМР (400 МГц,

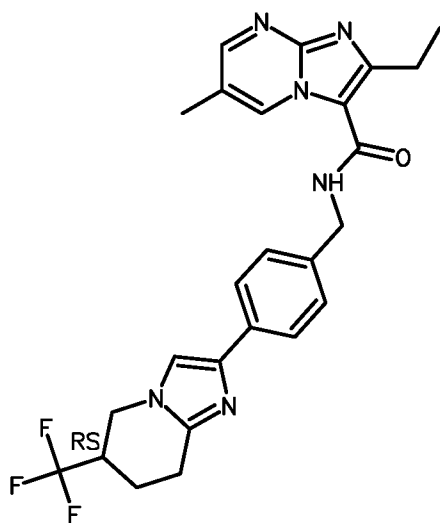
ДМСО) δ 9,02 (дд, J = 7,4, 6,2 Гц, 1H), 8,42 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,49 (дд, J = 9,9, 2,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,06 (тд, J = 7,6, 2,7 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,21 – 4,10 (м, 1H), 3,98 (тд, J = 12,1, 4,6 Гц, 1H), 3,15 – 3,02 (м, 2H), 2,97 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,77 (дд, J = 17,3, 12,6 Гц, 1H), 2,28 – 2,19 (м, 1H), 2,03 – 1,88 (м, 1H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

15 Синтез соединения **115**



Соединение **115** синтезировали из промежуточных соединений **I-111** и **II-3a** и получали в виде бледно-оранжевого твердого вещества (98,9 мг, 57%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд, J = 2,4, 1,1 Гц, 1H), 8,54 – 8,47 (м, 2H), 7,94 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,21 – 4,07 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,22 (с, 2H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,78 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 2,63 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,99 (дт, J = 13,9, 6,8 Гц, 1H), 1,89 – 1,80 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,00 (с, 3H).

Синтез соединения **116**

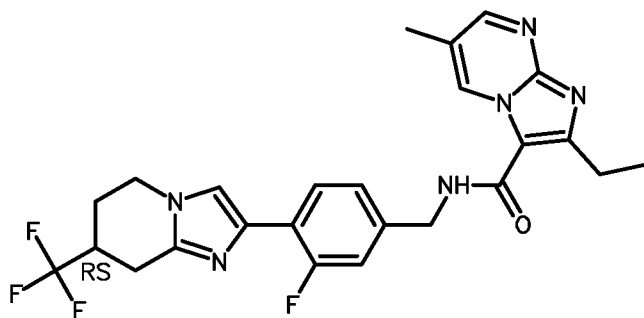


10

Соединение **116** синтезировали из промежуточных соединений **I-135** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (61,3 мг, 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,15 (дд, J = 2,3, 1,1 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,47 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,52 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,30 (дд, J = 12,4, 5,2 Гц, 1H), 4,03 – 3,94 (м, 1H), 3,20 (с, 1H), 3,01 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,97 – 2,88 (м, 1H), 2,83 (ддд, J = 16,8, 11,1, 6,0 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,24 – 2,14 (м, 1H), 1,92 (ддд, J = 24,3, 11,3, 5,8 Гц, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

15

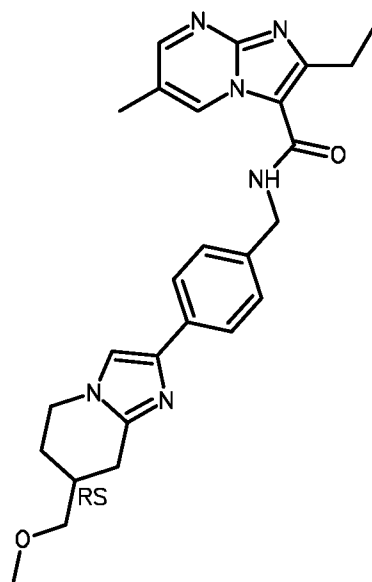
Синтез соединения **117**



Соединение **117** синтезировали из промежуточных соединений **I-130** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (102 мг, 65%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд, $J = 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,98 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J = 4,3$ Гц, 1H), 7,26 – 7,18 (м, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,27 – 4,17 (м, 1H), 3,99 (тд, $J = 12,2, 4,5$ Гц, 1H), 3,17 – 3,06 (м, 2H), 3,02 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,80 (дд, $J = 17,4, 12,7$ Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,28 – 2,20 (м, 1H), 1,95 (кд, $J = 11,9, 5,6$ Гц, 1H), 1,28 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

10

Синтез соединения **118**

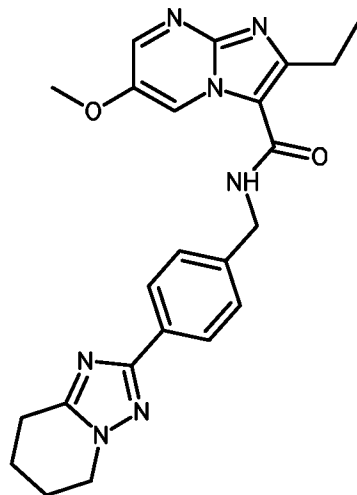


Соединение **118** синтезировали из промежуточных соединений **I-136** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (78,8 мг, 24%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,15 (дд, $J = 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,47 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,32 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,51 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 4,11 – 4,02 (м, 1H), 3,95 – 3,83 (м, 1H), 3,37 – 3,33 (м, 2H), 3,29 (с, $J = 1,9$ Гц, 3H), 3,01 (к, $J = 7,5$ Гц,

15

2H), 2,86 (дд, $J = 16,5, 4,3$ Гц, 1H), 2,41 (дд, $J = 16,5, 10,6$ Гц, 1H), 2,34 (д, $J = 0,6$ Гц, 3H), 2,24 – 2,13 (м, 1H), 2,08 – 1,97 (м, 1H), 1,71 – 1,57 (м, 1H), 1,27 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

Синтез соединения **119**

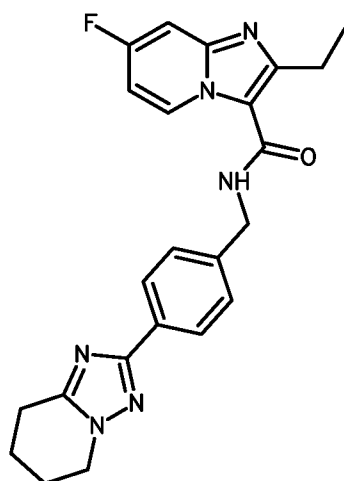


5

Соединение **119** синтезировали из промежуточных соединений **I-73a** и **II-8b** и получали в виде бежевого твердого вещества (96,6 мг, 48%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 8,97 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 8,52 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,94 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,58 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H), 4,13 (т, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,03 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,85 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,06 – 1,97 (м, 2H), 1,95 – 1,86 (м, 2H), 1,28 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

10

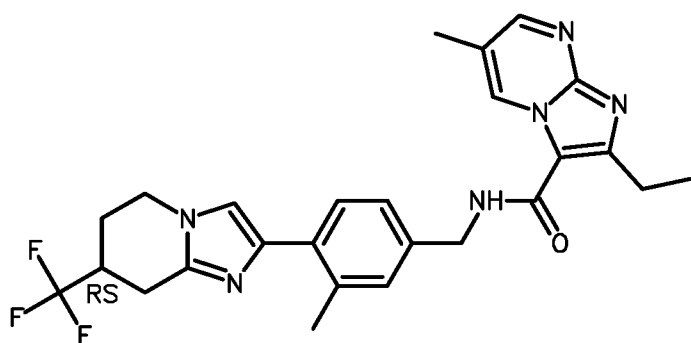
Синтез соединения **120**



15 Соединение **120** синтезировали из промежуточных соединений **I-73a** и **II-101** и получали в виде белого твердого вещества (100,5 мг, 51%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 9,04 (дд, $J = 7,5, 6,2$ Гц, 1H), 8,46 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,50 (дд, J

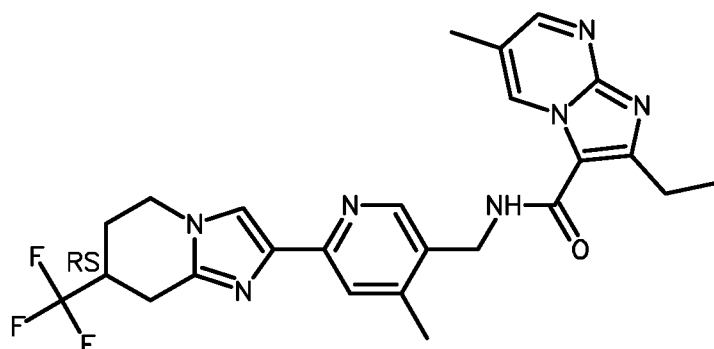
= 9,8, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,07 (тд, J = 7,6, 2,7 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,14 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,99 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,86 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,06 – 1,99 (м, 2H), 1,95 – 1,87 (м, 2H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

5 Синтез соединения **121**



Соединение **121** синтезировали из промежуточных соединений **I-129** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (87,1 мг, 38%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,14 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,47 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,19 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 4,50 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 4,20 (дд, J = 12,5, 3,8 Гц, 1H), 4,00 (тд, J = 12,2, 4,5 Гц, 1H), 3,12 – 3,05 (м, 2H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,79 (дд, J = 17,2, 12,6 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,24 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 1,96 (кд, J = 11,9, 5,4 Гц, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

15 Синтез соединения **122**

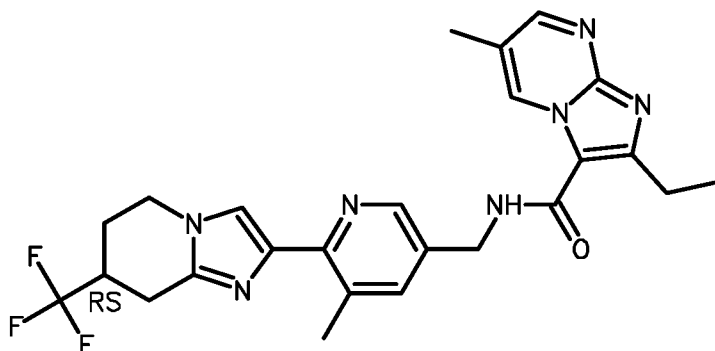


Соединение **122** синтезировали из промежуточных соединений **I-142** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (78,6 мг, 42%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО)

δ 9,21 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,52 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,48 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 4,61 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 4,22 (дд, $J = 12,8, 3,5$ Гц, 1H), 4,02 (тд, $J = 12,3, 4,5$ Гц, 1H), 3,21 – 2,98 (м, 4H), 2,81 (дд, $J = 17,2, 12,6$ Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,25 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 2,05 – 1,90 (м, 1H), 1,32 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

5

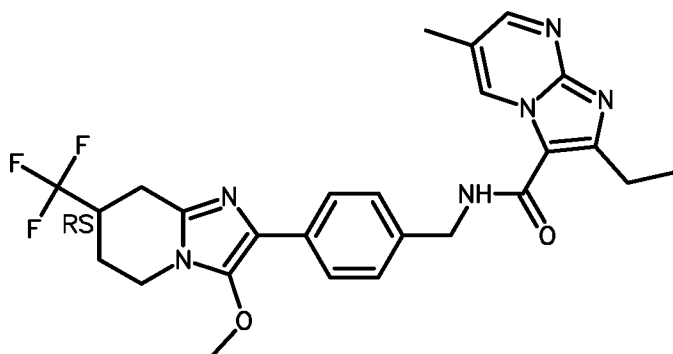
Синтез соединения **123**



Соединение **123** синтезировали из промежуточных соединений **I-143** и **II-3a** и получали в виде бежевого твердого вещества (47,2 мг, 26%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,15 (дд, $J = 2,4, 1,1$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,48 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,55 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 4,51 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H), 4,27 – 4,18 (м, 1H), 4,00 (тд, $J = 12,2, 4,6$ Гц, 1H), 3,18 – 3,05 (м, 2H), 3,01 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,80 (дд, $J = 17,2, 12,5$ Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,34 (д, $J = 0,6$ Гц, 3H), 2,29 – 2,19 (м, 1H), 2,03 – 1,88 (м, 1H), 1,28 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

15

Синтез соединения **124**

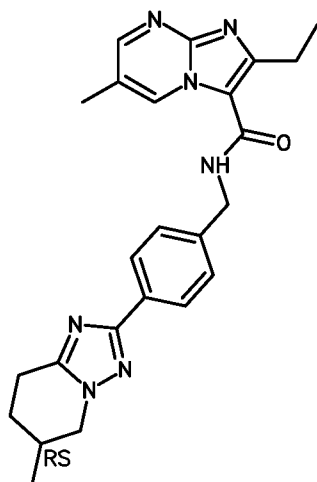


Соединение **124** синтезировали из промежуточных соединений **I-96** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (60,3 мг, 48%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд,

$J = 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,47 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,52 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,10 – 3,98 (м, 1H), 3,85 (дд, $J = 12,0, 4,6$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,06 – 2,94 (м, 4H), 2,73 (дд, $J = 15,9, 11,4$ Гц, 1H), 2,34 (с, $J = 6,1$ Гц, 3H), 2,26 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 1,99 – 1,84 (м, 1H), 1,28 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

5

Синтез соединения **125**

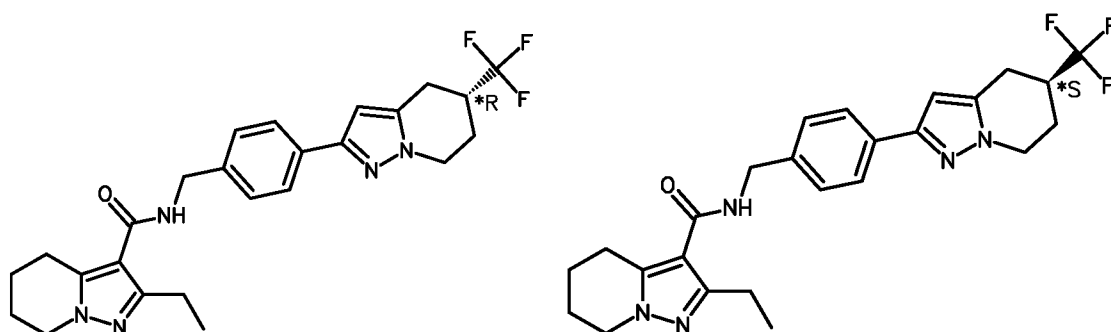


10

Соединение **125** синтезировали из промежуточных соединений **I-16** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (136,6 мг, 58%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (с, 1H), 8,51 (с, 2H), 7,94 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,57 (д, $J = 5,0$ Гц, 2H), 4,28 – 4,19 (м, 1H), 3,69 (т, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3,02 (дд, $J = 14,6, 7,2$ Гц, 2H), 2,88 (дд, $J = 40,3, 13,9$ Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,20 (с, 1H), 1,96 (с, 1H), 1,60 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1,28 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1,08 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H).

15

Синтез соединений **126** и **127**



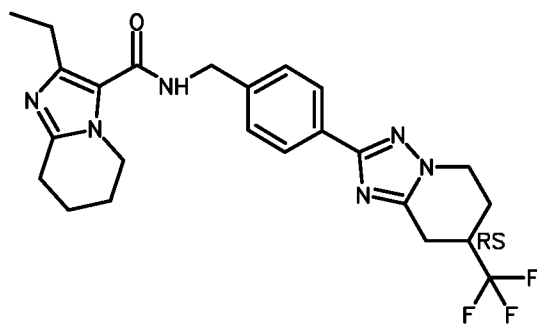
Изомеры **126** и **127** синтезировали из промежуточных соединений **I-27** и **II-84**, после разделения СФХ (система препаративной СФХ Jasco, колонка с *i*-целлюлозой)

(Phenomenex), 250*30 мм, размер частиц 5 мм, изократический режим при 100 мл/мин. CO₂ (40%)/MeOH (60%)/диэтиламин (0,1%) при 30°C, 120 бар) получали **126** (R*) (37,4 мг, выход: 24%) и соединение **127** (S*) (40,3 мг, выход: 26%) в виде белых твердых веществ.

5 **126: ¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 7,82 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,51 (с, 1H), 4,40 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,34 – 4,25 (м, 1H), 4,11 (тд, J = 12,3, 4,7 Гц, 1H), 3,98 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,18 – 3,08 (м, 1H), 3,09 – 2,95 (м, 1H), 2,89 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,79 (дд, J = 15,8, 11,1 Гц, 1H), 2,70 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,31 – 2,22 (м, 1H), 2,04 (кд, J = 11,8, 5,7 Гц, 1H), 1,96 – 1,86 (м, 2H), 1,81 – 1,67 (м, 2H), 1,11 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

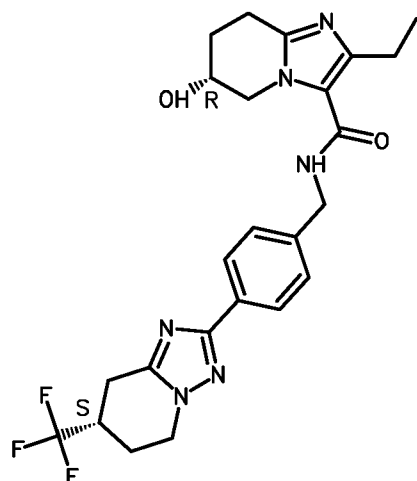
10 **127: ¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 7,82 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,51 (с, 1H), 4,40 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,33 – 4,25 (м, 1H), 4,11 (тд, J = 12,3, 4,8 Гц, 1H), 3,98 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,13 (дд, J = 15,8, 3,7 Гц, 1H), 3,08 – 2,96 (м, 1H), 2,88 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,79 (дд, J = 15,8, 11,2 Гц, 1H), 2,70 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,27 (дд, J = 13,2, 2,3 Гц, 1H), 2,03 (ддд, J = 25,0, 11,8, 5,7 Гц, 1H), 1,95 – 1,88 (м, 2H), 1,80 – 1,72 (м, 2H), 1,11 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **128**



20 Соединение **128** синтезировали из промежуточных соединений **I-47** и **II-17a** и получали в виде белого твердого вещества (78,9 мг, 22%). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,45 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,36 – 4,28 (м, 1H), 4,17 (тд, J = 12,0, 4,9 Гц, 1H), 3,99 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,18 (дд, J = 9,5, 8,3 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 17,6, 12,2 Гц, 1H), 2,71 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,64 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,36 – 2,27 (м, 1H), 2,18 – 2,03 (м, 1H), 1,91 – 1,73 (м, 4H), 1,10 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 129

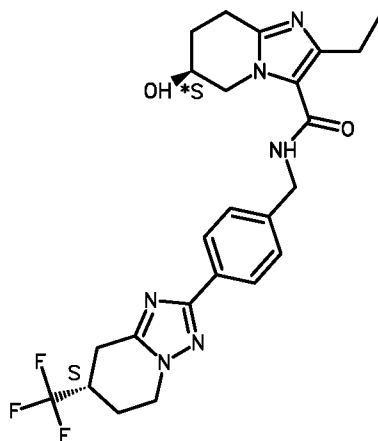


Соединение **129** синтезировали из промежуточных соединений **I-87 (S)** и **II-65** и получали в виде белого твердого вещества (22,4 мг, 18%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 5,12 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,46 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,37 – 4,30 (м, 1H), 4,19 (дд, J = 11,9, 4,9 Гц, 1H), 4,15 – 4,05 (м, 2H), 3,87 (дд, J = 13,1, 4,5 Гц, 1H), 3,20 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 2,93 (дд, J = 17,5, 12,1 Гц, 1H), 2,81 (дд, J = 15,7, 8,9 Гц, 1H), 2,74 – 2,61 (м, 4H), 2,34 (дт, J = 3,8, 1,9 Гц, 1H), 2,18 – 2,06 (м, 1H), 1,86 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 1,12 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10

Синтез соединения 130

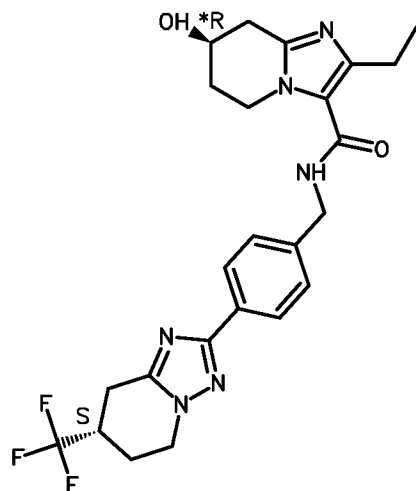


Соединение **130** синтезировали из промежуточных соединений **I-87 (S)** и **II-66** и получали в виде белого твердого вещества (69,2 мг, 65%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,36 (с, 1H), 7,94 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 5,16 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,46 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,32 (дд, J = 11,3, 4,2 Гц, 1H), 4,21 – 4,05 (м, 3H), 3,89 (дд, J = 13,2, 4,1 Гц, 1H), 3,24 – 3,14 (м, 2H), 2,97 – 2,63 (м, 5H), 2,36 – 2,28 (м, 1H), 2,18 – 2,05 (м, 1H), 1,87 (дд, J = 11,4, 5,9 Гц, 2H), 1,12 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

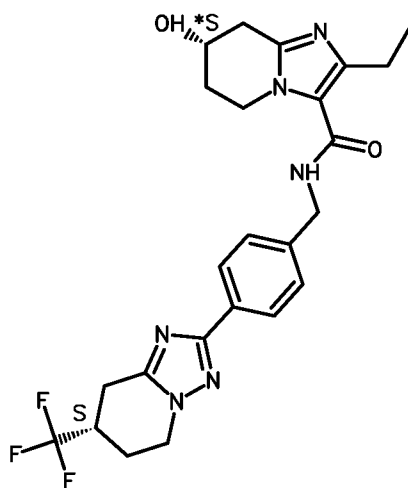
15

Синтез соединения **131**



Соединение **131** синтезировали из промежуточных соединений **I-87 (S)** и **II-67** и
5 получали в виде белого твердого вещества (79,4 мг, 63%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО)
 δ 8,28 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 5,06 (д, $J =$
3,4 Гц, 1H), 4,46 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,38 – 4,27 (м, 1H), 4,18 (дд, $J = 11,7, 4,9$ Гц, 1H),
4,15 – 4,07 (м, 1H), 4,07 – 4,00 (м, 2H), 3,24 – 3,12 (м, 2H), 3,00 – 2,85 (м, 2H), 2,69 –
2,59 (м, 3H), 2,37 – 2,25 (м, 1H), 2,18 – 2,05 (м, 1H), 2,00 – 1,91 (м, 1H), 1,92 – 1,81 (м,
10 1H), 1,11 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

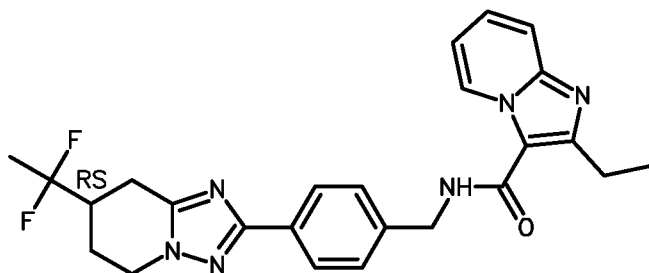
Синтез соединения **132**



Соединение **132** синтезировали из промежуточных соединений **I-87 (S)** и **II-68** и
15 получали в виде оранжевого твердого вещества (43 мг, 43%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц,
ДМСО) δ 8,31 (с, 1H), 7,94 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 5,08 (д, $J = 3,3$ Гц,
1H), 4,46 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,32 (дд, $J = 12,8, 3,6$ Гц, 1H), 4,22 – 4,13 (м, 1H), 4,13 –

3,97 (м, 3H), 3,24 – 3,14 (м, 2H), 2,99 – 2,86 (м, 2H), 2,71 – 2,56 (м, 3H), 2,38 – 2,27 (м, 1H), 2,11 (ддд, J = 24,7, 11,5, 5,8 Гц, 1H), 2,01 – 1,82 (м, 2H), 1,11 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **133**

