

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491235 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.10.04

(22) Дата подачи заявки  
2022.11.09

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01)  
A61P 37/02 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ НА ОСНОВЕ ПИРАЗОЛЬНОГО КОНДЕНСИРОВАННОГО КОЛЬЦА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202111342790.8; 202211358879.8

(32) 2021.11.12; 2022.11.01

(33) CN

(86) PCT/CN2022/130770

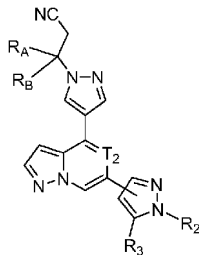
(87) WO 2023/083200 2023.05.19

(71) Заявитель:  
СОТЭР БИОФАРМА ПТЕ. ЛТД. (SG)

(72) Изобретатель:  
Вэй Чанцин, Го Цян, Ван Цун, Юэ  
Бао, Цянь Вэньюань, Ли Цзянь, Чэнь  
Шухуэй (CN)

(74) Представитель:  
Кузнецова С.А. (RU)

(57) Соединение на основе пиразольного конденсированного кольца и его применение. Конкретно раскрыты соединение, представленное формулой (IV), и его фармацевтически приемлемая соль.



A1

202491235

202491235

A1

## СОЕДИНЕНИЕ НА ОСНОВЕ ПИРАЗОЛЬНОГО КОНДЕНСИРОВАННОГО КОЛЬЦА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно заявке на патент Китая № CN202111342790.8, поданной 12 ноября 2021 г., и заявке на патент Китая № CN202211358879.8, поданной 01 ноября 2022 г., содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к ряду соединений на основе пиразольного конденсированного кольца и их применению, конкретно относится к соединению, представленному формулой (IV), и его фармацевтически приемлемой соли.

### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

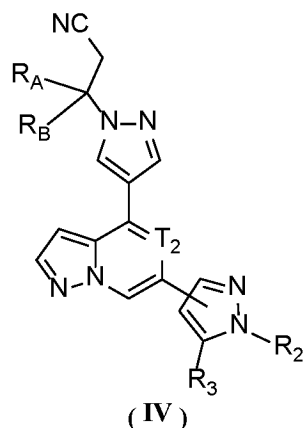
[0003] Янус-киназы (JAK) представляют собой цитоплазматические тирозинкиназы, которые передают сигналы цитокинов от мембранных рецепторов к факторам транскрипции STAT. Семейство JAK состоит из четырех представителей: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Сигнальный путь JAK-STAT передает внеклеточные сигналы от различных цитокинов, факторов роста и гормонов к ядру и отвечает за экспрессию тысяч генов, кодирующих белки. Путь JAK-STAT включает несколько стадий преобразования внеклеточных сигналов в транскрипционные ответы: 1) когда рецепторы цитокинов на клеточной поверхности связываются со своими соответствующими цитокиновыми лигандами, конфигурация изменяется, что обуславливает димеризацию молекул рецептора, который заставляет JAK-киназы, соединенные с рецепторами, сближаться и активироваться посредством взаимного фосфорилирования тирозина; 2) после активации JAK остатки тирозина на каталитическом рецепторе фосфорилируются, а

затем такие фосфорилированные тирозиновые участки образуют "участок докинга" с окружающими аминокислотными последовательностями, и в то же время белок STAT, содержащий SH2-домен, рекрутируется в данный "участок докинга"; 3) наконец, JAK-киназа катализирует модификацию посредством фосфорилирования белка STAT, связанного с рецептором. Активированный белок STAT покидает рецептор и образует димер, который затем переносится в ядро для регуляции транскрипции определенных генов. Передача внутриклеточного сигнала JAK-STAT функционирует в случае интерферонов, большинства интерлейкинов, а также различных цитокинов и эндокринных факторов, таких как EPO, TPO, GH, OSM, LIF, CNTF, GM-CSF и PRL (Vainchenker W. et al. (2008)).

**[0004]** Различные представители семейства JAK селективно связываются с различными рецепторами цитокинов, обеспечивая сигнальную специфичность и, таким образом, выполняя различные физиологические эффекты. Данный селективный механизм действия делает возможным применение ингибиторов JAK в лечении заболеваний с относительной специфичностью. TYK2 является представителем семейства JAK-киназ и представляет собой ключевой медиатор передачи сигнала воспалительных цитокинов, таких как IL-12, IL-23 и интерферон I типа. Такие цитокины связаны с патогенезом различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, воспалительное заболевание кишечника (IBD) и системная красная волчанка (SLE). Следовательно, разработка ингибиторов с высокой ингибирующей активностью в отношении TYK2 и некоторой ингибирующей активностью в отношении JAK2 и JAK1 может обеспечивать подавление образования внутриклеточных гетеродимеров TYK2 с JAK2 и JAK1 в большей степени, блокируя путь передачи сигнала, тем самым обеспечивая блокировку передачи сигнала воспалительных цитокинов IL-12, IL-23 и интерферона I типа для лечения конкретных заболеваний.

## СОДЕРЖАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

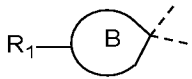
**[0005]** В настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль,



[0006] где

[0007]  $R_A$  выбран из H, и  $R_B$  выбран из  ;

[0008] в качестве альтернативы  $R_A$ , и  $R_B$ , и атом углерода, к которому они одновременно

присоединены, образуют  ;

[0009] кольцо A выбрано из  $C_{5-8}$ циклоалкила;

[0010] кольцо B выбрано из  $C_{5-12}$ циклоалкила или 5-12-членного гетероциклоалкила;


[0011]  $R_1$  выбран из H,  $C_{1-3}$ алкил- $SO_2$ -, CN и  $-CH_2CN$ , и при этом  $C_{1-3}$ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

[0012]  $R_2$  выбран из H и  $C_{1-3}$ алкила, и при этом  $C_{1-3}$ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

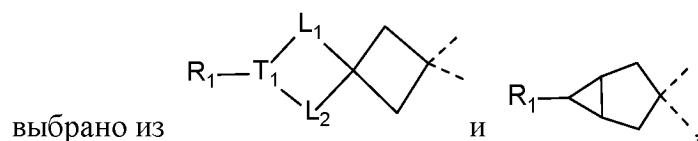
[0013]  $R_3$  выбран из H,  $NH_2$ , галогена, OH, CN и  $C_{1-3}$ алкила, и при этом  $C_{1-3}$ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

[0014]  $T_2$  выбран из CH и N.

[0015] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо A

выбрано из .

[0016] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В



[0017] где  $L_1$  выбран из  $-(CH_2)_m-$ , и при этом  $-(CH_2)_m-$  необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

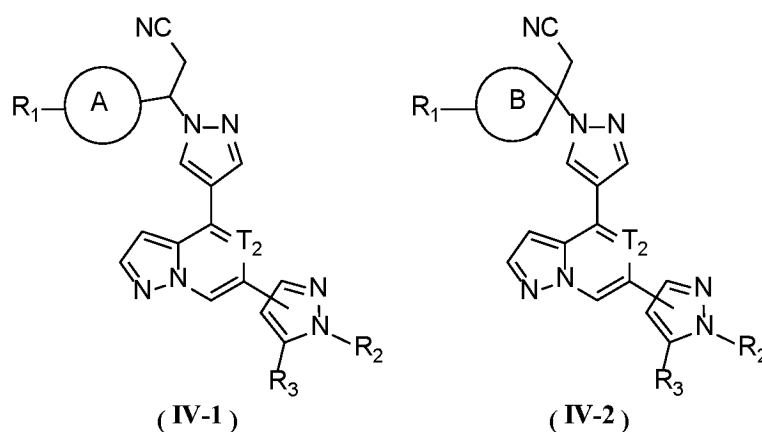
[0018]  $L_2$  выбран из  $-(CH_2)_n-$ , и при этом  $-(CH_2)_n-$  необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

[0019] каждый из  $m$  и  $n$  независимо выбран из 1, 2 и 3;

[0020]  $T_1$  выбран из CH и N;

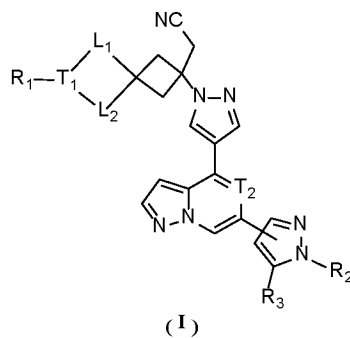
[0021]  $R_1$  является таким, как определено в формуле (IV).

[0022] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из соединения, представленного формулами (IV-1) и (IV-2),



[0023] где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $T_2$ , кольцо А и кольцо В являются такими, как определено в формуле (IV).

[0024] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль,



[0025] где

[0026]  $R_1$  выбран из H,  $C_{1-3}$ -алкил- $SO_2$ -, CN и  $-CH_2CN$ , и при этом  $C_{1-3}$ -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

[0027]  $R_2$  выбран из H и  $C_{1-3}$ -алкила, и при этом  $C_{1-3}$ -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

[0028]  $R_3$  выбран из H,  $NH_2$ , галогена, OH, CN и  $C_{1-3}$ -алкила, и при этом  $C_{1-3}$ -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

[0029]  $L_1$  выбран из  $-(CH_2)_m-$ , и при этом  $-(CH_2)_m-$  необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

[0030]  $L_2$  выбран из  $-(CH_2)_n-$ , и при этом  $-(CH_2)_n-$  необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

[0031] каждый из m и n независимо выбран из 1, 2 и 3;

[0032]  $T_1$  выбран из CH и N;

[0033]  $T_2$  выбран из CH и N.

[0034] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный  $R_1$  выбран из H,  $C_{1-3}$ -алкил- $SO_2$ -, CN и  $-CH_2CN$ , и при этом  $C_{1-3}$ -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 F, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0035] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный  $R_1$  выбран из H,  $CF_3SO_2-$ , CN и  $-CH_2CN$ , а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0036] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный  $R_2$  выбран из H и  $CH_3$ , а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0037] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный  $R_3$  выбран из H и  $NH_2$ , а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

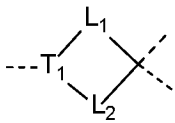
[0038] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный  $L_1$  выбран из  $-CH_2-$  и  $-CH_2CH_2-$ , и при этом  $-CH_2-$  и  $-CH_2CH_2-$  необязательно замещены 1, 2 или 3 F, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0039] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный  $L_1$  выбран из  $-CH_2-$  и  $-CH_2CH_2-$ , а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

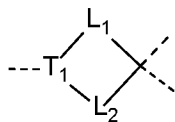
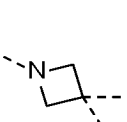
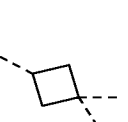
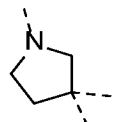
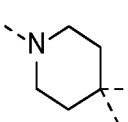
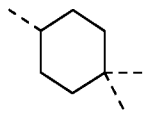
[0040] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный  $L_2$  выбран из  $-CH_2-$  и  $-CH_2CH_2-$ , и при этом  $-CH_2-$  и  $-CH_2CH_2-$  необязательно замещены 1, 2 или 3 F, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0041] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный  $L_2$  выбран из  $-CH_2-$  и  $-CH_2CH_2-$ , а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

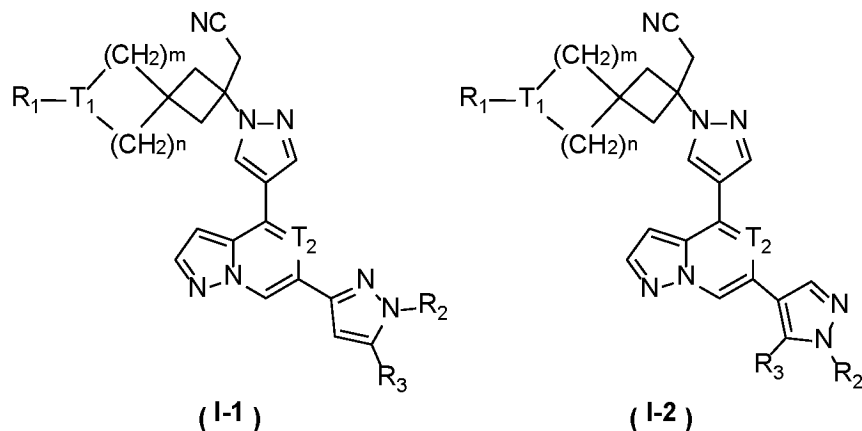
[0042] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный

фрагмент  выбран из акридинила, циклобутила, тетрагидропирролила, пиперидинила и циклогексила, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0043] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный

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

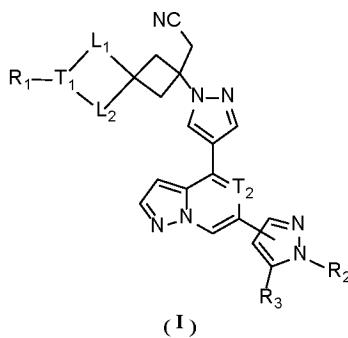
[0044] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из



[0045] где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, m и n являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0046] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль,





[0047] где

[0048]  $R_1$  выбран из H,  $C_{1-3}$ -алкил- $SO_2$ -, CN и  $-CH_2CN$ , и при этом  $C_{1-3}$ -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

[0049]  $R_2$  выбран из H и  $CH_3$ ;

[0050]  $R_3$  выбран из H и  $NH_2$ ;

[0051]  $L_1$  выбран из  $-(CH_2)_m-$ , и при этом  $-(CH_2)_m-$  необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

[0052]  $L_2$  выбран из  $-(CH_2)_n-$ , и при этом  $-(CH_2)_n-$  необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

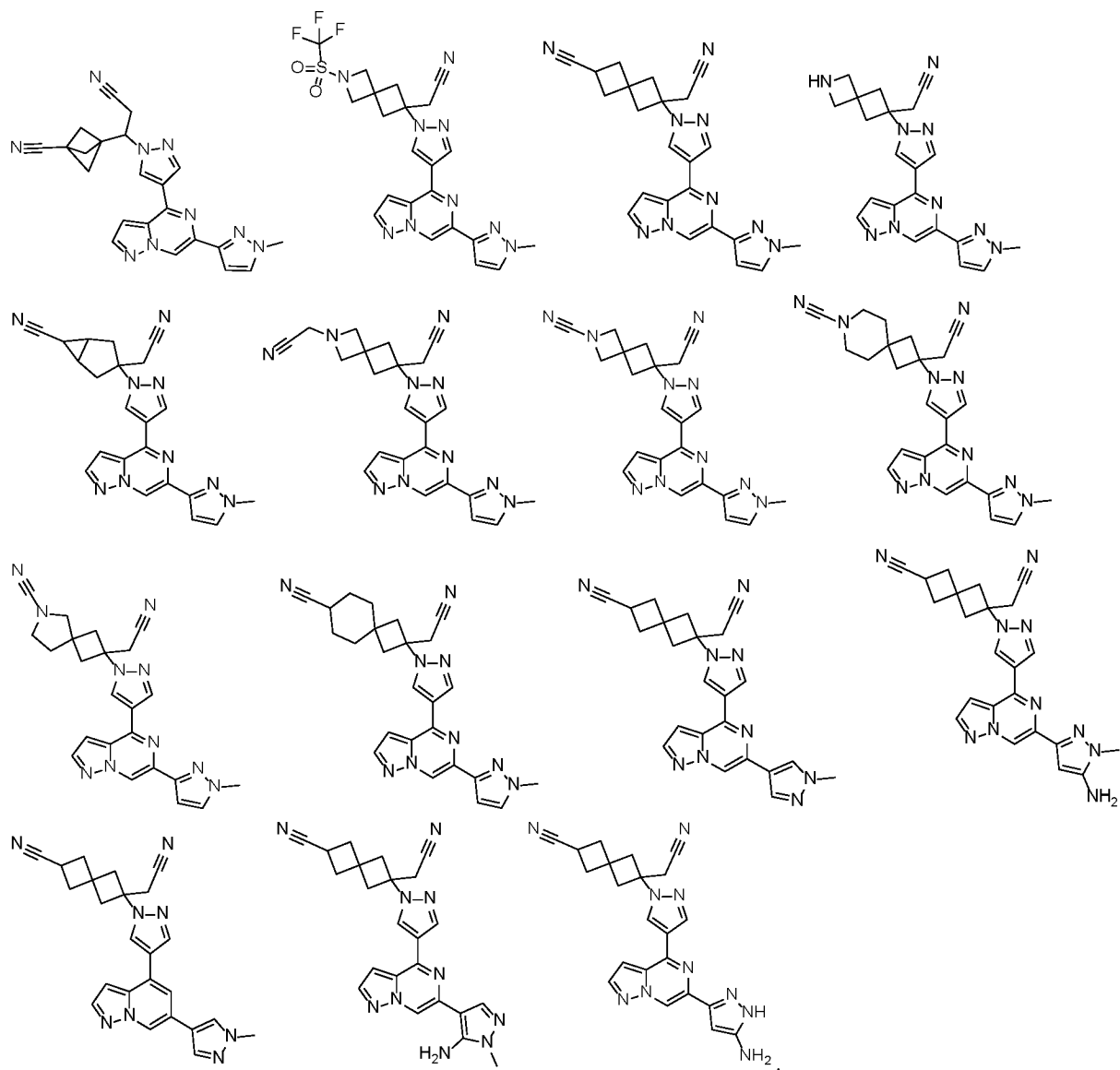
[0053] каждый из m и n независимо выбран из 1, 2 и 3;

[0054]  $T_1$  выбран из CH и N;

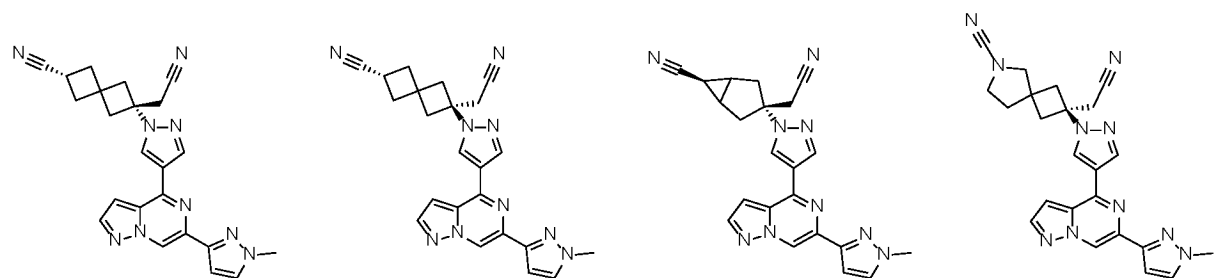
[0055]  $T_2$  выбран из CH и N.

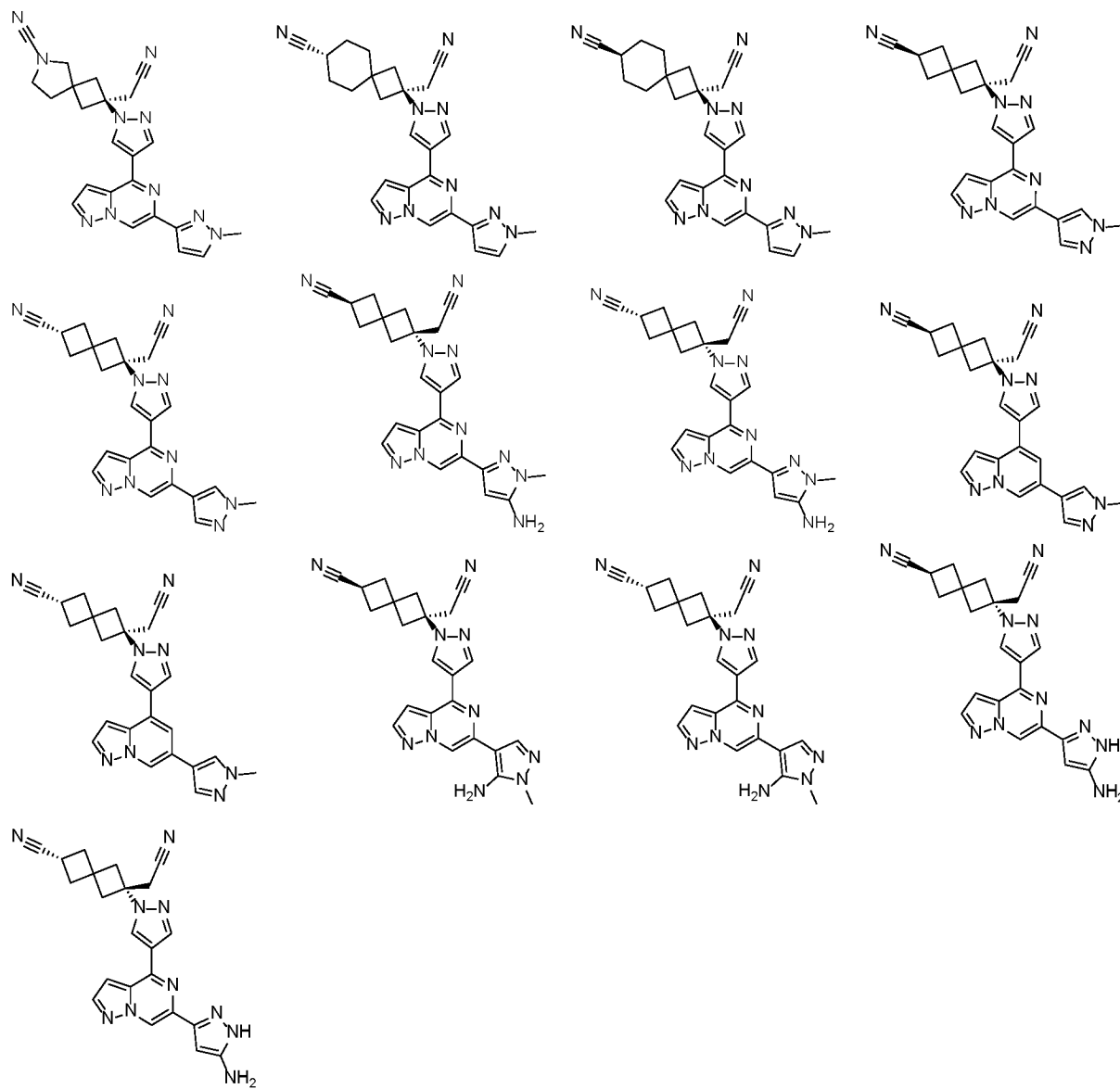
[0056] Еще существуют некоторые варианты осуществления настоящего изобретения, которые получают из любой комбинации вышеуказанных переменных.

[0057] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены следующие соединения или их фармацевтически приемлемые соли, которые выбраны из



[0058] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены следующие соединения или их фармацевтически приемлемые соли, при этом соединения выбраны из





[0059] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено применение вышеуказанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей в получении лекарственного средства для лечения псориаза и/или воспалительного заболевания кишечника.

[0060] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены следующие способы тестирования.

[0061] Способ тестирования 1. Тестирование противовоспалительного эффекта в модели опухания пальцев, индуцированного коллагеном II типа, у мышей

**[0062]** Объекты. Мышам линии DBA/1 подкожно вводили инъекцией коллаген II типа в основание хвоста для образования модели мышинового артрита; данную модель применяли для исследования противовоспалительного эффекта тестируемого образца в модели опухания пальцев, индуцированного коллагеном II типа, у мышей.

**[0063]** Способ проведения эксперимента

**[0064]** 1.1 Состав реагентов

**[0065]** Отбирали 1,43 мл уксусной кислоты и добавляли 500 мл ультрачистой воды с составлением 0,05 моль/л раствора уксусной кислоты.

**[0066]** Взвешивали подходящее количество коллагена II типа, добавляли подходящий объем 0,05 моль/л раствора уксусной кислоты в стеклянную емкость, содержащую коллаген, и стеклянную емкость переворачивали для полного растворения коллагена с получением раствора коллагена с концентрацией 2,0 мг/мл. Отбирали равный объем полного адьюванта Фрейнда или неполного адьюванта Фрейнда (полный адьювант Фрейнда применяли для первой иммунизации, а неполный адьювант Фрейнда применяли для второй бустерной иммунизации) и помещали на лед, а раствор коллагена добавляли по каплям при медленном перемешивании с помощью магнитной мешалки с одновременным получением однородной эмульсии, и стандартом оценки было то, что эмульсия не распределялась при капании ее на поверхность воды.

**[0067]** 1.2 Получение животной модели

**[0068]** В эксперименте D1 использовали шприц объемом 1 мл для аспирации эмульсии коллагена и ее подкожной инъекции в основание хвоста мыши. Каждому животному вводили инъекцией 100 мкл (1 мг/мл) эмульсии. В общей сложности иммунизировали 170 животных (оставшихся 10 животных не иммунизировали, и они служили в качестве нормальной контрольной группы). Через три недели после иммунизации (D21) проводили бустерную иммунизацию с помощью инъекции 100 мкл/животное (1 мг/мл). За статусом животного и индуцированием опухания пальцев наблюдали регулярно. Когда степень увеличения толщины ступни левой и правой задних

лап составляла более 20%, иммунитет считался успешным. Степень опухания всех четырех лап оценивали в баллах одновременно.

**[0069]** Правила оценки в баллах опухания лап представляли собой следующее:

**[0070]** 1 балл: легкое покраснение и опухание в одиночной области предплюсны или голеностопного сустава;

**[0071]** 2 балла: легкое покраснение и опухание в области от предплюсны, распространяющееся до голеностопного сустава;

**[0072]** 3 балла: умеренное покраснение и опухание в области от голеностопного сустава до плюсны;

**[0073]** 4 балла: серьезное покраснение и опухание суставов, ступней и больших пальцев или скованность конечностей.

**[0074]** Максимальный балл для одной конечности составляет 4 балла, а максимальный балл для каждой мышцы составляет 16 баллов.

**[0075]** Измерение толщины ступни. Использовали штангенциркуль с нониусом для измерения толщины ступни или голеностопного сустава мышцы, и данные измерения импортировали в Excel.

**[0076]** 1.3 Группировка животных и введение

**[0077]** Модельных животных подвергали скринингу на основе показателей, таких как вес животного, толщина голеностопного сустава и баллы степени опухания лап, а также общее состояние животных. Животных, которые не соответствовали критериям в отношении веса животного, толщины голеностопного сустава и баллов степени опухания лап, устраняли, а животных в надлежащем состоянии с очевидным и одинаковым увеличением толщины голеностопного сустава произвольным образом разделяли на группы и начинали введение в течение 14 дней. Устанавливали нормальную группу (без иммунизации) без обработок.

**[0078]** 1.4 Клиническое наблюдение и измерение показателей

**[0079]** После второй иммунизации наблюдали за статусом животного и опуханием пальцев каждый день (один раз в день). После того, как у большинства иммунизированных животных наблюдалось явное опухание пальцев, конечность животного контролировали путем оценки в баллах. После начала введения за статусом животного наблюдали каждый день (один раз в день), вес животного записывали дважды в неделю, конечность животного оценивали в баллах (2 раза в неделю) и измеряли толщину голеностопного сустава (2 раза в неделю).

**[0080]** **Технические эффекты**

**[0081]** Соединение по настоящему изобретению демонстрирует надлежащее селективное ингибирование TYK2, и/или JAK1, и/или JAK2 в тесте активности 4 подтипов киназ JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 *in vitro*. Соединения по настоящему изобретению обладают надлежащей биодоступностью при пероральном применении и высокой степенью воздействия у мышей, что является благоприятным для получения надлежащей эффективности *in vivo*. Соединение по настоящему изобретению не оказывает значительного эффекта на вес тела животных в модели индуцированной IL-23 дисплазии эпидермиса ушной раковины у мышей линии C57BL/6, способно обеспечивать подавление увеличения толщины уха в модельной группе мышей в различной степени и способно обеспечивать снижение веса уха в модельной группе животных. Все такие эффекты демонстрируют надлежащее соотношение доза-эффект. Пероральное введение соединения по настоящему изобретению может обеспечивать значительное улучшение в отношении степени опухания лап у мышей, улучшение балла и относительного балла и в то же время не оказывает явного эффекта на вес животного.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

**[0082]** На фиг. 1 показана трехмерная эллипсоидная диаграмма структуры соединения  
1.

[0083] На фиг. 2 показана схема упаковки кристаллической ячейки соединения 1 в направлении b-оси.

[0084] На фиг. 3 показана схема абсолютной конфигурации соединения 1.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ВАРИАНТА ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0085] Если не указано иное, следующие термины и фразы, используемые в данном документе, имеют следующие значения. Конкретный термин или выражение при отсутствии их конкретного определения не следует считать неопределенными или неясными, а следует понимать в соответствии с общепринятым значением. Если в настоящем документе появляется торговое наименование, предполагается, что оно относится к соответствующему продукту или его активному ингредиенту.

[0086] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животного, и это не сопровождается избыточной токсичностью, раздражением, аллергическими реакциями или другими проблемами или осложнениями, которые соизмеримы с разумно обоснованным соотношением польза/риск.

[0087] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая получена из соединения, содержащего конкретные заместители, предусмотренные настоящим изобретением, и относительно нетоксичных кислот или оснований. Если соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, то соли присоединения основания могут быть получены посредством приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством основания, причем либо в чистом растворе, либо подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания включают соли натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или подобные соли. Если соединения по настоящему

изобретению содержат относительно основные функциональные группы, то соли присоединения кислоты могут быть получены посредством приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством кислоты, причем либо в чистом растворе, либо подходящем инертном растворителе. Определенные конкретные соединения по настоящему изобретению содержат основные и кислотные функциональные группы и, таким образом, могут быть превращены в любую соль присоединения основания или соль присоединения кислоты.

**[0088]** Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью обычных химических способов из исходного соединения, содержащего кислотные радикалы или основные радикалы. В целом, способ получения таких солей включает осуществление реакции таких соединений в формах свободной кислоты или свободного основания, причем в воде, или органическом растворителе, или смеси обоих, со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты с получением солей.

**[0089]** Если не указано иное, то предполагается, что термин «изомер» включает геометрические изомеры, цис-транс-изомеры, стереоизомеры, энантиомеры, оптические изомеры, диастереомеры и таутомеры.

**[0090]** Соединения по настоящему изобретению могут существовать в формах конкретного геометрического изомера или стереоизомера. В настоящем изобретении рассматриваются все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереоизомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, а также рацемические смеси и другие их смеси, такие как энантиомерно или диастереоизомерно обогащенные смеси, все из которых включены в объем настоящего изобретения. Дополнительные асимметрические атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.











**[0091]** Если не указано иное, термин «энантиомер» или «оптический изомер» относится к стереоизомерам, которые представляют собой зеркальные отображения друг друга.



[0092] Если не указано иное, термин «цис/транс-изомер» или «геометрический изомер» определяется неспособностью двойных связей или одинарных связей атомов углерода, образующих кольцо, к свободному вращению.

[0093] Если не указано иное, термин «диастереоизомер» относится к стереоизомерам, молекулы которых содержат два или более хиральных центров и не являются зеркальными отражениями друг друга.

[0094] Если не указано иное, «(+))» означает вращение вправо, «(-))» означает вращение влево, и «(±))» означает рацемат.

[0095] Если не указано иное, клиновидная сплошная связь (  ) и клиновидная пунктирная связь (  ) представляют абсолютную конфигурацию стереоскопического центра; прямая сплошная связь (  ) и прямая пунктирная связь (  ) представляют относительную конфигурацию стереоскопического центра; волнистая линия (  ) представляет клиновидную сплошную связь (  ) или клиновидную пунктирную связь (  ) или волнистая линия (  ) представляет прямую сплошную связь (  ) или прямую пунктирную связь (  ).

[0096] Соединения по настоящему изобретению могут существовать в формах конкретного геометрического изомера или стереоизомера. В настоящем изобретении рассматриваются все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереоизомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, а также рацемические смеси и другие их смеси, такие как энантиомерно или диастереоизомерно обогащенные смеси, все из которых включены в объем настоящего изобретения. Дополнительные асимметрические атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

[0097] Если не указано иное, термин «таутомер» или «таутомерная форма» означает, что при комнатной температуре изомеры различных функциональных групп находятся в состоянии динамического равновесия и могут подвергаться быстрому превращению друг

в друга. Если возможна таутомеризация (как, например, в растворе), то таутомеры могут достигать состояния химического равновесия. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) предусматривают взаимопревращения посредством миграции протона, такие как кето-енольная изомеризация и имино-енаминовая изомеризация. Валентные таутомеры предусматривают некоторые взаимные превращения, происходящие в результате рекомбинации некоторых образующих связь электронов. Конкретным примером кето-енольной таутомеризации является взаимопревращение двух таутомеров – пентан-2,4-диона и 4-гидроксипент-3-ен-2-она.

**[0098]** Если не указано иное, термин «обогащен одним изомером», «обогащенный изомером», «обогащен одним энантиомером» или «энантиомерно обогащенный» означает то, что содержание одного из изомеров или энантиомеров составляет менее 100%, и при этом содержание изомера или энантиомера превышает или равняется 60%, или превышает или равняется 70%, или превышает или равняется 80%, или превышает или равняется 90%, или превышает или равняется 95%, или превышает или равняется 96%, или превышает или равняется 97%, или превышает или равняется 98%, или превышает или равняется 99%, или превышает или равняется 99,5%, или превышает или равняется 99,6%, или превышает или равняется 99,7%, или превышает или равняется 99,8%, или превышает или равняется 99,9%.

**[0099]** Если не указано иное, термин «избыток изомера» или «энантиомерный избыток» относится к разности значений относительного процентного содержания двух изомеров или двух энантиомеров. Например, если содержание одного изомера или энантиомера составляет 90%, и содержание другого изомера или энантиомера составляет 10%, то избыток изомера или энантиомерный избыток (значение ее) составляет 80%.

**[0100]** Оптически активные (R)- и (S)-изомеры и D- и L-изомеры могут быть получены с применением хирального синтеза, или хиральных реагентов, или других традиционных методик. Если требуется конкретный энантиомер соединения по настоящему изобретению, то он может быть получен посредством асимметричного синтеза или дериватизации с использованием хирального вспомогательного вещества, где

полученную диастереоизомерную смесь разделяют и отщепляют группы вспомогательного вещества с получением чистых требуемых энантиомеров. В качестве альтернативы, если молекула содержит основную функциональную группу (такую как аминогруппа) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксильная группа), диастереоизомерные соли могут быть образованы с помощью подходящих оптически активных кислоты или основания с последующим разделением диастереоизомеров с применением обычных способов, хорошо известных в данной области техники, и дальнейшим восстановлением чистых энантиомеров. Кроме того, разделение энантиомеров и диастереоизомеров часто осуществляется с помощью хроматографии с применением хиральных неподвижных фаз, причем необязательно в комбинации со способами химической дериватизации (например, образование карбаматов из аминов).

**[0101]** Соединения по настоящему изобретению могут содержать неприродные соотношения атомных изотопов при одном или более атомах, которые составляют соединение. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными метками в виде радиоактивных изотопов, таких как тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или С-14 ( $^{14}\text{C}$ ). В другом примере водород может быть замещен «тяжелым» водородом с образованием дейтерированных лекарственных средств. Связь, образованная дейтерием и углеродом, является сильнее связи, образованной «легким» водородом и углеродом. По сравнению с недейтерированными лекарственными средствами дейтерированные лекарственные средства обладают менее выраженными токсическими и побочными эффектами, более высокой стабильностью лекарственных средств, повышенной эффективностью, пролонгированным биологическим периодом полувыведения лекарственных средств и т. п. Предполагается, что все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, включены в объем настоящего изобретения.

**[0102]** Если не указано иное, термин «С<sub>1</sub>-залкил» используется для обозначения линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, состоящей из 1-3 атомов углерода. С<sub>1</sub>-залкил включает С<sub>1</sub>-залкил, С<sub>2</sub>-залкил и т. п.; и при этом он может

быть одновалентным (таким как метил), двухвалентным (таким как метилен) или многовалентным (таким как метин). Примеры C<sub>1-3</sub>-алкила включают без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (включая *n*-пропил и изопропил) и т. п.

**[0103]** Если не указано иное, термин «галогено» или «галоген» сам по себе или как часть другого заместителя означает атом фтора, хлора, брома или йода.

**[0104]** Если не указано иное, «C<sub>5-8</sub>-циклоалкил» означает насыщенную циклическую углеводородную группу, состоящую из 5-8 атомов углерода, которая включает моноциклическую систему и бициклическую систему, где бициклическая система включает спирокольцо, конденсированное кольцо и кольцо с мостиковой связью. C<sub>5-8</sub>-циклоалкил включает C<sub>3-6</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>5-8</sub>, C<sub>5-7</sub>, C<sub>5-6</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> или C<sub>7</sub>-циклоалкил и т. п.; и он может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C<sub>5-8</sub>-циклоалкила включают без ограничения бицикло[1.1.1]пентил, норборнил и т. д.

**[0105]** Если не указано иное, «C<sub>5-12</sub>-циклоалкил» означает насыщенную циклическую углеводородную группу, состоящую из 5-12 атомов углерода, которая включает моноциклическую систему, бициклическую систему и трициклическую систему, где бициклическая система и трициклическая кольцевая система включают спирокольцо, конденсированное кольцо и кольцо с мостиковой связью. C<sub>5-12</sub>-циклоалкил включает C<sub>5-10</sub>, C<sub>5-8</sub>, C<sub>5-6</sub>-циклоалкил и т. д.; и он может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C<sub>5-12</sub>-циклоалкила включают без ограничения бицикло[1.1.1]пентил, норборнил, [2.2.2]бициклооктан, [4.4.0]бициклодекан и т. д.

**[0106]** Если не указано иное, термин «5-12-членный гетероциклоалкил» сам по себе или в комбинации с другими терминами соответственно обозначает насыщенную циклическую группу, состоящую из 5-12 атомов кольца, из которых 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода, где атомы углерода необязательно оксозамещены, атом азота необязательно кватернизирован, и гетероатомы, представляющие собой азот и серу, могут быть необязательно окислены (т. е. NO и S(O)<sub>p</sub>, где *p* равняется 1 или 2). 5-12-членный гетероциклоалкил включает моноциклическую систему, бициклическую

систему и трициклическую кольцевую систему, где бициклическая система и трициклическая система включают спирокольцо, конденсированное кольцо и кольцо с мостиковой связью. Кроме того, если говорить о «5-12-членном гетероциклоалкиле», гетероатом может занимать положение, в котором гетероциклоалкил присоединен к остальной части молекулы. 5-12-членный гетероциклоалкил включает 5-10-членный, 5-8-членный, 5-6-членный, 5-членный и 6-членный гетероциклоалкил и т. п. Примеры 5-12-членного гетероциклоалкила включают без ограничения пирролидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил (включая тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил и т. п.), тетрагидрофуранил (включая тетрагидрофуран-2-ил), тетрагидропиранил, пиперидинил (включая 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил и т. п.), пиперазинил (включая 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и т. п.), морфолинил (включая 3-морфолинил, 4-морфолинил и т. п.), диоксанил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил или диоксепанил и т. п.

**[0107]** Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное после него событие или обстоятельство может быть реализовано, но это не обязательно, и что описание включает случаи, где указанное событие или обстоятельство реализуется, и случаи, где указанное событие или обстоятельство не реализуется.

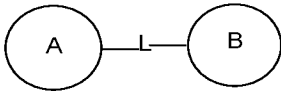
**[0108]** Термин «замещенный» означает, что любые один или более атомов водорода при конкретном атоме замещены заместителем, причем это могут быть «тяжелый» водород и варианты водорода, при условии, что валентное состояние конкретного атома является нормальным, и замещенное соединение является стабильным. Если заместитель представляет собой атом кислорода (т. е. =O), то это означает, что замещенными являются два атома водорода. Замещение атомом кислорода не происходит при ароматических группах. Термин «необязательно замещенный» означает, что объект может быть замещенным или может быть незамещенным. Если не указано иное, тип и количество заместителей может быть произвольным при условии, что этого можно добиться с помощью химических способов.

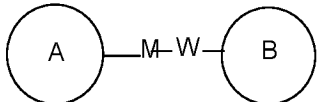
[0109] Если любая переменная (такая как R) представлена в композиции или структуре соединения больше одного раза, ее определение в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа замещена 0-2 R, то группа необязательно может быть замещена не более чем двумя R, при этом R в каждом случае имеет независимые варианты. Кроме того, комбинации заместителей и/или их вариантов являются допустимыми, только если такие комбинации приводят в результате к получению стабильных соединений.

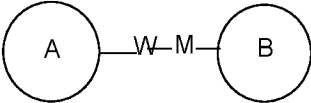
[0110] Если число линкерных групп равно 0, например,  $-(CRR)_0-$ , это означает, что линкерная группа представляет собой одинарную связь.

[0111] Если одна из переменных выбрана из одинарной связи, это означает, что две группы, с которыми она связана, связаны непосредственно. Например, если L представляет собой одинарную связь в A-L-Z, это означает, что структура фактически представляет собой A-Z.

[0112] Если заместитель не указан, это означает, что заместитель отсутствует. Например, если X не указан в A-X, это означает, что структура фактически представляет собой A. Если в перечисленной линкерной группе не указано направление связывания, то направление связывания является произвольным, например, если линкерная группа L

представляет собой -M-W- в , то в данной ситуации -M-W- может связывать кольцо A и кольцо B в направлении, соответствующем порядку чтения слева

направо, с образованием , а также может связывать кольцо A и кольцо B в направлении, противоположном порядку чтения слева направо, с

образованием . Комбинации линкерных групп, заместителей и/или их вариантов являются допустимыми, только если такие комбинации дают в результате стабильные соединения.

[0113] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством

различных способов синтеза, хорошо известных специалисту в данной области техники, включая конкретные варианты осуществления, перечисленные ниже, варианты осуществления, образованные посредством комбинирования с другими способами химического синтеза, и эквивалентные альтернативные варианты осуществления, хорошо известные специалисту в данной области техники, где предпочтительные варианты осуществления включают без ограничения примеры из настоящего раскрытия.

**[0114]** Структура соединения по настоящему изобретению может быть подтверждена с помощью обычных способов, хорошо известных специалисту в данной области техники. Если настоящее изобретение относится к абсолютной конфигурации соединения, абсолютная конфигурация может быть подтверждена с помощью обычных технических средств в данной области. Например, в рентгеновской дифракции монокристаллов (SXRД) для сбора данных об интенсивности дифракции культивируемого монокристалла используется дифрактометр Bruker D8 Venture с источником света в виде излучения CuK $\alpha$  и режима сканирования – сканирование  $\varphi/\omega$ . После сбора соответствующих данных дополнительно применяется прямой способ (Shelxs97) для уточнения структуры кристалла, чтобы можно было подтвердить абсолютную конфигурацию.

**[0115]** Применяемые в настоящем изобретении растворители являются коммерчески доступными. В настоящем изобретении применяются следующие сокращения: водн. означает воду; экв. означает эквивалент; М означает моль/л; DCM означает дихлорметан; PE означает петролейный эфир; DMF означает N,N-диметилформамид; DMSO означает диметилсульфоксид; EtOAc означает этилацетат; EtOH означает этанол; MeOH означает метанол; CBz означает бензилоксикарбонил, который является защитной группой для амина; Boc означает третбутоксикарбонил, который является защитной группой амина; к. т. означает комнатную температуру; O/N означает «в течение ночи»; THF означает тетрагидрофуран; Boc<sub>2</sub>O означает ди-трет-бутилдикарбонат; трифторуксусная кислота означает трифторуксусную кислоту; DIPEA означает диизопропилэтиламин; SOCl<sub>2</sub> означает тионилхлорид; Xphos-Pd-G2 означает хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II); mp означает точку плавления; DBU означает 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен; BrettPhos Pd G3 означает

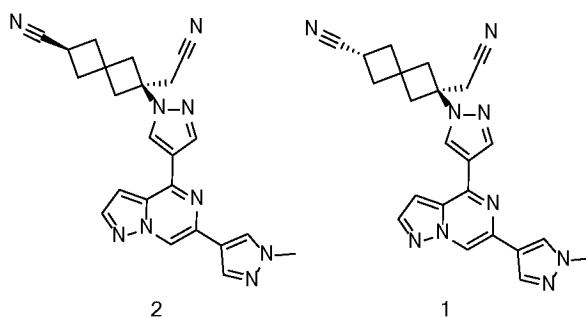
метансульфонато(2-дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II).

[0116] Названия соединениям даны в соответствии с традиционными принципами номенклатуры в данной области техники или с помощью программного обеспечения ChemDraw<sup>®</sup>, а названия коммерчески доступных соединений даны с применением названий из каталога поставщика.