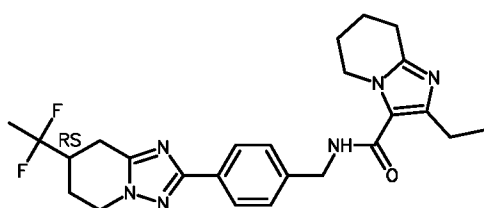


5

Соединение **133** синтезировали из промежуточных соединений **I-160** и **II-102** и получали в виде белого твердого вещества (53,4 мг, 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,99 (дт, J = 7,0, 1,1 Гц, 1H), 8,45 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,61 (дт, J = 9,0, 1,1 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,39 (ддд, J = 8,9, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 4,58 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,38 – 4,21 (м, 1H), 4,12 (тд, J = 12,3, 4,8 Гц, 1H), 3,10 (дд, J = 16,6, 3,9 Гц, 1H), 3,01 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,80 (дд, J = 16,5, 11,4 Гц, 1H), 2,73 – 2,57 (м, 1H), 2,26 (дд, J = 13,4, 2,0 Гц, 1H), 1,96 (тт, J = 18,9, 6,5 Гц, 1H), 1,72 (т, J = 19,5 Гц, 3H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10

15 Синтез соединения **134**

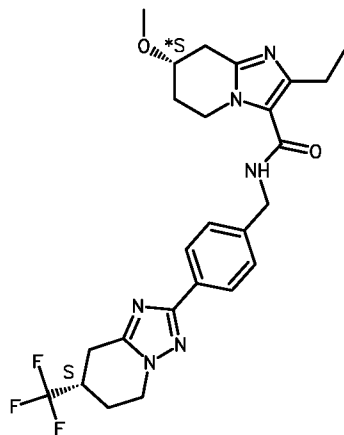


Соединение **134** синтезировали из промежуточных соединений **I-160** и **II-17a** и получали в виде белого твердого вещества (50 мг, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,45 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,34 – 4,27 (м, 1H), 4,11 (тд, J = 12,1, 4,7 Гц, 1H), 3,99 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,09 (дд, J = 16,6, 3,9 Гц, 1H), 2,79 (дд, J = 16,4, 11,4 Гц, 1H), 2,71 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,64 (к, J =

20

7,5 Гц, 3H), 2,25 (дд, J = 13,4, 2,1 Гц, 1H), 1,96 (ддд, J = 25,2, 11,8, 5,8 Гц, 1H), 1,89 – 1,77 (м, 4H), 1,71 (т, J = 19,5 Гц, 3H), 1,10 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 135

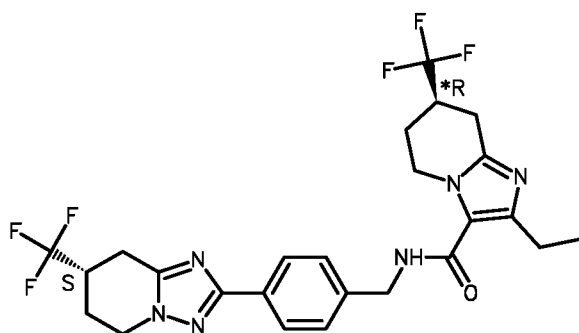


5

Соединение **135** синтезировали из промежуточных соединений **I-87 (S)** и **II-70** и получали в виде белого твердого вещества (39 мг, 29%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,28 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,98 – 7,89 (м, 2H), 7,38 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,45 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,37 – 4,25 (м, 1H), 4,17 (тд, J = 11,9, 4,7 Гц, 1H), 4,10 – 4,01 (м, 1H), 4,01 – 3,90 (м, 1H), 3,84 – 3,76 (м, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,23 – 3,14 (м, 2H), 2,99 – 2,87 (м, 2H), 2,78 (дд, J = 16,9, 4,9 Гц, 1H), 2,64 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,36 – 2,26 (м, 1H), 2,19 – 2,07 (м, 1H), 2,07 – 1,98 (м, 2H), 1,11 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10

Синтез соединения 136



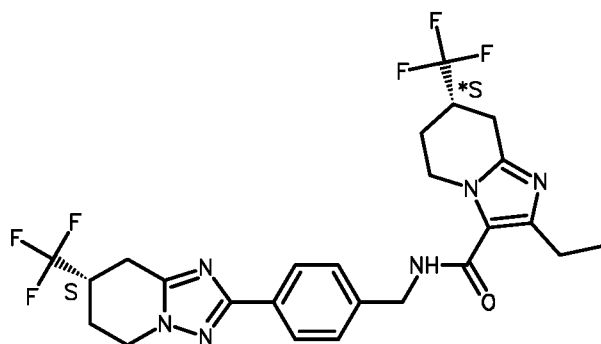
15

Соединение **136** синтезировали из промежуточных соединений **I-87 (S)** и **II-71** и получали в виде белого твердого вещества (65 мг, 61%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,32 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,46 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 4,35 – 4,26 (м, 2H), 4,17 (тд, J = 11,9, 4,9 Гц, 1H), 3,95 (тд, J = 12,7, 4,4 Гц, 1H), 3,22 – 3,15 (м, 2H), 3,06 – 2,99 (м, 2H), 2,92 (дд, J = 17,5, 11,9 Гц, 1H), 2,78 – 2,63 (м, 3H),

20

2,31 (ддд, $J = 6,9, 4,2, 2,1$ Гц, 1H), 2,23 – 2,18 (м, 1H), 2,17 – 2,05 (м, 1H), 1,92 – 1,81 (м, 1H), 1,12 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

Синтез соединения 137

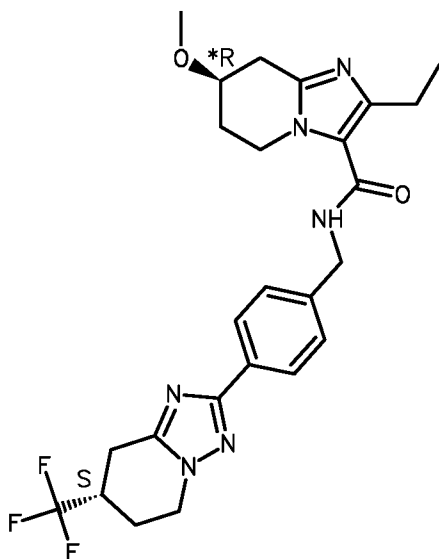


5

Соединение **137** синтезировали из промежуточных соединений **I-87 (S)** и **II-72** и получали в виде белого твердого вещества (85 мг, 79%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 8,33 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,47 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 4,40 – 4,25 (м, 2H), 4,24 – 4,10 (м, 1H), 4,05 – 3,87 (м, 1H), 3,26 – 3,14 (м, 2H), 3,11 – 2,99 (м, 2H), 2,99 – 2,87 (м, 1H), 2,82 – 2,60 (м, 3H), 2,39 – 2,26 (м, 1H), 2,26 – 2,05 (м, 2H), 1,93 – 1,80 (м, 1H), 1,13 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

10

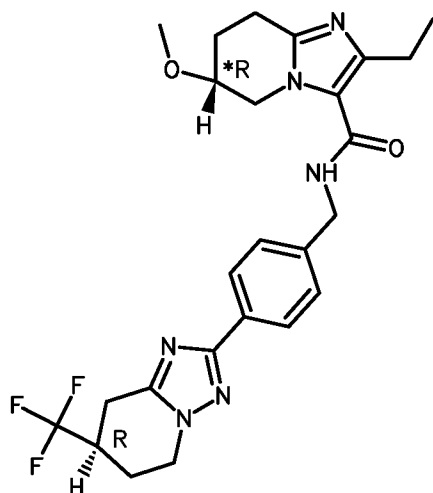
Синтез соединения 139



15 Соединение **139** синтезировали из промежуточных соединений **I-87 (S)** и **II-69** и получали в виде белого твердого вещества (49 мг, 68%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 8,28 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,45 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,36 – 4,28 (м, 1H), 4,17 (тд, $J = 12,1, 4,9$ Гц, 1H), 4,11 – 4,02 (м, 1H), 4,00 – 3,90 (м,

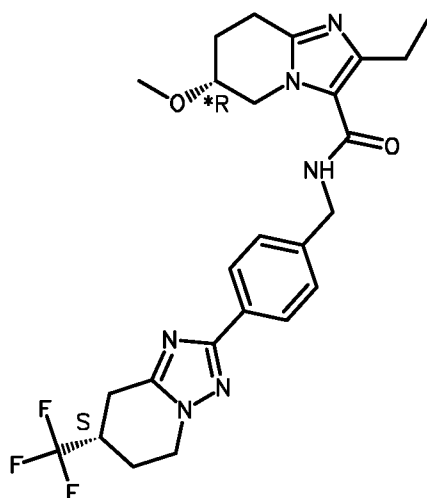
1H), 3,83 – 3,76 (м, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,22 – 3,15 (м, 2H), 2,99 – 2,87 (м, 2H), 2,78 (дд, J = 16,9, 4,8 Гц, 1H), 2,64 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,18 – 2,06 (м, 1H), 2,06 – 1,97 (м, 2H), 1,11 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

5 Синтез соединения **140**



10 Соединение **140** синтезировали из промежуточных соединений **I-88 (R)** и **II-73** и получали в виде белого твердого вещества (37 мг, 23%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,27 – 8,23 (м, 1H), 7,93 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,46 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,36 – 4,28 (м, 1H), 4,21 – 4,00 (м, 3H), 3,84 – 3,80 (м, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,22 – 3,15 (м, 2H), 2,92 (дд, J = 17,8, 12,3 Гц, 1H), 2,74 – 2,60 (м, 4H), 2,32 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 2,18 – 1,84 (м, 3H), 1,11 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **141**

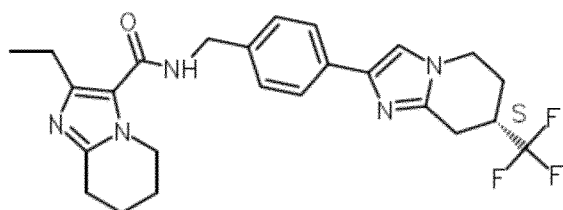


15 Соединение **141** синтезировали из промежуточных соединений **I-87 (S)** и **II-73** и получали в виде белого твердого вещества (71 мг, 44%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ

8,26 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,46 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,32 (дд, J = 12,5, 3,8 Гц, 1H), 4,22 – 4,00 (м, 3H), 3,85 – 3,79 (м, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,22 – 3,14 (м, 2H), 2,92 (дд, J = 17,7, 12,2 Гц, 1H), 2,73 – 2,60 (м, 4H), 2,36 – 2,28 (м, 1H), 2,18 – 2,03 (м, 2H), 1,94 – 1,84 (м, 1H), 1,11 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

5

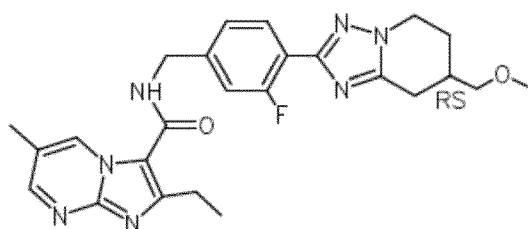
Синтез соединения **142**



Соединение **142** синтезировали из промежуточных соединений **I-151b** и **II-17a** и получали в виде белого твердого вещества (60,7 мг, 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,21 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,40 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,16 (дд, J = 12,6, 3,3 Гц, 1H), 4,02 – 3,92 (м, 3H), 3,13 – 3,03 (м, 2H), 2,77 (дд, J = 17,5, 12,6 Гц, 1H), 2,70 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,63 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,27 – 2,19 (м, 1H), 2,01 – 1,89 (м, 1H), 1,89 – 1,82 (м, 2H), 1,81 – 1,74 (м, 2H), 1,10 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

15

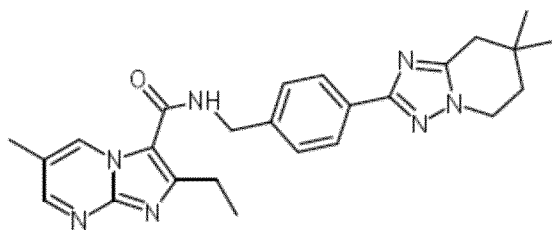
Синтез соединения **143**



Соединение **143** синтезировали из промежуточных соединений **I-124** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (122,6 мг, 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,20 – 9,15 (м, 1H), 8,55 – 8,48 (м, 2H), 7,94 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 9,7 Гц, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,31 – 4,19 (м, 1H), 4,15 – 4,03 (м, 1H), 3,41 – 3,36 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 3,00 – 2,88 (м, 1H), 2,60 – 2,54 (м, 1H), 2,36 – 2,31 (м, 3H), 2,31 – 2,25 (м, 1H), 2,17 – 2,09 (м, 1H), 1,86 – 1,73 (м, 1H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

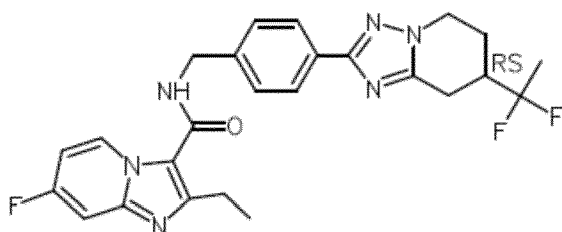
20

Синтез соединения 144



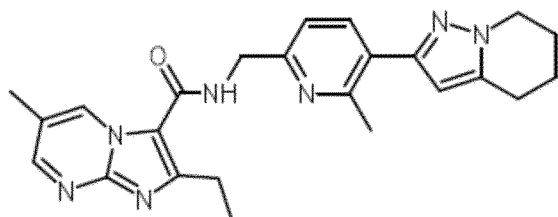
Соединение **144** синтезировали из промежуточных соединений **I-116** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (155,8 мг, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (дд, J = 2,3, 1,1 Гц, 1H), 8,51 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 7,94 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,14 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,67 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,86 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,30 – 1,25 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,04 (с, 6H).

Синтез соединения 145



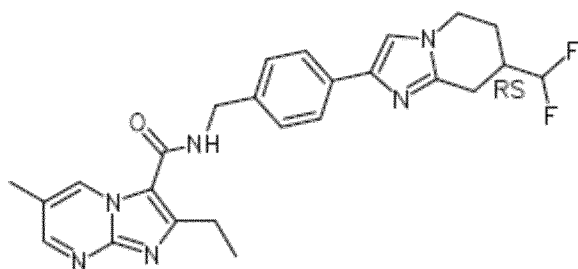
Соединение **145** синтезировали из промежуточных соединений **I-73a** и **I-160** и получали в виде бежевого твердого вещества (146,1 мг, 73%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,04 (дд, J = 7,4, 6,2 Гц, 1H), 8,48 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,50 (дд, J = 9,8, 2,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,07 (тд, J = 7,6, 2,7 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,35 – 4,27 (м, 1H), 4,12 (тд, J = 12,1, 4,6 Гц, 1H), 3,10 (дд, J = 16,6, 4,1 Гц, 1H), 3,00 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,80 (дд, J = 16,5, 11,4 Гц, 1H), 2,71 – 2,57 (м, 1H), 2,26 (дд, J = 13,4, 2,2 Гц, 1H), 1,96 (кд, J = 11,8, 5,7 Гц, 1H), 1,72 (т, J = 19,5 Гц, 3H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 146



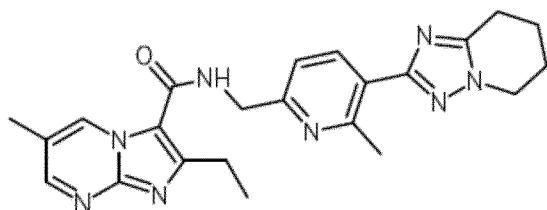
Соединение **146** синтезировали из промежуточных соединений **I-149** и **II-3a** и получали в виде бежевого твердого вещества (15,1 мг, 7%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,21 (с, 1H), 8,52 (т, J = 3,9 Гц, 1H), 8,49 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,62 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,11 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,09 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,80 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,99 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 1,85 – 1,76 (м, 2H), 1,33 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **147**



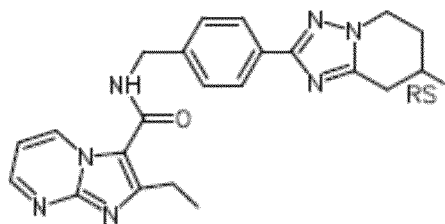
Соединение **147** синтезировали из промежуточных соединений **I-137** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (68 мг, 31%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,15 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,47 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,33 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,15 (тд, J = 56,1, 4,1 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,18 – 4,09 (м, 1H), 4,00 – 3,87 (м, 1H), 3,01 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,94 (дд, J = 16,5, 4,5 Гц, 1H), 2,66 (дд, J = 10,4, 5,7 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,14 – 2,07 (м, 1H), 1,88 – 1,74 (м, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **148**



Соединение **148** синтезировали из промежуточных соединений **I-150** и **II-3a** и получали в виде белого твердого вещества (86,6 мг, 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,21 (с, 1H), 8,54 – 8,45 (м, 2H), 8,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,17 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,09 (к, J = 7,4 Гц, 2H), 2,88 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,09 – 1,97 (м, 2H), 1,92 (дд, J = 11,1, 5,4 Гц, 2H), 1,37 – 1,28 (м, 3H).

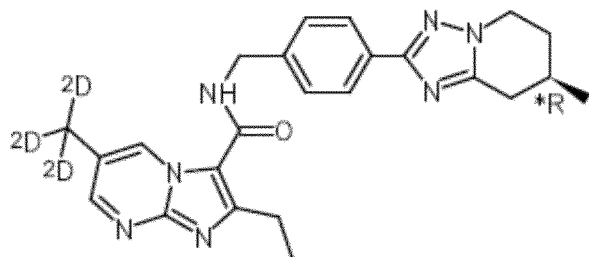
Синтез соединения 149



Соединение **149** синтезировали из промежуточных соединений **I-16** и **II-102** и получали в виде белого твердого вещества (52 мг, 21%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,33 (дд, $J = 6,9, 2,0$ Гц, 1H), 8,62 (дд, $J = 4,2, 2,0$ Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,94 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,17 (дд, $J = 6,9, 4,2$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,22 (ддд, $J = 12,6, 5,6, 2,9$ Гц, 1H), 4,16 – 4,00 (м, 1H), 3,04 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,98 (дд, $J = 17,2, 5,4$ Гц, 1H), 2,49 – 2,40 (м, 1H), 2,18 – 2,00 (м, 2H), 1,82 – 1,67 (м, 1H), 1,29 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,10 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

10

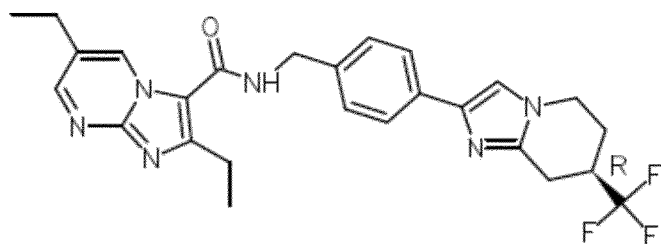
Синтез соединения 150



Соединение **150** синтезировали из промежуточных соединений **I-153** и **II-98** и получали в виде почти белого твердого вещества (136 мг, 75%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,50 (т, $J = 5,3$ Гц, 2H), 7,94 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,57 (д, $J = 5,4$ Гц, 2H), 4,22 (ддд, $J = 12,5, 5,5, 2,8$ Гц, 1H), 4,13 – 4,04 (м, 1H), 3,06 – 2,94 (м, 3H), 2,47 – 2,39 (м, 1H), 2,13 – 2,00 (м, 2H), 1,80 – 1,68 (м, 1H), 1,28 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,10 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

15

Синтез соединения **151**



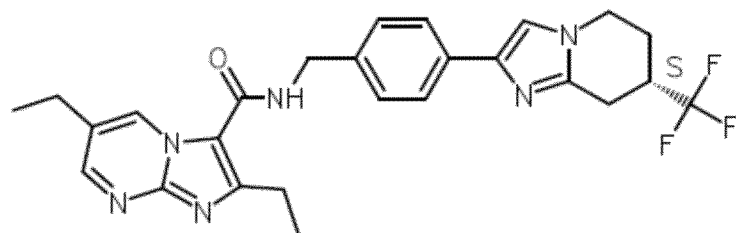
Соединение **151** синтезировали из промежуточных соединений **I-151a** и **III-3a** и

получали в виде бежевого твердого вещества (63,8 мг, 35%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц,

5 ДМСО) δ 9,15 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,49 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,35 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,53 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,21 – 4,13 (м, 1H), 3,99 (тд, $J = 12,1, 4,5$ Гц, 1H), 3,12 – 3,06 (м, 2H), 3,02 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,83 – 2,66 (м, 3H), 2,28 – 2,19 (м, 1H), 2,02 – 1,90 (м, 1H), 1,28 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,24 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

10

Синтез соединения **152**



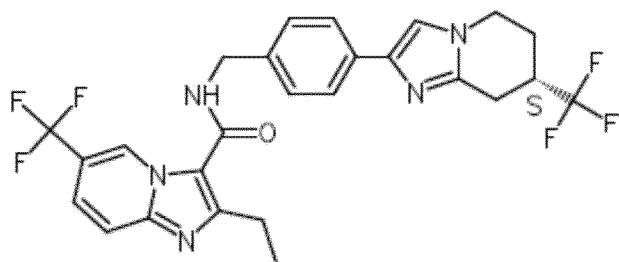
Соединение **152** синтезировали из промежуточных соединений **I-151b** и **II-104** и

получали в виде белого твердого вещества (68,8 мг, 38%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО)

15 δ 9,14 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,48 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,34 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,52 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,16 (дд, $J = 12,8, 3,4$ Гц, 1H), 3,98 (тд, $J = 12,2, 4,7$ Гц, 1H), 3,13 – 2,96 (м, 4H), 2,84 – 2,64 (м, 3H), 2,23 (д, $J = 11,1$ Гц, 1H), 2,02 – 1,88 (м, 1H), 1,27 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,23 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

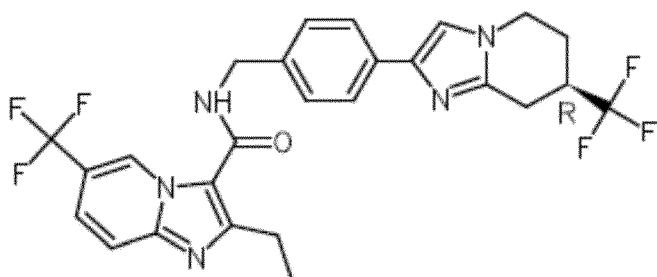
20

Синтез соединения **153**



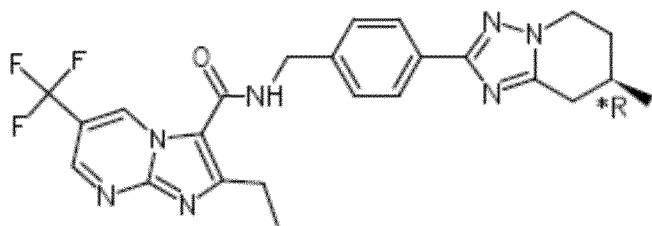
Соединение **153** синтезировали из промежуточных соединений **I-151b** и **II-19** и получали в виде почти белого твердого вещества (110,9 мг, 50%), **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 9,42 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,82 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,64 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,22 – 4,11 (м, 1H), 3,98 (тд, J = 12,1, 4,3 Гц, 1H), 3,15 – 2,99 (м, 4H), 2,78 (дд, J = 17,3, 12,6 Гц, 1H), 2,23 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 2,03 – 1,88 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10 Синтез соединения **154**