**[0117] Подробное описание предпочтительного варианта осуществления**

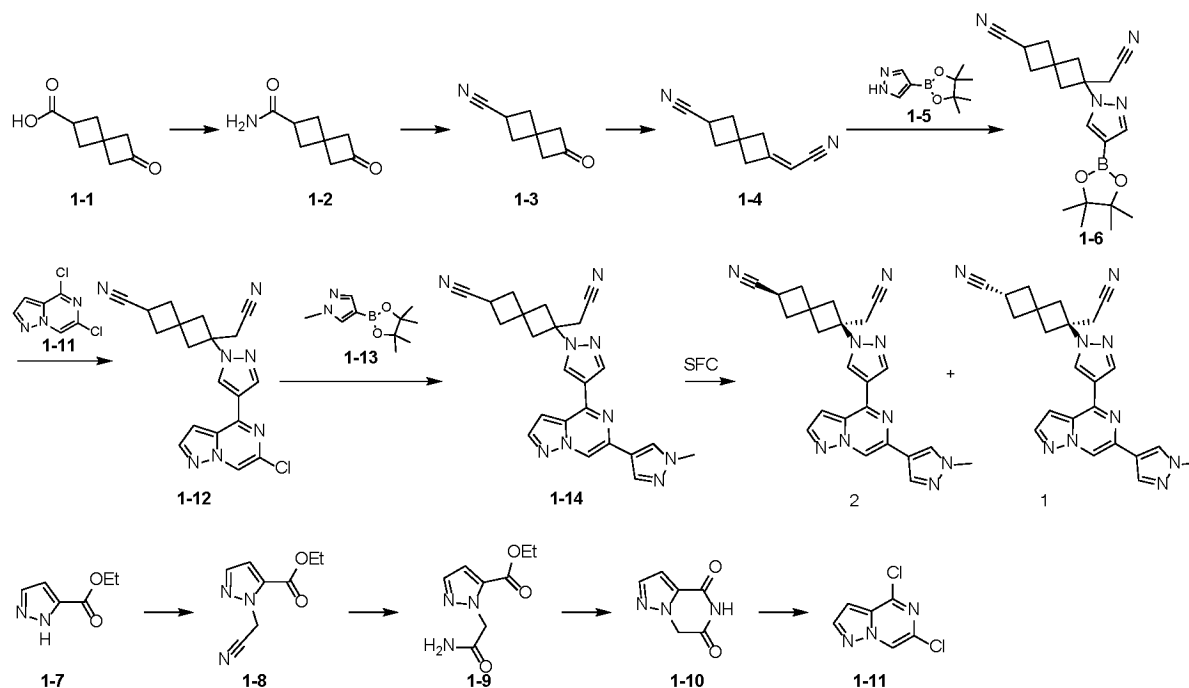
[0118] Настоящее изобретение будет подробно описано с помощью следующих примеров, но никакие неблагоприятные ограничения настоящего изобретения не подразумеваются. Настоящее изобретение было подробно описано в данном документе, и его конкретные варианты осуществления также раскрыты. Все вариации и улучшения, выполненные в отношении конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, причем без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, будут очевидны для специалиста в данной области.

**[0119] Примеры 1 и 2**



[0120] Путь синтеза:





**[0121]** Стадия 1. Синтез соединения 1-2

**[0122]** Соединение 1-1 (10 г, 64,87 ммоль) добавляли в безводный DCM (100,00 мл) и добавляли по каплям  $(\text{COCl})_2$  (12,35 г, 97,30 ммоль, 8,52 мл) и DMF (474,13 мг, 6,49 ммоль, 499,09 мкл) при 0-5°C и смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. под защитой атмосферы азота. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и снова добавляли безводный DCM (120,00 мл). Полученный раствор охлаждали до 0°C. Газообразный аммиак непрерывно барботировали в реакционную систему в течение 10 мин. и затем реакционную систему нагревали до 25°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную жидкость концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 10: 1) с получением соединения 1-2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,15-3,25 (m, 3H), 2,90-3,05 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H).

**[0123]** Стадия 2. Синтез соединения 1-3

**[0124]** Под защитой атмосферы азота при 0-5°C последовательно добавляли трифторуксусный ангидрид (18,87 г, 89,83 ммоль, 12,49 мл) и триэтиламин (22,72 г,

224,58 ммоль, 31,26 мл) в раствор соединения **1-2** (6,88 г, 44,92 ммоль) в дихлорметане (140 мл) и затем реакционную жидкость перемешивали при 0-5°C в течение еще 1 ч. После завершения реакции добавляли воду (300 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (150 мл × 2), объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением соединения **1-3**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,05-3,35 (m, 5H), 2,56-2,75 (m, 4H).

**[0125]** Стадия 3. Синтез соединения **1-4**

**[0126]** Под защитой атмосферы азота при 25°C добавляли раствор диэтилцианометилфосфоната (3,33 г, 18,82 ммоль, 3,03 мл), LiBr (2,04 г, 23,53 ммоль, 590,56 мкл) и триэтиламина (3,17 г, 31,37 ммоль, 4,37 мл) в тетрагидрофуране (20,00 мл) в раствор соединения **1-3** (2,12 г, 15,68 ммоль) в тетрагидрофуране (10,00 мл). Полученную реакционную жидкость перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли воду (100,00 мл) в реагирующее вещество и смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл × 2), объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором (80 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 3:1) с получением соединения **1-4**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,13-5,75 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 3H), 2,88-2,96 (m, 2H), 2,40-2,65 (m, 4H).

**[0127]** Стадия 4. Синтез соединения **1-6**

**[0128]** Под защитой атмосферы азота при 25°C последовательно добавляли DBU (4,58 г, 30,10 ммоль, 4,54 мл) и соединение **1-4** (2 г, 12,64 ммоль) в раствор соединения **1-5** (2,34 г, 12,04 ммоль) в ацетонитриле (40,00 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции ее гасили с помощью 1 М водного раствора KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл × 2), объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором (80 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия

и фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 1:1) с получением соединения **1-6**.  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 4H), 2,55-2,75 (m, 4H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,32 (s, 12H).

**[0129]** Стадия 5. Синтез соединения **1-8**

**[0130]** Под защитой атмосферы азота при 25°C последовательно добавляли соединение **1-7** (200 г, 1,43 моль), 2-хлорацетонитрил (118,52 г, 1,57 моль) и карбонат цезия (557,99 г, 1,71 моль) в DMF (1 л), полученную реакционную жидкость перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали через диатомовую землю и фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением соединения **1-8**.  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,92 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,40 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,41 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

**[0131]** Стадия 6. Синтез соединения **1-9**

**[0132]** Под защитой атмосферы азота при 20°C перемешивали смесь соединения **1-8** (65 г, 362,77 ммоль), концентрированной серной кислоты (177,90 г, 1,81 моль) и трифторуксусной кислоты (206,82 г, 1,81 моль, 134,30 мл) в течение 16 ч. После завершения реакции проводили концентрирование при пониженном давлении с удалением избытка трифторуксусной кислоты, остаток выливали на лед, полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (150 мл  $\times$  6) и объединенные экстракты нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия до исчезновения пузырьков, проводили разделение жидкостей, органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением соединения **1-9**.  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,90 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,25 (brs, 1H), 5,87 (brs, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,33 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,36 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

**[0133]** Стадия 7. Синтез соединения **1-10**

**[0134]** Под защитой атмосферы азота добавляли раствор *t*-BuOK (1 М, 370,10 мл) в раствор соединения **1-9** (36,49 г, 185,05 ммоль) в этаноле (600 мл) и полученную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 20°C, доводили до pH 6 с помощью концентрированной хлористоводородной кислоты и полученную суспензию концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **1-10**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,82 (brs, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,16 (s, 2H).

**[0135]** Стадия 8. Синтез соединения **1-11**

**[0136]** Под защитой атмосферы азота смесь соединения **1-10** (28 г, 185,28 ммоль), POCl<sub>3</sub> (298,30 г, 1,95 моль, 180,79 мл) и гидрохлорида пиридина (21,41 г, 185,28 ммоль) нагревали до 120°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции проводили концентрирование при пониженном давлении с удалением избытка POCl<sub>3</sub>. Полученное твердое вещество растворяли в этилацетате (500 мл) и затем раствор медленно выливали в 1 М водный раствор NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (500 мл), органическую фазу отделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2), объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (350 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат:дихлорметан = 5:1:1) с получением соединения **1-11**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,94 (s, 1H).

**[0137]** Стадия 9. Синтез соединения **1-12**

**[0138]** Под защитой атмосферы азота диоксан (20 мл) и воду (4 мл) добавляли в смесь соединения **1-11** (1 г, 5,32 ммоль), соединения **1-6** (2,06 г, 5,85 ммоль), бис(трет-бутилфосфин)палладия (271,82 мг, 531,88 мкмоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,39 г, 15,96 ммоль). Проводили вакуумирование при пониженном давлении и заполнение азотом три раза для

полученной смеси и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию жидкость разбавляли водой (200 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2), объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 1:2) с получением соединения **1-12**. Рассчитанное MS ESI значение для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>7</sub> [M + H]<sup>+</sup> 378, обнаруженное значение 378.

**[0139]** Стадия 10. Синтез соединений **1** и **2**

**[0140]** Под защитой атмосферы азота добавляли диоксан (8 мл) и воду (2 мл) в смесь соединения **1-12** (0,3 г, 794,01 мкмоль), соединение **1-13** (247,81 мг, 1,19 ммоль), Xphos-Pd-G2 (62,47 мг, 79,40 мкмоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (252,47 мг, 2,38 ммоль). Проводили вакуумирование при пониженном давлении и заполнение азотом три раза для полученной смеси и затем смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию жидкость разбавляли водой (60 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 1:5) с получением соединения **1-14**. Соединение **1-14** подвергали хиральному разделению (модель хиральной колонки: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм \* 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub>, В: 0,05% диэтиламин/изопропанол, изопропанол (0,05% диэтиламин) и сверхкритический флюид CO<sub>2</sub> с 55% до 55%, скорость потока при 3 мл/мин.), соединение **1** и соединение **2** получали после разделения, и время удерживания составляло 1,086 мин. и 1,241 мин. соответственно (аналитический способ: модель колонки Chiralpak AD-3, внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub>, В: 0,05% диэтиламин/изопропанол; градиент: В% = 40%; скорость потока при 3 мл/мин.; температура колонки 35°C). Соединение **1**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (s, 1H), 8,30

(d,  $J = 4,0$  Гц, 2H), 8,05 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,95 (s, 2H), 6,93 (d,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,95-3,19 (m, 5H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,44-2,54 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для  $C_{23}H_{21}N_9$   $[M + H]^+$  424, обнаруженное значение 424. Соединение **2**.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (s, 1H), 8,30 (d,  $J = 4,0$  Гц, 2H), 8,05 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,95 (s, 2H), 6,93 (d,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,95-3,18 (m, 5H), 2,74-2,87 (m, 2H), 2,60-2,73 (m, 2H), 2,40-2,56 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для  $C_{23}H_{21}N_9$   $[M + H]^+$  424, обнаруженное значение 424.

**[0141]** Абсолютную конфигурацию соединения **1** определяли с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов.

**[0142]** Кристалл соединения **1** получали из соединения **1**, полученного в вышеописанных примерах с применением способа выпаривания растворителя в условиях метанола и культивирования при комнатной температуре в течение 5 дней. Кристалл относится к моноклинной системе с пространственной группой  $P2_1$ , и параметры кристаллической ячейки следующие:  $a = 16,4650(3)$  Å,  $b = 6,85270(10)$  Å,  $c = 19,4487(4)$  Å,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 102,6250(10)^\circ$ , объем  $V = 2141,33(7)$  Å<sup>3</sup>.

**[0143]** Трехмерная эллипсоидная диаграмма структуры соединения **1**, схема упаковки кристаллической ячейки в направлении  $b$ -оси и схема абсолютной конфигурации соединения показаны на фиг. 1, 2 и 3. Данные по кристаллической структуре и параметры соединения **1** показаны в таблицах 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

**[0144] Таблица 1. Таблица с информацией по уточнению кристаллической структуры**

Идентификационный код	Соединение <b>1</b>
Эмпирическая формула	$C_{23}H_{21}N_9$
Молекулярный вес по формуле соединения	423,49
Температура	173(2) К
Длина волны	1,54178 Å

---

Кристаллическая система, пространственная группа	Моноклинная, P2(1)
Размеры элементарной ячейки	a = 16,4650(3) Å альфа = 90 град. b = 6,85270(10) Å бета = 102,6250(10) град. c = 19,4487(4) Å гамма = 90 град.
Объем	2141,33(7) Å <sup>3</sup>
Z, рассчитанная плотность	4, 1,314 мг/м <sup>3</sup>
Коэффициент поглощения	0,680 мм <sup>-1</sup>
F(000)	888
Размер кристалла	0,180 x 0,160 x 0,140 мм
Диапазон значений тета для сбора данных	2,328-68,308 град.
Лимитирующие показатели	-19<=h<=19, -8<=k<=8, -23<=l<=23
Значения величины отражения/отдельных отражений	общего 32705/7815 [R(int) = 0,0432]
Завершенность до тета = 67,679	99,6%
Коррекция поглощения	Полуэмпирическая на основе эквивалентов
Макс. и мин. пропускание	0,7531 и 0,6455
Способ уточнения	Методика наименьших квадратов в полноматричном приближении по F <sup>2</sup>
Данные/ограничения/параметры	7815/1/579
Критерий адекватности по F <sup>2</sup>	1,045
Конечные индексы R [I>2сигма(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0373, wR <sub>2</sub> = 0,0954
Индексы R (все данные)	R <sub>1</sub> = 0,0460, wR <sub>2</sub> = 0,1009
Абсолютный структурный параметр	0,1(2)
Коэффициент экстинкции	n/a
Максимальное и минимальное значение разностной карты	0,194 и -0,195 е.Å <sup>-3</sup>

---

[0145] Таблица 2. Атомные координаты ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные изотропные параметры смещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) кристалла

	x	y	z	U(экв.)
N(4)	3254(2)	3835(4)	74(1)	30(1)
C(4)	4785(2)	-2118(5)	494(2)	31(1)
N(5)	-1121(2)	4182(5)	-1142(2)	36(1)
C(5)	4266(2)	1212(5)	987(2)	28(1)
N(6)	-389(2)	5067(5)	-1151(1)	28(1)
C(6)	3311(2)	1157(5)	914(2)	25(1)
N(7)	1163(2)	6557(4)	-1080(1)	27(1)
C(7)	3317(2)	-1047(5)	721(2)	31(1)
N(8)	429(2)	12306(5)	-2310(1)	38(1)
C(8)	5790(2)	-4611(6)	1219(2)	41(1)
N(9)	1250(2)	11885(4)	-2103(2)	36(1)
C(9)	3025(2)	1497(5)	1606(2)	31(1)
N(10)	-1353(2)	15203(6)	3741(2)	59(1)
C(10)	3031(2)	3575(7)	1786(2)	34(1)
N(1)	6437(2)	-5286(6)	1324(2)	60(1)
C(1)	4958(2)	-3748(4)	1064(2)	32(1)
N(11)	1961(2)	4389(6)	3083(2)	54(1)



C(11)	2018(2)	2512(5)	116(2)	27(1)
N(12)	1719(2)	5818(4)	4926(2)	32(1)
C(12)	1861(2)	4037(5)	-359(2)	25(1)
N(13)	6094(2)	5412(5)	6130(2)	37(1)
C(13)	2657(2)	4791(5)	-362(2)	29(1)
N(14)	2134(1)	7180(4)	4633(1)	26(1)
C(14)	1084(2)	4899(5)	-755(2)	24(1)
N(15)	5363(2)	4539(5)	6142(1)	28(1)
C(15)	288(2)	4044(5)	-776(2)	26(1)
N(16)	3810(2)	3062(4)	6086(1)	28(1)
C(16)	-40(2)	2403(6)	-516(2)	31(1)
N(17)	3732(2)	-2256(5)	7124(2)	37(1)
C(17)	-898(2)	2563(6)	-756(2)	37(1)
N(18)	4553(2)	-2664(5)	7333(2)	40(1)
C(18)	-314(2)	6803(5)	-1486(2)	29(1)
C(19)	466(2)	7520(5)	-1439(2)	26(1)
C(20)	1389(2)	10158(5)	-1777(2)	32(1)
C(21)	624(2)	9372(5)	-1762(2)	28(1)
C(22)	49(2)	10780(6)	-2099(2)	34(1)

C(23)	1864(2)	13221(6)	-2271(2)	49(1)
C(24)	-462(2)	12034(4)	3830(2)	35(1)
C(25)	248(2)	11877(6)	3418(2)	33(1)
C(26)	746(2)	10735(5)	4059(2)	28(1)
C(27)	206(2)	11704(6)	4512(2)	36(1)
C(28)	1705(2)	10672(5)	4269(2)	33(1)
C(29)	732(2)	8467(5)	4001(2)	27(1)
C(30)	1682(2)	8484(5)	4076(2)	27(1)
C(31)	-962(2)	13824(7)	3773(2)	44(1)
C(32)	1978(2)	8104(6)	3392(2)	34(1)
C(33)	1964(2)	6028(7)	3209(2)	36(1)
C(34)	2963(2)	7071(5)	4881(2)	28(1)
C(35)	3112(2)	5569(5)	5366(2)	25(1)
C(36)	2310(2)	4854(5)	5365(2)	31(1)
C(37)	5867(2)	7032(6)	5743(2)	37(1)
C(38)	5013(2)	7208(6)	5512(2)	32(1)
C(39)	4682(2)	5564(5)	5774(2)	26(1)
C(40)	3885(2)	4718(5)	5761(2)	25(1)
C(41)	4510(2)	2101(5)	6442(2)	27(1)

C(42)	5291(2)	2807(5)	6475(2)	30(1)
C(43)	3594(2)	-529(6)	6786(2)	36(1)
C(44)	4358(2)	257(6)	6769(2)	29(1)
C(45)	4929(2)	-1135(5)	7117(2)	34(1)
C(46)	3125(2)	-3581(6)	7299(2)	51(1)
N(2)	3032(2)	5194(6)	1913(2)	50(1)
C(2)	4724(2)	-2261(5)	1590(2)	29(1)
N(3)	2849(1)	2430(4)	365(1)	24(1)
C(3)	4279(2)	-1029(5)	950(2)	26(1)

**[0146] Таблица 3. Длина связи (Å) и угол связи (°) связывающих атомов**

N(4)-C(13)	1,323(4)	C(14)-C(15)	1,428(4)
N(4)-N(3)	1,362(4)	N(15)-C(42)	1,369(4)
C(4)-C(3)	1,536(4)	N(15)-C(39)	1,382(4)
C(4)-C(1)	1,555(4)	C(15)-C(16)	1,389(5)
N(5)-C(17)	1,345(5)	N(16)-C(40)	1,317(4)
N(5)-N(6)	1,352(4)	N(16)-C(41)	1,376(4)
C(5)-C(3)	1,538(5)	C(16)-C(17)	1,391(4)
C(5)-C(6)	1,547(4)	N(17)-C(43)	1,349(5)
N(6)-C(18)	1,374(4)	N(17)-N(18)	1,354(4)
N(6)-C(15)	1,381(4)	N(17)-C(46)	1,445(4)
C(6)-N(3)	1,458(4)	N(18)-C(45)	1,331(5)
C(6)-C(9)	1,539(5)	C(18)-C(19)	1,360(4)

C(6)-C(7)	1,557(5)	C(19)-C(21)	1,465(5)
N(7)-C(14)	1,320(4)	C(20)-C(21)	1,375(4)
N(7)-C(19)	1,375(4)	C(21)-C(22)	1,409(5)
C(7)-C(3)	1,549(4)	C(24)-C(31)	1,468(5)
N(8)-C(22)	1,328(4)	C(24)-C(27)	1,544(4)
N(8)-N(9)	1,355(4)	C(24)-C(25)	1,559(4)
C(8)-N(1)	1,139(4)	C(25)-C(26)	1,545(5)
C(8)-C(1)	1,461(4)	C(26)-C(27)	1,532(5)
N(9)-C(20)	1,339(4)	C(26)-C(28)	1,542(4)
N(9)-C(23)	1,453(4)	C(26)-C(29)	1,559(5)
C(9)-C(10)	1,466(5)	C(28)-C(30)	1,544(5)
N(10)-C(31)	1,138(5)	C(29)-C(30)	1,538(4)
C(10)-N(2)	1,136(5)	C(30)-C(32)	1,536(5)
C(1)-C(2)	1,552(4)	C(32)-C(33)	1,466(6)
N(11)-C(33)	1,149(6)	C(34)-C(35)	1,381(4)
C(11)-N(3)	1,348(3)	C(35)-C(36)	1,407(4)
C(11)-C(12)	1,381(4)	C(35)-C(40)	1,458(4)
N(12)-C(36)	1,323(4)	C(37)-C(38)	1,384(4)
N(12)-N(14)	1,355(4)	C(38)-C(39)	1,396(5)
C(12)-C(13)	1,410(4)	C(39)-C(40)	1,430(4)
C(12)-C(14)	1,467(4)	C(41)-C(42)	1,362(4)
N(13)-C(37)	1,348(5)	C(41)-C(44)	1,461(5)
N(13)-N(15)	1,350(4)	C(43)-C(44)	1,375(5)
N(14)-C(34)	1,346(3)	C(44)-C(45)	1,405(5)
N(14)-C(30)	1,474(4)	C(2)-C(3)	1,550(4)

C(13)-N(4)-N(3)	104,7(2)	C(20)-C(21)-C(19)	126,7(3)
C(3)-C(4)-C(1)	88,6(2)	C(22)-C(21)-C(19)	128,9(3)
C(17)-N(5)-N(6)	104,0(3)	N(8)-C(22)-C(21)	111,6(3)
C(3)-C(5)-C(6)	89,8(3)	C(31)-C(24)-C(27)	118,0(3)
N(5)-N(6)-C(18)	124,5(3)	C(31)-C(24)-C(25)	119,4(3)
N(5)-N(6)-C(15)	112,6(3)	C(27)-C(24)-C(25)	87,5(2)
C(18)-N(6)-C(15)	123,0(3)	C(26)-C(25)-C(24)	86,9(2)
N(3)-C(6)-C(9)	109,8(3)	C(27)-C(26)-C(28)	123,2(3)
N(3)-C(6)-C(5)	114,2(3)	C(27)-C(26)-C(25)	88,4(2)
C(9)-C(6)-C(5)	114,5(3)	C(28)-C(26)-C(25)	124,0(3)
N(3)-C(6)-C(7)	115,7(3)	C(27)-C(26)-C(29)	118,2(3)
C(9)-C(6)-C(7)	112,1(3)	C(28)-C(26)-C(29)	89,4(3)
C(5)-C(6)-C(7)	89,2(3)	C(25)-C(26)-C(29)	116,8(3)
C(14)-N(7)-C(19)	119,8(3)	C(26)-C(27)-C(24)	87,9(2)
C(3)-C(7)-C(6)	89,0(2)	C(26)-C(28)-C(30)	89,7(3)
C(22)-N(8)-N(9)	104,3(3)	C(30)-C(29)-C(26)	89,3(3)
N(1)-C(8)-C(1)	178,5(4)	N(14)-C(30)-C(32)	109,2(3)
C(20)-N(9)-N(8)	112,7(3)	N(14)-C(30)-C(29)	113,9(3)
C(20)-N(9)-C(23)	127,5(3)	C(32)-C(30)-C(29)	115,1(3)
N(8)-N(9)-C(23)	119,8(3)	N(14)-C(30)-C(28)	115,4(3)
C(10)-C(9)-C(6)	111,7(3)	C(32)-C(30)-C(28)	112,3(3)
N(2)-C(10)-C(9)	178,7(5)	C(29)-C(30)-C(28)	90,0(3)
C(8)-C(1)-C(2)	119,1(3)	N(10)-C(31)-C(24)	178,7(4)
C(8)-C(1)-C(4)	117,1(3)	C(33)-C(32)-C(30)	112,6(3)
C(2)-C(1)-C(4)	88,0(2)	N(11)-C(33)-C(32)	178,3(5)

N(3)-C(11)-C(12)	107,4(3)	N(14)-C(34)-C(35)	107,5(3)
C(36)-N(12)-N(14)	104,3(2)	C(34)-C(35)-C(36)	103,4(3)
C(11)-C(12)-C(13)	104,0(3)	C(34)-C(35)-C(40)	131,5(3)
C(11)-C(12)-C(14)	132,1(3)	C(36)-C(35)-C(40)	124,9(3)
C(13)-C(12)-C(14)	123,7(3)	N(12)-C(36)-C(35)	112,6(3)
C(37)-N(13)-N(15)	103,6(3)	N(13)-C(37)-C(38)	113,0(3)
N(4)-C(13)-C(12)	112,1(3)	C(37)-C(38)-C(39)	105,2(3)
C(34)-N(14)-N(12)	112,1(3)	N(15)-C(39)-C(38)	105,2(3)
C(34)-N(14)-C(30)	127,4(3)	N(15)-C(39)-C(40)	116,1(3)
N(12)-N(14)-C(30)	120,4(2)	C(38)-C(39)-C(40)	138,7(3)
N(7)-C(14)-C(15)	121,7(3)	N(16)-C(40)-C(39)	121,5(3)
N(7)-C(14)-C(12)	115,5(3)	N(16)-C(40)-C(35)	115,7(3)
C(15)-C(14)-C(12)	122,7(3)	C(39)-C(40)-C(35)	122,7(3)
N(13)-N(15)-C(42)	124,2(3)	C(42)-C(41)-N(16)	122,1(3)
N(13)-N(15)-C(39)	113,0(3)	C(42)-C(41)-C(44)	122,5(3)
C(42)-N(15)-C(39)	122,8(3)	N(16)-C(41)-C(44)	115,4(3)
N(6)-C(15)-C(16)	105,7(3)	C(41)-C(42)-N(15)	117,6(3)
N(6)-C(15)-C(14)	115,8(3)	N(17)-C(43)-C(44)	107,4(3)
C(16)-C(15)-C(14)	138,5(3)	C(43)-C(44)-C(45)	104,0(3)
C(40)-N(16)-C(41)	119,8(3)	C(43)-C(44)-C(41)	126,4(3)
C(15)-C(16)-C(17)	105,1(3)	C(45)-C(44)-C(41)	129,6(3)
C(43)-N(17)-N(18)	112,2(3)	N(18)-C(45)-C(44)	112,2(3)
C(43)-N(17)-C(46)	128,0(3)	C(3)-C(2)-C(1)	88,2(2)
N(18)-N(17)-C(46)	119,8(3)	C(11)-N(3)-N(4)	111,8(3)
N(5)-C(17)-C(16)	112,7(3)	C(11)-N(3)-C(6)	127,9(3)

C(45)-N(18)-N(17)	104,2(3)	N(4)-N(3)-C(6)	120,2(2)
C(19)-C(18)-N(6)	117,5(3)	C(4)-C(3)-C(5)	121,8(3)
C(18)-C(19)-N(7)	122,1(3)	C(4)-C(3)-C(7)	118,6(3)
C(18)-C(19)-C(21)	122,6(3)	C(5)-C(3)-C(7)	89,8(3)
N(7)-C(19)-C(21)	115,2(3)	C(4)-C(3)-C(2)	88,8(2)
N(9)-C(20)-C(21)	107,1(3)	C(5)-C(3)-C(2)	121,0(3)
C(20)-C(21)-C(22)	104,3(3)	C(7)-C(3)-C(2)	120,0(3)

[0147] Таблица 4. Значение угла межатомного вращения (°)

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(4)	28(1)	28(2)	34(2)	5(1)	4(1)	-4(1)
C(4)	32(2)	26(2)	36(2)	-1(2)	9(2)	5(2)
N(5)	25(1)	35(2)	49(2)	9(2)	10(1)	-1(2)
C(5)	24(2)	23(2)	37(2)	1(2)	6(2)	2(2)
N(6)	22(1)	30(2)	31(2)	3(1)	5(1)	3(1)
C(6)	23(2)	22(2)	30(2)	3(2)	5(1)	0(2)
N(7)	29(1)	24(2)	27(2)	2(1)	3(1)	1(1)
C(7)	25(2)	22(2)	42(2)	2(2)	1(2)	0(2)
N(8)	52(2)	28(2)	31(2)	7(2)	0(1)	0(2)
C(8)	38(2)	33(2)	49(2)	2(2)	6(2)	7(2)
N(9)	46(2)	29(2)	33(2)	4(1)	6(1)	-9(2)
C(9)	25(2)	35(2)	32(2)	5(2)	6(2)	2(2)
N(10)	48(2)	60(2)	66(2)	4(2)	8(2)	23(2)
C(10)	28(2)	45(3)	33(2)	1(2)	12(2)	0(2)
N(1)	38(2)	62(2)	79(2)	11(2)	9(2)	22(2)

C(1)	28(1)	23(1)	42(2)	1(1)	2(1)	1(1)
N(11)	59(2)	52(2)	58(2)	-3(2)	31(2)	4(2)
C(11)	21(1)	28(2)	32(2)	3(2)	5(1)	0(2)
N(12)	26(1)	32(2)	37(2)	9(1)	6(1)	-2(1)
C(12)	25(2)	23(2)	26(2)	-2(1)	6(1)	-1(2)
N(13)	24(1)	40(2)	46(2)	7(2)	9(1)	-2(2)
C(13)	28(2)	27(2)	30(2)	7(2)	2(1)	-1(2)
N(14)	22(1)	26(2)	29(2)	4(1)	5(1)	1(1)
C(14)	24(2)	23(2)	23(2)	-1(2)	3(1)	2(2)
N(15)	23(1)	28(2)	32(2)	3(1)	7(1)	0(1)
C(15)	27(2)	27(2)	23(2)	1(2)	6(1)	2(2)
N(16)	30(1)	26(2)	26(2)	3(1)	3(1)	2(1)
C(16)	29(2)	31(2)	33(2)	7(2)	7(1)	2(2)
N(17)	46(2)	29(2)	34(2)	7(1)	4(1)	-5(2)
C(17)	30(2)	34(2)	48(2)	7(2)	13(2)	-3(2)
N(18)	51(2)	30(2)	36(2)	6(2)	0(1)	0(2)
C(18)	28(2)	28(2)	31(2)	6(2)	4(1)	4(2)
C(19)	28(2)	24(2)	24(2)	1(2)	4(1)	3(2)
C(20)	36(2)	26(2)	30(2)	5(2)	2(2)	-3(2)
C(21)	33(2)	23(2)	26(2)	-1(2)	3(1)	0(2)
C(22)	39(2)	31(2)	29(2)	4(2)	-1(2)	4(2)
C(23)	65(2)	36(2)	48(2)	4(2)	20(2)	-14(2)
C(24)	27(1)	34(2)	43(2)	1(1)	7(1)	3(1)
C(25)	30(2)	37(2)	33(2)	7(2)	9(1)	4(2)
C(26)	28(2)	24(2)	31(2)	4(1)	5(2)	2(2)



C(27)	39(2)	39(2)	28(2)	4(2)	7(2)	9(2)
C(28)	29(2)	28(2)	41(2)	4(2)	3(2)	1(2)
C(29)	20(2)	29(2)	31(2)	4(2)	3(1)	0(2)
C(30)	21(2)	29(2)	30(2)	7(2)	1(1)	3(2)
C(31)	33(2)	50(2)	48(2)	3(2)	5(2)	12(2)
C(32)	27(2)	43(2)	31(2)	10(2)	6(2)	3(2)
C(33)	27(2)	51(3)	34(2)	4(2)	12(2)	5(2)
C(34)	22(1)	28(2)	32(2)	5(2)	5(1)	0(2)
C(35)	25(2)	24(2)	25(2)	-1(1)	3(1)	2(2)
C(36)	29(2)	27(2)	34(2)	8(2)	4(1)	-2(2)
C(37)	32(2)	36(2)	42(2)	9(2)	10(2)	-3(2)
C(38)	32(2)	28(2)	35(2)	5(2)	9(1)	-1(2)
C(39)	25(2)	25(2)	25(2)	1(2)	4(1)	5(2)
C(40)	29(2)	24(2)	22(2)	-2(2)	7(1)	0(2)
C(41)	30(2)	26(2)	24(2)	1(2)	2(1)	0(2)
C(42)	28(2)	26(2)	33(2)	5(2)	5(1)	6(2)
C(43)	37(2)	32(2)	36(2)	5(2)	5(2)	0(2)
C(44)	34(2)	27(2)	24(2)	3(2)	1(1)	0(2)
C(45)	38(2)	26(2)	35(2)	4(2)	0(2)	-3(2)
C(46)	63(2)	40(2)	48(2)	7(2)	12(2)	-18(2)
N(2)	58(2)	42(2)	58(2)	-4(2)	31(2)	0(2)
C(2)	29(2)	24(2)	32(2)	5(2)	2(1)	4(2)
N(3)	22(1)	22(1)	28(2)	3(1)	4(1)	0(1)
C(3)	24(2)	23(2)	29(2)	2(1)	3(1)	1(2)

---

**[0148] Таблица 5. Перечень водородных связей**

	x	y	z	U(экв.)
H(4A)	5290	-1413	435	37
H(4B)	4450	-2558	34	37
H(5A)	4440	1860	588	34
H(5B)	4573	1747	1443	34
H(7A)	3044	-1897	1015	37
H(7B)	3105	-1320	214	37
H(9A)	2455	974	1559	37
H(9B)	3397	780	1992	37
H(1)	4525	-4792	951	38
H(11)	1615	1675	244	33
H(13)	2753	5861	-645	35
H(16)	257	1391	-234	37
H(17)	-1284	1629	-659	44
H(18)	-790	7476	-1740	35
H(20)	1916	9583	-1590	38
H(22)	-538	10653	-2167	41
H(23A)	2414	12905	-1983	73
H(23B)	1716	14563	-2173	73
H(23C)	1874	13097	-2771	73
H(24)	-835	10869	3730	42
H(25A)	101	11100	2980	40
H(25B)	499	13144	3335	40
H(27A)	445	12923	4745	43

H(27B)	30	10810	4852	43
H(28A)	1932	10935	4775	40
H(28B)	1980	11498	3970	40
H(29A)	550	7805	4394	33
H(29B)	421	7972	3540	33
H(32A)	1616	8830	3002	41
H(32B)	2552	8607	3446	41
H(34)	3371	7879	4747	33
H(36)	2206	3795	5649	37
H(37)	6252	7958	5639	44
H(38)	4717	8228	5235	38
H(42)	5769	2122	6720	36
H(43)	3067	40	6595	43
H(45)	5516	-1001	7189	41
H(46A)	2568	-3010	7156	76
H(46B)	3253	-3812	7809	76
H(46C)	3143	-4822	7052	76
H(2A)	4345	-2792	1876	35
H(2B)	5209	-1602	1892	35

[0149] Таблица 6. Перечень углов вращения

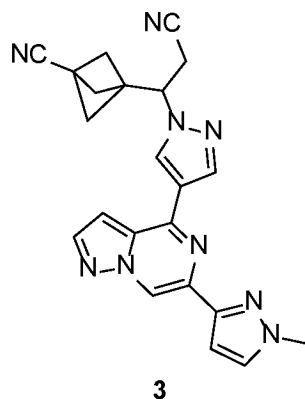
C(17)-N(5)-N(6)-C(18)	-179,6(3)	C(34)-N(14)-C(30)-C(29)	-170,8(3)
C(17)-N(5)-N(6)-C(15)	-0,3(4)	N(12)-N(14)-C(30)-C(29)	13,5(4)
C(3)-C(5)-C(6)-N(3)	-129,1(3)	C(34)-N(14)-C(30)-C(28)	-68,6(4)
C(3)-C(5)-C(6)-C(9)	103,0(3)	N(12)-N(14)-C(30)-C(28)	115,7(3)
C(3)-C(5)-C(6)-C(7)	-11,1(3)	C(26)-C(29)-C(30)-N(14)	127,8(3)

N(3)-C(6)-C(7)-C(3)	127,7(3)	C(26)-C(29)-C(30)-C(32)	-105,0(4)
C(9)-C(6)-C(7)-C(3)	-105,3(3)	C(26)-C(29)-C(30)-C(28)	9,8(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(3)	11,0(3)	C(26)-C(28)-C(30)-N(14)	-126,6(3)
C(22)-N(8)-N(9)-C(20)	0,3(4)	C(26)-C(28)-C(30)-C(32)	107,4(3)
C(22)-N(8)-N(9)-C(23)	177,6(3)	C(26)-C(28)-C(30)-C(29)	-9,9(3)
N(3)-C(6)-C(9)-C(10)	-50,5(4)	N(14)-C(30)-C(32)-C(33)	50,2(4)
C(5)-C(6)-C(9)-C(10)	79,6(4)	C(29)-C(30)-C(32)-C(33)	-79,3(4)
C(7)-C(6)-C(9)-C(10)	179,3(3)	C(28)-C(30)-C(32)-C(33)	179,5(3)
C(3)-C(4)-C(1)-C(8)	-140,9(3)	N(12)-N(14)-C(34)-C(35)	-0,2(4)
C(3)-C(4)-C(1)-C(2)	-18,9(2)	C(30)-N(14)-C(34)-C(35)	-176,2(3)
N(3)-C(11)-C(12)-C(13)	0,4(3)	N(14)-C(34)-C(35)-C(36)	0,3(4)
N(3)-C(11)-C(12)-C(14)	-175,3(3)	N(14)-C(34)-C(35)-C(40)	175,4(3)
N(3)-N(4)-C(13)-C(12)	0,4(4)	N(14)-N(12)-C(36)-C(35)	0,2(4)
C(11)-C(12)-C(13)-N(4)	-0,5(4)	C(34)-C(35)-C(36)-N(12)	-0,3(4)
C(14)-C(12)-C(13)-N(4)	175,6(3)	C(40)-C(35)-C(36)-N(12)	-175,8(3)
C(36)-N(12)-N(14)-C(34)	0,0(4)	N(15)-N(13)-C(37)-C(38)	0,2(4)
C(36)-N(12)-N(14)-C(30)	176,4(3)	N(13)-C(37)-C(38)-C(39)	-0,2(4)
C(19)-N(7)-C(14)-C(15)	1,2(5)	N(13)-N(15)-C(39)-C(38)	-0,1(4)
C(19)-N(7)-C(14)-C(12)	-177,2(3)	C(42)-N(15)-C(39)-C(38)	-179,4(3)
C(11)-C(12)-C(14)-N(7)	169,5(3)	N(13)-N(15)-C(39)-C(40)	179,6(3)
C(13)-C(12)-C(14)-N(7)	-5,4(5)	C(42)-N(15)-C(39)-C(40)	0,4(5)
C(11)-C(12)-C(14)-C(15)	-8,8(6)	C(37)-C(38)-C(39)-N(15)	0,2(4)
C(13)-C(12)-C(14)-C(15)	176,3(3)	C(37)-C(38)-C(39)-C(40)	-179,5(4)
C(37)-N(13)-N(15)-C(42)	179,2(3)	C(41)-N(16)-C(40)-C(39)	-0,6(5)
C(37)-N(13)-N(15)-C(39)	0,0(4)	C(41)-N(16)-C(40)-C(35)	176,7(3)

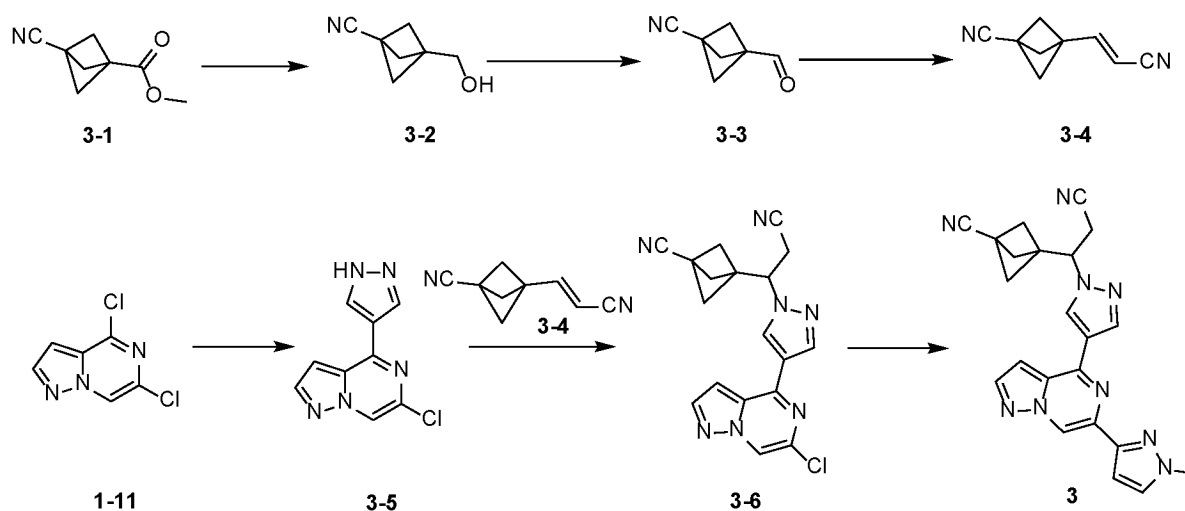
N(5)-N(6)-C(15)-C(16)	0,2(4)	N(15)-C(39)-C(40)-N(16)	0,3(5)
C(18)-N(6)-C(15)-C(16)	179,5(3)	C(38)-C(39)-C(40)-N(16)	180,0(4)
N(5)-N(6)-C(15)-C(14)	-179,5(3)	N(15)-C(39)-C(40)-C(35)	-176,8(3)
C(18)-N(6)-C(15)-C(14)	-0,1(5)	C(38)-C(39)-C(40)-C(35)	2,9(6)
N(7)-C(14)-C(15)-N(6)	-0,5(5)	C(34)-C(35)-C(40)-N(16)	-168,0(3)
C(12)-C(14)-C(15)-N(6)	177,7(3)	C(36)-C(35)-C(40)-N(16)	6,2(5)
N(7)-C(14)-C(15)-C(16)	-179,9(4)	C(34)-C(35)-C(40)-C(39)	9,3(5)
C(12)-C(14)-C(15)-C(16)	-1,7(6)	C(36)-C(35)-C(40)-C(39)	-176,5(3)
N(6)-C(15)-C(16)-C(17)	0,0(4)	C(40)-N(16)-C(41)-C(42)	0,1(5)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	179,5(4)	C(40)-N(16)-C(41)-C(44)	-178,6(3)
N(6)-N(5)-C(17)-C(16)	0,3(4)	N(16)-C(41)-C(42)-N(15)	0,6(5)
C(15)-C(16)-C(17)-N(5)	-0,2(4)	C(44)-C(41)-C(42)-N(15)	179,2(3)
C(43)-N(17)-N(18)-C(45)	0,2(4)	N(13)-N(15)-C(42)-C(41)	-180,0(3)
C(46)-N(17)-N(18)-C(45)	-177,3(3)	C(39)-N(15)-C(42)-C(41)	-0,8(5)
N(5)-N(6)-C(18)-C(19)	179,3(3)	N(18)-N(17)-C(43)-C(44)	-0,2(4)
C(15)-N(6)-C(18)-C(19)	0,0(5)	C(46)-N(17)-C(43)-C(44)	177,1(3)
N(6)-C(18)-C(19)-N(7)	0,7(5)	N(17)-C(43)-C(44)-C(45)	0,1(4)
N(6)-C(18)-C(19)-C(21)	-178,8(3)	N(17)-C(43)-C(44)-C(41)	178,7(3)
C(14)-N(7)-C(19)-C(18)	-1,3(5)	C(42)-C(41)-C(44)-C(43)	177,4(4)
C(14)-N(7)-C(19)-C(21)	178,3(3)	N(16)-C(41)-C(44)-C(43)	-3,9(5)
N(8)-N(9)-C(20)-C(21)	0,0(4)	C(42)-C(41)-C(44)-C(45)	-4,4(6)
C(23)-N(9)-C(20)-C(21)	-177,1(3)	N(16)-C(41)-C(44)-C(45)	174,3(3)
N(9)-C(20)-C(21)-C(22)	-0,2(4)	N(17)-N(18)-C(45)-C(44)	-0,1(4)
N(9)-C(20)-C(21)-C(19)	-178,0(3)	C(43)-C(44)-C(45)-N(18)	0,0(4)
C(18)-C(19)-C(21)-C(20)	-176,1(3)	C(41)-C(44)-C(45)-N(18)	-178,5(3)

N(7)-C(19)-C(21)-C(20)	4,3(5)	C(8)-C(1)-C(2)-C(3)	138,9(3)
C(18)-C(19)-C(21)-C(22)	6,6(5)	C(4)-C(1)-C(2)-C(3)	18,7(2)
N(7)-C(19)-C(21)-C(22)	-172,9(3)	C(12)-C(11)-N(3)-N(4)	-0,2(4)
N(9)-N(8)-C(22)-C(21)	-0,4(4)	C(12)-C(11)-N(3)-C(6)	175,3(3)
C(20)-C(21)-C(22)-N(8)	0,4(4)	C(13)-N(4)-N(3)-C(11)	-0,1(4)
C(19)-C(21)-C(22)-N(8)	178,2(3)	C(13)-N(4)-N(3)-C(6)	-176,0(3)
C(31)-C(24)-C(25)-C(26)	143,5(3)	C(9)-C(6)-N(3)-C(11)	-59,1(4)
C(27)-C(24)-C(25)-C(26)	22,5(3)	C(5)-C(6)-N(3)-C(11)	170,7(3)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-22,7(3)	C(7)-C(6)-N(3)-C(11)	69,1(4)
C(24)-C(25)-C(26)-C(28)	-152,7(3)	C(9)-C(6)-N(3)-N(4)	116,0(3)
C(24)-C(25)-C(26)-C(29)	98,4(3)	C(5)-C(6)-N(3)-N(4)	-14,2(4)
C(28)-C(26)-C(27)-C(24)	153,5(3)	C(7)-C(6)-N(3)-N(4)	-115,7(3)
C(25)-C(26)-C(27)-C(24)	22,9(3)	C(1)-C(4)-C(3)-C(5)	145,4(3)
C(29)-C(26)-C(27)-C(24)	-96,9(3)	C(1)-C(4)-C(3)-C(7)	-105,0(3)
C(31)-C(24)-C(27)-C(26)	-144,9(3)	C(1)-C(4)-C(3)-C(2)	18,9(2)
C(25)-C(24)-C(27)-C(26)	-22,7(3)	C(6)-C(5)-C(3)-C(4)	135,4(3)
C(27)-C(26)-C(28)-C(30)	133,7(4)	C(6)-C(5)-C(3)-C(7)	11,2(3)
C(25)-C(26)-C(28)-C(30)	-112,6(4)	C(6)-C(5)-C(3)-C(2)	-114,4(3)
C(29)-C(26)-C(28)-C(30)	9,8(3)	C(6)-C(7)-C(3)-C(4)	-137,9(3)
C(27)-C(26)-C(29)-C(30)	-137,8(3)	C(6)-C(7)-C(3)-C(5)	-11,1(3)
C(28)-C(26)-C(29)-C(30)	-9,8(3)	C(6)-C(7)-C(3)-C(2)	115,3(3)
C(25)-C(26)-C(29)-C(30)	118,6(3)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-19,0(2)
C(34)-N(14)-C(30)-C(32)	59,0(4)	C(1)-C(2)-C(3)-C(5)	-146,1(3)
N(12)-N(14)-C(30)-C(32)	-116,8(3)	C(1)-C(2)-C(3)-C(7)	103,8(3)

## [0150] Пример 3



[0151] Путь синтеза:

[0152] Стадия 1. Синтез соединения **3-2**

[0153] Соединение **3-1** (1,03 г, 6,81 ммоль) растворяли в THF (25 мл), добавляли по каплям раствор борогидрида лития в тетрагидрофуране (2 М, 3,41 мл) при 0°C и затем смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл 1 М хлористоводородной кислоты, затем тетрагидрофуран удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли 30 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали с помощью 40 мл этилацетата (20 мл × 2), а объединенный органический слой промывали с помощью 20 мл солевого раствора (20 мл), высушивали, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением соединения **3-2**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,60 (s,

2H), 2,20 (s, 6H).