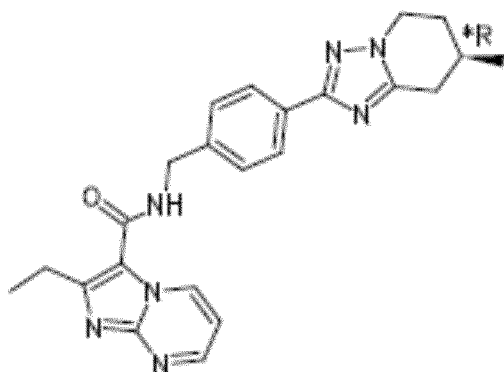
Соединение **154** синтезировали из промежуточных соединений **I-151a** и **II-19** и получали в виде почти белого твердого вещества (70,5 мг, 32%). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 9,43 (с, 1H), 8,62 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,65 (дд, J = 9,4, 1,9 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,55 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,19 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 4,01 (тд, J = 12,5, 4,8 Гц, 1H), 3,15 – 3,09 (м, 2H), 3,05 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,89 – 2,78 (м, 1H), 2,30 – 2,19 (м, 1H), 1,99 (дт, J = 18,6, 6,4 Гц, 1H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **155**



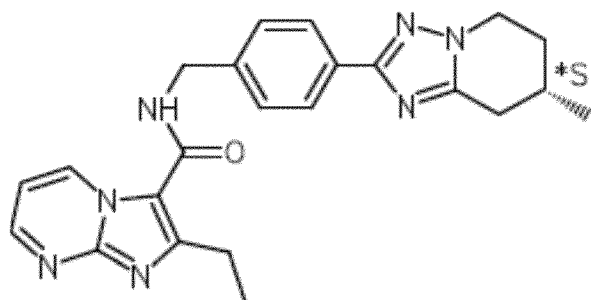
Соединение **155** синтезировали из промежуточных соединений **I-153** и **II-19** и получали в виде белого твердого вещества (15 мг, 10%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,68 (с, 1H), 8,97 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,73 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,59 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H), 4,22 (ддд, $J = 12,7, 5,3, 2,6$ Гц, 1H), 4,14 – 4,03 (м, 1H), 3,09 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,98 (дд, $J = 16,7, 4,6$ Гц, 1H), 2,46 – 2,39 (м, 1H), 2,16 – 1,97 (м, 2H), 1,83 – 1,67 (м, 1H), 1,31 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,10 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

10 Синтез соединения **156**



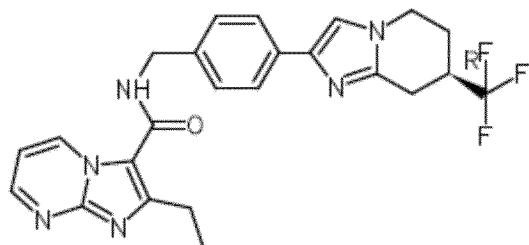
Соединение **156** синтезировали из промежуточных соединений **I-153** и **II-102** и получали в виде белого твердого вещества (139,5 мг, 59%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,34 (дд, $J = 6,9, 2,0$ Гц, 1H), 8,63 (дд, $J = 4,2, 2,0$ Гц, 1H), 8,56 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,18 (дд, $J = 6,9, 4,2$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,24 – 4,17 (м, 1H), 4,13 – 4,03 (м, 1H), 3,04 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,01 – 2,94 (м, 1H), 2,46 – 2,40 (м, 1H), 2,15 – 2,00 (м, 2H), 1,81 – 1,68 (м, 1H), 1,29 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,10 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

Синтез соединения 157



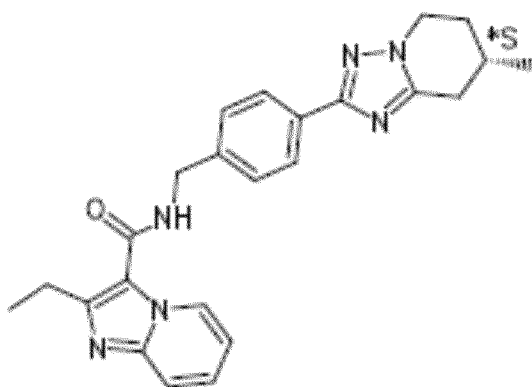
Соединение **157** синтезировали из промежуточных соединений **I-154** и **II-102** и получали в виде белого твердого вещества (153,5 мг, 71%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 9,33 (дд, $J = 6,9, 2,0$ Гц, 1H), 8,62 (дд, $J = 4,2, 2,0$ Гц, 1H), 8,55 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,17 (дд, $J = 6,9, 4,2$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,22 (ддд, $J = 12,6, 5,5, 2,8$ Гц, 1H), 4,13 – 4,03 (м, 1H), 3,04 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,01 – 2,94 (м, 1H), 2,48 – 2,39 (м, 1H), 2,09 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 2,05 (дд, $J = 14,3, 3,6$ Гц, 1H), 1,74 (дтд, $J = 13,4, 10,8, 5,8$ Гц, 1H), 1,29 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,10 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

Синтез соединения 158



Соединение **158** синтезировали из промежуточных соединений **I-151a** и **II-102** и получали в виде белого твердого вещества (64 мг, 33%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 9,32 (дд, $J = 6,9, 2,0$ Гц, 1H), 8,62 (дд, $J = 4,2, 2,0$ Гц, 1H), 8,51 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,34 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,16 (дд, $J = 6,9, 4,2$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,16 (дд, $J = 12,5, 3,3$ Гц, 1H), 3,98 (тд, $J = 12,1, 4,6$ Гц, 1H), 3,13 – 3,05 (м, 2H), 3,02 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,78 (дд, $J = 17,3, 12,6$ Гц, 1H), 2,29 – 2,16 (м, 1H), 2,04 – 1,89 (м, 1H), 1,29 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

Синтез соединения 159

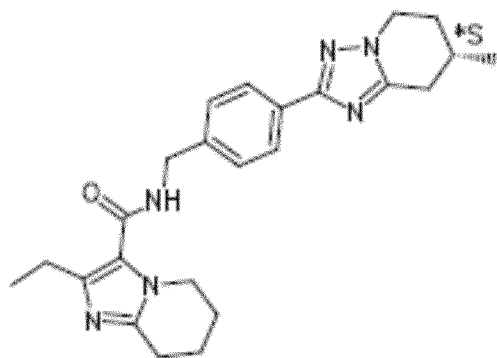


Соединение **159** синтезировали из промежуточных соединений **I-154** и **II-102** и

получали в виде белого твердого вещества (41,5 мг, 21%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО)

5 δ 8,98 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 8,44 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,60 (дд, $J = 9,0$,
1,0 Гц, 1H), 7,43 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,40 – 7,35 (м, 1H), 7,01 (тд, $J = 6,9$, 1,2 Гц, 1H), 4,57
(д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,26 – 4,18 (м, 1H), 4,12 – 4,04 (м, 1H), 3,00 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,97 –
2,94 (м, 1H), 2,46 – 2,40 (м, 1H), 2,15 – 2,00 (м, 2H), 1,81 – 1,68 (м, 1H), 1,27 (т, $J =$
10 7,5 Гц, 3H), 1,10 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

Синтез соединения 160

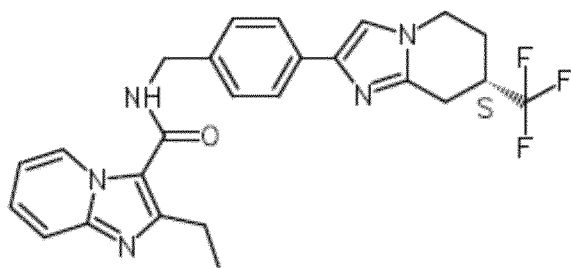


Соединение **160** синтезировали из промежуточных соединений **II-17a** и **I-154** и

получали в виде белого твердого вещества (126,8 мг, 53%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО)

15 δ 8,25 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,46 (д, $J =$
6,0 Гц, 2H), 4,26 – 4,19 (м, 1H), 4,14 – 4,04 (м, 1H), 4,00 (т, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,03 – 2,94
(м, 1H), 2,72 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,65 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,48 – 2,40 (м, 1H), 2,17 – 2,03
(м, 2H), 1,89 – 1,66 (м, 5H), 1,11 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,12-1,10 (м, 3H).

Синтез соединения **161**

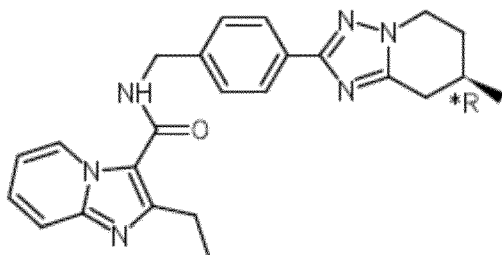


Соединение **161** синтезировали из промежуточных соединений **II-102** и **I-151b** и получали в виде белого твердого вещества (112,1 мг, 58%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО)

5 δ 8,99 – 8,90 (м, 1H), 8,40 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,62 – 7,56 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,40 – 7,36 (м, 1H), 7,34 (дд, $J = 6,8, 4,8$ Гц, 2H), 7,01 (тд, $J = 6,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,20 – 4,12 (м, 1H), 3,98 (тд, $J = 12,1, 4,6$ Гц, 1H), 3,12 – 3,03 (м, 2H), 2,99 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,78 (дд, $J = 17,4, 12,7$ Гц, 1H), 2,23 (дд, $J = 13,2, 2,2$ Гц, 1H), 2,04 – 1,88 (м, 1H), 1,27 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

10

Синтез соединения **162**

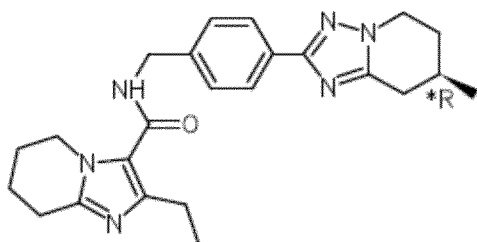


Соединение **162** синтезировали из промежуточных соединений **II-102** и **I-153** и получали в виде белого твердого вещества (78,9 мг, 46%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО)

15 δ 9,01 – 8,95 (м, 1H), 8,44 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,64 – 7,55 (м, 1H), 7,43 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,41 – 7,34 (м, 1H), 7,01 (тд, $J = 6,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,27 – 4,17 (м, 1H), 4,13 – 4,01 (м, 1H), 3,04 – 2,94 (м, 3H), 2,46 – 2,40 (м, 1H), 2,15 – 2,00 (м, 2H), 1,82 – 1,68 (м, 1H), 1,27 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,10 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

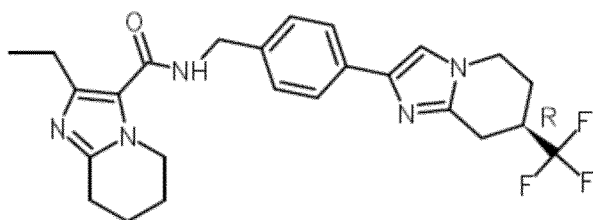
20

Синтез соединения 163



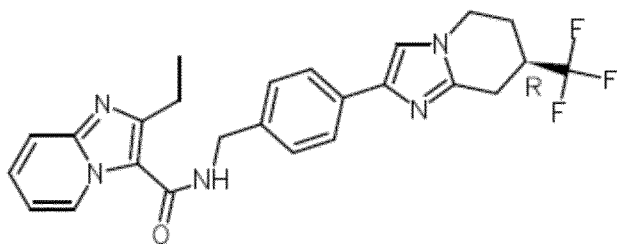
Соединение **163** синтезировали из промежуточных соединений **II-17a** и **I-153** и получали в виде белого твердого вещества (50,6 мг, 29%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,45 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,25 – 4,17 (м, 1H), 4,13 – 4,03 (м, 1H), 3,99 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,98 (дд, J = 17,0, 5,2 Гц, 1H), 2,71 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,64 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,48 – 2,40 (м, 1H), 2,17 – 2,00 (м, 2H), 1,91 – 1,69 (м, 5H), 1,13 – 1,07 (м, 6H).

10 Синтез соединения 164



Соединение **164** синтезировали из промежуточных соединений **II-17a** и **I-151a** и получали в виде белого твердого вещества (114,8 мг, 61%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,21 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,40 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,19 – 4,12 (м, 1H), 4,03 – 3,92 (м, 3H), 3,16 – 3,00 (м, 2H), 2,77 (дд, J = 17,4, 12,6 Гц, 1H), 2,70 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,63 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,28 – 2,18 (м, 1H), 2,02 – 1,89 (м, 1H), 1,88 – 1,73 (м, 4H), 1,10 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

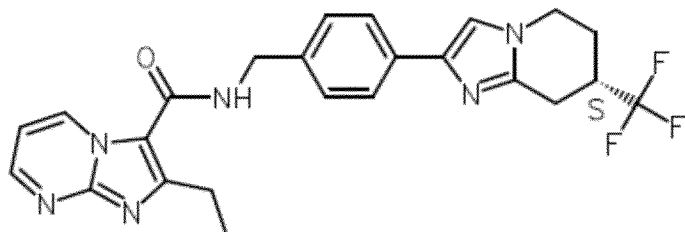
Синтез соединения 165



20 Соединение **165** синтезировали из промежуточных соединений **II-102** и **I-151a** и получали в виде белого твердого вещества (91,6 мг, 38%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,97 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,40 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,39 – 7,35 (м, 1H), 7,34 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,01 (тд, J = 6,9, 1,2 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,21 – 4,12 (м, 1H), 3,98 (тд, J = 12,1, 4,7 Гц, 1H), 3,13 – 3,03 (м, 2H), 2,99 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,78 (дд, J = 17,3, 12,5 Гц, 1H), 2,28 – 2,19 (м, 1H), 2,01 – 1,89 (м, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

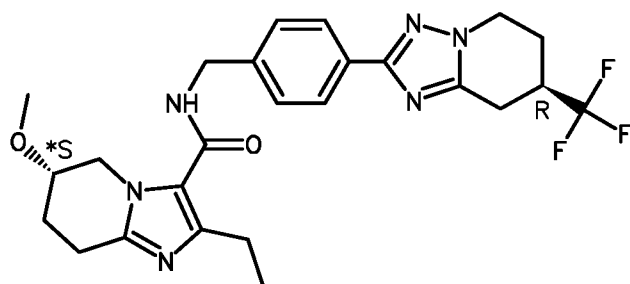
Синтез соединения **166**



Соединение **166** синтезировали из промежуточных соединений **II-83** и **I-151b** и получали в виде белого твердого вещества (155,9 мг, 61%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,32 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,61 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,51 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,16 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,20 – 4,11 (м, 1H), 3,98 (тд, J = 12,1, 4,6 Гц, 1H), 3,14 – 2,98 (м, 4H), 2,77 (дд, J = 17,4, 12,7 Гц, 1H), 2,23 (дд, J = 13,2, 2,1 Гц, 1H), 2,03 – 1,86 (м, 1H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

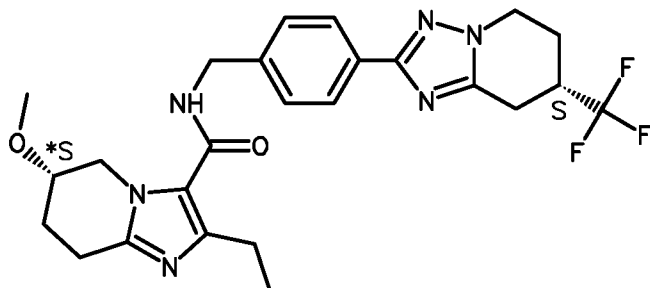
Синтез соединения **167**



Соединение **167** синтезировали из промежуточных соединений **II-74** и **I-88** и получали в виде белого твердого вещества (78,4 мг, 47%). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,46 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,36 – 4,28 (м, 1H), 4,22 – 4,09 (м, 2H), 4,04 (дд, J = 13,8, 3,5 Гц, 1H), 3,87 – 3,79 (м, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,23 – 3,13 (м, 2H), 2,92 (дд, J = 17,8, 12,3 Гц, 1H), 2,71 (дд, J = 7,9, 4,9 Гц,

2H), 2,65 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,18 – 2,02 (м, 2H), 1,95 – 1,85 (м, 1H), 1,11 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

Синтез соединения **168**



5

Соединение **168** синтезировали из промежуточных соединений **II-74** и **I-87** и получали в виде белого твердого вещества (132,3 мг, 83%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО) δ 8,33 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,46 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,36 – 4,27 (м, 1H), 4,22 – 4,10 (м, 2H), 4,05 (дд, $J = 13,8, 3,5$ Гц, 1H), 3,84 (дд, $J = 5,5, 2,0$ Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,25 – 3,14 (м, 2H), 2,92 (дд, $J = 17,6, 12,1$ Гц, 1H), 2,74 (дд, $J = 8,2, 5,1$ Гц, 2H), 2,66 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,18 – 2,02 (м, 2H), 1,96 – 1,85 (м, 1H), 1,12 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

15

СПОСОБ В. Реакция сочетания между производными ацилхлорида и производными амина

Общая процедура

Способ А В круглодонной колбе производное амина (1 экв.) добавляли к раствору производного ацилхлорида (1,6 экв.) в безводном диоксане при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 10 минут и добавляли DIPEA (1,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли раствором NaHCO_3 (насыщ., водн.) и воды.

Способ В В круглодонной колбе DIPEA (3-6 экв.) добавляли к раствору производного амина (1 экв.) в безводном диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и смесь добавляли к раствору производного ацилхлорида (1,7 – 3 экв.) в безводном диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов.

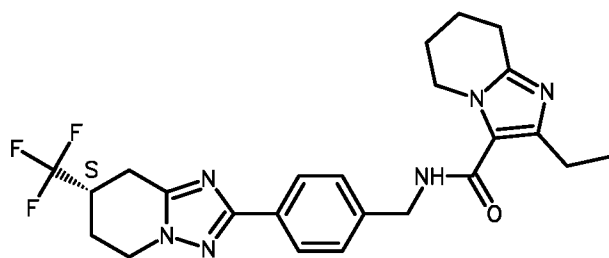
Смесь обрабатывали путем разбавления реакционной смеси раствором NaHCO_3 (насыщ., водн.) и водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (безводный MgSO_4), отфильтровывали и концентрировали в вакууме.

- 5 В альтернативном варианте после разбавления смесь фильтровали и твердое вещество промывали перед сушкой в вакууме.

Неочищенный продукт можно очистить колоночной флеш-хроматографией (диоксид кремния) и/или растереть с DIPE, Et_2O , ДХМ/MeOH (9:1).

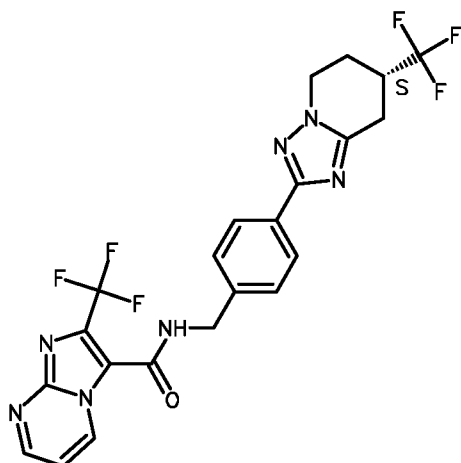
10 **Следующие соединения получали способом В:**

Синтез соединения **169**



- 15 Соединение **169** синтезировали из промежуточных соединений **II-52** и **I-88** и получали в виде белого твердого вещества (117,7 мг, 72%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,45 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,32 (дд, $J = 12,8, 3,6$ Гц, 1H), 4,17 (тд, $J = 12,0, 4,8$ Гц, 1H), 3,99 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,25 – 3,12 (м, 2H), 2,92 (дд, $J = 17,7, 12,2$ Гц, 1H), 2,71 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,64 (дд, $J = 15,0, 7,5$ Гц, 2H), 2,36 – 2,28 (м, 1H), 2,19 – 2,04 (м, 1H), 1,90 – 1,72 (м, 4H), 1,11 (т, $J =$
- 20 7,5 Гц, 3H).

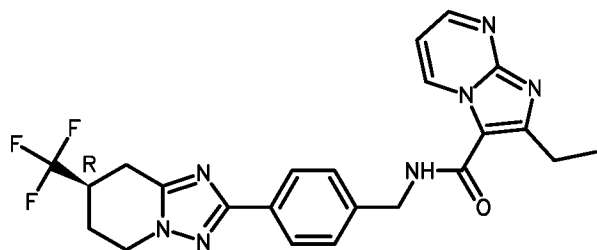
Синтез соединения 170



Соединение 170 синтезировали из промежуточных соединений **II-108** и **I-87** и получали в виде бледно-коричневого твердого вещества (146,7 мг, 70%). ¹H ЯМР

5 (400 МГц, ДМСО) δ 9,00 (дд, J = 6,9, 1,8 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,81 (дд, J = 3,9, 1,9 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,31 (дд, J = 6,9, 4,1 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,40 – 4,12 (м, 2H), 3,31 – 3,10 (м, 2H), 2,91 (с, 1H), 2,42 – 2,29 (м, 1H), 2,25 – 2,05 (м, 1H).

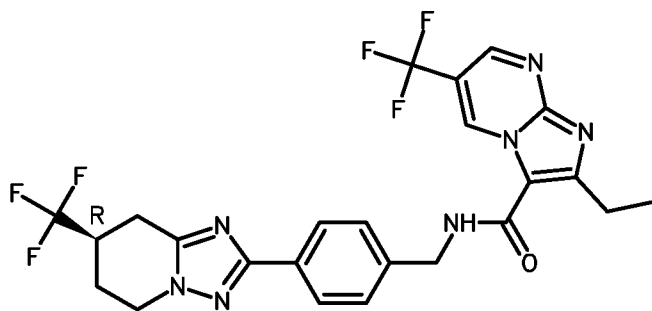
10 Синтез соединения 171



Соединение 171 синтезировали из промежуточных соединений **II-55** и **I-88** и получали в виде бежевого твердого вещества (12,1 г, 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,34

15 (дд, J = 6,9, 1,9 Гц, 1H), 8,62 (дд, J = 4,1, 2,0 Гц, 1H), 8,55 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,17 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 4,58 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,9, 3,6 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,1, 4,9 Гц, 1H), 3,25 – 3,14 (м, 2H), 3,04 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 17,7, 12,2 Гц, 1H), 2,38 – 2,26 (м, 1H), 2,11 (кд, J = 11,6, 5,8 Гц, 1H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 172

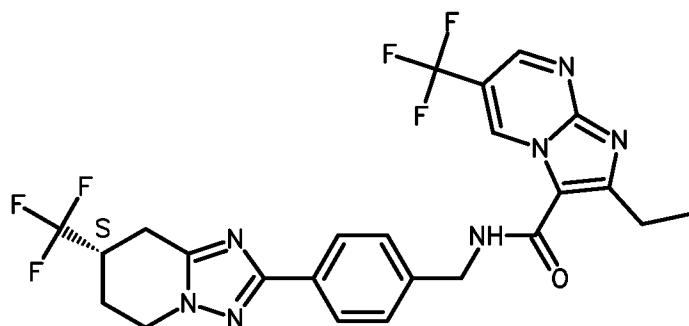


Соединение 172 синтезировали из промежуточных соединений **II-54** и **I-88** и получали в виде белого твердого вещества (121,4 мг, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,69

5 (дд, J = 2,4, 1,1 Гц, 1H), 8,97 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,73 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,60 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,8, 3,7 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,2, 4,9 Гц, 1H), 3,25 – 3,15 (м, 2H), 3,09 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 17,7, 12,2 Гц, 1H), 2,32 (дд, J = 10,8, 2,2 Гц, 1H), 2,11 (кд, J = 11,4, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10

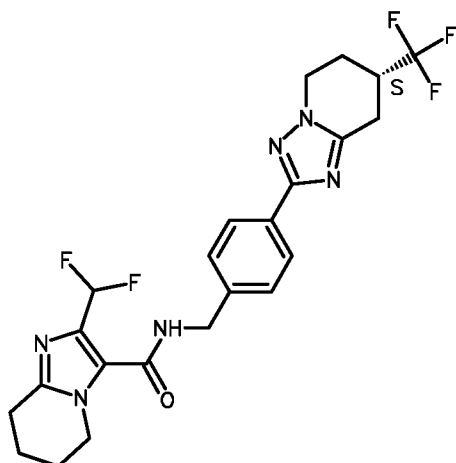
Синтез соединения 173



Соединение 173 синтезировали из промежуточных соединений **II-54** и **I-87** и получали в виде светло-бежевого твердого вещества (66 мг, 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ

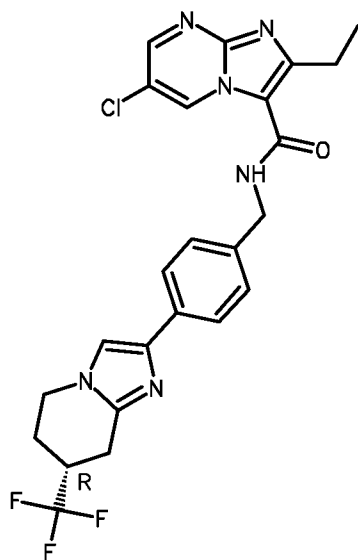
15 9,70 – 9,68 (м, 1H), 8,97 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,73 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,60 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,9, 3,7 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,0, 4,7 Гц, 1H), 3,23 – 3,15 (м, 2H), 3,09 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 17,6, 12,2 Гц, 1H), 2,35 – 2,29 (м, 1H), 2,17 – 2,05 (м, 1H), 1,31 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 174



Соединение 174 синтезировали из промежуточных соединений **II-107** и **I-87** и получали в виде бежевого твердого вещества (66,8 мг, 34,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,83 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,95 (т, J = 54,3 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,37 – 4,29 (м, 1H), 4,17 (тд, J = 12,0, 4,9 Гц, 1H), 4,04 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,24 – 3,13 (м, 2H), 2,93 (дд, J = 17,6, 12,1 Гц, 1H), 2,79 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,21 – 2,05 (м, 1H), 1,96 – 1,78 (м, 4H).