**[0154]** Стадия 2. Синтез соединения **3-3**

**[0155]** Добавляли 10 мл DCM и оксалилхлорид (896,66 мг, 7,06 ммоль, 618,39 мкл) в круглодонную колбу объемом 50 мл и смесь охлаждали до -65°C. При -65°C добавляли по каплям диметилсульфоксид (1,10 г, 14,13 ммоль, 1,10 мл) в пределах 10 мин., смесь перемешивали в течение 10 мин., растворяли соединение **3-2** (580 мг, 4,71 ммоль) в 5 мл дихлорметана и полученную смесь добавляли по каплям в реакционную систему при -65°C. Обеспечивали протекании реакции смеси при перемешивании при той же температуре в течение 1 ч. и добавляли ТЕА (2,38 г, 23,55 ммоль, 3,28 мл) в пределах 10 мин. при -65°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические слои промывали с помощью 1 М водного раствора хлористоводородной кислоты и солевого раствора, высушивали и концентрировали с получением соединения **3-3**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,52 (s, 1H), 2,52 (s, 6H).

**[0156]** Стадия 3. Синтез соединения **3-4**

**[0157]** Добавляли диэтилцианометилфосфат (754,56 мг, 4,26 ммоль, 685,96 мкл), бромид лития (462,44 мг, 5,32 ммоль, 133,65 мкл) и триэтиламин (718,39 мг, 7,10 ммоль, 988,16 мкл) в THF (6 мл) с образованием системы, соединение **3-3** (430 мг, 3,55 ммоль) растворяли в THF (4 мл), добавляли в систему и перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 1). Объединенные органические слои промывали с помощью 20 мл солевого раствора (20 мл × 1), высушивали и концентрировали, а также очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 3:1) с получением соединения **3-4**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,64 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 5,32 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 2,40 (s, 6H).

**[0158]** Стадия 4. Синтез соединения **3-5**

**[0159]** Соединение **1-11** (5,5 г, 29,25 ммоль), 4-пиразолпинаколборат (6,81 г, 35,10 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,38 г, 2,93 ммоль) и карбонат натрия (6,20 г, 58,51 ммоль)



добавляли в диоксан (60 мл) и воду (15 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. в атмосфере азота. Полученный продукт разбавляли водой, исходный раствор экстрагировали с помощью 120 мл EA (60 мл × 2), объединенные органические слои промывали с помощью 60 мл солевого раствора (60 мл × 1), высушивали и концентрировали, а также очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 0:1) с получением соединения **3-5**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,55 (brs, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 1,2, 2,4 Гц, 1H).

**[0160]** Стадия 5. Синтез соединения **3-6**

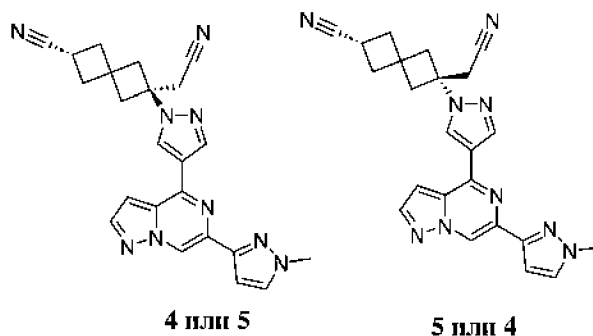
**[0161]** **3-5** (150 мг, 682,97 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (4 мл), добавляли DBU (103,97 мг, 682,97 мкмоль) и **3-4** (108,31 мг, 751,27 мкмоль) и смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Полученный продукт концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением соединения **3-6**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,98 (dd, *J* = 0,8, 2,4 Гц, 1H), 4,63 (dd, *J* = 6,4, 8,0 Гц, 1H), 3,08-3,20 (m, 1H), 2,93-3,03 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 6H).

**[0162]** Стадия 6. Синтез трифторацетатной соли соединения **3**

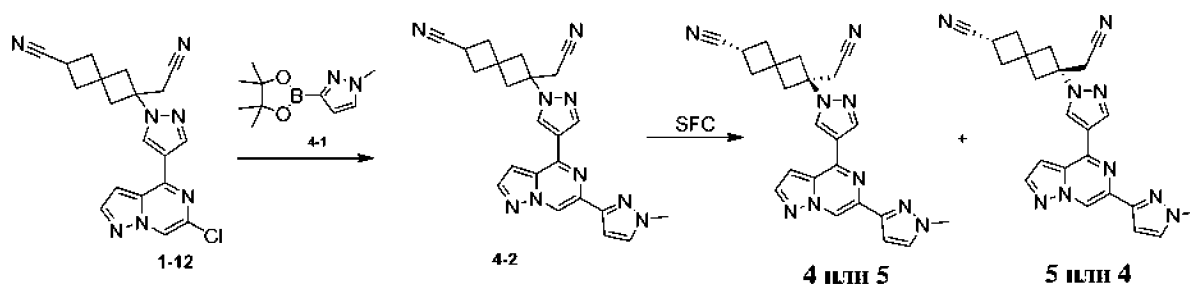
**[0163]** Соединение **3-6** (180 мг, 494,77 мкмоль), 1-метилпиразол-3-пинаколборат (113,24 мг, 544,25 мкмоль), Xphos-Pd-G2 (77,86 мг, 98,95 мкмоль) и карбонат натрия (157,32 мг, 1,48 ммоль) добавляли в воду (1 мл) и диоксан (4 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении, разбавляли с помощью 20 мл воды и экстрагировали с помощью этилацетата (15 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали и концентрировали, а также очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 0:1) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (модель колонки: Phenomenex Synergi C18 150 мм \* 25 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил]; В (ацетонитрил)%: 38%-58%, 10 мин.) с получением соединения **3**. <sup>1</sup>H

ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,24 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,82 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,38 (d,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,94 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 4,99 (dd,  $J = 5,6, 9,2$  Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,39-3,20 (m, 2H), 2,28-2,12 (m, 6H). Рассчитанное MS ESI значение для  $C_{22}H_{19}N_9$   $[M + H]^+$  410, обнаруженное значение 410.

#### [0164] Примеры 4 и 5



#### [0165] Путь синтеза:



#### [0166] Стадия 1. Синтез соединения 4-2

[0167] Под защитой атмосферы азота при 25°C добавляли диоксан (8 мл) и воду (2 мл) в смесь соединения **1-12** (0,36 г, 952,81 мкмоль), соединения **4-1** (218,07 мг, 1,05 ммоль), BrettPhos Pd G3 (149,93 мг, 190,56 мкмоль) и  $Na_2CO_3$  (302,96 мг, 2,86 ммоль). Проводили вакуумирование при пониженном давлении и заполнение азотом три раза для полученной смеси и затем смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость разбавляли водой (5 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл  $\times$  3), объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1 до 2:1) с получением

соединения **4-2**. Рассчитанное MS ESI значение для  $C_{23}H_{21}N_9 [M + H]^+$  424, обнаруженное значение 424.

**[0168]** Стадия 2. Синтез соединений **4** и **5**

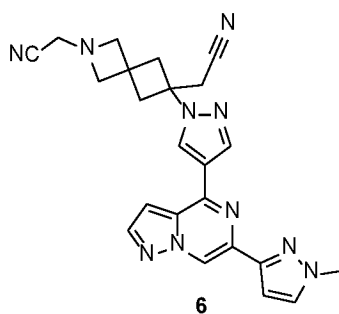
**[0169]** Соединение **4-2** подвергали хиральному разделению (модель хиральной колонки: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм \* 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: 0,1% аммиак/метанол, 0,1% аммиак/метанол и сверхкритический флюид диоксид углерода от 60% до 60%, скорость потока при 70 мл/мин.), после разделения получали соединение **4** и соединение **5**, (аналитический способ: модель колонки Amusoat, внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub>, В: метанол + ацетонитрил (0,05% диэтиламин); градиент: 60% метанол + ацетонитрил (0,05% диэтиламин); скорость потока при 3 мл/мин.; температура колонки 35°C). Время удерживания составляло 1,045 мин. и 1,375 мин. соответственно.

**[0170]** Соединение **4**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,07-3,15 (m, 1H), 2,98-3,07 (m, 4H), 2,79 (dt, *J* = 2,3, 13,8 Гц, 2H), 2,61-2,72 (m, 2H), 2,43-2,55 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для  $C_{23}H_{21}N_9 [M + H]^+$  424, обнаруженное значение 424.

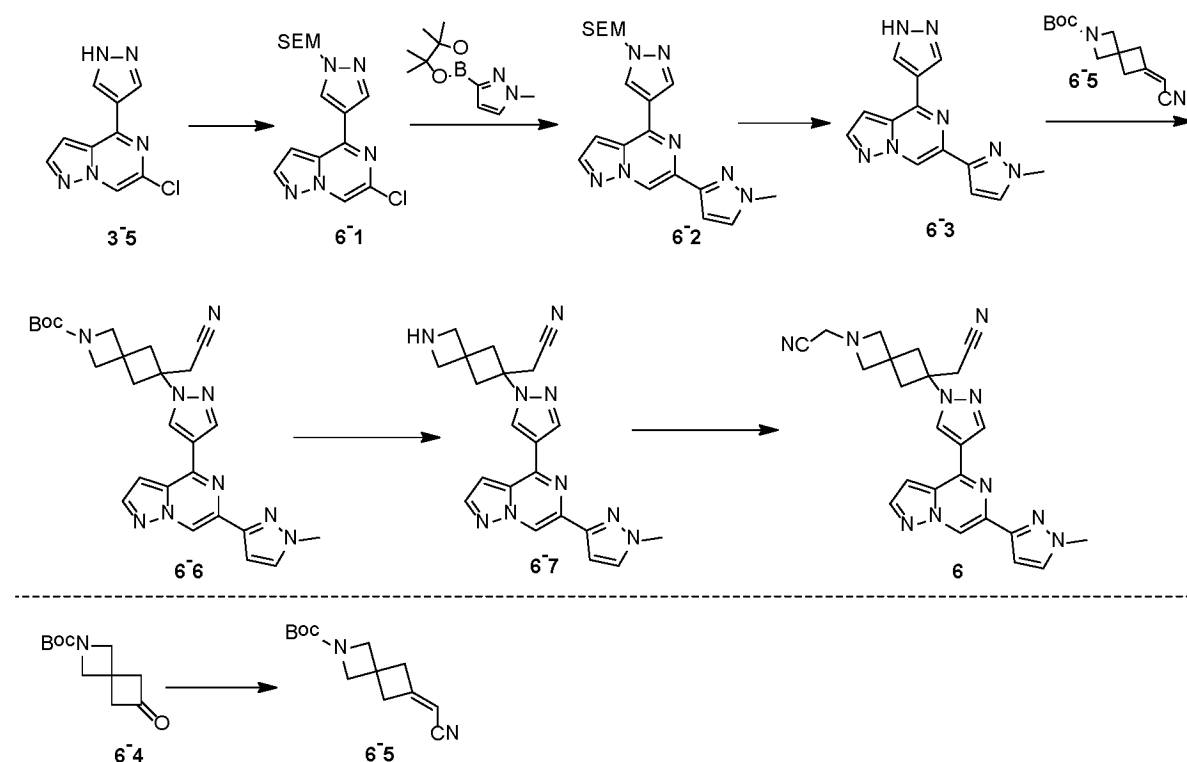
**[0171]** Соединение **5**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,08-3,17 (m, 1H), 2,99-3,07 (m, 4H), 2,79 (dt, *J* = 2,2, 13,7 Гц, 2H), 2,60-2,72 (m, 2H), 2,44-2,56 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для  $C_{23}H_{21}N_9 [M + H]^+$  424, обнаруженное значение 424.

**[0172]** Пример 6

51



[0173] Путь синтеза:



[0174] Стадия 1. Синтез соединения 6-1

[0175] Соединение 3-5 (1,19 г, 5,42 ммоль) растворяли в безводном THF (18 мл) и добавляли порциями гидрид натрия (325,06 мг, 8,13 ммоль, 60% чистота) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Добавляли по каплям 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (993,66 мг, 5,96 ммоль) при 0°C и смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 60 мл воды и экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл × 1), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали

с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением соединения **6-1**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,38 (d,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05-8,11 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,01 (dd,  $J = 0,8, 2,4$  Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,64 (d,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 0,96 (s, 2H), 0,03 (s, 9H).

**[0176]** Стадия 2. Синтез соединения **6-2**

**[0177]** Соединение **6-1** (1,65 г, 4,72 ммоль), 1-метилпиразол-3-пинаколборат (1,08 г, 5,19 ммоль), X-Phos Pd G2 (742,08 мг, 943,15 мкмоль) и карбонат натрия (1,50 г, 14,15 ммоль) добавляли в  $\text{H}_2\text{O}$  (6 мл) и диоксан (25 мл) и обеспечивали протекание реакции при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. в атмосфере азота. Реакционную жидкость разбавляли с помощью 80 мл воды и фильтровали. Исходный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл  $\times$  1), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:2) с получением соединения **6-2**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,91 (d,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04-8,13 (m, 1H), 7,45 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 6,96 (dd,  $J = 0,8, 2,4$  Гц, 1H), 6,91 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,63-3,70 (m, 2H), 0,93-1,00 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

**[0178]** Стадия 3. Синтез соединения **6-3**

**[0179]** Соединение **6-2** (1,76 г, 4,45 ммоль) растворяли в гидрохлориде метанола (4 М, 25 мл), обеспечивали реакцию смеси при  $50^\circ\text{C}$  в течение 16 ч., концентрировали при пониженном давлении и разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (20 мл), смесь перемешивали при  $15^\circ\text{C}$  в течение 30 мин., фильтровали и высушивали под вакуумом с получением соединения **6-3**. Рассчитанное MS ESI значение для  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_7$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  266, обнаруженное значение 266.

**[0180]** Стадия 4. Синтез соединения **6-5**

**[0181]** Соединение **6-4** (0,5 г, 2,37 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли раствор диэтилцианометилфосфоната (503,09 мг, 2,84 ммоль), бромида лития

(308,31 мг, 3,55 ммоль) и триэтиламина (478,99 мг, 4,73 ммоль, 658,86 мкл) в тетрагидрофуране (10 мл) и обеспечивали протекание реакции смеси при 15°C в течение 2 ч. Реакционную жидкость разбавляли с помощью 50 мл воды и экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл × 1), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением соединения **6-5**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,13-5,27 (m, 1H), 3,92-4,03 (m, 4H), 3,10-3,18 (m, 2H), 3,02-3,07 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

**[0182]** Стадия 5. Синтез соединения **6-6**

**[0183]** Соединение **6-3** (0,3 г, 994,25 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (6 мл) и добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундекан-7-ен (454,10 мг, 2,98 ммоль, 449,60 мкл) и соединение **6-5** (256,24 мг, 1,09 ммоль) и обеспечивали протекание реакции смеси при 15°C в течение 16 ч. Полученный продукт концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/3) с получением соединения **6-6**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,95 (dd, *J* = 0,8, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,11 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 1,44 (s, 9H).

**[0184]** Стадия 6. Синтез соединения **6-7**

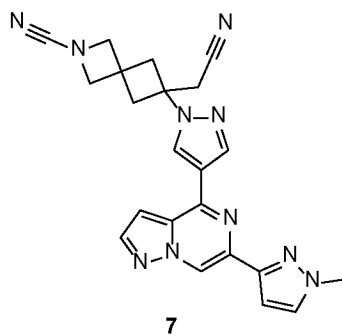
**[0185]** Соединение **6-6** растворяли в дихлорметане (1 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (308,00 мг, 2,70 ммоль, 0,2 мл) и обеспечивали протекание реакции смеси при 15°C в течение 0,5 ч. Реакционную жидкость доводили до pH 7 с помощью 25% аммиачной воды, концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150 \* 25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбоната натрия)-ацетонитрил]; В (ацетонитрил) %: 8%-38%, 10 мин.) с получением соединения **6-7**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H),

7,64 (d,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,23 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 6,90 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,06-3,20 (m, 2H), 2,73-2,96 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для  $C_{21}H_{21}N_9$   $[M + H]^+$  400, обнаруженное значение 400.

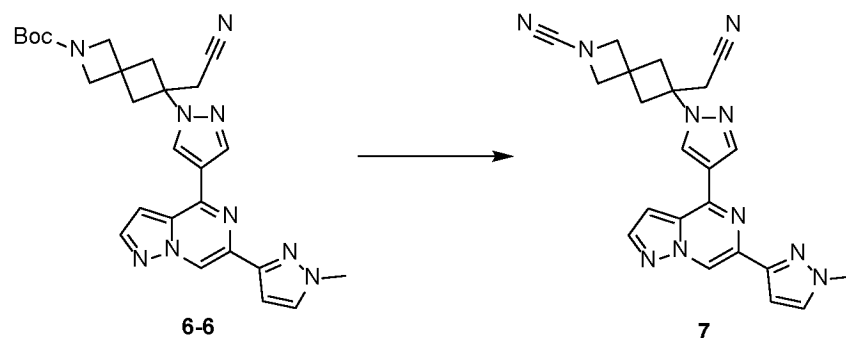
**[0186]** Стадия 7. Синтез соединения **6**

**[0187]** Соединение **6-7** (70 мг, 140,12 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (299,44 мг, 2,63 ммоль, 194,44 мкл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли триэтиламин (318,06 мг, 3,14 ммоль, 437,50 мкл) и бромацетонитрил (25,21 мг, 210,18 мкмоль) и реакционную жидкость перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Полученный продукт концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и очищали дважды с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, первая очистка (модель колонки: Xtimate C18 150 \* 40 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% аммиака, об./об.)-ACN]; В (ACN) %: 20%-50%, 10 мин.), вторая очистка (модель колонки: WatersXbridge 150 \* 25 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбоната натрия)-ACN]; В (ACN) %: 14%-44%, 10 мин.) с получением соединения **6**.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,85 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,07-8,18 (m, 1H), 7,67 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,21-7,33 (m, 1H), 6,99 - 6,86 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,13 (s, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,80 (s, 1H). Рассчитанное MS ESI значение для  $C_{23}H_{22}N_{10}$   $[M + H]^+$  439, обнаруженное значение 439.

**[0188]** Пример 7



**[0189]** Путь синтеза:



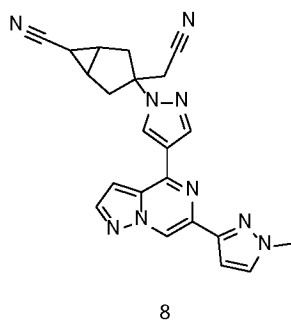
**[0190]** Синтез соединения 7

**[0191]** Соединение **6-6** (100 мг, 200,17 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (308,00 мг, 2,70 ммоль, 0,2 мл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли триэтиламин (324,09 мг, 3,20 ммоль, 445,79 мкл) и смесь охлаждали до 0°C, добавляли бромнитрил (0,32 г, 3,02 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную жидкость разбавляли с помощью 30 мл воды и экстрагировали с помощью 40 мл дихлорметана (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали с помощью 20 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150 \* 25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбоната натрия)-ацетонитрил]; В (ACN) %: 14%-44%, 10 мин.) с получением соединения **7**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,88 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,28 (dd, *J* = 1,0, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,15-3,22 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>10</sub> [M + H]<sup>+</sup> 425, обнаруженное значение 425.

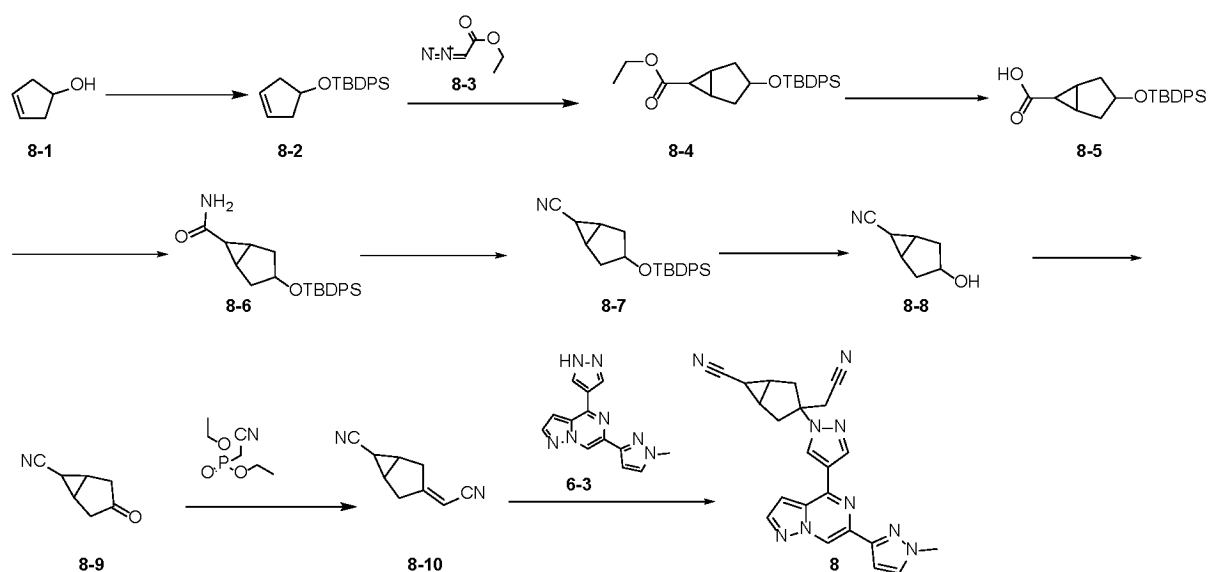
**[0192]** Пример 8



56



[0193] Путь синтеза:



[0194] Стадия 1. Синтез соединения 8-2

[0195] Соединение 8-1 (20 г, 237,77 ммоль) и имидазол (32,37 г, 475,53 ммоль) добавляли в безводный дихлорметан (300 мл) и добавляли по каплям трет-бутилдифенилхлорсилан (68,62 г, 249,65 ммоль, 64,13 мл) при 0°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. под защитой атмосферы азота. После завершения реакции в реакционную жидкость добавляли воду (200 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3), объединенные экстракты промывали водой (200 мл × 2) и солевым раствором (200 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:0) с получением соединения 8-2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65-7,72 (m, 4H), 7,37-7,46 (m, 6H), 5,63 (s, 2H), 4,52-4,62 (m, 1H), 2,36-2,50 (m, 4H), 1,07 (s, 9H).