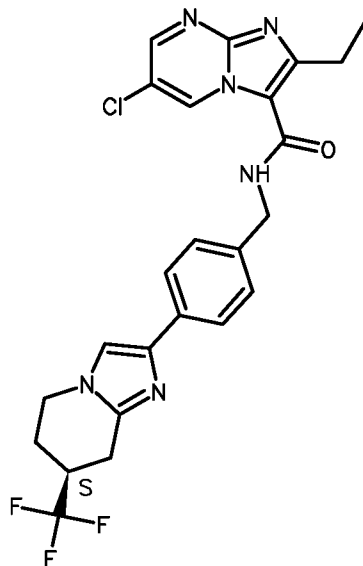
10 Синтез соединения 175



Соединение 175 синтезировали из промежуточных соединений **II-106** и **I-151a** и получали в виде бледно-оранжевого твердого вещества (45,4 мг, 29%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,41 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,59 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,53 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,16 (дд, J = 12,7, 3,5 Гц, 1H), 3,98 (тд, J = 12,1, 4,5 Гц, 1H), 3,12 – 3,08 (м, 2H), 3,07 –

3,00 (м, 2H), 2,78 (дд, J = 17,4, 12,7 Гц, 1H), 2,28 – 2,17 (м, 1H), 2,03 – 1,87 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 176

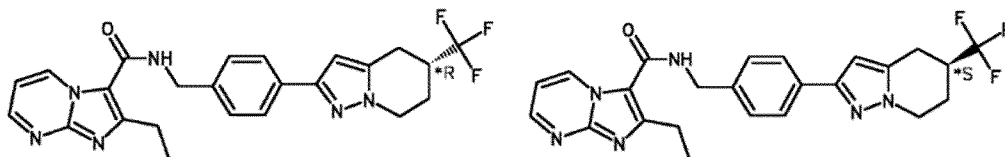


5

Соединение **176** синтезировали из промежуточных соединений **II-106** и **I-151b** и получали в виде желтого твердого вещества (85,3 мг, 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,41 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,59 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,53 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,16 (дд, J = 12,5, 3,4 Гц, 1H), 4,01 – 3,93 (м, 1H), 3,04 (дд, J = 15,0, 7,5 Гц, 4H), 2,78 (дд, J = 17,5, 12,7 Гц, 1H), 2,23 (дд, J = 13,2, 2,1 Гц, 1H), 1,95 (дк, J = 11,6, 5,3 Гц, 1H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10

Синтез соединений 177 и 178



15

Изомеры **177** и **178** синтезировали из промежуточных соединений **II-55** и **I-47**, после разделения СФХ (система препаративной СФХ Jasco, колонка с i-целлюлозой (Phenomenex) 250*30 мм, размер частиц 5 мм, изократический режим при 100 мл/мин.

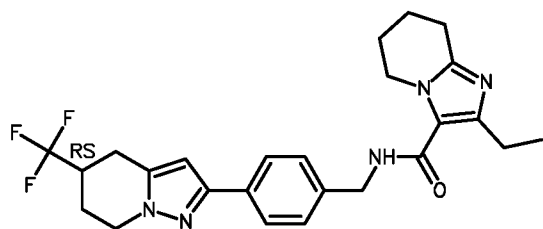
CO₂ (40%)/MeOH (60%)/диэтиламин (0,1%) при 30°C, 120 бар) получали **177** (386,1 мг, выход 48%) и **178** (335,8 мг, выход 42%) в виде белых твердых веществ.

177: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,33 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,63 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,54 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,17 (дт, J = 12,4, 6,2 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,55 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,31 (дд, J = 12,9, 3,5 Гц, 1H), 4,12 (тд, J = 12,2, 4,8 Гц, 1H), 3,14 (дд, J = 15,8, 3,8 Гц, 1H), 3,04 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,80 (дд, J = 15,8, 11.1 Гц, 1H), 2,28 (дд, J = 13,3, 2,3 Гц, 1H), 2,04 (ддд, J = 25,0, 11,9, 5,8 Гц, 1H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

178: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,33 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,63 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,54 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,17 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,55 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,31 (дд, J = 12,7, 3,4 Гц, 1H), 4,12 (тд, J = 12,3, 4,8 Гц, 1H), 3,13 (дт, J = 16,0, 7,9 Гц, 1H), 3,04 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,80 (дд, J = 15,8, 11,2 Гц, 1H), 2,28 (дд, J = 13,4, 2,3 Гц, 1H), 2,04 (ддд, J = 24,9, 11,8, 5,7 Гц, 1H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

15

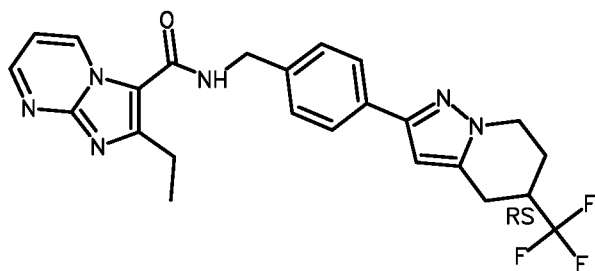
Синтез соединения **179**



Соединение **179** синтезировали из промежуточных соединений **II-52** и **I-27** и получали в виде белого твердого вещества (49,4 мг, выход: 51%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,23 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,52 (с, 1H), 4,42 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,30 (дд, J = 12,9, 3,5 Гц, 1H), 4,11 (тд, J = 12,3, 4,8 Гц, 1H), 3,99 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,13 (дд, J = 15,9, 3,6 Гц, 1H), 3,07 – 2,93 (м, 1H), 2,78 (дд, 1H), 2,70 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,64 (к, 2H), 2,28 (дд, J = 13,4, 2,3 Гц, 1H), 2,04 (кд, J = 11,8, 5,7 Гц, 1H), 1,92 – 1,81 (м, J = 7,8 Гц, 2H), 1,81 – 1,71 (м, 2H), 1,10 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

25

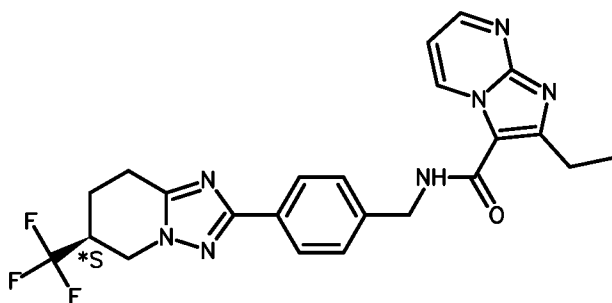
Синтез соединения **180**



Соединение **180** синтезировали из промежуточных соединений **II-55** и **I-10** и получали в виде бледно-оранжевого твердого вещества (54,5 мг, выход: 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,33 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,63 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,54 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,17 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,55 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,31 (дд, J = 12,6, 3,6 Гц, 1H), 4,12 (тд, J = 12,4, 4,8 Гц, 1H), 3,24 – 3,08 (м, 1H), 3,04 (к, J = 7,5 Гц, 3H), 2,95 – 2,68 (м, 1H), 2,42 – 2,20 (м, 1H), 2,04 (кд, J = 11,8, 5,7 Гц, 1H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10

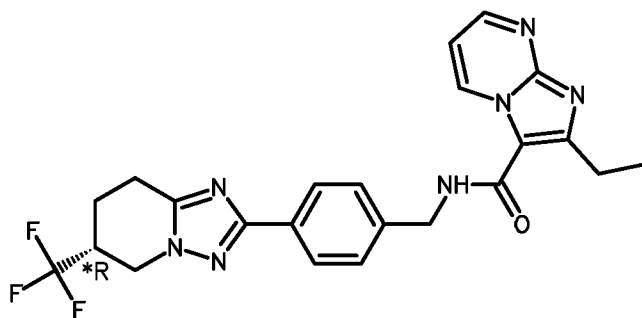
Синтез соединения **181**



Соединение **181** синтезировали из промежуточных соединений **II-55** и **I-47**. Изомеры разделяли с помощью СФХ (система препаративной СФХ Jasco, колонка с i-целлюлозой), 250*30 мм, размер частиц 5 мм, изократический режим при 100 мл/мин СО₂ (40%)/MeOH (60%)/диэтиламин (0,1%) при 30°C, 120 бар) с получением бледно-оранжевого твердого вещества (35 мг, выход: 23%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,34 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,63 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,56 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,18 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,47 (дд, J = 12,4, 5,6 Гц, 1H), 4,24 – 4,16 (м, 1H), 3,30 (с, 1H), 3,05 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,99 – 2,88 (м, 1H), 2,29 – 2,19 (м, 1H), 2,09 – 1,92 (м, 1H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

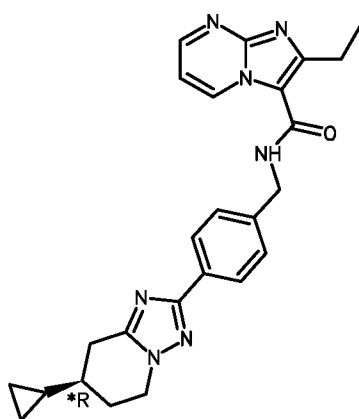
20

Синтез соединения **182**



Соединение **182** синтезировали из промежуточных соединений **II-55** и **I-47**. Изомеры
5 разделяли с помощью СФХ (система препаративной СФХ Jasco, колонка с *i*-
целлюлозой), 250*30 мм, размер частиц 5 мм, изократический режим при 100 мл/мин
CO₂ (40%)/MeOH (60%)/диэтиламин (0,1%) при 30°C, 120 бар) с получением бледно-
оранжевого твердого вещества (30,5 мг, выход: 20%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
9,34 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,63 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,56 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,96 (д,
10 J = 8,3 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,18 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 5,9 Гц,
2H), 4,47 (дд, J = 12,4, 5,6 Гц, 1H), 4,25 – 4,15 (м, 1H), 3,30 (с, 1H), 3,05 (к, J = 7,5 Гц,
2H), 2,94 (ддд, J = 17,1, 10,5, 6,2 Гц, 1H), 2,25 (дд, J = 8,6, 5,0 Гц, 1H), 2,10 – 1,95 (м,
1H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

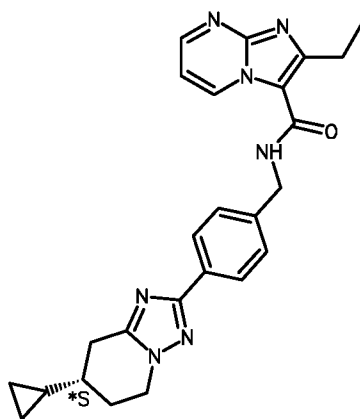
15 Синтез соединения **183**



Соединение **183** синтезировали из промежуточных соединений **II-55** и **I-60**. Изомеры
разделяли с помощью СФХ (система препаративной СФХ Jasco, колонка с *i*-
целлюлозой) 250*30 мм, размер частиц 5 мм, изократический режим при 100 мл/мин
20 CO₂ (40%)/MeOH (60%)/диэтиламин (0,1%) при 30°C, 120 бар) с получением бледно-

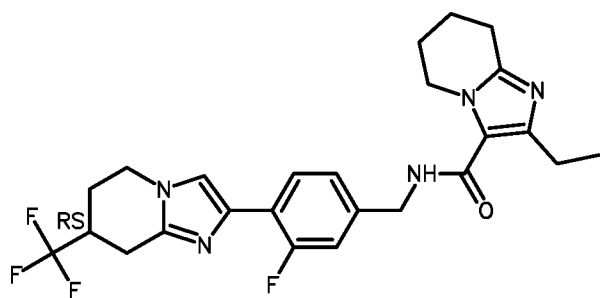
белого твердого вещества (45 мг, выход: 14%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,33 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,62 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,55 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,96 – 7,91 (м, 2H), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,17 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,25 (ддд, J = 12,7, 5,7, 3,3 Гц, 1H), 4,09 – 4,01 (м, 1H), 3,07 – 2,97 (м, 3H), 2,68 – 2,60 (м, 1H), 2,17 – 2,10 (м, 1H), 1,96 – 1,85 (м, 1H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 4H), 0,81 – 0,71 (м, 1H), 0,50 – 0,43 (м, 2H), 0,27 – 0,18 (м, 2H).

Синтез соединения **184**



10 Соединение **184** синтезировали из промежуточных соединений **II-55** и **I-60**. Изомеры разделяли с помощью СФХ (система препаративной СФХ Jasco, колонка с и-целлюлозой) 250*30 мм, размер частиц 5 мм, изократический режим при 100 мл/мин CO₂(40%)/MeOH (60%) /диэтиламин (0,1%) при 30°C, 120 бар) с получением бледно-белого твердого вещества (61 мг, выход: 19%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,33 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,62 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,55 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,17 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,25 (ддд, J = 12,6, 5,6, 3,4 Гц, 1H), 4,10 – 4,00 (м, 1H), 3,08 – 2,97 (м, 3H), 2,64 (дд, J = 16,9, 10,0 Гц, 1H), 2,19 – 2,09 (м, 1H), 1,96 – 1,85 (м, 1H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 4H), 0,81 – 0,71 (м, 1H), 0,49 – 0,44 (м, 2H), 0,26 – 0,18 (м, 2H).

Синтез соединения **185**

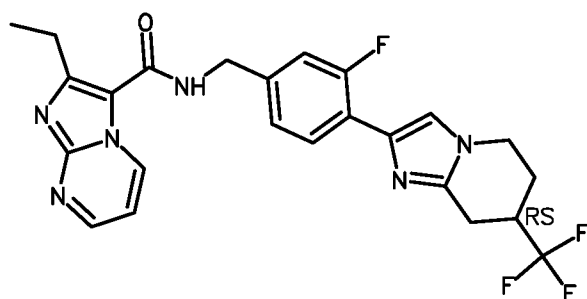


Соединение **185** синтезировали из промежуточных соединений **II-52** и **I-130** и

получали в виде белого твердого вещества (87 мг, выход: 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,96 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 7,14 (т, J = 9,9 Гц, 2H), 4,42 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,21 (дд, J = 12,7, 3,3 Гц, 1H), 4,03 – 3,93 (м, 3H), 3,14 – 3,05 (м, 2H), 2,80 (дд, J = 17,3, 12,6 Гц, 1H), 2,71 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,64 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,24 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 1,95 (кд, J = 11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,85 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 1,78 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 1,11 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10

Синтез соединения **186**

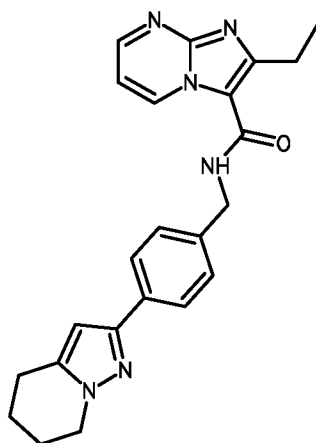


Соединение **186** синтезировали из промежуточных соединений **II-55** и **I-130** и

получали в виде белого твердого вещества (43 мг, выход: 34%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,34 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,63 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,54 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,21 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,29 – 4,13 (м, 1H), 3,99 (тд, J = 12,3, 4,7 Гц, 1H), 3,14 – 3,09 (м, 1H), 3,05 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,80 (дд, J = 17,4, 12,5 Гц, 1H), 2,25 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 1,96 (кд, J = 12,0, 5,4 Гц, 1H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

20

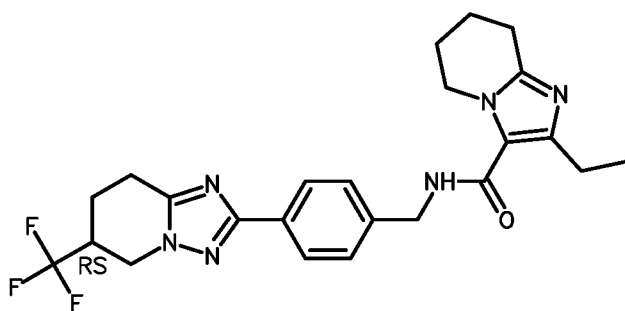
Синтез соединения **187**



Соединение **187** синтезировали из промежуточных соединений **II-55** и **I-86** и получали в виде желтоватого твердого вещества (62 мг, выход: 71%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО)

5 δ 9,32 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,62 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,51 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,16 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,54 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,08 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,77 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,02 – 1,94 (м, 2H), 1,83 – 1,75 (м, 2H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

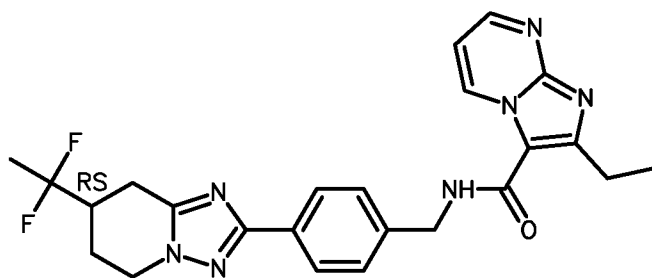
10 Синтез соединения **188**



Соединение **188** синтезировали из промежуточных соединений **II-52** и **I-47** и получали в виде желтоватого твердого вещества (51 мг, выход: 53%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО)

15 δ 8,25 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,46 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 4,23 – 4,16 (м, 1H), 3,99 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,29 (с, 1H), 3,06 – 2,98 (м, 1H), 2,95 (дт, J = 12,8, 6,3 Гц, 1H), 2,71 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,64 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,28 – 2,20 (м, 1H), 2,02 (дтд, J = 13,2, 10,8, 6,0 Гц, 1H), 1,87 – 1,76 (м, 4H), 1,10 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 189

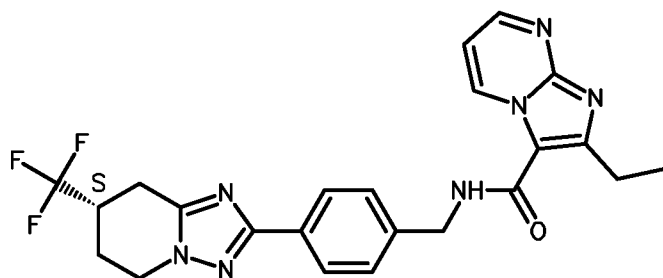


Соединение **189** синтезировали из промежуточных соединений **II-55** и **I-160** и получали в виде бледно-бежевого твердого вещества (66,9 мг, выход: 74%). ¹H ЯМР

5 (400 МГц, ДМСО) δ 8,55 (дд, J = 6,9, 1,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 4,2, 1,9 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,69 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,35 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,77 (с, 1H), 3,58 (дд, J = 12,7, 3,4 Гц, 1H), 3,36 (тд, J = 12,3, 5,1 Гц, 1H), 2,39 (дд, J = 16,5, 4,8 Гц, 1H), 2,26 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,08 (дд, J = 16,9, 11,3 Гц, 1H), 1,82 (с, 1H), 1,59 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 1,34 – 1,22 (м, 1H), 0,92 (т, J = 19,1 Гц, 3H), 0,54 (т, J = 7,6 Гц, 3H).

10

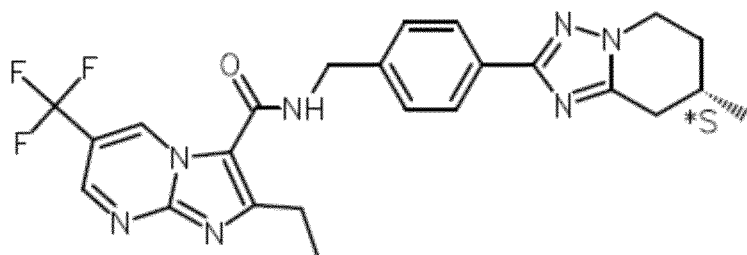
Синтез соединения 190



Соединение **190** синтезировали из промежуточных соединений **II-55** и **I-87** и получали в виде бежевого твердого вещества (13,2 г, 98%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,34

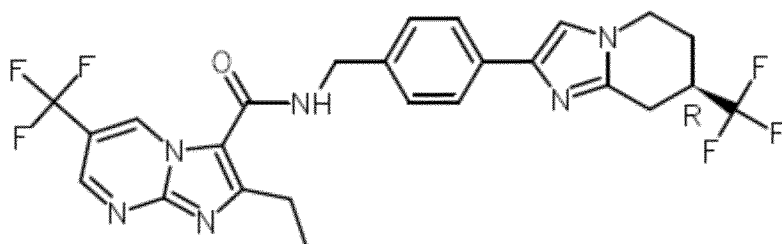
15 (дд, J = 6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,62 (дд, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 8,54 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,17 (дд, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 4,58 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,9, 3,4 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,2, 4,9 Гц, 1H), 3,23 – 3,14 (м, 2H), 3,04 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 17,7, 12,2 Гц, 1H), 2,36 – 2,27 (м, 1H), 2,11 (кд, J = 11,4, 5,8 Гц, 1H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения **191**



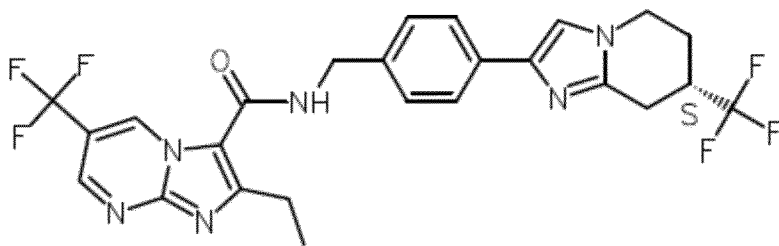
Соединение **191** синтезировали из промежуточных соединений **II-54** и **I-154** и
5 получали в виде бежевого твердого вещества (45,8 мг, 23%). ¹H ЯМР (400 МГц,
ДМСО) δ 9,68 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,97 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,73 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,94 (д,
J = 8,2 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,59 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,22 (ддд, J = 12,6, 5,5,
2,8 Гц, 1H), 4,12 – 4,03 (м, 1H), 3,09 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,98 (дд, J = 17,1, 5,3 Гц, 1H),
2,46 – 2,39 (м, 1H), 2,14 – 2,01 (м, 2H), 1,74 (дтд, J = 13,3, 10,8, 5,7 Гц, 1H), 1,31 (т, J =
10 7,5 Гц, 3H), 1,10 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Синтез соединения **192**



Соединение **192** синтезировали из промежуточных соединений **II-54** и **I-151a** и
15 получали в виде светло-бежевого твердого вещества (41,1 мг, 25%). ¹H ЯМР (400
МГц, ДМСО) δ 9,67 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,96 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,69 (т, J = 5,8 Гц, 1H),
7,70 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,54 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,16
(дд, J = 12,5, 3,4 Гц, 1H), 3,98 (тд, J = 12,1, 4,5 Гц, 1H), 3,08 (дд, J = 15,0, 7,4 Гц, 4H),
2,77 (дд, J = 17,4, 12,6 Гц, 1H), 2,23 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 1,95 (кд, J = 11,8, 5,4 Гц, 1H),
20 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 193



Соединение **193** синтезировали из промежуточных соединений **II-54** и **I-151b** и

получали в виде бледно-оранжевого твердого вещества (17,8 мг, 11%). ¹H ЯМР (400

5 МГц, ДМСО) δ 9,67 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,96 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,69 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,54 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,16 (дд, J = 12,6, 3,4 Гц, 1H), 3,98 (тд, J = 12,1, 4,6 Гц, 1H), 3,12 – 3,01 (м, 4H), 2,77 (дд, J = 17,4, 12,7 Гц, 1H), 2,23 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 2,02 – 1,87 (м, 1H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

10

СПОСОБ С: Реакция сочетания с последующим отщеплением защитной группы

Общая процедура

а) Реакция сочетания

15 В круглодонной колбе производное карбоновой кислоты (1,1–1,3 экв.) добавляли к раствору производного амина (1 экв.) в DMF. Добавляли DIPEA (7 экв.) и NATU [CAS 148893-10-1] (1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли раствором NaHCO₃ (насыщ., водн.) и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (безводный

20 MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, градиент: ДХМ/MeOH (9:1) в ДХМ). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением желаемого промежуточного соединения XX.

25 б) Отщепление защитной группы

Способ СА: HCl в диоксане (4 M, 6 экв.) добавляли к раствору полученного продукта на стадии а) (1 экв.) в ДХМ в круглодонной колбе при комнатной температуре.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов.

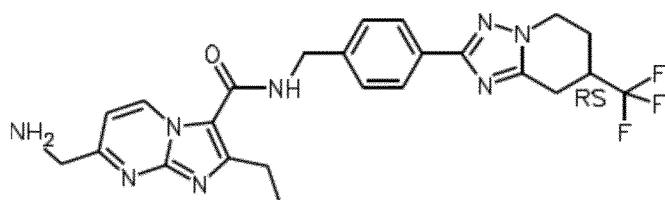
Смесь концентрировали в вакууме. Можно использовать этап экстракции перед

концентрацией. Неочищенный продукт затем очищали колоночной флеш-хроматографией (диоксид кремния) и/или растиранием (с DIPE, ДХМ) с получением требуемого соединения.

5 Способ СВ: TFA добавляли к раствору полученного продукта на стадии а) (1 экв.) в круглодонной колбе при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь нейтрализовали раствором NaHCO₃ (насыщ., водн.) и экстрагировали подходящим растворителем. Объединенные органические экстракты сушили (безводный MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией,
10 обращенно-фазовой или растирали (ДХМ) с получением требуемого соединения.

Следующие соединения получали посредством способа С:

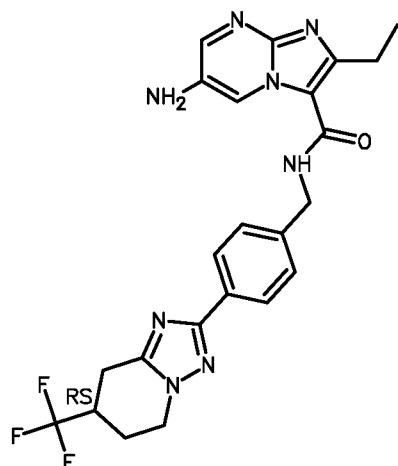
Синтез соединения **138**



15 Реакция сочетания (стадия а) между промежуточными соединениями **II-22** и **I-6** обеспечила желтое твердое вещество (200 мг, 80%, чистота 85%).
Обработка HCl в процедуре, аналогичной описанной для способа А, обеспечивала получение соединения **138** в виде желтого твердого вещества (33 мг, 16%). ¹H ЯМР
20 (400 МГц, ДМСО) δ 9,26 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,46 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,25 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,32 (дд, J = 12,5, 3,7 Гц, 1H), 4,22 – 4,12 (м, 1H), 3,86 (с, 1H), 3,19 (д, J = 13,1 Гц, 2H), 3,01 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 17,7, 12,2 Гц, 1H), 2,69 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 2,32 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 2,17 – 2,03 (м, 2H), 1,27 (дд, J = 15,9, 8,4 Гц, 3H).

25

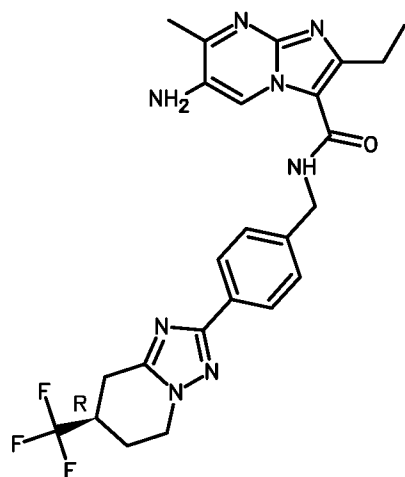
Синтез соединения 194



Реакция сочетания (стадия а) была выполнена между промежуточными соединениями **II-91** и **I-6**.

- 5 Обработка HCl в процедуре, аналогичной описанной для способа А, обеспечивала получение соединения **194** в виде бежевого твердого вещества (158 мг, 72%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,78 (д, J = 10,7 Гц, 2H), 8,53 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,48 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 12,9, 3,9 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 12,1, 4,7 Гц, 1H), 3,19 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,96 – 2,86 (м, 2H), 2,36 – 2,27 (м, 1H), 2,11 (кд, J = 11,5, 5,8 Гц, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
- 10

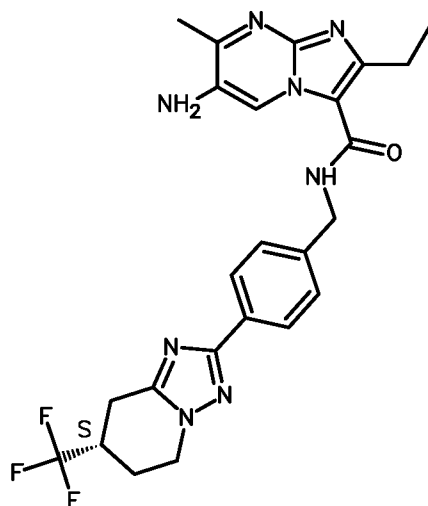
Синтез соединения 195



- 15 Реакция сочетания (стадия а) между промежуточными соединениями **II-15** и **I-88** обеспечила бежевое твердое вещество (191 мг, 68%).
Обработка TFA в процедуре, аналогичной описанной для способа В обеспечивала получение соединения **195** (45,8 мг, 37%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,97 (д, J =

27,8 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,11 (с, 1H), 6,42 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,69 – 4,58 (м, 2H), 4,55 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,37 – 4,27 (м, 1H), 4,17 (тд, J = 12,2, 4,9 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,47 (д, J = 21,5 Гц, 3H), 3,26 – 3,13 (м, 2H), 3,05 – 2,97 (м, 2H), 2,93 (дд, J = 17,9, 12,5 Гц, 1H), 2,39 – 2,27 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,17 – 2,05 (м, 1H), 1,56 – 1,21 (м, 12H).

Синтез соединения **196**

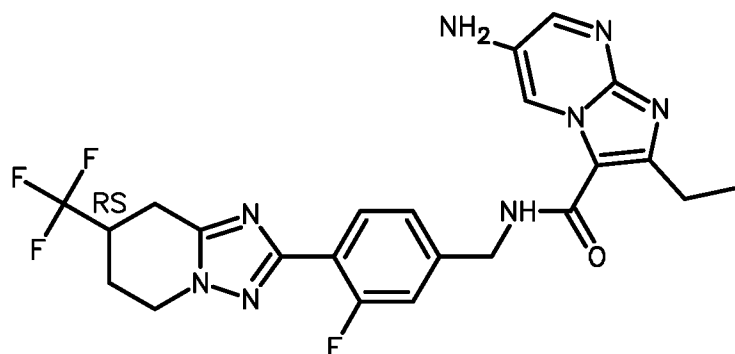


10 Реакция сочетания (стадия а) между промежуточными соединениями **II-15** и **I-87** обеспечила бежевое твердое вещество (203 мг, 73%).

Обработка TFA в процедуре, аналогичной описанной для способа В обеспечивала получение соединения **196** (19,1 мг, 14%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,94 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,11 (с, 1H), 6,42 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,55 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,31 (дд, J = 12,5, 8,1 Гц, 1H), 4,17 (тд, J = 11,8, 4,7 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,44 (с, 3H), 3,25 – 3,12 (м, 2H), 3,07 – 2,98 (м, 2H), 2,98 – 2,85 (м, 1H), 2,37 – 2,26 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,18 – 2,02 (м, 1H), 1,56 – 1,19 (м, 12H).

15

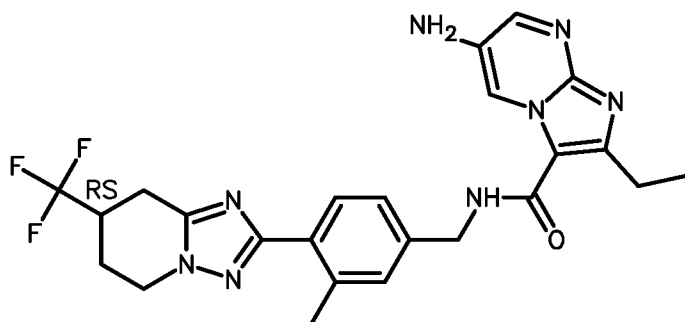
Синтез соединения **197**



Реакция сочетания (стадия а) между промежуточными соединениями **II-91** и **I-150b** обеспечила коричневое твердое вещество (186 мг, 73%).

- 5 Обработка HCl в процедуре, аналогичной описанной для способа А обеспечивала получение соединения **197** (126 мг, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,74 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,31 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,27 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,28 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,55 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 4,41 – 4,29 (м, 1H), 4,18 (тд, J = 12,1, 4,8 Гц, 1H), 3,26 – 3,14 (м, 2H), 2,98 (к, J = 7,5 Гц, 2H),
- 10 2,95 – 2,89 (м, 1H), 2,37 – 2,28 (м, 1H), 2,21 – 2,05 (м, 1H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

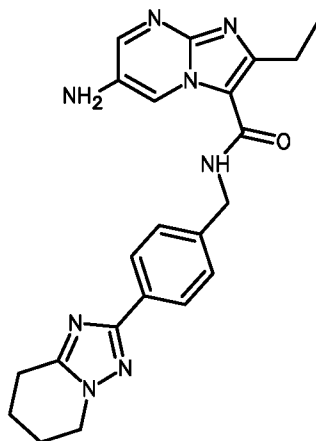
Синтез соединения **198**



- 15 Реакция сочетания (стадия а) между промежуточными соединениями **II-91** и **I-125** обеспечила коричневое твердое вещество (193 мг, 74%).
- Обработка HCl в процедуре, аналогичной описанной для способа А, обеспечивала получение соединения **198** в виде белого твердого вещества (79,4 мг, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,73 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,30 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 2,9 Гц,

1H), 7,86 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 5,28 (с, 2H), 4,52 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,38 – 4,29 (м, 1H), 4,18 (тд, J = 12,0, 4,8 Гц, 1H), 3,26 – 3,14 (м, 2H), 3,02 – 2,88 (м, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,36 – 2,28 (м, 1H), 2,20 – 2,06 (м, 1H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

5 Синтез соединения **199**

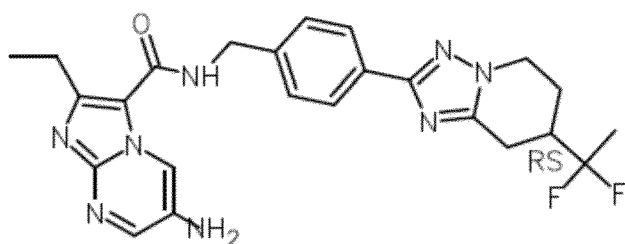


Реакция сочетания (стадия а) между промежуточными соединениями **II-91** и **I-72a** обеспечила коричневое твердое вещество (193 мг, 74%).

10 Обработка HCl в процедуре, аналогичной описанной для способа А, обеспечивала получение соединения **199** в виде белого твердого вещества (187 мг, 77%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,74 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,27-8,33 (м, 1H), 8,22-8,25 (м, 1H), 7,90-7,96 (м, 2H), 7,40-7,44 (м, 2H), 5,23-5,31 (м, 2H), 4,51-4,57 (м, 2H), 4,10-4,16 (м, 2H), 2,93-3,00 (м, 2H), 2,85 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,98-2,05 (м, 2H), 1,86-1,94 (м, 2H), 1,25 ч./млн (т, J = 7,5 Гц, 3H).

15

Синтез соединения **200**

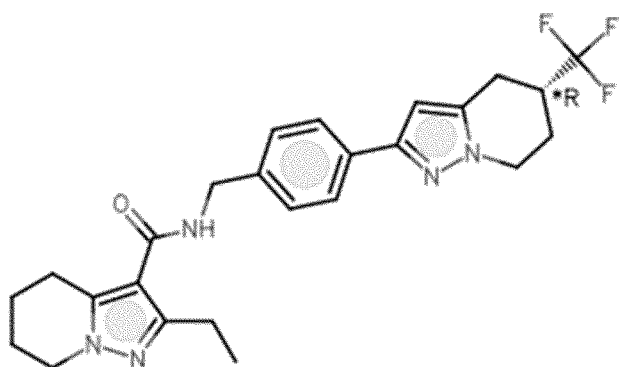
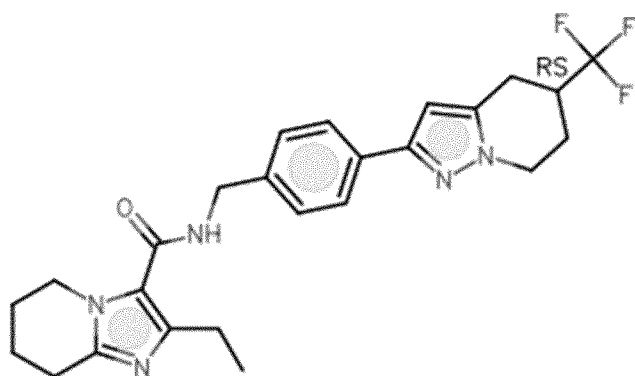


Реакция сочетания (стадия а) между промежуточными соединениями **II-91** и **I-160** обеспечила желтое твердое вещество (200 мг, 81%).

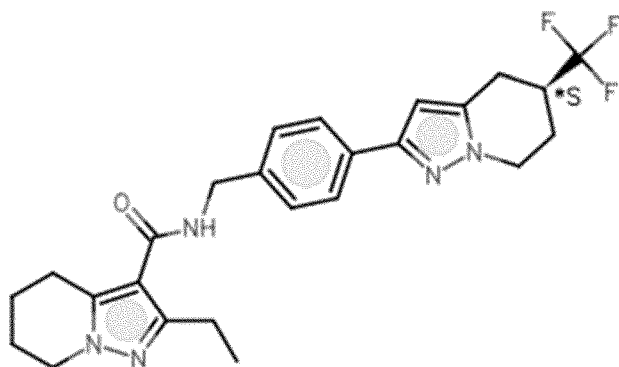
20 Обработка HCl в процедуре, аналогичной описанной для способа А, обеспечивала получение соединения **200** в виде бежевого твердого вещества (121,4 мг, 72%).

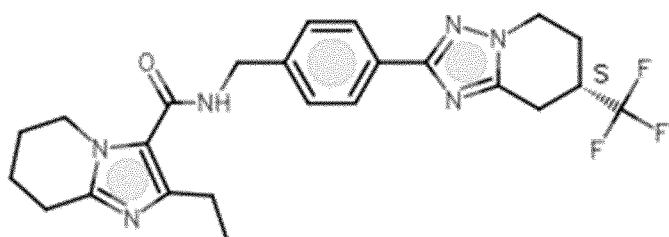
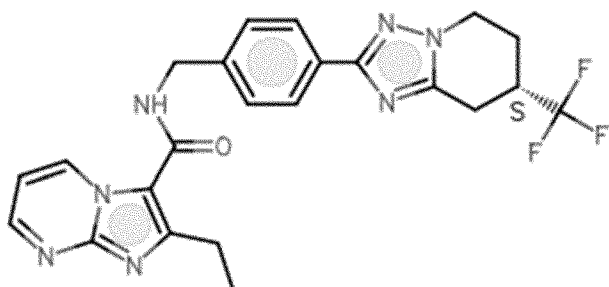
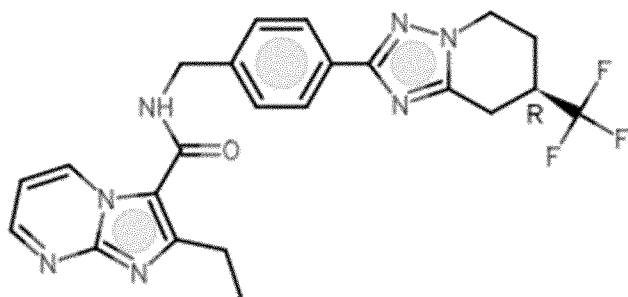
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,74 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,30 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 5,27 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,55 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,37 – 4,25 (м, 1H), 4,11 (тд, J = 12,2, 4,9 Гц, 1H), 3,09 (дд, J = 16,5, 4,3 Гц, 1H), 2,96 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,79 (дд, J = 16,5, 11,4 Гц, 1H), 2,71 – 2,60 (м, 1H), 2,29 – 2,20 (м, 1H), 2,04 – 1,88 (м, 1H), 1,71 (т, J = 19,5 Гц, 3H), 1,25 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

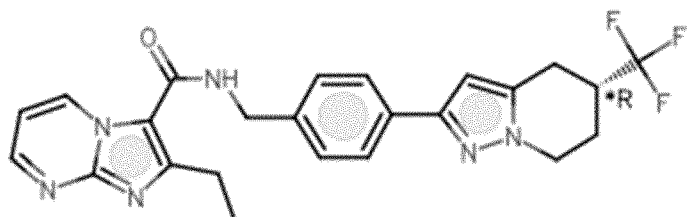
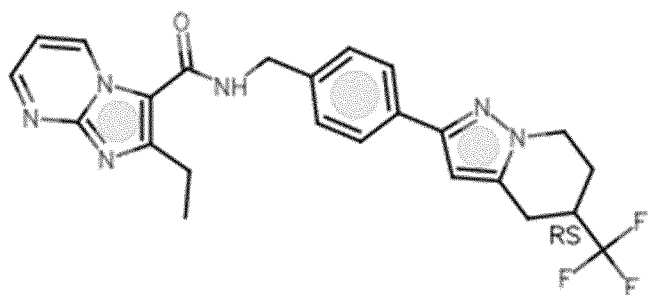
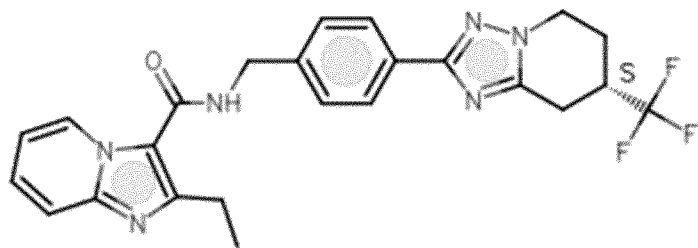
Следующие соединения были также получены в соответствии с процедурами, описанными в данном документе:

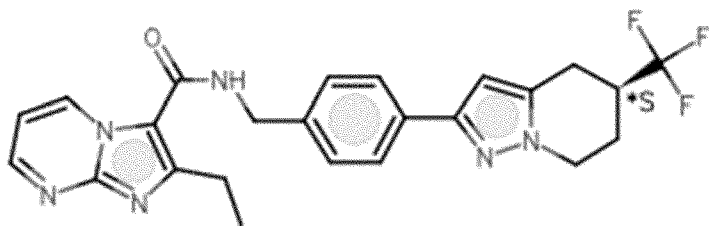


10









3- АНАЛИТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.

ВЭЖХ-ЖХМС

5

Массу некоторых соединений регистрировали с помощью ЖХМС (жидкостная хроматография и масс-спектрометрия). Использованные способы описаны ниже.

Общая процедура способов ЖХМС

- 10 Измерение посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) выполняли с использованием насоса ЖХ, диодной матрицы (DAD) или ультрафиолетового детектора и колонки, как указано в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. таблицу способов
- 15 ниже). Поток из колонки довели до масс-спектрометра (МС), который был сконструирован с источником ионного давления. Специалисту в данной области известны параметры настройки (например, диапазон сканирования, время ожидания...) для получения ионов, позволяющих идентифицировать номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор данных осуществляли с использованием соответствующего программного обеспечения.
- 20 Соединения описывали по значениям их экспериментального времени удерживания (Rt) и ионам. Если не указано иное, в таблице данных указанный молекулярный ион соответствует $[M+H]^+$ (протонированная молекула) и/или $[M-H]^-$ (депротонированная молекула). В случае, если соединение не было непосредственно ионизируемым, указан тип аддукта (например, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, и т. д.). Для молекул с несколькими
- 25 изотопами (Br, Cl..) указанное значение представляет собой значение, полученное для

самой низкой изотопной массы. Все результаты были получены с экспериментальными неопределенностями, которые обычно связаны с используемым способом.

Здесь и далее в настоящем документе «SQD» означает «одинокый квадрупольный детектор» (*англ.* Single Quadrupole Detector), «к. т.» — комнатная температура, «ВЕН» — мостиковый гибрид этилсилоксана/диоксида кремния (*англ.* bridged ethylsiloxane/silica hybrid), «HSS» — диоксид кремния повышенной прочности (*англ.* High Strength Silica), «DAD» — диодно-матричный детектор (*англ.* Diode Array Detector), «MSD» — масс-селективный детектор (*англ.* Mass Selective Detector).

10

ТАБЛИЦА 1. Коды метода ЖХМС (расход, выраженный в мл/мин; температура колонки (T) в °C; время прогона в минутах).

Код метода	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	градиент	Расход	Время прогона
					T колонки	
A	Agilent 1100 ВЭЖХ, DAD, ЖХ/МС G1956A	Набивка YMC ODS-AQ C18 (50 x 4,6 мм, 3 мкм)	A: 0,1% HCOOH в H ₂ O B: CH ₃ CN	От 95% A до 5% A в течение 4,8 мин, выдержка в течение 1,0 мин, до 95% A в течение 0,2 мин.	2,6	6,2
					35	
B	Agilent 1290 Infinity II HPLC DAD LC/MSD iQ G6160A	Phenomenex Kinetex C18 (50 x 2,1 мм, 1,7 мкм)	A: 0,1% HCOOH в H ₂ O B: CH ₃ CN	От 90% A до 10% A в течение 1,6 мин, выдержка в течение 0,4 мин, до 90% A в течение 0,2 мин.	1,2	2,2
					60	
C	Agilent 1260 Infinity, DAD TOF-ЖХ/МС G6224A	Набивка YMC ODS-AQ C18 (50 x 4,6 мм, 3 мкм)	A: 0,1% HCOOH в H ₂ O B: CH ₃ CN	От 95% A до 5% A в течение 4,8 мин, выдержка в течение 1,0 мин, до 95% A в течение 0,2 мин.	2,6	6,8
					35	
D	Agilent 1290 Infinity DAD LC/MS 6120 (G1948B)	Thermo Scientific Accucore C18 (50 x 2,1 мм, 2,6 мкм)	A: 0,1% HCOOH в H ₂ O B: CH ₃ CN	От 95% A до 5% A в течение 1,3 мин, выдержка в течение 0,5 мин, до 95% A в течение 0,1 мин.	1,5	2,0
					35	

ТАБЛИЦА 2. Определение характеристик соединений. Rt означает время удерживания (в минутах), MW означает молекулярную массу соединения, [M+H]⁺ означает

15

протонированную массу соединения, метод относится к методу, используемому для анализа соединений LCMS.