**[0196]** Стадия 2. Синтез соединения **8-4**

**[0197]** Соединение **8-2** (66 г, 204,64 ммоль) и ацетат родия (904,48 мг, 4,09 ммоль) добавляли в безводный дихлорметан (600 мл) и затем добавляли по каплям раствор соединения **8-3** (28,02 г, 245,57 ммоль, 25,71 мл) в дихлорметане (200 мл) в течение приблизительно 5 ч. Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч. под защитой атмосферы азота. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали через диатомовую землю, фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:0 до 20:1) с получением соединения **8-4**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60-7,71 (m, 4H), 7,34-7,47 (m, 6H), 4,19-4,59 (m, 1H), 3,84-4,18 (m, 2H), 2,12-2,49 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 1,77-1,98 (m, 4H), 1,17-1,55 (m, 3H), 1,09-1,15 (m, 1H), 1,02-1,08 (m, 9H).

**[0198]** Стадия 3. Синтез соединения **8-5**

**[0199]** Соединение **8-4** (55 г, 134,60 ммоль) добавляли в абсолютный этанол (200 мл) и затем добавляли по каплям раствор гидроксида натрия (16,15 г, 403,81 ммоль) в воде (50 мл), смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали с удалением этанола и доводили до pH 3-4 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты и экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл × 2), экстракты объединяли и концентрировали. Полученный неочищенный продукт добавляли в петролейный эфир (450 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Получали осадок на фильтре посредством фильтрования и затем высушивали с получением соединения **8-5**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,22-12,70 (brs, 1H), 7,52-7,60 (m, 4H), 7,39-7,49 (m, 6H), 3,87-4,33 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 2H), 1,62-1,83 (m, 4H), 1,04 (t, *J* = 2,9 Гц, 1H), 0,85-0,98 (m, 9H).

**[0200]** Стадия 4. Синтез соединения **8-6**

**[0201]** Соединение **8-5** (30 г, 78,83 ммоль) добавляли в N,N-диметилформаид (100 мл) и последовательно добавляли гексафторфосфат 2-(7-азобензотриазол)-N,N,N,N-тетраметилмочевины (44,96 г, 118,25 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (30,57 г,

236,50 ммоль) при 15°C, смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем порциями добавляли хлорид аммония (12,65 г, 236,50 ммоль) при 15°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную жидкость разбавляли водой (200 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (300 мл × 3), экстракты объединяли и промывали с помощью солевого раствора (500 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением соединения **8-6**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,55-7,62 (m, 4H), 7,41-7,51 (m, 6H), 7,21 (brs, 1H), 6,55-6,70 (m, 1H), 3,75-4,20 (m, 1H), 1,92-2,05 (m, 2H), 1,65-1,85 (m, 2H), 1,45-1,60 (m, 1H), 1,05-1,10 (m, 1H), 0,85-1,04 (m, 9H).

**[0202]** Стадия 5. Синтез соединения **8-7**

**[0203]** Соединение **8-6** (25,00 г, 65,86 ммоль) и триэтиламин (33,32 г, 329,32 ммоль, 45,84 мл) добавляли в безводный дихлорметан (200 мл) и добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид (44,96 г, 118,25 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную жидкость гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (100 мл), экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл × 3), экстракты объединяли, и промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (100 мл × 3), и высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, а фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 10:1) с получением соединения **8-7**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,54-7,60 (m, 4H), 7,39-7,49 (m, 6H), 3,92-4,06 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 2H), 1,80-1,85 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,39 (t, *J* = 3,4 Гц, 1H), 0,96 (s, 9H).

**[0204]** Стадия 6. Синтез соединения **8-8**

**[0205]** Соединение **8-7** (22,00 г, 60,85 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (200 мл) и добавляли по каплям фторид тетрабутиламония (1 М раствор в THF, 91,27 мл) при 15°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (200 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (200 мл × 3), экстракты объединяли и

промывали с помощью солевого раствора (200 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 1:2) с получением соединения **8-8**.

**[0206]** Стадия 7. Синтез соединения **8-9**

**[0207]** Соединение **8-8** (5,5 г, 44,66 ммоль) добавляли в дихлорметан (200 мл), добавляли по каплям окислитель Десса-Мартина (28,41 г, 66,99 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию жидкость гасили путем добавления насыщенного водного раствора тиосульфата натрия (200 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (200 мл), смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин., экстрагировали с помощью дихлорметана (200 мл × 3), экстракты объединяли и промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (100 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 2:1) с получением соединения **8-9**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,63-2,73 (m, 2H), 2,23-2,35 (m, 4H), 0,95-1,05 (m, 1H).

**[0208]** Стадия 8. Синтез соединения **8-10**

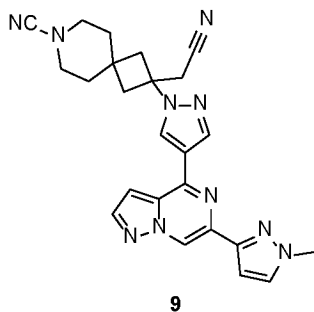
**[0209]** Соединение **8-9** (7,72 г, 43,59 ммоль), LiBr (5,16 г, 59,44 ммоль) и TEA (8,02 г, 79,25 ммоль, 11,03 мл) добавляли в безводный тетрагидрофуран (50 мл), добавляли по каплям раствор диэтилцианометилфосфата (4,80 г, 39,62 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) при 25°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли воду (100 мл) в реакцию жидкость и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Экстракты объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 3:1) с получением соединения **8-10**. <sup>1</sup>H ЯМР

(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,33 (s, 1H), 2,94-3,03 (m, 1H), 2,84-2,93 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 1H), 2,10-2,24 (m, 2H), 0,82-0,93 (m, 1H).

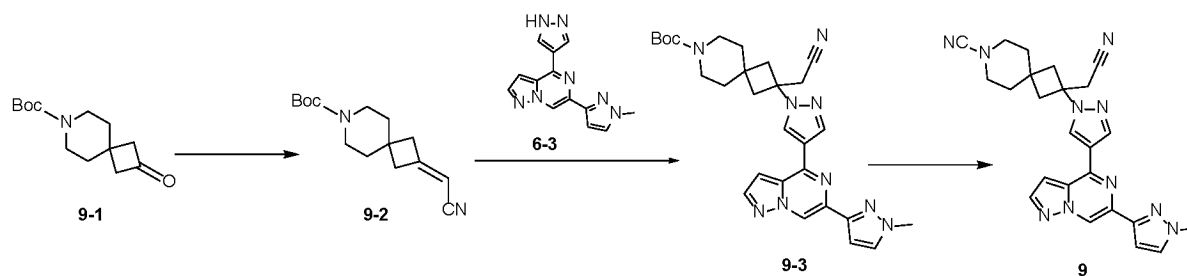
**[0210]** Стадия 9. Синтез соединения **8**

**[0211]** Соединение **8-10** (0,60 г, 1,99 ммоль) и карбонат калия (824,47 мг, 5,95 ммоль) добавляли в воду (12 мл), добавляли по каплям раствор соединения **6-3** (430,03 мг, 2,98 ммоль) в диоксане (8 мл) при 20°C и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. После завершения реакции добавляли воду (50 мл) в реакционную жидкость и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 3). Экстракты объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 0:1) и препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (модель колонки: Phenomenex Gemini-NX C18, 75\*30 мм\*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%TFA)-ACN]; В (ACN)%: 25%-55%, 7 мин.) с получением соединения **8**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,28-7,33 (m, 1H), 7,04-7,18 (m, 1H), 6,80-6,89 (m, 1H), 6,53-6,60 (m, 1H), 6,09-6,15 (m, 1H), 5,64-5,72 (m, 1H), 5,35-5,40 (m, 1H), 4,01-4,08 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,75-1,80 (m, 1H), 1,35-1,65 (m, 3H), 0,66-1,17 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>9</sub> [M + H]<sup>+</sup> 410, обнаруженное значение 410.

**[0212]** Пример 9



**[0213]** Путь синтеза:



**[0214]** Стадия 1. Синтез соединения **9-2**

**[0215]** В атмосфере азота добавляли трет-бутоксид калия (1 М, 4,60 мл) в тетрагидрофуран (5 мл) и добавляли диэтилцианометилфосфонат (814,22 мг, 4,60 ммоль, 740,20 мкл) в вышеуказанный раствор при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 20 мин. **9-1** (1 г, 4,18 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), полученную смесь добавляли в вышеуказанный раствор и перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (60 мл × 3), промывали с помощью солевого раствора (80 мл), высушивали над сульфатом натрия, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением соединения **9-2**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,20-5,30 (m, 1H), 3,20-3,45 (m, 4H), 2,72 (d, *J* = 1,6 Гц, 2H), 2,62 (d, *J* = 1,6 Гц, 2H), 1,50-1,65 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

**[0216]** Стадия 2. Синтез соединения **9-3**

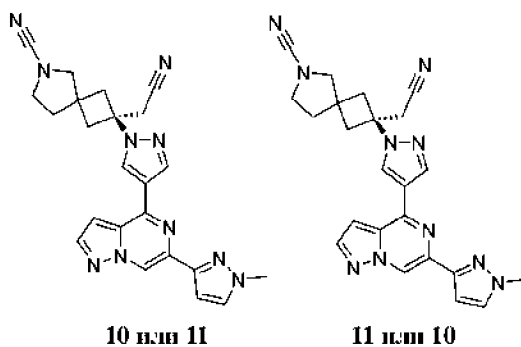
**[0217]** **6-3** (0,3 г, 994,25 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (4 мл), добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундекан-7-ен (454,10 мг, 2,98 ммоль, 449,60 мкл) и соединение **9-2** (286,92 мг, 1,09 ммоль) и смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 1:3) с получением соединения **9-3**. Рассчитанное MS ESI значение для C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 528, обнаруженное значение 528.

**[0218]** Стадия 3. Синтез соединения **9**

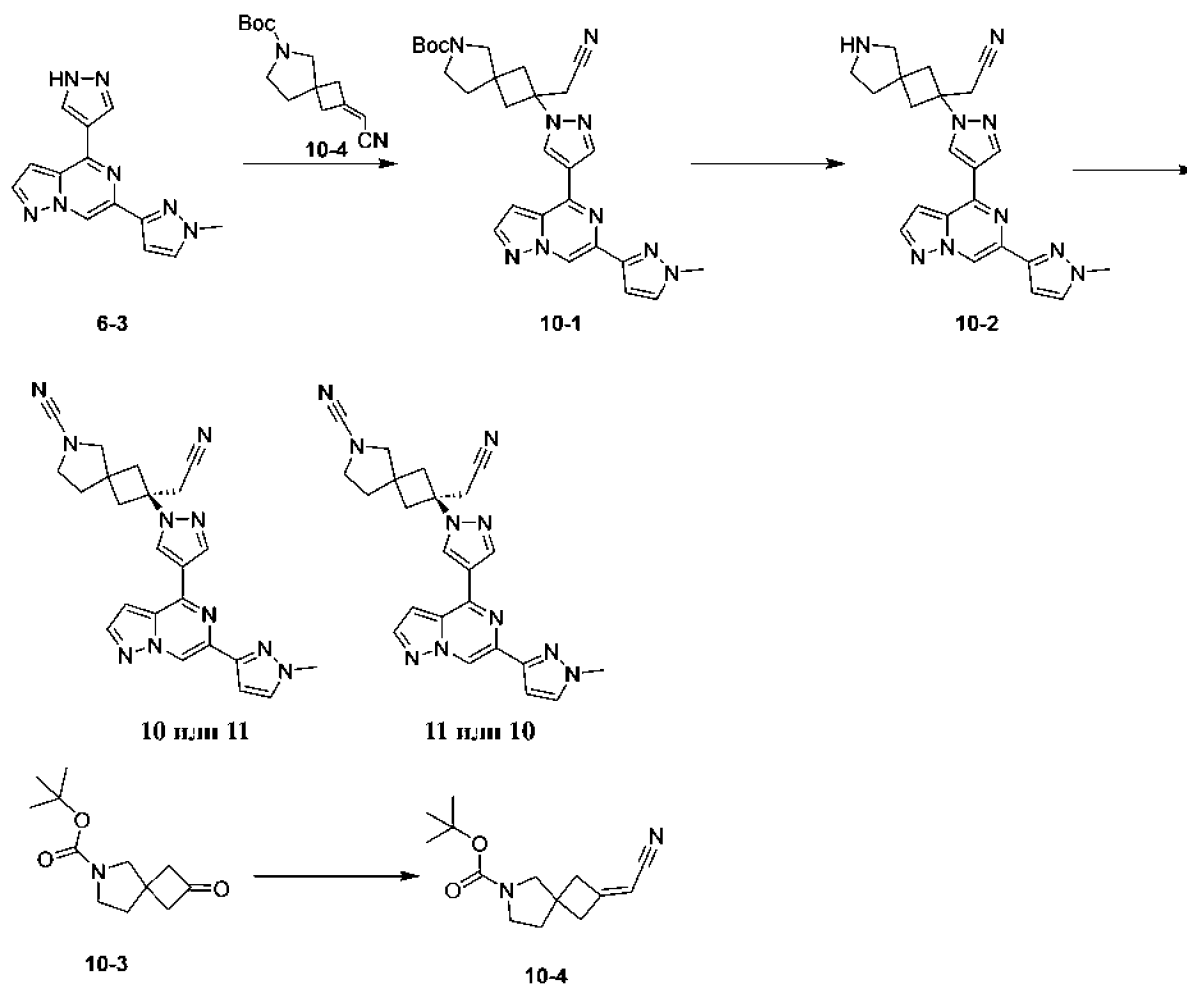
**[0219]** Соединение **9-3** (70 мг, 125,51 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл),

добавляли трифторуксусную кислоту (291,37 мг, 2,56 ммоль, 189,20 мкл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли триэтиламин (317,50 мг, 3,14 ммоль, 436,73 мкл), смесь охлаждали до 0°C, добавляли бромнитрил (15,95 мг, 150,61 мкмоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Добавляли 30 мл воды и смесь экстрагировали с помощью 40 мл дихлорметана (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали с помощью 20 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (модель колонки: WatersXbridge 150 \* 25 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; В (ацетонитрил) %: 16%-46%, 10 мин.) с получением соединения **9**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,88 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,28 (dd, *J* = 0,8, 2,4 Гц, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,16-3,21 (m, 2H), 2,92 (d, *J* = 14,4 Гц, 2H), 2,53 (d, *J* = 14,4 Гц, 2H), 1,82-1,92 (m, 2H), 1,56–1,72 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>10</sub> [M + H]<sup>+</sup> 453, обнаруженное значение 453.

#### [0220] Примеры 10 и 11



[0221] Путь синтеза:



[0222] Стадия 1. Синтез соединения **10-1**

[0223] Добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундекан-7-ен (302,72 мг, 1,99 ммоль, 299,73 мкл) и **10-4** (181,05 мг, 729,12 мкмоль) в раствор **6-3** (0,2 г, 662,84 мкмоль) в ацетонитриле (3 мл) и обеспечивали протекание реакции смеси при 25°C в течение 16 ч. Полученный продукт концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением соединения **10-1**. Рассчитанное MS ESI значение для C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 514, обнаруженное значение 514.

[0224] Стадия 2. Синтез соединения **10-2**

[0225] Соединение **10-1** (330 мг, 642,53 мкмоль) растворяли в дихлорметане (6 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (1,85 г, 16,21 ммоль, 1,2 мл) и реакцию проводили при 25°C в течение 1 ч. Полученный продукт концентрировали до сухого состояния при



пониженном давлении с получением соединения **10-2**. Рассчитанное MS ESI значение для  $C_{22}H_{23}N_9$   $[M + H]^+$  414, обнаруженное значение 414.

**[0226]** Стадия 3. Синтез соединения **10-4**

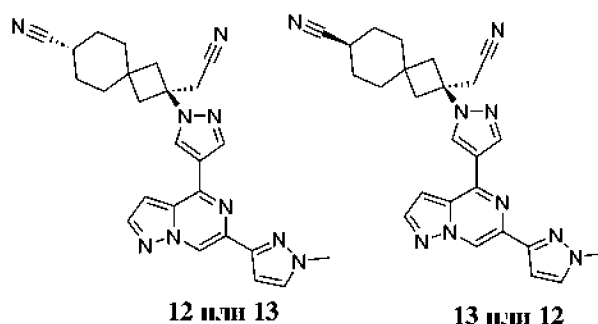
**[0227]** Раствор диэтилцианометилфосфоната (943,56 мг, 5,33 ммоль, 857,78 мкл), безводного бромида лития (578,27 мг, 6,66 ммоль) и триэтиламина (898,33 мг, 8,88 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли в раствор соединения **10-3** (1 г, 4,44 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и обеспечивали протекание реакции смеси при 25°C в течение 16 ч. Реакционную жидкость разбавляли с помощью 100 мл воды, экстрагировали с помощью 120 мл этилацетата (60 мл × 2) и органические слои объединяли и промывали с помощью 80 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением соединения **10-4**.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,17-5,31 (m, 1H), 3,32-3,49 (m, 4H), 2,73-3,02 (m, 4H), 1,86-1,99 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

**[0228]** Стадия 4. Синтез соединений **10** и **11**

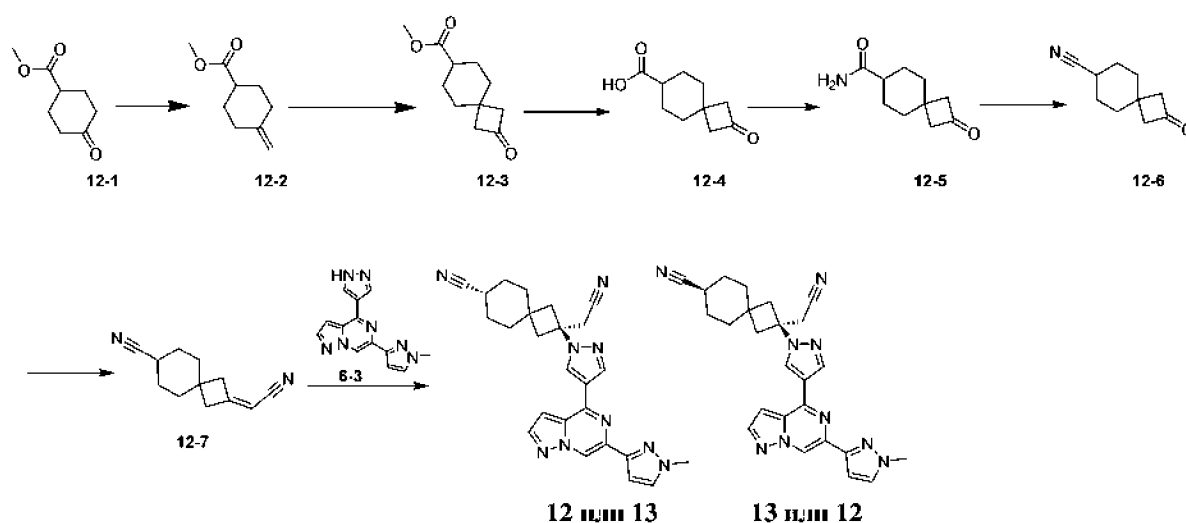
**[0229]** Соединение **10-2** (0,34 г, 644,55 мкмоль) растворяли в 8 мл дихлорметана и добавляли нитрилбромид (136,54 мг, 1,29 ммоль, 94,82 мкл) и триэтиламин (326,11 мг, 3,22 ммоль, 448,57 мкл) и обеспечивали протекание реакции смеси при 25°C в течение 2 ч. Полученный продукт разбавляли с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали с помощью 50 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/2) и затем подвергали хиральному разделению (модель хиральной колонки: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм \* 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% аммиак/этанол]; В (этанол)%: 60%-60%, 4,1 мин.), соединение **10** и соединение **11** получали после разделения (аналитический способ: модель колонки Chiralpak AD-3, внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub>, В: этанол (0,05% диэтиламина); градиент: фаза В 40%; скорость потока 3 мл/мин.; температура колонки 35°C). Время

удерживания составляло 1,288 мин. и 2,367 мин. соответственно. Соединение **10**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,87 (d,  $J = 2,0$  Гц, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,83 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,48 (d,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,98 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,35-3,38 (m, 2H), 2,97 (d,  $J = 14$  Гц, 2H), 2,63 (d,  $J = 14$  Гц, 2H), 1,83 (t,  $J = 7,2$  Гц, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_{10}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  439, обнаруженное значение 439. Соединение **11**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,86 (d,  $J = 3,6$  Гц, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,83 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,49 (d,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,99 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,42 (t,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,01 (d,  $J = 13,6$  Гц, 2H), 2,57 (d,  $J = 13,6$  Гц, 2H), 2,09 (t,  $J = 6,8$  Гц, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_{10}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  439, обнаруженное значение 439.

[0230] Примеры 12 и 13



[0231] Путь синтеза:



Стадия 1. Синтез соединения **12-2**

[0232] Под защитой атмосферы азота при  $-10^{\circ}\text{C}$  медленно добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2,5 М, 17,93 мл) в мутный раствор бромида метилтрифенилфосфина (17,15 г, 48,02 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). После завершения добавления по каплям перемешивание продолжали в течение 1 ч. при данной температуре. Соединение **12-1** (5 г, 32,01 ммоль) добавляли в полученную выше суспензию и реакционную систему нагревали до  $20^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции добавляли ацетон (100 мл) для гашения реакция и полученный продукт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 5:1) с получением соединения **12-2**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,65 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,25-2,39 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 4H), 1,45-1,65 (m, 4H).

[0233] Стадия 2. Синтез соединения **12-3**

[0234] Под защитой атмосферы азота при  $0^{\circ}\text{C}$  медленно добавляли по каплям 2,2,2-трихлорацетилхлорид (2,83 г, 15,56 ммоль, 1,74 мл) в мутный раствор соединения **12-2** (2 г, 12,97 ммоль) и реагент на основе цинка-меди (5,02 г, 38,91 ммоль) в диэтиловом эфире (30 мл). В процессе добавления по каплям реакция была сильно экзотермической. После быстрого повышения температуры внутреннюю температуру следует строго контролировать в состоянии около  $0^{\circ}\text{C}$  перед следующим добавлением по каплям. После завершения добавления по каплям реакционную смесь медленно нагревали до  $20^{\circ}\text{C}$  и затем реакционную жидкость перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до  $-5^{\circ}\text{C}$ , добавляли метанол (10 мл) и затем добавляли порциями порошок цинка (2,54 г, 38,91 ммоль) в течение 1 ч. После завершения добавления температуру медленно повышали до  $20^{\circ}\text{C}$ , затем добавляли диатомовую землю и полученную смесь фильтровали через диатомовую землю. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью этилацетата (50 мл  $\times$  3) и полученный фильтрат промывали насыщенным солевым раствором (80 мл) путем встряхивания, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 0:1 до 3:1) с получением соединения **12-3**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3,61 (s, 3H), 2,69 (s, 4H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 4H).