Номер соединения	Точка плавления (DSC или К)	R _t	Площадь УФ (%)	ММ	[M+H] ⁺	Способ
1ab	Н/О	2,57	99	483,5	484,2	A
1a	255,1 (MT)	2,57	99	483,5	484,2	A
1b	263,1 (MT)	2,57	99	483,5	484,2	A
2ab	213,3 (MT)	3,09	98	508,4	509,1.	A
2a	226,1 (DSC)	3,08	99	508,4	509,1	A
2b	226,5 (DSC)	3,08	99	508,4	509,1	A
3ab	220,0 (MT)	1,86	99	482,5	483,2	A
3a	223,3 (MT)	1,82	99	482,5	483,2	A
3b	224,7 (MT)	1,83	98	482,5	483,2	A
4ab	236,7 (MT)	2,37	97	429,5	430,2	A
5ab	255,0 (MT)	2,43	99	483,5	484,2	A
5a	н.о.	0,78	99	483,5	484,2	B
5b	н.о.	0,78	99	483,5	484,2	B
6ab	224,9 (MT)	2,64	99	499,5	500,2	A
7ab	228,3 (MT)	2,44	99	486,5	487,1	A
8ab	271,8 (MT)	2,81	99	495,5	496,2	A
9ab	256,8 (MT)	2,50	99	497,5	498,2	A
10ab	229,9 (MT)	3,02	97	503,9	504,1	A
10a	н.о.	2,86	99	503,9	504,1	A
10b	н.о.	2,99	99	503,9	504,1	A
11ab	271,1 (MT)	2,53	98	513,5	514,2	A
12ab	272,5 (MT)	2,24	99	498,5	499,2	A

Номер соединения	Точка плавления (DSC или К)	R _t	Площадь УФ (%)	ММ	[M+H] ⁺	Способ
13ab	181,9 (MT)	2,17	99	472,5	473,2	A
14ab	206,9 (MT)	3,10	99	490,4	491,2	A
15ab	226,8 (MT)	2,29	99	482,5	483,2	A
16ab	172,9 (MP)	1,81	96	498,5	499,2	A
17ab	251,1 (MT)	2,34	99	469,5	470,1	A
18ab	183,1 (MT)	2,85	99	507,4	508,2	C
19ab	252,4 (MT)	1,92	99	496,5	497,2	A
20ab	225 (MT)	3,05	99	482,5	483,2	A
21ab	236,7 (MT)	3,18	99	496,5	497,2	A
22ab	251,7 (MT)	2,56	99	501,5	502,2	A
23ab	211,6 (MT)	2,73	99	497,5	498,2	A
24ab	257,4 (MT)	2,63	99	483,5	484,2	A
25ab	246,7 (MT)	2,35	99	465,5	466,2	A
26ab	216,7 (MP)	2,18	99	445,5	446,2	A
27ab	221,7 (MP)	2,70	99	455,6	456,2	A
28ab	213,3 (MP)	2,90	99	457,6	458,3	A
29ab	274,2 (DSC)	1,82	99	431,5	432,2	A
30ab	137,9 (DSC)	2,3	97	489,6	491,2	A
31ab	252,1 (MT)	2,06	99	415,5	416,2	A
32ab	243,9 (DSC)	1,99	99	433,5	434,2	A
33ab	226,6 (MT)	2,63	99	499,5	500,2	A
34ab	265,6 (DSC)	1,68	99	482,5	483,3	A
35ab	235,2 (MT)	2,16	98	432,5	433,2	A

Номер соединения	Точка плавления (DSC или К)	R _t	Площадь УФ (%)	ММ	[M+H] ⁺	Способ
36ab	210,4 (MT)	1,94	99	508,5	509,1	A
37	245,0 (MT)	2,32	98	498,5	499,1	A
38	233,3 (MT)	2,37	99	498,5	499,2	A
39	225,68 (DSC)	2,17	99	484,5	485,1	A
138	193,44 (DSC)	1,90	95	498,5	499,2	A
40	216,31 (DSC)	2,31	99	501,5	502,2	A
41	226,6 (MT)	1,97	97	485,5	486,2	A
42	265,23 (DSC)	2,71	98	409,4	409,7	A
45	242,15 (DSC)	2,23	99	502,5	503,1	A
43	247,11 (DSC)	2,16	99	484,5	485,2	A
44	180,31 (DSC)	2,67	99	515,5	516,2	A
194	H/O	0,75	93	584,6	585,2	D
46	233,39 (DSC)	2,17	99	498,5	499,2	A
47	223,3 (MT)	2,77	99	527,4	528,0	A
195	H/O	3,86	97	748,9	749,3	A
196	H/O	0,919	96	748,8	749,4	D
197	263,38 (DSC)	2,12	99	502,5	503,1	A
198	222,92 (DSC)	2,252	99	498,5	499,1	A
48	223,58 (DSC)	2,693	99	499,5	500,2	A
49	221,73 (DSC)	2,686	99	499,5	500,2	A
50	220,16 (DSC)	2,627	99	486,5	486,9	A
51	247,37 (DSC)	2,621	99	486,5	487,2	A
52	223,56 (DSC)	2,676	99	486,5	487,1	A

Номер соединения	Точка плавления (DSC или К)	R _t	Площадь УФ (%)	ММ	[M+H] ⁺	Способ
61	203,08 (DSC)	3,063	99	490,4	491,1	A
53	237,89 (DSC)	2,932	98	509,4	510,1	A
54	260,2 (DSC)	3,039	97	512,5	513,2	A
55	219,18 (DSC)	2,200	99	468,5	469,1	A
56	194,23 (DSC)	2,121	98	472,5	473,2	A
57	217,2 (DSC)	2,206	98	468,5	469,1	A
58	258,9 (DSC)	3,00	99	512,5	513,1	A
169	195,66 (DSC)	2,09	98	472,5	473,2	A
170	235,43 (DSC)	2,93	96	509,4	510,1	A
59	227,07 (DSC)	2,820	99	497,5	498,2	A
60	201,06 (DSC)	3,063	99	490,4	491,1	A
62	224,33 (DSC)	2,819	98	497,5	498,2	A
63	199,74 (DSC)	3,472	98	536,5	537,0	A
64	202,03 (DSC)	3,470	97	536,5	537,1	A
171	246,61 (DSC)	2,553	99	469,5	470,1	A
190	244,92 (DSC)	2,573	99	469,5	470,1	A
172	182,0 (DSC)	3,338	99	537,5	538,1	A
173	180,1 (DSC)	3,330	99	537,5	538,1	A
65	194,29 (DSC)	2,257	98	486,5	487,2	A
66	228,63 (DSC)	2,241	99	486,5	487,2	A
67	232,0 (DSC)	2,251	99	486,5	487,0	A
68	229,4 (DSC)	2,251	98	486,5	487,0	A
69	192,78 (DSC)	2,269	99	486,5	487,2	A

Номер соединения	Точка плавления (DSC или К)	R _t	Площадь УФ (%)	ММ	[M+H] ⁺	Способ
70	226 (DSC)	2,236	97	486,5	487,2	A
71	192,7 (DSC)	2,259	99	486,5	487,2	A
72	180,1 (DSC)	2,263	99	486,5	487,2	A
74	279,11 (DSC)	2,545	98	487,5	488,1	A
73	267,75 (DSC)	2,544	98	487,5	488,1	A
174	249,75 (DSC)	2,793	99	494,5	495,1	A
75	196,7 (DSC)	3,110	99	486,5	487,1	A
76	237,55 (DSC)	2,124	99	490,5	491,0	A
77	238,17 (DSC)	2,113	99	490,5	491,0	A
78	214,5 (DSC)	2,203	99	486,5	487,0	A
79	214,9 (DSC)	2,192	99	486,5	487,1	A
80	249,79 (DSC)	2,793	99	494,5	495,0	A
81	172,36 (DSC)	3,111	98	486,5	487,2	A
82	172,03 (DSC)	3,113	99	486,5	487,2	A
83	189,73 (DSC)	3,114	99	486,5	487,1	A
84	230,9 (DSC)	3,373	98	553,5	554,1	A
85	224,8 (DSC)	3,369	99	553,5	554,1	A
86	184,93 (DSC)	2,708	99	483,5	484,1	A
87	202,06 (DSC)	2,707	98	483,5	484,1	A
88	H/O	1,630	95	414,5	415,1	A
103	>300 (MT)	2,533	99	479,5	480,1	A
89	231,05 (DSC)	1,65	99	428,5	429,2	A
90	H/O	2,073	99	516,9	517,1	A

Номер соединения	Точка плавления (DSC или К)	R _t	Площадь УФ (%)	ММ	[M+H] ⁺	Способ
91	232,55 (DSC)	1,59	99	428,5	429,3	A
93	235,98 (DSC)	2,18	99	429,5	430,2	A
94	235,34 (DSC)	2,33	99	429,5	430,2	A
92	235,39 (DSC)	2,11	99	429,5	430,2	A
95	228,81 (DSC)	2,52	99	414,5	415,2	A
96	244,49 (DSC)	2,02	99	433,5	434,2	A
97	229,91 (DSC)	2,255	99	447,5	448,2	A
98	198,05 (DSC)	2,14	99	459,5	460,2	A
99	236,12 (DSC)	2,227	99	465,5	466,3	A
100	202,36 (DSC)	1,849	98	496,5	497,2	A
101	232,4 (DSC)	2,076	98	526,4	527,1	A
102	197,52 (DSC)	2,224	96	459,5	460,2	A
104	223,22 (DSC)	2,563	99	479,5	480,2	A
105	223,57 (DSC)	2,557	99	479,5	480,2	A
106	217,83 (DSC)	2,562	97	497,5	498,2	A
107	202,43 (DSC)	2,107	99	463,5	464,2	A
108	202,18 (DSC)	1,797	98	478,5	479,2	A
109	190,70 (DSC)	1,839	96	442,6	443,2	A
110	227,98 (DSC)	2,676	96	497,5	498,1	A
111	232,63 (DSC)	1,816	98	498,5	499,2	A
112	220,51 (DSC)	1,827	98	498,5	499,1	A
113	181,84 (DSC)	1,682	97	485,5	486,1	A
114	183,44 (DSC)	1,687	98	485,5	486,2	A

Номер соединения	Точка плавления (DSC или К)	R _t	Площадь УФ (%)	ММ	[M+H] ⁺	Способ
115	151,4 (MT)	2,45	97	473,6	474,2	A
116	240,81 (DSC)	1,803	98	482,5	483,2	A
176	252,23 (DSC)	2,075	98	502,9	503,1	A
117	260,7 (DSC)	1,919	99	500,5	501,1	A
175	258,12 (DSC)	2,076	99	502,9	503,1	A
143	230,41 (DSC)	2,229	99	477,5	478,2	A
118	184,47 (DSC)	1,698	99	458,6	459,2	A
119	238,18 (DSC)	2,209	99	431,5	432,2	A
120	2,055 (DSC)	2,055	99	418,5	419,2	A
121	200,95 (DSC)	1,851	98	496,5	497,2	A
122	H/O	1,681	99	497,5	498,2	A
123	205,16 (DSC)	1,753	99	497,5	498,2	A
199	267,18 (DSC)	1,754	99	416,5	417,0	A
124	222,36 (DSC)	1,950	99	512,5	513,2	A
144	206,86 (DSC)	2,537	97	443,5	444,2	A
200	252,02 (DSC)	2,111	98	480,5	481,2	A
145	216,15 (DSC)	2,445	96	482,5	483,2	A
146	220,44 (DSC)	2,084	99	429,5	430,2	A
125	230,42 (DSC)	2,384	98	429,5	430,2	A
147	179,96 (DSC)	1,673	98	464,5	465,1	A
148	221,24 (DSC)	1,892	99	430,5	431,0	A
149	219,76 (DSC)	2,302	99	415,5	416,0	A
150	235,14 (DSC)	2,38	98	432,5	433,2	A

Номер соединения	Точка плавления (DSC или К)	R _t	Площадь УФ (%)	ММ	[M+H] ⁺	Способ
151	248,67 (DSC)	1,966	98	496,5	497,1	A
152	247,79 (DSC)	1,978	98	496,5	497,2	A
153	188,18 (DSC)	2,464	98	535,5	536,1	A
154	191,6 (DSC)	2,48	98	535,5	536,1	A
155	203,8 (DSC)	3,142	98	483,5	484,2	A
156	216,42 (DSC)	2,334	97	415,5	416,1	A
157	219,59 (DSC)	2,342	98	415,5	416,2	A
191	212,4 (DSC)	3,145	99	483,5	484,2	A
158	206,97 (DSC)	1,768	98	468,5	469,2	A
159	222,55 (DSC)	2,05	99	414,5	415,2	A
160	214,62 (DSC)	1,970	99	418,5	419,2	A
161	202,04 (DSC)	1,550	99	467,5	468,1	A
162	224,44 (DSC)	2,055	99	414,5	415,2	A
163	214,18 (DSC)	1,988	99	418,5	419,2	A
192	176,9 (DSC)	2,360	98	536,5	537,1	A
164	216,09 (DSC)	1,469	99	471,5	472,2	A
165	201,39 (DSC)	1,564	99	467,5	468,0	A
166	210,32 (DSC)	1,75	98	468,5	469,1	A
193	177,52 (DSC)	2,348	96	536,5	537,1	A
142	219,04 (DSC)	1,456	99	471,5	472,2	A
129	258,41 (DSC)	2,01	99	488,5	489,2	C
178	220,99 (DSC)	2,96	99	468,5	469,2	C
177	219,28 (DSC)	2,99	98	468,5	469,2	C

Номер соединения	Точка плавления (DSC или К)	R _t	Площадь УФ (%)	ММ	[M+H] ⁺	Способ
181	241,83 (DSC)	2,57	99	469,5	470,2	С
182	243,26 (DSC)	2,51	99	469,5	470,2	С
130	216,8 (МТ)	2,04	98	488,5	489,2	С
131	192,55 (DSC)	1,99	98	488,5	489,2	А
183	191,5 (DSC)	2,59	98	441,5	442,2	С
184	192,0 (DSC)	2,72	98	441,5	442,2	С
185	224 (DSC)	1,66	99	489,5	490,2	С
132	221,6 (МТ)	1,97	98	488,5	489,2	А
179	197 (DSC)	2,51	99	471,5	472,3	С
186	238,11 (DSC)	1,97	99	486,5	487,2	С
187	190,8 (DSC)	2,63	99	400,5	401,2	С
180	219,4 (DSC)	2,93	99	468,5	469,2	С
188	197 (DSC)	2,26	99	472,5	473,1	А
133	205,04 (DSC)	2,26	99	464,5	465,2	С
134	204 (DSC)	2,11	99	468,5	469,1	А
135	214,62 (DSC)	2,12	99	502,5	503,2	А
189	205,21 (DSC)	2,49	99	465,5	466,1	С
136	259,3 (DSC)	2,46	99	540,5	541,2	А
137	257,94 (DSC)	2,45	98	540,5	541,2	А
139	213,23 (DSC)	2,23	98	502,5	503,2	А
140	222,6 (DSC)	2,15	99	502,5	503,2	А
141	200,7 (DSC)	2,15	99	502,5	503,1	А
167	174,94 (DSC)	2,15	99	502,5	503,2	А

Номер соединения	Точка плавления (DSC или К)	R _t	Площадь УФ (%)	ММ	[M+H] ⁺	Способ
168	208,74 (DSC)	2,15	99	502,5	503,2	А
126	168 (DSC)	3,18	99	471,5	472,2	С
127	168 (DSC)	3,18	98	471,5	472,2	С
128	181,09 (DSC)	2,17	99	472,5	473,2	А

СПОСОБЫ SFCMS

ОБЩАЯ ПРОЦЕДУРА ДЛЯ СПОСОБОВ SFC-MS

- 5 Измерения СФХ проводили с использованием аналитической системы сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ), состоящей из бинарного насоса для подачи углекислого газа (CO₂) и модификатора, автодозатора, колоночного термостата, УФ-детектора, оснащенного проточной ячейкой высокого давления до 400 бар. Сбор данных осуществляли с использованием соответствующего
- 10 программного обеспечения.

Таблица 3. Способы аналитической SFC-MS (поток, экспрессируемый в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время прогона в минутах; противодавление (BPR) в бар.

Способ	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход	Время прогона
				Т	BPR
1	Phenomenex Lux Cellulose-1 150x4,6 мм, 5 мкм	А: CO ₂ В: MeOH (+ 0.1% DEA)	От 5% В до 60% В в течение 10 мин, удерживание в течение 3 мин. До 5% В за 1,9 мин.	3	20
				-----	-----
				35	100
2	Phenomenex Lux- Amylose-1 150x4,6 мм, 5 мкм	А: CO ₂ В: EtOH (+ 0.1% DEA)	От 5% В до 60% В в течение 10 мин, удерживание в течение 3 мин. До 5% В за 1,9 мин.	3	20
				-----	-----
				35	100

Способ	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход		Время прогона	
				Т	ВР	ВР	ВР
3	Phenomenex Lux- Amylose-1 150x4,6 мм, 5 мкм	А: CO ₂ В: iPrOH (+ 0.1% DEA)	От 5% В до 60% В в течение 10 мин, удерживание в течение 3 мин. До 5% В за 1,9 мин.	3	20	-----	-----
				35	100		
4	Regis Technologies Reflect i- Cellulose-C100 x4,6 мм, 3 мкм	А: CO ₂ В: EtOH (+ 0.1% DEA)	От 5% В до 60% В в течение 7 мин, удерживание в течение 2 мин. До 5% В за 1 мин.	3	13	-----	-----
				35	100		
5	Phenomenex Lux Amylose-2 150x4,6 мм, 5 мкм	А: CO ₂ В: Этанол +0,1% диэтиламин	От 5% В до 60% В в течение 10 мин, удерживание в течение 3 мин. До 5% В за 1,9 мин.	3	20	-----	-----
				35	100		
6	Phenomenex Lux Amylose-1 150x4,6 мм, 5 мкм	А: CO ₂ В: iPrOH + 0,1% диэтиламина	От 5% В до 60% В в течение 10 мин, удерживание в течение 3 мин. До 5% В за 1,9 мин.	3	20	-----	-----
				35	100		
7	Phenomenex Lux Amylose-1 150x4,6 мм, 5 мкм	А: CO ₂ В: Этанол +0,1% диэтиламин	От 5% В до 60% В в течение 10 мин, удерживание в течение 3 мин. До 5% В за 1,9 мин.	3	20	-----	-----
				35	100		
8	Phenomenex Lux Amylose-1 150x4,6 мм, 5 мкм	А: CO ₂ В: Метанол + 0,1% диэтиламина	От 5% В до 60% В в течение 10 мин, удерживание в течение 3 мин. До 5% В за 1,9 мин.	3	20	-----	-----
				35	100		
9	Phenomenex Lux Cellulose-1 150x4,6 мм, 5 мкм	А: CO ₂ В: Этанол +0,1% диэтиламин	От 5% В до 60% В в течение 10 мин, удерживание в течение 3 мин. До 5% В за 1,9 мин.	3	20	-----	-----
				35	100		

Способ	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход	Время прогона
				T	BPR
10	Regis Technologies Reflect i- Cellulose-C100 x4,6 мм, 3 мкм	A: CO ₂ B: Метанол (+ 0,1% DEA)	От 5% В до 60% В в течение 7 мин, удерживание в течение 2 мин. До 5% В за 1 мин.	2,5	13
				35	100
11	Regis Technologies Reflect i-Amylose- A 150x4,6 мм, 5 мкм	A: CO ₂ B: Этанол +0,1% диэтиламин	От 5% В до 60% В в течение 10 мин, удерживание в течение 3 мин. До 5% В за 1,9 мин.	3	20
				35	100

Таблица 4. Аналитические данные SFC – Rt означает время удерживания (в минутах), ММ означает молекулярную массу соединения, [M+H]⁺ означает массу протонированного соединения, способ относится к способу, применяемому для анализа энантимерно чистых соединений с помощью (SFC)MS.

5

Номер соединения	R _t	% площади УФ	ММ	[M+H] ⁺	Способ	Порядок элюирования изомеров
1a	8,8	99	483,5	484,2	1	A
1b	9,51	99	483,5	484,2	1	B
2a	5,41	99	508,4	509,1	2	A
2b	5,82	99	508,4	509,1	2	B
3a	7,76	99	482,5	483,2	3	A
3b	8,54	99	482,5	483,2	3	B
5a	8,30	99	483,5	484,2	4	A
5a	8,64	99	483,5	484,2	1	A
5b	9,84	99	483,5	484,2	4	B
5b	9,24	99	483,5	484,2	1	A
10a	9,18	99	503,9	504,1	1	A

Номер соединения	R _t	% площади УФ	ММ	[M+H] ⁺	Способ	Порядок элюирования изомеров
10a	9,03	99	503,9	504,1	1	A
10b	9,95	99	503,9	504,1	1	B
10b	9,90	99	503,9	504,1	1	B
48	7,685	99	499,5	—	5	A
49	8,070	99	499,5	—	5	B
50	9,327	99	486,5	—	6	B
51	9,900	99	486,5	—	6	—
52	9,205	95	486,5	—	6	A
61	9,773	99	490,4	—	6	A
55	10,182	91	468,5	—	6	A
56	8,943	99	472,5	—	6	A
57	10,833	91	468,5	—	6	B
58	5,543	98	512,5	—	1	—
169	9,28	99	472,5	—	6	B
170	9,833	99	509,4	—	6	—
60	10,398	99	409,4	—	6	B
62	9,733	99	497,5	—	6	B
63	8,058	98	536,5	—	6	A
64	8,307	99	536,5	—	6	B
171	10,122	99	469,5	—	1	B
190	8,317	99	469,5	—	1	A
172	7,843	99	537,5	—	6	A
173	8,097	99	537,5	—	6	B

Номер соединения	R _t	% площади УФ	ММ	[M+H] ⁺	Способ	Порядок элюирования изомеров
65	9,927	97	486,5	—	7	—
66	10,095	99	486,5	—	6	А
67	10,378	98	486,5	—	6	В
68	10,410	98	486,5	—	6	В
69	9,103	99	486,5	—	6	В
70	10,032	99	486,5	—	6	А
71	8,880	99	486,5	—	6	А
72	8,788	99	486,5	—	6	—
74	7,883	99	487,5	—	4	А
73	8,708	99	487,5	—	4	В
174	10,888	99	494,5	—	7	—
75	6,787	99	486,5	—	8	—
76	6,678	99	490,5	—	9	В
77	6,257	99	490,5	—	9	А
78	9,628	99	486,5	—	6	А
79	9,938	99	486,5	—	6	В
80	9,917	98	494,5	—	7	—
81	8,975	99	486,5	—	6	—
82	9,480	99	486,5	—	6	—
83	8,603	99	486,5	—	6	—
84	7,370	99	553,5	—	6	В
85	7,302	99	553,5	—	6	А
86	2,558	99	483,5	—	4	А

Номер соединения	R _t	% площади УФ	ММ	[M+H] ⁺	Способ	Порядок элюирования изомеров
87	3,267	99	483,5	—	4	В
93	9,233	99	429,5	—	7	А
94	10,047	99	429,5	—	7	В
104	9,785	99	479,5	—	1	А
105	10,815	98	479,5	—	1	В
111	10,343	99	498,5	—	7	А
112	11,368	99	498,5	—	7	В
113	11,30	97	485,5	—	8	В
114	10,515	99	485,5	—	8	А
176	10,972	98	502,9	—	6	В
175	10,218	97	502,9	—	6	А
150	9,388	99	432,5	—	9	—
151	9,707	99	496,5	—	6	А
152	10,733	99	496,5	—	6	В
153	9,222	99	535,5	—	6	В
154	8,442	99	535,5	—	6	А
155	7,657	99	483,5	—	6	А
156	10,128	99	415,5	—	6	А
157	10,465	99	415,5	—	6	В
191	7,868	99	483,5	—	6	В
158	11,477	96	468,5	—	6	А
159	10,7	99	414,5	—	6	В
160	9,387	99	418,5	—	6	В

Номер соединения	R _t	% площади УФ	ММ	[M+H] ⁺	Способ	Порядок элюирования изомеров
161	11,418	99	468,5	—	6	В
162	10,582	99	414,5	—	6	А
163	9,192	99	418,5	—	6	А
192	8,455	99	536,5	—	6	А
164	10,053	99	471,5	—	7	А
165	10,678	99	467,5	—	6	А
166	12,587	99	468,5	—	6	В
193	9,040	96	536,5	—	6	В
142	11,072	99	471,5	—	7	В
129	7,52	98	488,5	—	4	—
178	11,51	98	468,5	—	6	В
177	10,78	98	468,5	—	6	А
181	9,27	99	469,6	—	10	В
182	8,12	99	469,6	—	10	А
130	5,12	96	488,5	—	11	—
131	9,26	99	488,5	—	6	В
183	8,03	99	441,5	—	1	А
184	8,47	99	441,5	—	1	В
132	7,78	98	488,5	—	6	А
135	8,47	99	502,5	—	7	—
136	5,64	99	540,5	—	5	—
137	10,85	99	540,5	—	6	—
139	10,54	97	502,5	—	7	—

Номер соединения	R _t	% площади УФ	ММ	[M+H] ⁺	Способ	Порядок элюирования изомеров
140	6,748	99	502,5	—	6	А
141	8,47	97	502,5	—	6	В
167	8,23	99	502,5	—	6	А
168	9,07	99	502,5	—	6	В
126	5,22	99	471,5	—	1	В
127	2,84	99	471,5	—	1	А

4- ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ

Для оценки химической стабильности соединений использовали анализ HTChem stab.

5 72 ч. перемешивание при комн. темп. в буфере рН 2, рН 4 и рН 7 по сравнению с эталонным раствором ДМСО. Анализ стабильности HTChem основан на справочнике «Фармацевтическое стресс-тестирование, прогнозирование разложения лекарственных средств», второе издание, авторы Baertschi, Alsante, Reed ISBN 978-143980179-6.

10 Преимуществом соединений, описанных в настоящем документе, может быть то, что они химически более стабильны, чем другие соединения (например, чем другие известные соединения), например, как показано в описанном ниже анализе химической стабильности.

15 **Общая методика анализа стабильности HTChem**

Соединения высевали (1 мкл 10 мМ раствора ДМСО в 96-луночном планшете (условия контроль в ДМСО + 3 рН), один планшет на условие).

Добавляли 200 мкл соответственно ДМСО, смеси буфера/ДМСО рН 2, смеси буфера/ДМСО рН 4 и смеси буфера/ДМСО рН 7.

20 После 72 ч встряхивания (300 об./мин.) при комнатной температуре образцы анализировали методом ЖХ/УФ/МС.

Хроматограммы образцов (условия стабильности) сравнивали с хроматограммами контрольного образца (ДМСО). Дополнительные пики были помечены и идентифицированы с помощью масс-спектрометрии.

Сообщалось о чистоте образца (включенного в настоящий документ).

5

Получение буфера

рН3 буфер: Для 1 л; взвешивали 4,14 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, добавляли 600 мл H_2O , добавляли H_3PO_4 до рН 3, добавляли H_2O до 1000 мл. Фильтровали через 0,2 мкм и хранили при 4°C. Срок действия истекает через 30 дней.

10 рН6 буфер: Для 1 л; взвешивали 4,14 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, добавляли 600 мл H_2O , добавляли 1 н. NaOH до рН 6, добавляли H_2O до 1000 мл. Фильтровали через 0,2 мкм и хранили при 4°C. Срок действия истекает через 30 дней.

Подготовка смеси буфера/ДМСО:

15 рН 2 буфер/ДМСО (StabSolvent): смесь 2 частей HCl 0,1 н. с 1 частью ДМСО
рН 4 буфер/ДМСО (StabSolvent): смесь 2 частей буфера рН 3 с 1 частью ДМСО
рН 7 буфер/ДМСО (StabSolvent): смесь 2 частей буфера рН 6 с 1 частью ДМСО
измерение рН до применения.

20 Способ ВЭЖХ НТ — химическая стабильность:

Прибор: Acquity UPLC; колонка: Acquity HSS T3, длина 50 мм × 2,1 мм внутр. диам., размер частиц 1,8 мкм Детекторы: PDA (250–350 нм) и SQD2 (90–1500 м/z).

подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде; подвижная фаза В — 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле.

25 Объем введенной пробы: 5 мкл, скорость потока 0,6 мл/мин.

Градиент

Время (мин)	% А	% В
0	100	0
0,3	95	5
1,8	0	100
2,6	0	100

Время (мин)	% А	% В
2,9	100	0

Обработка данных, включающая пиковую интеграцию и идентификацию, была выполнена с помощью программного обеспечения Waters OpenLynx.

5 TABLE 5. Данные химической стабильности

Номер соединения	Несущая среда			
	ДМСО	Буфер рН2	Буфер рН4	Буфер рН7
1a	100	100	100	100
1ab	100	100	100	100
1b	100	99	96	96
2a	100	100	100	100
2ab	100	100	100	98
2b	100	100	100	100
3a	100	100	100	100
3b	98	93	99	93
4ab	98	98	98	98
5a	100	100	100	100
5ab	94	95	96	96
5b	100	100	100	100
6ab	93	100	100	100
7ab	100	100	100	100
8ab	100	100	100	100
9ab	100	100	100	100
10a	100	84	76	97

Номер соединения	Несущая среда			
	ДМСО	Буфер рН2	Буфер рН4	Буфер рН7
10ab	90	72	64	90
10b	96	81	71	92
12ab	99	100	100	100
13ab	100	100	100	100
14ab	100	100	100	100
15ab	98	98	100	99
16ab	77	74	74	80
17ab	100	100	97	100
18ab	98	98	100	100
19ab	98	98	98	98
20ab	100	100	100	100
21ab	100	100	100	100
22ab	98	97	97	98
23ab	100	100	100	100
24ab	100	100	100	100
25ab	100	100	100	100
26ab	95	95	95	95
27ab	100	100	100	100
28ab	100	100	100	100
29ab	100	100	100	100
30ab	98	98	98	98
31ab	100	100	100	100
32ab	100	100	100	100

Номер соединения	Несущая среда			
	ДМСО	Буфер рН2	Буфер рН4	Буфер рН7
33ab	100	64	100	100
34ab	94	94	95	93
35ab	100	100	99	98
36ab	100	100	100	100

Процент от этих данных о химической стабильности зависит от чистоты соединений, их растворимости и растворимости их потенциальных продуктов разложения. Тем не менее, это показало, что в условиях испытаний соединения были стабильны и в основном не подвержены нежелательной деградации в кислой среде.

5- Биологические анализы / фармакологические примеры

Определение МИС для тестирования соединений против *M. tuberculosis*

ТЕСТ 1

Исследуемые и эталонные соединения растворяли в DMSO и вносили по 1 мкл раствора в каждую лунку 96-луночного планшета при 200-кратной конечной концентрации. Столбец 1 и столбец 12 оставляли без соединения, а в столбцах 2–11 соединение разводили в 3 раза. Замороженные исходные культуры штамма *Mycobacterium tuberculosis* H4.0, экспрессирующего зеленый флуоресцентный белок (GFP), предварительно получали и титровали. Для приготовления инокулята 1 флакон замороженной бактериальной массы размораживали до комнатной температуры и разводили в бульоне 7H9 до 5×10^5 колониеобразующих единиц на 1 мл бульона. 200 мкл инокулята, что соответствует 1×10^5 колониеобразующих единиц, переносили в каждую лунку всего планшета, кроме ряда 12. 200 мкл бульона 7H9 переносили в лунки ряда 12. Планшеты инкубировали при 37 °C в пластиковых пакетах для предотвращения испарения. Через 7 дней измеряли флуоресценцию на микропланшетном фотометре Gemini EM с длиной волны возбуждения 485 нм и длиной волны излучения 538 нм и вычисляли (или могли вычислять) значения IC₅₀ и/или pIC₅₀ (или подобные, например, IC₅₀, IC₉₀, pIC₉₀ и т. д.).

ТЕСТ 2

Соответствующие растворы экспериментальных/исследуемых и эталонных соединений вносили в 96-луночные планшеты со средой 7Н9. Образцы штамма H37Rv *Mycobacterium tuberculosis* брали из культур в логарифмической фазе роста. Сначала их разводили до получения оптической плотности 0,3 при длине волны 600 нм, а затем разводили 1/100, в результате чего получали инокулят, содержащий примерно 5×10^5 колониеобразующих единиц на мл. По 100 мкл инокулята, что соответствует 5×10^4 колониеобразующих единиц, переносили в каждую лунку всего планшета, кроме ряда 12. Планшеты инкубировали при 37 °С в пластиковых пакетах для предотвращения испарения. Через 7 дней во все лунки добавляли резазурин. Через два дня измеряли флуоресценцию на микропланшетном фотометре Gemini EM с длиной волны возбуждения 543 нм и длиной волны излучения 590 нм и вычисляли (или могли вычислять) значения MIC₅₀ и/или rIC₅₀ (или подобные, например IC₅₀, IC₉₀, rIC₉₀ и т. д.).

15

ТЕСТ 3: Исследование активности по времени гибели

Бактерицидная или бактериостатическая активность соединений может быть определена в кинетическом анализе активности по времени гибели методом разведения бульоном. В этом анализе исходный инокулят *M. tuberculosis* (штаммы H37Rv и H37Ra) составляет 10⁶ КОЕ/мл в бульоне Миддлбука 7Н9 (1х) (Middlebrook 7Н9). Исследуемые соединения испытывают отдельно или в комбинации с другим соединением (например, с соединением с другим способом действия, например с ингибитором цитохрома bd) в концентрации от 10–30 мкМ до 0,9–0,3 мкМ соответственно. Пробирки, в которые не добавляли антибактериальное средство, представляют собой контроль роста культуры. Пробирки, содержащие микроорганизм и исследуемые соединения, инкубируют при 37 °С. Через 0, 1, 4, 7, 14 и 21 день инкубации образцы отбирают для определения количества жизнеспособных микроорганизмов путем серийного разведения (10⁰–10⁻⁶) в среде Миддлбука 7Н9 и посева (100 \square л) на агар Миддлбука 7Н11. Планшеты инкубировали при 37 °С в течение 21 дня и подсчитывали колонии. Кривые время-эрадикация можно получить путем построения графика зависимости log₁₀КОЕ/мл от времени. Бактерицидный эффект исследуемого соединения (как отдельно, так и в комбинации) принято определять как снижение на 2-log₁₀ (уменьшение КОЕ/мл) по сравнению с днем 0. Потенциальный эффект переноса лекарственных средств ограничивается

30

использованием 0,4% древесного угля в планшетах с агаром, а также серийными разведениями и подсчетом колоний при максимальном разведении, используемом для посева.

5 Результаты

Соединения по изобретению/примерам, например, при испытании в исследовании 2, описанном выше, как правило могут иметь $рMIC_{50}$ от 3 до 10 (например, от 4,0 до 9,0, например, от 5,0 до 8,5).

10 **Дополнительные данные**

Соединения согласно настоящему изобретению / примеры могут иметь преимущества, связанные с активностью *in vitro*, кинетикой активности по времени гибели (т. е. бактерицидным действием) *in vitro*, фармакокинетическими свойствами, пищевым эффектом, безопасностью/токсичностью (включая гепатотоксичность, коагуляцию, 5-
15 ЛО-оксигеназу), метаболической стабильностью, негативностью при пробе Эймса II, MNT-негативностью, растворимостью в водной среде (и способностью объединяться с другими веществами) и/или сердечно-сосудистым действием, например, на животных (например, на анестезированную морскую свинку). Приведенные ниже данные, которые были сгенерированы/рассчитаны, могут быть получены с помощью
20 стандартных способов/анализов, например, описанных в литературе или выполняемых поставщиком (например, анализ микросомальной стабильности — Cyprotex, анализ митохондриальной токсичности (Glu/Gal) — Cyprotex, а также литературные анализы ингибирования CYP-коктейля).

25 **Метаболическая стабильность в микросомах печени**

Исследуемое соединение инкубировали в общем состоянии (0,5 мг/мл микросомального белка, 1 мМ NADPH, 1 мМ $MgCl_2$ и 0,1 М фосфатного буфера, рН 7,4, 37°C) при определенной концентрации субстрата (как правило, 1 мкМ) в микросомах печени выбранных видов в течение периода времени (обычно 0,5, 10, 20,
30 40 и 60 минут) в Cyprotex (Чешир, Великобритания).

Микросомы печени, буфер и тестируемое соединение предварительно инкубируют в течение 5 минут. Добавление вспомогательного фактора NADPH инициировало реакцию и реакцию прекращали добавлением ацетонитрила. Образцы центрифугировали перед анализом методом ЖХ-МС/МС. Относительное количество

исходного соединения, оставшегося в активных инкубаторах, по сравнению с контрольными инкубацией ($t=0$ мин) для каждого соединения измеряли по результатам сравнения площади пика.

5 Метаболический период полувыведения ($t_{1/2}$) *in vitro* рассчитывают с использованием наклона логарифмической регрессии по отношению к процентному содержанию оставшегося исходного соединения в зависимости от времени (k),
Внутренний клиренс *in vitro* (Cl_{int}) (мкл/мин/мг микросомального белка) рассчитывали с использованием периода метаболического полувыведения *in vitro*, инкубационного объема и массы микросомального белка при инкубации.

10

Анализ генотоксичности (анализ мутагенности Ames IIb)

15 Цель состоит в том, чтобы оценить соединения (и/или их метаболиты) на предмет их способности вызывать обратные мутации в гене гистидин-требующих штаммов *Salmonella typhimurium* с целью производства гистидин-независимых штаммов этих бактерий в отсутствие и в присутствии системы метаболической активации млекопитающих.

20 В опероне гистидина были сделаны точечные мутации (*His*) в *Salmonella typhimurium*, делая бактерии неспособными продуцировать гистидин. Эти одноосновные замены расположены в стратегически важных точках в гене *His*, приводя к *his*-организмам, которые не могут расти, если гистидин не подается. Когда происходит мутагенное событие, базовые замены в пределах гена *His*, затем вызывает повторную версию штаммов *his*-Ames IITM для *His*.

25 Мутагенный потенциал химического вещества оценивают путем воздействия *his*-организмов на различные концентрации химического вещества и выбора для события повторной версии. Для этого отбора используется среда, не содержащая гистидина, которая позволяет выжить и расти только тем клеткам, которые подверглись повторной версии *his*-*His*

30

Анализ можно проводить с использованием набора и инструкций из ксенометрического анализа. Два штамма, представленные в ксенометрическом наборе, представляют собой смешанные штаммы Ames IITM и TA98. Смешанные штаммы Ames IITM содержат эквимольную смесь штаммов Ames IITM TA7001-TA7006. По

отдельности эти штаммы предназначены для возврата только одной конкретной пары оснований из шести возможных изменений. Таким образом, при смешивании все шесть мутаций замены оснований могут быть представлены в одной культуре. Этот набор также содержит ТА98 для обнаружения мутаций сдвига рамки. Во избежание сомнений, показатель AmesIIb, равный 1, не указывает на отсутствие сигналов генотоксичности.

Биологические результаты

Соединения примеров тестировали на бактериальную активность (тест 2, описанное выше в разделе «МИС-определение для тестируемых соединений против *M. tuberculosis*») и метаболическую стабильность в микросоме печени; получены результаты, представленные в таблице 6:

ТАБЛИЦА 6. Таблица биологических данных

Номер соединения	Бактериальная активность		метаболическая стабильность (внутренний клиренс микросомы печени)				GeneTox
	pMIC ₅₀	МИС ₉₀ (в мкМ)	Клиренс (мышь, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (мышь, мин.)	Клиренс (человек, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (человек, мин.)	Оценка AmesIIb
1ab	8,020	0,028	< 7,7	> 180	< 7,7	> 180	1
1a	8,505	0,009	< 7,7	> 180	< 7,7	> 180	
1b	8,576	0,007	7,8	178	7,81	178	
2ab	7,627	0,089	10,7	129	< 7,7	> 180	1
2a	7,648	0,086	11,4	121	< 7,7	> 180	1
2b	7,502	0,098	12,3	112	< 7,7	> 180	1
3ab	8,450	0,009	13,6	102	15	92,5	
3a	8,532	0,008	7,78	178	13,4	103	1
3b	8,483	0,010	23,8	58,3	26,1	53,2	1
4ab	8,152	0,017	8,38	165			1
5ab	8,082	0,023	< 7,7	> 180			1
5a	7,665	0,060	< 7,7	> 180			1
5b	7,873	0,044	< 7,7	> 180			1

Номер соединения	Бактериальная активность		метаболическая стабильность (внутренний клиренс микросомы печени)				GeneTox
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (в мкМ)	Клиренс (мышь, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (мышь, мин.)	Клиренс (человек, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (человек, мин.)	Оценка AmesIIIb
6ab	8,459	0,007	14,2	97,4			1
7ab	8,362	0,014	20,5	67,7			
8ab	8,148	0,018					1
9ab	8,306	0,011	13,9	99,7			1
10ab	8,260	0,016	< 7,7	> 180			1
10a	<6.301		< 7,7	> 180			1
10b	8,207	0,021	11,1	125			1
11ab							
12ab	7,631	0,064	< 7,7	> 180	< 7,7	> 180	1
13ab	8,067	0,024	15,5	89,4			1
14ab	7,877	0,036	< 7,7	> 180			1
15ab	8,512	0,006					1
16ab	<6.301						
17ab	7,526	0,105	< 7,7	> 180			1
18ab	7,431	0,142	11,1	125			1
19ab	7,940	0,047					
20ab	9,031	0,003	21,3	65	36,3	38,2	1
21ab	8,457	0,011					
22ab	8,641	0,007	13	107			1
23ab	8,081	0,022	14,6	94,9			1
24ab	8,471	0,008	< 7,7	> 180			1
25ab	8,127	0,014	9,97	139			1
26ab	7,306	0,143	10,9	127			1
27ab	8,336	0,014					
28ab	8,436	0,011					
29ab	<6.301	3,188	< 7,7	> 180	< 7,7	> 180	1

Номер соединения	Бактериальная активность		метаболическая стабильность (внутренний клиренс микросомы печени)				GeneTox
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (в мкМ)	Клиренс (мышь, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (мышь, мин.)	Клиренс (человек, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (человек, мин.)	Оценка AmesIIb
30ab	6,964	0,332	9,08	153			1
31ab	7,797	0,052	< 7,7	> 180			1
32ab	7,098	0,248					
33ab	7,895	0,039					
34ab	7,024	0,387	< 7,7	> 180			1
35ab	7,873	0,041	46,4	29,9			1
36ab	<6.301						
37	7.9	0,0035	< 7,7	>168			1
38	7.77	0,052	< 7,7	> 180			1
39	7.31	0,16	< 7,7	> 180			1
138	<6,3	>0,5					
40	7,47	0,11	< 7,7	> 180			1
41	<6,3	>0,5					
42	<6,3	>0,5					
45	6.61	1,05					
43	6,81	0,37					
44	7.34	0,21					
194	7,43	0,1	< 7,7	> 180	< 7,7	> 180	1
46	<6,3	>0,5					
47	<6,3	>0,5					
196	7,56	0,067	< 7,7	> 180			1
197	7,16	0,21					
198	7,34	0,15					
48	8,08	0,026					
49	8,11	0,023	12,9	108			
50	7,55	0,11	11,7	118			1

Номер соединения	Бактериальная активность		метаболическая стабильность (внутренний клиренс микросомы печени)				GeneTox
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (в мкМ)	Клиренс (мышь, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (мышь, мин.)	Клиренс (человек, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (человек, мин.)	Оценка AmesIIb
51	8,5	0,008	< 7,7	> 180			1
52	7,38	0,16					
61	7,96	0,036					
53	7,96	0,036					
54	7,14	0,22					
55	8,53	0,0086					
57	8,16	0,022					
58	7,02	0,39					
170	< 6,56	> 0,45					
59	7,75	0,061	59,4	23,4	347	4	1
60	7,76	0,067					
62	7,96	0,033	57,8	24	294	4,7	1
63	<6,65	>0,46					
64	<6,3	>0,5					
171	7,33	0,18					
190	7,32	0,19					
172	<6,53	>0,46					
173	<6,49	>0,47					
65	7,87	0,039					
66	7,29	0,24					
67	7,39	0,18					
68	7,32	0,23					
69	7,95	0,031					
70	7,25	0,23					
71	8,02	0,024					
72	7,86	0,042					

Номер соединения	Бактериальная активность		метаболическая стабильность (внутренний клиренс микросомы печени)				GeneTox
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (в мкМ)	Клиренс (мышь, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (мышь, мин.)	Клиренс (человек, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (человек, мин.)	Оценка AmesIIb
74	6,94	>0,5	<7,7	> 180			
73	7,18	0,35	<7,7	> 180			
174	7,17	0,25	17,3	80,3			
75	7,48	0,086					
76	7,55	0,09					
77	7,6	0,098	26,1	53,1			
78	8,08	0,028					
79	7,99	0,035					
80	7,25	0,2	16,3	84,9			
81	7,24	0,19					
82	7,51	0,087					
83	7,2	0,23					
84	<7,03	>0,38					
85	<6,3	>0,5					
86	6,98	0,44					
87	6,97	0,47					
88	7,43	0,099					
103	8,12	0,02	<7,7	> 180	119	11,6	
89	7,85	0,046	<7,7	> 180			1
90	7,22	0,15					
91	6,72	0,48	<7,7	> 180			1
94	7,86	0,039					
92	7,21	0,2					
95	8,44	0,011	0,012	58,7	<0,0012	>560	1
96	7,47	0,094					
97	7,72	0,057					

Номер соединения	Бактериальная активность		метаболическая стабильность (внутренний клиренс микросомы печени)				GeneTox
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (в мкМ)	Клиренс (мышь, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (мышь, мин.)	Клиренс (человек, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (человек, мин.)	Оценка AmesIIb
98	7,56	0,11					
99	7,15	0,22					
100	7,21	0,2					
101	5,7	3,95					
102	7,59	0,058	<7,7	> 180			1
104	8,25	0,015					
105	8,24	0,014					
106	7,92	0,03	12,1	115			1
107	6,87	0,33					
108	8,12	0,018					
109	8,04	0,024					
110	8,23	0,016					
111	8,33	0,012					
112	8,07	0,027					
113	7,89	0,034					
114	8,12	0,032					
115	7,61	0,096					
116	8,34	0,0097					
176	7,9	0,039					
117	8,51	0,077					
175	7,66	0,059					
143	7,48	0,092					
118	7,48	0,083					
119	7,72	0,052					
120	7,84	0,042	14,4	96,6			1
121	8,06	0,035					