[0235] Стадия 3. Синтез соединения **12-4**

[0236] Раствор соединения **12-3** (0,4 г, 2,04 ммоль) и гидроксида натрия (163,05 мг, 4,08 ммоль) в воде (10 мл) и метаноле (50 мл) нагревали до 65°C и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции реагирующее вещество охлаждали до 0°C и доводили до pH 6 с помощью 2 М хлористоводородной кислоты и экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл  $\times$  3). Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором (15 мл) путем встряхивания, и высушивали над сульфатом натрия, и фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением соединения **12-4**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  2,72 (s, 4H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,15-1,90 (m, 8H).

[0237] Стадия 4. Синтез соединения **12-5**

[0238] Под защитой атмосферы азота при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (313,46 мг, 2,47 ммоль, 216,18 мкл) в раствор соединения **12-4** (0,3 г, 1,65 ммоль) в тетрагидрофуране (40,00 мл) и DMF (0,05 мл). После завершения добавления по каплям перемешивание продолжали при 0°C в течение 1 ч. Полученный продукт концентрировали при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в растворе дихлорметана (10 мл). Добавляли избыток жидкого аммиака в раствор и перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции полученный продукт концентрировали при пониженном давлении, остаток ополаскивали с помощью воды (2 мл  $\times$  2) и твердое вещество высушивали под вакуумом и при пониженном давлении с получением соединения **12-5**. Рассчитанное MS ESI значение для  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  182, обнаруженное значение 182.

[0239] Стадия 5. Синтез соединения **12-6**

[0240] Под защитой атмосферы азота при 0°C добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид (417,21 мг, 1,99 ммоль, 276,30 мкл) в раствор соединения **12-5** (0,18 г, 993,21 мкмоль) и триэтиламина (502,51 мг, 4,97 ммоль, 691,21 мкл) в дихлорметане

(5 мл). После завершения добавления по каплям смесь перемешивали при 0°C в течение получаса. После завершения реакции добавляли насыщенный бикарбонат натрия (30 мл) в реакционную жидкость, смесь экстрагировали дихлорметаном (15 мл × 3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл) путем встряхивания, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением соединения **12-6**. Рассчитанное MS ESI значение для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO [M + H]<sup>+</sup> 164, обнаруженное значение 164.

[0241] Стадия 6. Синтез соединения **12-7**

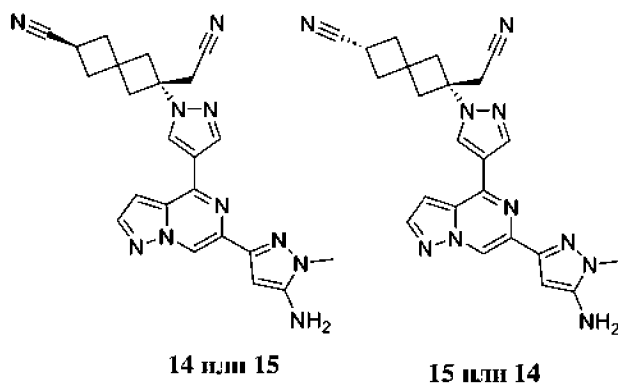
[0242] Под защитой атмосферы азота при 0°C добавляли по каплям раствор диэтилцианометилфосфоната (119,38 мг, 673,95 мкмоль, 108,53 мкл) в тетрагидрофуране (6 мл) в раствор 1 М трет-бутоксиды калия (1 М, 673,95 мкл) в тетрагидрофуране, после завершения добавления по каплям смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 20 мин., затем снова охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор соединения **12-6** (0,1 г, 612,69 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) в раствор. После завершения добавления по каплям полученный продукт нагревали до 20°C и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции реагирующие вещества выливали в воду (50 мл) и полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором (10 мл) путем встряхивания, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 50:1) с получением соединения **12-7**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,15-5,20 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,50-2,75 (m, 4H), 1,75-1,90 (m, 4H).

[0243] Стадия 7. Синтез соединений **12** и **13**

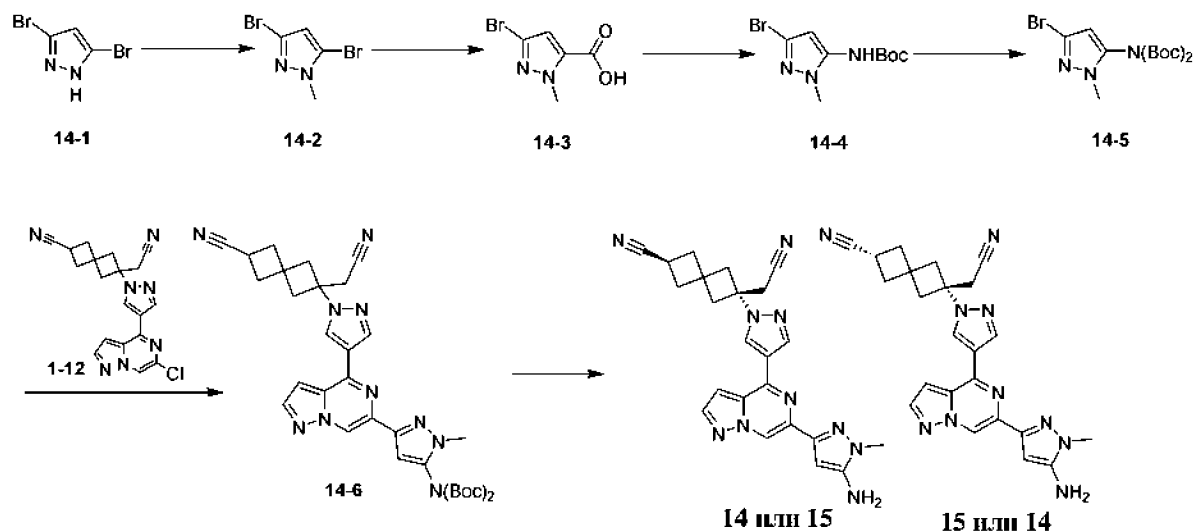
[0244] Под защитой атмосферы азота раствор соединения **12-7** (80 мг, 429,52 мкмоль), соединения **6-3** (113,94 мг, 429,52 мкмоль) и DBU (98,08 мг, 644,29 мкмоль, 97,11 мкл) в ацетонитриле (3 мл) нагревали до 66°C и перемешивали в течение 6 ч. После завершения реакции реагирующее вещество концентрировали и остаток разделяли с помощью

препаративной HPLC (модель колонки для разделения: Welch × timate C18, 150 \* 30 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В (ацетонитрил) %: 40%-50%, 8 мин.) с получением рацемата. Рацемат подвергали хиральному разделению (модель хиральной колонки: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм \* 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub>, В: 0,1% аммиак/этанол, этанол (0,1% аммиака) и сверхкритический флюид CO<sub>2</sub> от 50% до 50%, скорость потока 4 мл/мин.), соединение **12** и соединение **13** получали после разделения (аналитический способ: модель колонки Chiralpak AD-3, внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub>, В: этанол (0,05% диэтиламин); градиент: фаза В от 5% до 40% за 2 мин., затем удерживание при 40% в течение 1,2 мин. и наконец 5% в течение 0,8 мин.; скорость потока 4 мл/мин.; температура колонки 35°C). Время удерживания составляло 2,282 мин. и 2,566 мин. соответственно. Соединение **12**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,70-2,90 (m, 3H), 2,40-2,50 (m, 2H), 1,40-2,00 (m, 8H). Рассчитанное MS ESI значение для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>9</sub> [M + H]<sup>+</sup> 452, обнаруженное значение 452. Соединение **13**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,70-2,90 (m, 3H), 2,40-2,50 (m, 2H), 1,40-2,00 (m, 8H). Рассчитанное MS ESI значение для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>9</sub> [M + H]<sup>+</sup> 452, обнаруженное значение 452.

[0245] Примеры 14 и 15



[0246] Путь синтеза:



[0247] Стадия 1. Синтез соединения 14-2

[0248] Соединение 14-1 (5 г, 22,14 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (80 мл) и добавляли порциями гидрид натрия (1,33 г, 33,21 ммоль, 60% чистота) при 0°C и смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин., затем добавляли по каплям метилйодид (4,08 г, 28,78 ммоль, 1,79 мл) при 0°C и обеспечивали протекание реакции смеси при 20°C в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) для гашения реакции, полученный продукт разбавляли с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл × 2). Объединенный органический слой промывали с помощью 100 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением соединения 14-2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,29 (s, 1H), 3,85 (s, 3H).

[0249] Стадия 2. Синтез соединения 14-3

[0250] При -65°C добавляли по каплям н-бутиллитий (2,5 М, 8,68 мл) в раствор 14-2 (4,34 г, 18,09 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл). После добавления проводили реакцию при данной температуре в течение 0,5 ч., затем добавляли сухой лед (20 г) при -65°C и проводили реакцию при -65°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили путем

добавления 1 М водного раствора хлористоводородной кислоты до pH = 4, затем разбавляли с помощью 200 мл воды и экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл × 2). Объединенный органический слой промывали с помощью 100 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 10:1 до 1:1) с получением соединения **14-3**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,61 (brs, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,19 (s, 3H).

[0251] Стадия 3. Синтез соединения **14-4**

[0252] Соединение **14-3** (2,47 г, 12,05 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (40 мл), добавляли дифенилазидофосфонат (3,98 г, 14,46 ммоль, 3,13 мл) и диизопропилэтиламин (3,11 г, 24,10 ммоль, 4,20 мл), смесь перемешивали при 45°C в течение 0,5 ч. и затем нагревали до 100°C и обеспечивали реакцию в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 200 мл воды и экстрагировали с помощью 200 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл × 2) и 100 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = от 30:1 до 10:1) с получением соединения **14-4**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,55 (brs, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

[0253] Стадия 4. Синтез соединения **14-5**

[0254] **14-4** (2,5 г, 9,05 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл) и добавляли 4-диметиламинопиридин (221,22 мг, 1,81 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (3,95 г, 18,11 ммоль, 4,16 мл) и триэтиламин (2,75 г, 27,16 ммоль, 3,78 мл) и обеспечивали протекание реакции смеси при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 200 мл воды и экстрагировали с помощью дихлорметана (100 мл × 2) и объединенный органический слой промывали с помощью 100 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением соединения **14-5**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,14 (s, 1H),



3,65 (s, 3H), 1,45 (s, 18H).

[0255] Стадия 5. Синтез соединения **14-6**

[0256] **14-5** (597,48 мг, 1,59 ммоль), дипинаколборат (604,89 мг, 2,38 ммоль), Xphos-Pd-G2 (124,95 мг, 158,80 мкмоль) и ацетат калия (389,62 мг, 3,97 ммоль) добавляли в диоксан (15 мл), смесь продували азотом три раза и перемешивали при 65°C в течение 4 ч. в атмосфере азота. Затем смесь охлаждали до 20°C и добавляли Xphos-Pd-G2 (124,95 мг, 158,80 мкмоль), фосфат калия (842,72 мг, 3,97 ммоль), **1-12** (0,3 г, 794,01 мкмоль) и воду (2 мл) и обеспечивали протекание реакции полученной смеси при 90°C в течение 3 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли с помощью 80 мл воды и экстрагировали с помощью этилацетата (60 мл × 2). Объединенный органический слой промывали с помощью 60 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 1:1) с получением соединения **14-6**. Рассчитанное MS ESI значение для C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 639, обнаруженное значение 639.

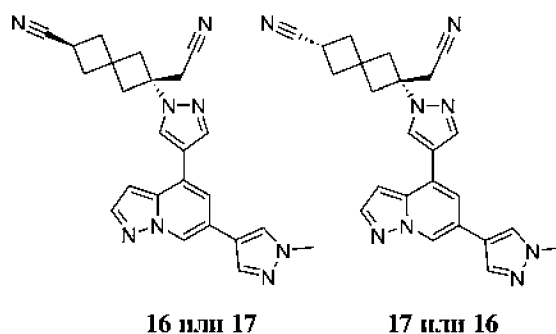
[0257] Стадия 6. Синтез соединений **14** и **15**

[0258] **14-6** (0,22 г, 308,96 мкмоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (13,51 ммоль, 1 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реагирующее вещество концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (модель колонки: Shim-pack C18, 150 × 25 × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В (ацетонитрил) %: 23%-43%, 9 мин.) и подвергали хиральному разделению (модель хиральной колонки: DAICELCHIRALPAK IG (250 мм\*30 мм \* 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% аммиак/метанол]; В (метанол) %: 50%-50%, 9,7; 110 мин.), соединения **14** и **15** соответственно получали после разделения (аналитический способ: модель колонки Chiralpak IG-3, внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub>, В: метанол + ацетонитрил (0,05% диэтиламина); градиент: фаза В 60% метанол + ацетонитрил (0,05% диэтиламина); скорость потока 3 мл/мин.; температура колонки 35°C). Время удерживания составляло 2,453 мин. и 3,274 мин.

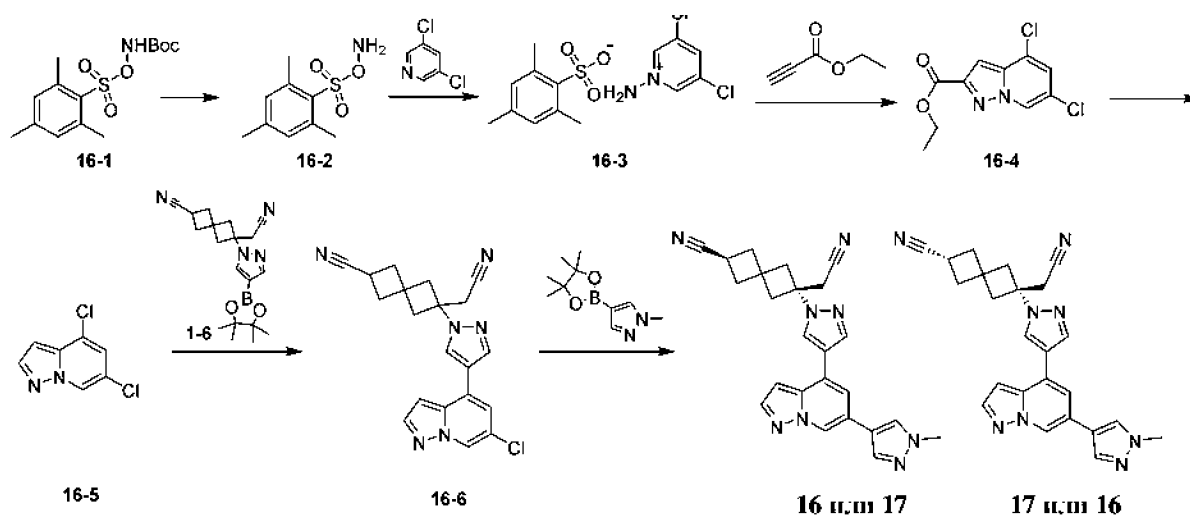
соответственно. Соединение **14**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,73 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,43 (d,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,21-3,29 (m, 3H), 2,90-3,05 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 3H), 2,51-2,55 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_{10}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  439, обнаруженное значение 439.

Соединение **15**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,73 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,43 (d,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,21-3,29 (m, 3H), 2,90-3,04 (m, 2H), 2,57-2,66 (m, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,30-2,42 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_{10}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  439, обнаруженное значение 439.

### [0259] Примеры 16 и 17



### [0260] Путь синтеза:



### [0261] Стадия 1. Синтез соединения **16-2**

[0262] **16-1** (20 г, 63,41 ммоль) добавляли в трифторуксусную кислоту (61,60 г,

540,24 ммоль, 40,00 мл) при 0°C и обеспечивали протекание реакции смеси при 0°C в течение 2 ч. Реакционную жидкость выливали в ледяную воду (200 мл), полученный белый осадок отфильтровывали и затем промывали с помощью воды (100 мл) с получением соединения **16-2**.

**[0263]** Стадия 2. Синтез соединения **16-3**

**[0264]** **16-2** (13,09 г, 60,81 ммоль) растворяли в дихлорметане (80 мл) при 0°C и добавляли 3,5-дихлорпиридин (6 г, 40,54 ммоль), смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Белое твердое вещество осаждали и фильтровали и осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением соединения **16-3**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,93 (d, *J* = 1,6 Гц, 2H), 8,56 (t, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,87 (s, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,24 (s, 3H).

**[0265]** Стадия 3. Синтез соединения **16-4**

**[0266]** Соединение **16-3** (10,56 г, 29,07 ммоль) растворяли в диметилформамиде (120 мл), добавляли карбонат серебра (8,02 г, 29,07 ммоль) и этилпропионат (2,85 г, 29,07 ммоль, 2,85 мл), смесь перемешивали при 30-40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = от 50:1 до 0:1) с получением соединения **16-4**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 4,49 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

**[0267]** Стадия 4. Синтез соединения **16-5**

**[0268]** Соединение **16-4** (2,05 г, 7,91 ммоль) добавляли в водный раствор бромистоводородной кислоты (45,82 г, 226,51 ммоль, 30,75 мл, 40% чистота) и обеспечивали протекание реакции смеси при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 60 мл воды и осадок осаждали и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали и затем очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 0:1) с получением соединения **16-5**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,69 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H).

**[0269]** Стадия 5. Синтез соединения **16-6**

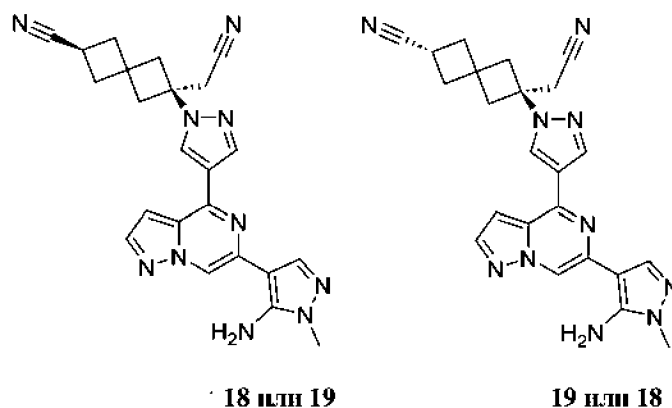
**[0270]** Соединение **16-5** (0,1 г, 534,69 мкмоль), соединение **1-6** (207,17 мг, 588,15 мкмоль), фосфат калия (340,49 мг, 1,60 ммоль) и три-трет-бутилфосфинпалладий (27,33 мг, 53,47 мкмоль) добавляли в диоксан (3 мл) и воду (0,8 мл), проводили замену атмосферы азотом 3 раза и обеспечивали протекание реакции смеси при 30-40°C в течение 16 ч. в атмосфере азота. Реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (3 мл), затем разбавляли с помощью 20 мл воды и экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали с помощью 20 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 2:1) с получением соединения **16-6**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,17 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,72 (dd, J = 0,8, 2,4 Гц, 1H), 3,06-3,15 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,94 (d, J = 14,0 Гц, 1H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,44-2,52 (m, 2H).

**[0271]** Стадия 6. Синтез соединений **16** и **17**

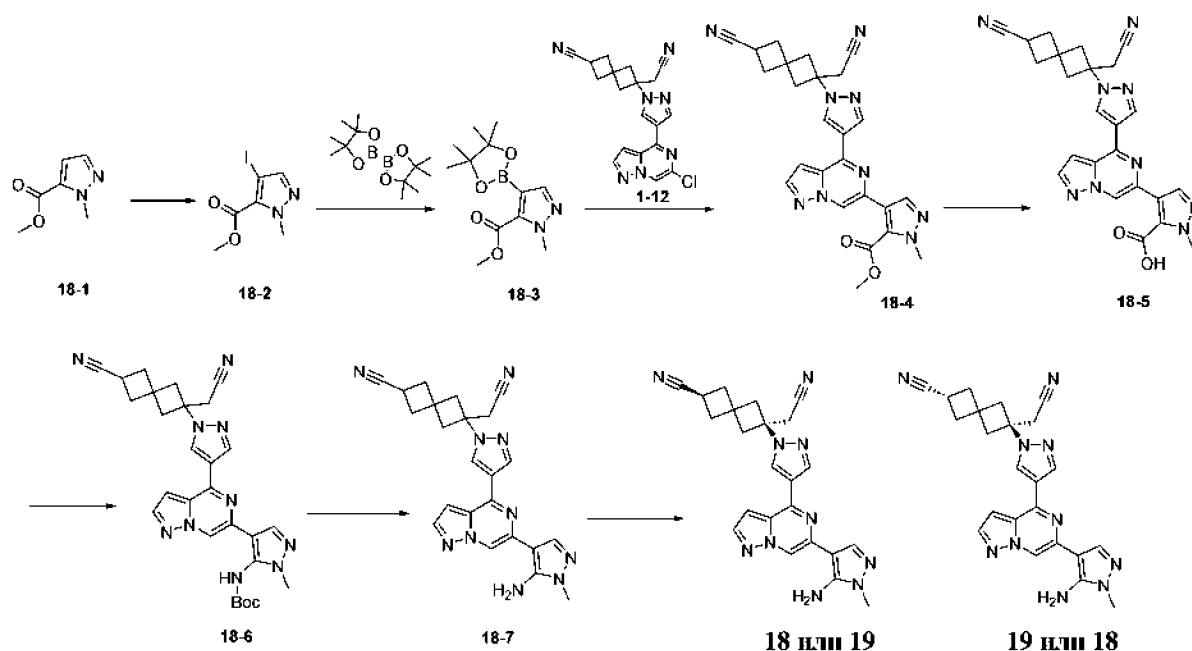
**[0272]** Соединение **16-6** (0,15 г, 398,05 мкмоль), 1-метил-4-пиразолпинаколборат (99,38 мг, 477,65 мкмоль), Xphos-Pd-G2 (36,08 мг, 39,80 мкмоль) и фосфат калия (253,47 мг, 1,19 ммоль) добавляли в диоксан (4 мл) и воду (0,8 мл), проводили замену атмосферы азотом 3 раза и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли с помощью 60 мл воды и экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 2). Объединенный органический слой промывали с помощью 30 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 0:1) и затем подвергали хиральному разделению (модель колонки: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм \* 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% аммиак/этанол]; В (этанол)%: 40%-40%, 3,8 мин.; 60 мин.), соединение **16** и соединение **17** получали после разделения (аналитический способ: модель колонки Chiralpak AD-3, внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub>, В: этанол (0,05% диэтиламина); градиент: фаза В 40% этанол

(0,05% диэтиламина); скорость потока 3 мл/мин.; температура колонки 35°C). Время удерживания составляло 2,270 мин. и 2,754 мин. соответственно. Соединение **16**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,75 (d,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,00 (dd,  $J = 0,8, 2,4$  Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,26-3,31 (m, 3H), 2,89-2,98 (m, 2H), 2,51-2,67 (m, 4H), 2,31-2,42 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  423, обнаруженное значение 423. Соединение **17**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,00 (d,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,24-3,31 (m, 3H), 2,84-3,01 (m, 2H), 2,51-2,69 (m, 4H), 2,29-2,43 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  423, обнаруженное значение 423.