Номер соединения	Бактериальная активность		метаболическая стабильность (внутренний клиренс микросомы печени)				GeneTox
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (в мкМ)	Клиренс (мышь, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (мышь, мин.)	Клиренс (человек, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (человек, мин.)	Оценка AmesIIb
122	7,36	0,21					
123	<6,3	>0,5					
199	<6,3	>0,5					
144	7,9	0,05	<7,7	> 180			1
200	7,21	0,22					
145	7,94	0,041					
146	7,37	0,15					
125	7,95	0,04					
147	7,82	0,05					
148	6,48	>0,5					
149	6,64	>0,5					
150	8	0,03					
151	7,74	0,054	62,5	22,2	326	4,3	1
152	7,63	0,088	129	10,7	>347	<4	1
153	<6,3	>0,5					
154	<6,3	>0,5					
155	<6,3	>0,5					
156	6,72	>0,5					
157	6,9	0,41					
191	<6,3	>0,5					
158	7,12	0,29					
159	7,96	0,037					
160	7,45	0,088					
161	7,73	0,056					
162	7,95	0,044					
163	7,18	0,17					

Номер соединения	Бактериальная активность		метаболическая стабильность (внутренний клиренс микросомы печени)				GeneTox
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (в мкМ)	Клиренс (мышь, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (мышь, мин.)	Клиренс (человек, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (человек, мин.)	Оценка AmesIIb
192	5,81	>5					
164	7,77	0,058					
165	7,79	0,055					
166	6,84	>0,5					
193	<6,3	>0,5					
142	7,64	0,097					
178	7,66	0,11	<7,7	> 180			1
177	7,85	0,056	15,8	87,8			1
181	7,24	0,22					
182	7,28	0,2					
131	<6,3	>0,5					
183	6,19	0,48	10,1	137			1
184	6,78	0,43	<7,7	> 180			1
185	8,01	0,034					
132	<6,57	>0,45					
179	8,48	0,0097	53,5	25,9			1
186	7,39	0,19	<7,7	> 180			
187	6,82	>0,5					
180	7,7	0,12	9,9	141			
188	7,64	0,23					
133	7,93	0,051					
134	7,59	0,12					
135	<6,65	>0,44					
189	7,06	0,33					
136	<6,3	>0,5					
137	<6,3	>0,5					

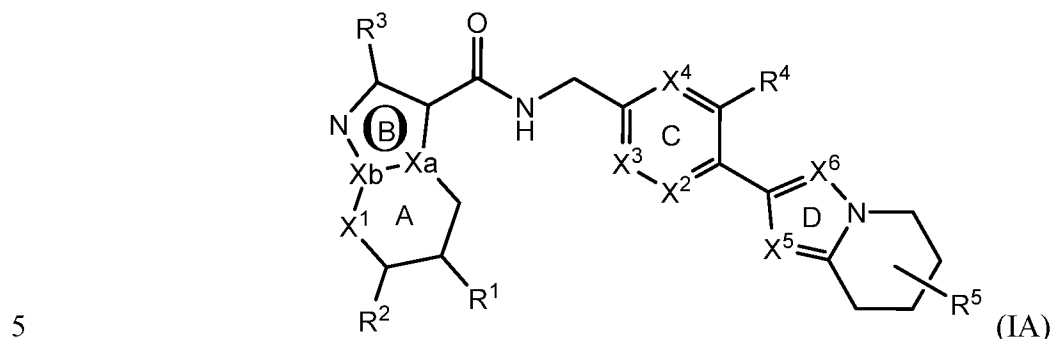
Номер соединения	Бактериальная активность		метаболическая стабильность (внутренний клиренс микросомы печени)				GeneTox
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (в мкМ)	Клиренс (мышь, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (мышь, мин.)	Клиренс (человек, мкл/мин/мг белка)	Период полужизни (человек, мин.)	Оценка AmesIIb
139	<6,74	>0,45					
140	6,94	0,33					
141	6,78	>0,5					
167	6,88	0,45					
168	6,76	0,5					
126	7,62	0,12	47,6	29,1			1
127	7,29	0,28	39,7	34,9			1

Соединения, описанные в настоящем документе:

- активны при использовании описанных выше методов тестирования и могут иметь другие преимущества по эффективности в зависимости от условий
- 5 - могут иметь преимущество, которое заключается в том, что они химически более стабильны, чем другие соединения (например, в описанных в данном документе тестах); это может иметь то преимущество, что они не образуют деградантов (например, которые нежелательны или могут вызывать нежелательные побочные эффекты)
- 10 - могут проявлять лучшую стабильность, например, по сравнению с соединениями, известными из уровня техники, например, в тестах на стабильность, описанных в настоящем документе (включая описанный в данном документе тест на метаболическую стабильность в микросомах печени)
- могут иметь преимущества в отношении токсичности, например, 15 отображаемой/измеренной с использованием описанного анализа генотоксичности/теста на мутагенность или другого теста, описанного в настоящем документе, например, отображения результатов CVS или результатов анализа Glu/Gal).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IA)



где

A представляет собой 6-членное кольцо, которое может быть ароматическим или неароматическим;

10

B представляет собой 5-членное ароматическое кольцо;

один из X_a и X_b представляет собой N, а другой представляет собой C;

15 X^1 представляет собой =N-, $-CH_2-$ или $=C(R^{10a})-$;

каждый X^2 , X^3 , X^4 , X^5 и X^6 независимо представляет собой -N- или $=C(R^{10b})-$;

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена, $-R^{6c}$, $-O-R^{6d}$, $-C(=O)-R^{6e}$, $-C(=O)-N(R^6)(R^7)$, $-CN$ и $-N(R^{6a})R^{6b}$;

20

R^3 представляет собой заместитель, выбранный из H, галогена (например, Cl, F) и $-C_{1-3}$ алкила (линейного, разветвленного или циклического), необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и $-O-C_{1-3}$ алкила;

25

R^4 представляет собой заместитель, выбранный из H, F, $-C_{1-3}$ алкила и $-O-C_{1-3}$ алкила;

R^5 представляет собой один или более заместителей, выбранных из H, -OH, $-R^{8a}$, $-C(=O)-R^{8b}$, $-SO_2-R^9$ и $-N(R^{11a})R^{11b}$;

R^6 и R^7 независимо выбраны из H и $-C_{1-3}$ алкила;

5

R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил или R^{6a} и R^{6b} связаны друг с другом с образованием 3–6-членного кольца;

10 R^{6c} и R^{6d} независимо представляют собой водород или $-C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F), $-O-CH_3$, фенила, $-N(R^{6a})R^{6b}$;

R^{6e} представляет собой $-C_{1-3}$ алкил;

15 R^{8a} представляет собой $-CN$, $-C_{1-4}$ алкил (линейный, разветвленный или циклический); где алкильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, таким образом образуя, например, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$) или $-OC_{1-3}$ алкил (необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и $-O-CH_3$);

20

R^{8b} представляет собой водород или $-C_{1-3}$ алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);

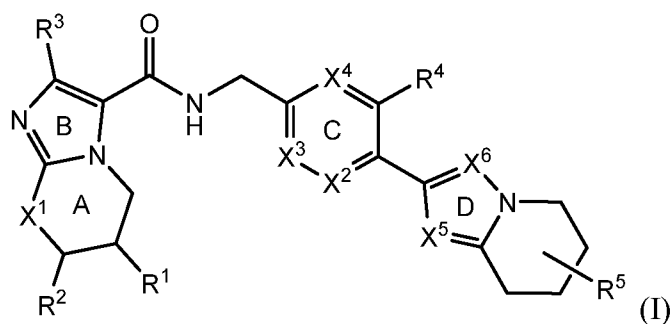
25 R^9 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и $-O-CH_3$;

30 R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4} алкил (необязательно замещенный одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора, $-CN$, $-R^{12a}$, $-OR^{12b}$, $-N(R^{12c})R^{12d}$ и/или $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$) или $-O-C_{1-4}$ алкила (самого по себе необязательно замещенного одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора, $-R^{12g}$, $-OR^{12h}$ и/или $-N(R^{12i})R^{12j}$);

R^{11a} и R^{11b} независимо представляют собой водород, C_{1-3} алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора) или $-S(O)_2R^{6c}$ (где R^{6c} определен выше);

5 R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{12d} , R^{12e} , R^{12f} , R^{12g} , R^{12h} , R^{12i} и R^{12j} независимо представляют собой водород или C_{1-3} алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);
или его фармацевтически приемлемая соль.

10 2. Соединение формулы (I)



где

15 A представляет собой 6-членное кольцо, которое может быть ароматическим или неароматическим;

X^1 представляет собой =N-, $-CH_2-$ или $=C(R^{10a})-$;

20 каждый X^2 , X^3 , X^4 , X^5 и X^6 независимо представляет собой -N- или $=C(R^{10b})-$;

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена (например, Cl, F), $-R^{6c}$, $-O-R^{6d}$, $-C(=O)-R^{6e}$, $-C(=O)-N(R^6)(R^7)$, $-CN$ и $-N(R^{6a})R^{6b}$;

25 R^3 представляет собой заместитель, выбранный из H, галогена (например, Cl, F) и $-C_{1-3}$ алкила (линейного, разветвленного или циклического), необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и $-O-C_{1-3}$ алкила;

R^4 представляет собой заместитель, выбранный из H, F, $-C_{1-3}$ алкила и $-O-C_{1-3}$ алкила;

R^5 представляет собой один или более заместителей, выбранных из H, -OH, $-R^{8a}$, $-C(=O)-R^{8b}$, $-SO_2-R^9$ и $-N(R^{11a})R^{11b}$;

R^6 и R^7 независимо выбраны из H и $-C_{1-3}$ алкила;

5 R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил или R^{6a} и R^{6b} связаны друг с другом с образованием 3–6-членного кольца;

R^{6c} и R^{6d} независимо представляют собой водород или $-C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F), $-O-CH_3$, фенила, $-N(R^{6a})R^{6b}$;

10 R^{6e} представляет собой $-C_{1-3}$ алкил;

R^{8a} представляет собой $-CN$, $-C_{1-4}$ алкил (линейный, разветвленный или циклический); где алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, таким образом образуя, например, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$) или $-OC_{1-3}$ алкил (необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и $-O-CH_3$);

15

R^{8b} представляет собой водород или $-C_{1-3}$ алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);

20 R^9 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и $-O-CH_3$;

R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4} алкил (необязательно замещенный одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора, $-CN$, $-R^{12a}$, $-OR^{12b}$, $-N(R^{12c})R^{12d}$ и/или $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$) или $-O-C_{1-4}$ алкила (самого по себе необязательно замещенного одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора, $-R^{12g}$, $-OR^{12h}$ и/или $-N(R^{12i})R^{12j}$);

25

R^{11a} и R^{11b} независимо представляют собой водород, C_{1-3} алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора) или $-S(O)_2R^{6c}$ (где R^{6c} определен выше);

30

R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{12d} , R^{12e} , R^{12f} , R^{12g} , R^{12h} , R^{12i} и R^{12j} независимо представляют собой водород или C_{1-3} алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где

5 кольцо А является ароматическим и

X¹ представляет собой =N- или =CH-,

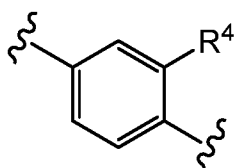
каждый R¹ и R² независимо представляет собой заместитель, выбранный из водорода, -CH₃, -F, -Cl, -OCH₃, -NH₂, -CH₂NH₂.

10 4. Соединение по п. 1, п. 2 или п. 3, где

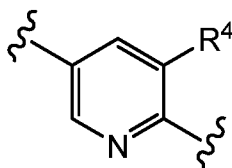
R₃ представляет собой заместитель, выбранный из H, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃ или циклопропила.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где кольцо С выбрано

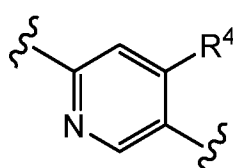
15 из следующего:



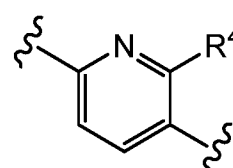
(II)



(III)



(IV)



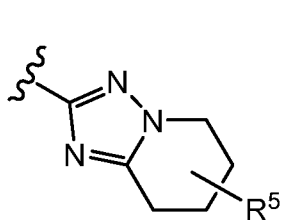
(V)

и где R⁴ представляет собой заместитель, выбранный из H, F, -C₁₋₃ алкила и -O-C₁₋₃ алкила.

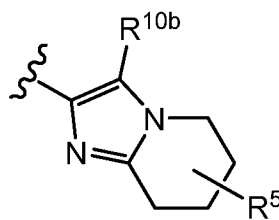
20

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где кольцо D выбрано

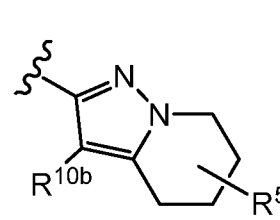
из следующего:



(VI)



(VII)



(VIII)

25

где:

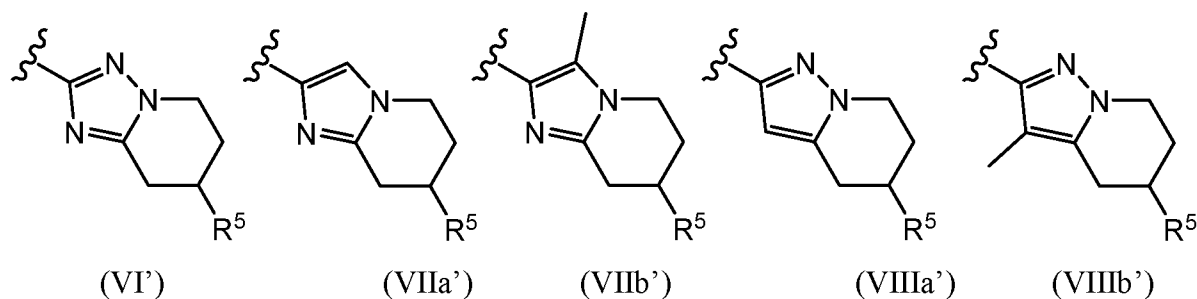
R⁵ представляет собой один или более заместителей, выбранных из H, -OH, -R^{8a}, -C(=O)-R^{8b}, -SO₂-R⁹ или -N(R^{11a})R^{11b},

R^{10b} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил (сам по себе необязательно замещенный одним или более, например, одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора, -CN, $-R^{12a}$, $-OR^{12b}$, $-N(R^{12c})R^{12d}$ и/или $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$) или $-O-C_{1-4}$ алкила (самого по себе необязательно замещенного одним или более, например, одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора, $-R^{12g}$, $-OR^{12h}$ и/или $-N(R^{12i})R^{12j}$);

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 представляет собой H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, циклопропил, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(SO_2)CF_3$, $-N(CH_3)(SO_2)CF_3$ и $-SO_2CF_3$.

10

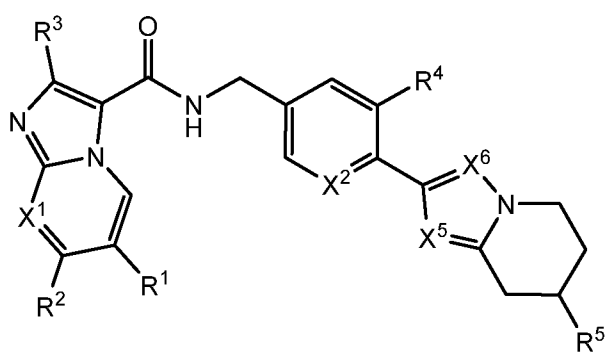
8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где кольцо D выбрано из следующего:



15

и где R^5 представляет собой H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, циклопропил, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(SO_2)CF_3$, $-N(CH_3)(SO_2)CF_3$ или $-SO_2CF_3$.

20 9. Соединение по любому из предыдущих пунктов формулы (IX)



(IX)

где

X¹ представляет собой =N- или =CH-;

X², X⁵ и X⁶ каждый независимо представляет собой =N-, =CH- или =C(CH₃)-;

каждый R¹ и R² независимо представляет собой заместитель, выбранный из водорода, -CH₃, -F, -Cl, -OCH₃, -NH₂, -CH₂NH₂,

5 R³ представляет собой заместитель, выбранный из H, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃ и циклопропила,

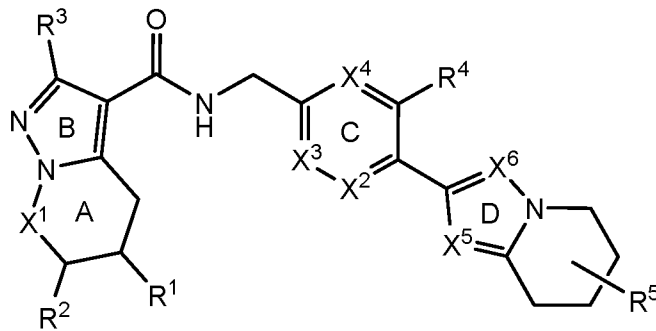
R⁴ представляет собой заместитель, выбранный из H, F и -CH₃,

R⁵ представляет собой H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, циклопропил, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -CF₃, -CHF₂, -CF₂CH₃, -NH₂, -NH(SO₂)CF₃, -N(CH₃)(SO₂)CF₃

10 или -SO₂CF₃,

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение формулы (IB),

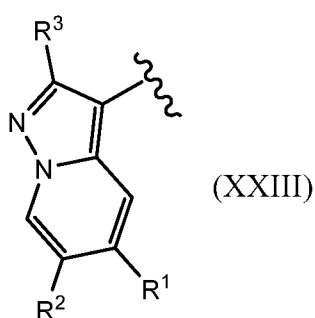
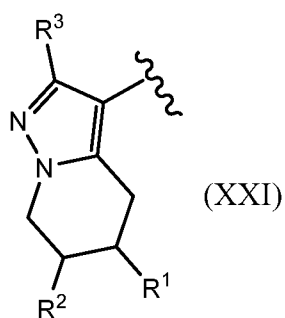
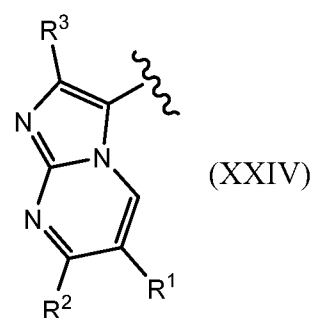
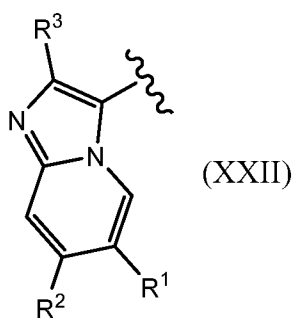
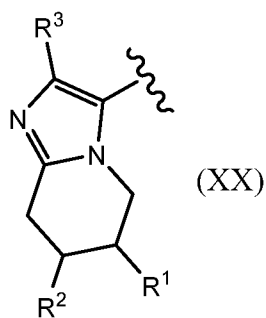


(IB)

15

где все целые числа такие, как определено в п. 1 (или как определено в любом из пп. 2-9).

11. Соединение по п. 10, где бицикл-содержащие кольца А и В представляют собой любое из следующего:



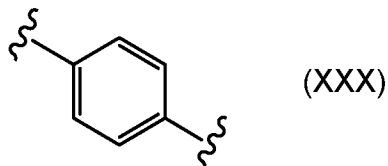
5

12. Соединение по п. 10 или п. 11, где оба из R^1 и R^2 представляют собой водород.

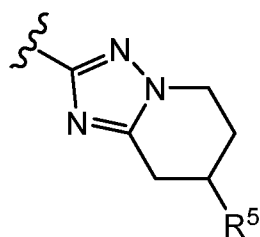
13. Соединение по любому из пп. 10-12, где R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, такой как этил.

10

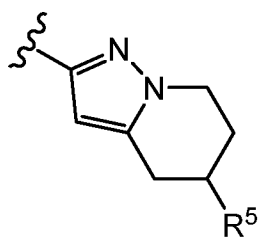
14. Соединение по любому из пп. 10-13, где кольцо С представляет собой незамещенный фенил, т. е. формулы (XXX):



15. Соединение по любому из пп. 10–14, где кольцо D представляет формулу (XXXI) или формулу (XXXII):



(XXXI)



(XXXII)

5

16. Соединение по любому из пп. 10–15, где R⁵ представляет собой C₁₋₃алкил, необязательно замещенный одним или более атомами фтора (например, CF₃).

17. Соединение по любому из пп. 1–16 для применения в качестве
10 фармацевтического средства.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–16.

15

19. Соединение по любому из пп. 1–16 для применения в лечении микобактериальной инфекции (например, туберкулеза).

20. Применение соединения по любому из пп. 1–16 для производства
20 лекарственного препарата для лечения микобактериальной инфекции (например, туберкулеза).

21. Способ лечения микобактериальной инфекции (например, туберкулеза),
25 который включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–16.

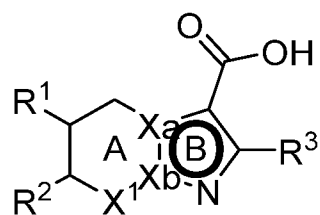
22. Комбинация (a) соединения по любому из пп. 1–16 и (b) одного или более других antimикобактериальных средств (например, против туберкулеза).

23. Продукт, содержащий (a) соединение по любому из пп. 1–16 и (b) один или более других антимикобактериальных средств (например, против туберкулеза) в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении бактериальной инфекции.

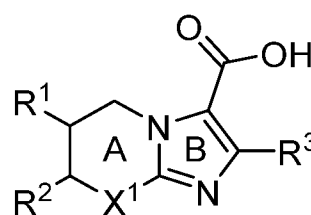
5

24. Способ получения соединения формулы (IA) по п. 1 или соединения формулы (I) по п. 2, который включает:

(i) реакцию соединения формулы (XL) или (X),



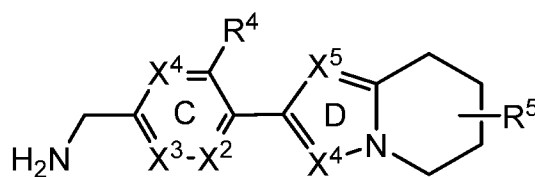
(XL)



(X)

10

где целые части определены в п. 1, с соединением формулы (XI),

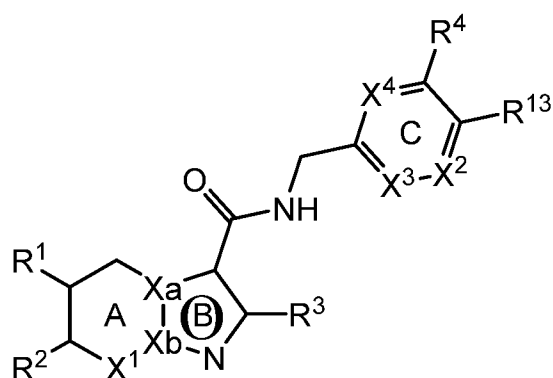


(XI)

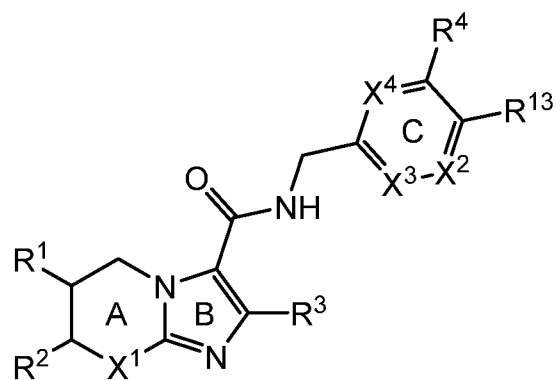
15 где целые части соответствуют определению в п. 1;

или

(ii) осуществление сочетания соединения формулы (XLI) или (XII),

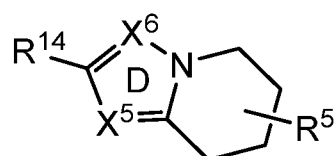


(XLI)



(XII)

5 где целые числа определены в п. 1, а R¹³ представляет собой подходящую группу, например, подходящую замещающую группу, с соединением формулы (XIII),



(XIII)

10 где R⁴ соответствует определению в п. 1, а R¹⁴ представляет собой подходящую группу, например подходящую замещающую группу.