[0273] Примеры 18 и 19



[0274] Путь синтеза:



[0275] Стадия 1. Синтез соединения **18-2**

[0276] Соединение **18-1** (2,0 г, 14,27 ммоль) добавляли в ацетонитрил (20 мл), добавляли N-йодсукцинимид (3,53 г, 15,70 ммоль) и трифторуксусную кислоту (488,18 мг, 4,28 ммоль, 317,00 мкл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию концентрировали с получением остатка, который разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали с помощью солевого раствора (100 мл × 3) путем встряхивания, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 50:1) с получением соединения **18-2**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

[0277] Стадия 2. Синтез соединения **18-3**

[0278] Соединение **18-2** (2,0 г, 7,52 ммоль), соединение дипинаколборат (3,82 г, 15,04 ммоль), хлорид 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (550,08 мг, 751,78 мкмоль) и ацетат калия (2,21 г, 22,55 ммоль) добавляли в диметилсульфоксид (30 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. под защитой атмосферы азота. После завершения реакции реакцию концентрировали, разбавляли этилацетатом (100 мл),

промывали с помощью солевого раствора (50 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 5:1) с получением соединения **18-3**, рассчитанное MS ESI значение для  $C_{12}H_{19}BN_2O_4[M + H]^+$  267, обнаруженное значение 267.

**[0279]** Стадия 3. Синтез соединения **18-4**

**[0280]** Диоксан (8 мл) и воду (2 мл) добавляли в смесь соединения **18-3** (704,29 г, 2,65 ммоль), соединения **1-12** (0,50 г, 1,32 ммоль), Xphos-Pd-G2 (104,12 мг, 132,33 мкмоль) и фосфата калия (842,71 мг, 3,97 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. под защитой атмосферы азота. После завершения реакции реакционную жидкость разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали с помощью солевого раствора (50 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 4:1 до 1:3) с получением соединения **18-4**, рассчитанное MS ESI значение для  $C_{25}H_{23}N_9O_2[M + H]^+$  482, обнаруженное значение 482.

**[0281]** Стадия 4. Синтез соединения **18-5**

**[0282]** Раствор гидроксида лития (38,20 г, 1,59 ммоль) в воде (0,5 мл) добавляли по каплям в раствор соединения **18-4** (0,4 г, 797,49 ммоль) в метаноле (10 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную жидкость доводили до pH 3-4 с помощью 0,5 М хлористоводородной кислоты и концентрировали с получением остатка, который разбавляли дихлорметаном (10 мл) и метанолом (1 мл), и фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением соединения **18-5**; рассчитанное MS ESI значение для  $C_{24}H_{21}N_9O_2[M + H]^+$  468, обнаруженное значение 468.

**[0283]** Стадия 5. Синтез соединения **18-6**

[0284] Раствор соединения **18-5** (0,4 г, 658,85 ммоль), дифенилазидофосфат (271,97 мг, 998,27 мкмоль, 214,15 мкл) и N,N-диизопропилэтиламин (127,73 мг, 998,27 мкмоль, 172,14 мкл) в трет-бутаноле (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 0,5 ч. и затем при 100°C в течение 1,5 ч. под защитой атмосферы азота. После завершения реакции реакционную жидкость разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (10 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 3:1 до 1:3) с получением соединения **186**, рассчитанное MS ESI значение для  $C_{28}H_{30}N_{10}O_2[M + H]^+$  539, обнаруженное значение 539.

[0285] Стадия 6. Синтез соединения **18-7**

[0286] Соединение **18-6** (0,3 г, 537,50 ммоль) добавляли в безводный дихлорметан (10 мл), затем добавляли трифторуксусную кислоту (4,62 г, 40,52 ммоль, 3 мл) и смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную жидкость концентрировали. Реакционную жидкость разбавляли этилацетатом (10 мл), добавляли аммиачную воду (30% чистота, 1 мл) и смесь концентрировали с получением остатка, который подвергали препаративной HPLC (модель колонки: Waters Xbridge 150 \* 25 мм \* 5 мкм; подвижная фаза:  $[H_2O (10 \text{ mM } NH_4HCO_3) - ACN]$ ; ACN %: 18%-48%, 9 мин.) с получением соединения **18-7**. Рассчитанное MS ESI значение для  $C_{23}H_{22}N_{10} [M + H]^+$  439, обнаруженное значение 439.

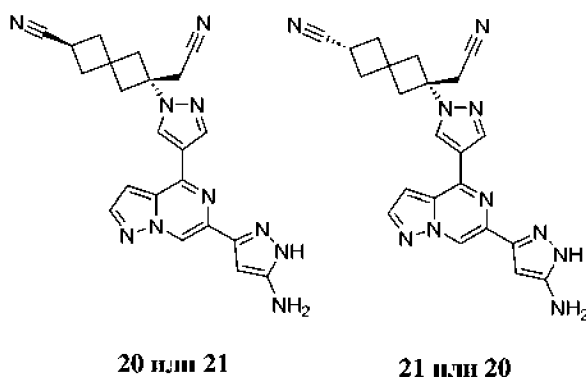
[0287] Стадия 7. Синтез соединений **18** и **19**

[0288] Соединение **18-7** подвергали хиральному разделению (модель хиральной колонки: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм \* 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза:  $[0,1\% NH_3H_2O IPA]$ ; В (IPA) %: 40%-40%, 4,5 мин.; 70 мин.), соединение **18** и соединение **19** получали после разделения (аналитический способ: модель колонки Chiralpak AD-3, внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub>, В: изопропанол (0,05% диэтиламина); градиент: фаза В 40% изопропанол (0,05% диэтиламина); скорость потока 3 мл/мин.; температура колонки 35°C). Время удерживания составляло 1,099 мин. и

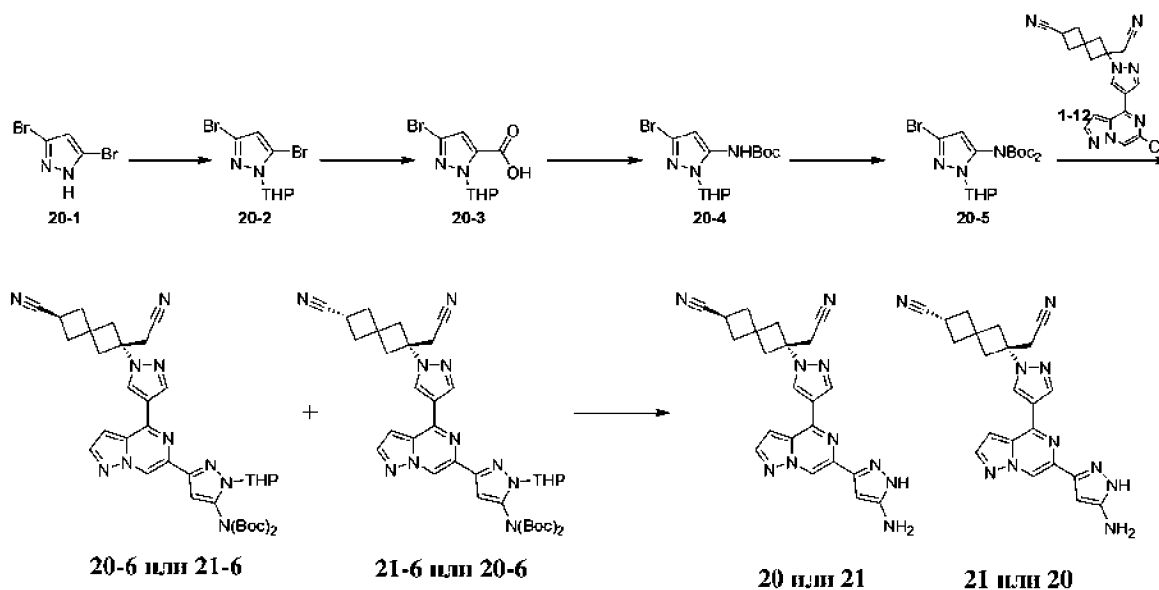


1,422 мин. соответственно. Соединение **18**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,87 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,37 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,32-3,35 (m, 2H), 3,23-3,31 (m, 1H), 2,93-3,03 (m, 2H), 2,52-2,68 (m, 4H), 2,30-2,41 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_{10}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  439, обнаруженное значение 439. Соединение **19**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,87 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,38 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,36-3,34 (m, 2H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,93-3,04 (m, 2H), 2,53-2,68 (m, 4H), 2,30-2,43 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_{10}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  439, обнаруженное значение 439.

[0289] Примеры 20 и 21



[0290] Путь синтеза:



**[0291]** Стадия 1. Синтез соединения **20-2**

**[0292]** Трифторуксусную кислоту (50,48 мг, 442,73 мкмоль, 32,78 мкл) добавляли в соединение **20-1** (10 г, 44,27 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (14,90 г, 177,09 ммоль, 16,19 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 60 мл н-гептана и смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч., фильтровали и высушивали под вакуумом с получением соединения **20-2**. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,36 (s, 1H), 5,43 (dd, *J* = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 3,96-4,13 (m, 1H), 3,67 (td, *J* = 11,2, 2,8 Гц, 1H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,07-2,18 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 1,56-1,75 (m, 3H).

**[0293]** Стадия 2. Синтез соединения **20-3**

**[0294]** Соединение **20-2** (5,68 г, 18,32 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) и добавляли по каплям н-бутиллитий (2,5 М, 8,80 мл) при -65°C. После завершения добавления смесь перемешивали при данной температуре в течение 0,5 ч., затем добавляли сухой лед (20 г) при -65°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили путем добавления 1 М водного раствора хлористоводородной кислоты, доводили до pH = 4, затем разбавляли с помощью 200 мл воды и экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл × 2) и объединенный органический слой промывали с помощью 100 мл солевого раствора (100 мл × 1), высушивали над сульфатом натрия и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 1:1) с получением соединения **20-3**. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,84 (brs, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,16 (dd, *J* = 10,0, 2,4 Гц, 1H), 3,84-3,97 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 2,10-2,27 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,80-1,91 (m, 1H), 1,56-1,72 (m, 1H), 1,46-1,56 (m, 2H).

**[0295]** Стадия 3. Синтез соединения **20-4**

**[0296]** Соединение **20-3** (3,4 г, 12,36 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (40 мл) и добавляли дифенилазидофосфонат (6,80 г, 24,72 ммоль, 5,36 мл) и триэтиламин (3,19 г, 24,72 ммоль, 4,31 мл), смесь перемешивали при 45°C в течение 0,5 ч. и затем нагревали до 100°C и обеспечивали реакцию в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 200 мл воды и экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл × 2).

Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл × 2) и 100 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = от 30:1 до 10:1) с получением соединения **20-4**. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (brs, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,37 (dd, *J* = 8,0, 2,8 Гц, 1H), 3,92 (dt, *J* = 11,2, 3,6 Гц, 1H), 3,69 (dt, *J* = 12,0, 6,0 Гц, 1H), 2,15-2,35 (m, 1H), 2,04-2,09 (m, 1H), 1,59-1,67 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

[0297] Стадия 4. Синтез соединения **20-5**

[0298] Соединение **20-4** (5,78 г, 9,18 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл) и добавляли 4-диметиламинопиридин (224,35 мг, 1,84 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (4,01 г, 18,36 ммоль, 4,22 мл) и триэтиламин (2,79 г, 27,55 ммоль, 3,83 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 200 мл воды и экстрагировали с помощью дихлорметана (100 мл × 2). Объединенный органический слой промывали с помощью 100 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **20-5**. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,16 (s, 1H), 5,12 (dd, *J* = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 3,55 (td, *J* = 11,2, 2,4 Гц, 1H), 2,29-2,43 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,76-1,91 (m, 1H), 1,53-1,70 (m, 3H), 1,41 (s, 18H).

[0299] Стадия 5. Синтез соединений **20-6** и **21-6**

[0300] Соединение **20-5** (472,53 мг, 1,06 ммоль), дипинаколборат (403,26 мг, 1,59 ммоль), Xphos-Pd-G2 (83,30 мг, 105,87 мкмоль) и ацетат калия (259,75 мг, 2,65 ммоль) добавляли в диоксан (10 мл), смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. в атмосфере азота и затем охлаждали до 20°C. Добавляли Xphos-Pd-G2 (83,30 мг, 105,87 мкмоль), фосфат калия (561,81 мг, 2,65 ммоль), **1-12** (0,2 г, 529,34 мкмоль) и воду (2 мл) и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. в атмосфере азота. Добавляли 80 мл воды в реакционную жидкость и смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл × 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (60 мл × 1), высушивали над

сульфатом натрия и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 1:1) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (модель колонки: Phenomenex Luna C18, 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 56%-86%, 11 мин.) и затем очищали посредством SFC (модель колонки: DAICEL CHIRALPAKIE (250 мм \*30 мм \* 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% аммиак/этанол]; [0,1% аммиак/этанол] %: 50%-50%, 11,0 мин.; 77 мин.) с получением соединений **20-6** и **21-6**, (аналитический способ: модель колонки Chiralpak ID-3, внутр. диам. 100 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А: н-гептан (0,05% диэтиламин), В: этанол (0,05% диэтиламин); градиент: фаза В 40%; скорость потока 1 мл/мин.; температура колонки 35°C). Время удерживания составляло 4,703 мин. и 6,547 мин. соответственно. Соединение **20-6**: Рассчитанное MS ESI значение для C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>N<sub>10</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> 709, обнаруженное значение 709. Соединение **21-6**: Рассчитанное MS ESI значение для C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>N<sub>10</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> 709, обнаруженное значение 709.

**[0301]** Стадия 6. Синтез соединения **20**

**[0302]** Соединение **20-6** (60 мг, 84,65 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (модель колонки: Waters Xbridge 150 \* 25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [0,01% водный раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 11%-41%, 10 мин.) с получением соединения **20**. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,15 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,4 Гц, 1,2H), 7,50 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,23-3,33 (m, 3H), 2,88-3,04 (m, 2H), 2,58-2,70 (m, 3H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,29-2,43 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>10</sub> [M + H]<sup>+</sup> 425, обнаруженное значение 425.

**[0303]** Стадия 7. Синтез соединения **21**

**[0304]** Соединение **21-6** (70 мг, 98,76 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл) и смесь перемешивали

при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150 \* 25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [0,01% водный раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 11%-41%, 10 мин.) с получением соединения **21**. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,10 (brs, 1H), 8,86-9,17 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 7,50 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,58-4,99 (m, 2H), 3,25-3,34 (m, 3H), 2,97 (td, *J* = 14,6, 1,6 Гц, 2H), 2,58-2,69 (m, 3H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,30-2,43 (m, 2H). Рассчитанное MS ESI значение для C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>10</sub> [M + H]<sup>+</sup> 425, обнаруженное значение 425.

**[0305] Тест на биологическую активность**

**[0306] Экспериментальный пример 1. Тест киназной активности Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2 in vitro**

**[0307] Экспериментальный материал**

**[0308]** Все из рекомбинантных человеческих протеаз JAK1, JAK2, JAK3, и Tyk2, а также основные инструменты и реагенты предоставлены компанией Eurofins, Великобритания.

**[0309] Способ проведения эксперимента**

**[0310]** Разбавление JAK2, JAK3 и TYK2: 20 mM 3-(N-морфолин)пропансульфоновой кислоты (MOPS), 1 mM EDTA, 0,01% Brij, 35,5% глицерина, 0,1% β-меркаптоэтанола, 1 мг/мл BSA; разбавление JAK1: 20 mM TRIS, 0,2 mM EDTA, 0,1% β-меркаптоэтанола, 0,01% Brij, 35,5% глицерина. Все соединения получали в виде 100% растворов в DMSO и доводили до 50-кратной конечной концентрации для анализа. Тестируемое соединение подвергали 3-кратному серийному разбавлению концентрации с получением конечной концентрации от 10 мкМ до 0,001 мкМ, при этом получали в общей сложности 9 концентраций. Содержание DMSO в реакционном растворе для обнаружения составляло 2%. Рабочий исходный раствор данного соединения добавляли в лунку для анализа в качестве первого компонента реакции и затем добавляли остальные компоненты согласно протоколу, подробно определенному ниже.

**[0311] Ферментативная реакция JAK1(h)**

[0312] JAK1(h) инкубировали с 20 мМ Tris/HCl, pH 7,5, 0,2 мМ EDTA, 500 мкМ MGEEPLYWSFPAKKK, 10 мМ ацетата магния и  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$  (активность и концентрацию определяли при необходимости). Реакцию начинали путем добавления смеси Mg/ATP и после инкубирования при комнатной температуре в течение 40 мин. реакцию останавливали путем добавления 0,5% фосфорной кислоты. Затем 10 мкл реакционного продукта наносили на фильтровальную подушку P30, которую три раза промывали с помощью 0,425% фосфорной кислоты и один раз с помощью метанола в течение 4 мин., высушивали и подвергали сцинтилляционному подсчету.

**[0313] Ферментативная реакция JAK2(h)**

[0314] JAK2(h) инкубировали с 8 мМ MOPS, pH 7,0, 0,2 мМ EDTA, 100 мкМ KTFCGTPEYLAPEVRREPRILSEEEQEMFRDFDYIADWC, 10 мМ ацетата магния и  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$  (активность и концентрацию определяли при необходимости). Реакцию начинали путем добавления смеси Mg/ATP и после инкубирования при комнатной температуре в течение 40 мин. реакцию останавливали путем добавления 0,5% фосфорной кислоты. Затем 10 мкл реакционного продукта наносили на фильтровальную подушку P30, которую три раза промывали с помощью 0,425% фосфорной кислоты и один раз с помощью метанола в течение 4 мин., высушивали и подвергали сцинтилляционному подсчету.

**[0315] Ферментативная реакция JAK3(h)**

[0316] JAK3(h) инкубировали с 8 мМ MOPS, pH 7,0, 0,2 мМ EDTA, 500 мкМ GGEEEEYFELVKKKK, 10 мМ ацетата магния и  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$  (активность и концентрацию определяли при необходимости). Реакцию начинали путем добавления смеси Mg/ATP и после инкубирования при комнатной температуре в течение 40 мин. реакцию останавливали путем добавления 0,5% фосфорной кислоты. Затем 10 мкл реакционного продукта наносили на фильтровальную подушку P30, которую три раза промывали с помощью 0,425% фосфорной кислоты и один раз с помощью метанола в

течение 4 мин., высушивали и подвергали сцинтилляционному подсчету.

**[0317] Ферментативная реакция ТУК2(h)**

**[0318]** ТУК2(h) инкубировали с 8 мМ MOPS, pH 7,0, 0,2 мМ EDTA, 250 мкМ GGMEIYFEFMGGKKK, 10 мМ ацетата магния и [ $\gamma$ - $^{33}\text{P}$ ]-АТФ (активность и концентрацию определяли при необходимости). Реакцию начинали путем добавления смеси Mg/АТФ и после инкубирования при комнатной температуре в течение 40 мин. реакцию останавливали путем добавления 0,5% фосфорной кислоты. Затем 10 мкл реакционного продукта наносили на фильтровальную подушку P30, которую три раза промывали с помощью 0,425% фосфорной кислоты и один раз с помощью метанола в течение 4 мин., высушивали и подвергали сцинтилляционному подсчету.

**[0319] Анализ данных**

**[0320]** Результаты  $\text{IC}_{50}$  анализировали с помощью XLFIT5 (формула 205) от компании IDBS. Подробные данные показаны в таблице 7.

**[0321]** Таблица 7. Результаты тестов по скринингу *in vitro* соединения по настоящему изобретению

№ соединения	ЖАК1 ( $\text{IC}_{50}$ , нМ)	ЖАК2 ( $\text{IC}_{50}$ , нМ)	ЖАК3 ( $\text{IC}_{50}$ , нМ)	ТУК2 ( $\text{IC}_{50}$ , нМ)
1	10	4	189	0,9
2	123	21	480	2
3	1166	387	10000	177
4	606	82	10000	20
5	78	40	2256	9
6	3130	He обнаружено	He обнаружено	177
7	2910	He	He	228

		обнаружено	обнаружено	
<b>8</b>	13,7	1,13	22,8	6,43
<b>9</b>	128	5,16	209	2,81
<b>10</b>	281	33	10000	30
<b>12</b>	122	138	7743	6
<b>13</b>	233	103	1076	10
<b>14</b>	51	6	296	0,8
<b>15</b>	124	9	> 1000	2
<b>16</b>	42	6	67	2
<b>17</b>	229	28	> 1000	2
<b>18</b>	12	3	93	2
<b>19</b>	42	6	670	2
<b>20</b>	14	5	480	1
<b>21</b>	5	3	99	0,7

**[0322] Вывод.** Соединение по настоящему изобретению демонстрирует надлежащее селективное ингибирование ТУК2, и/или JAK1, и/или JAK2 в тесте активности 4 подтипов киназ JAK1, JAK2, JAK3 и ТУК2 *in vitro*.

**[0323] Экспериментальный пример 2. Фармакокинетический (PK) тест**

**[0324]** Прозрачный раствор, полученный после растворения тестируемого соединения, вводили самцам мышей (balb/c) посредством инъекции в хвостовую вену и желудочного зонда соответственно. После введения тестируемого соединения собирали образцы крови из нижнечелюстной вены в группе внутривенной инъекции (1 мг/кг) через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч. и в группе желудочного зонда (3 мг/кг) через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч. соответственно и центрифугировали с получением плазмы крови. Применяли способ LC-MS/MS для определения концентрации лекарственного средства в крови и применяли фармакокинетическое программное обеспечение WinNonlin™ версия 6.3 для



расчета соответствующих фармакокинетических параметров с помощью линейно-логарифмического трапециевидного способа без компартментальной модели. Результаты теста показаны в таблице 8.

[0325] Таблица 8. Результаты теста РК соединения 1 у мышей

РК-параметр	Результат
Cl (мл/кг/мин.)	15,6
Vd (л/кг)	1,59
T <sub>1/2</sub> (ч.)	2,39
C <sub>max</sub> (нМ)	3040
AUC <sub>0-inf</sub> (нМ.ч.)	7673
Биодоступность (%) <sup>a</sup>	88,7

[0326] Примечание: T<sub>1/2</sub>: период полувыведения; C<sub>max</sub>: пиковая концентрация; Cl: скорость клиренса; Vd: объем распределения; AUC<sub>0-inf</sub>: площадь под кривой концентрация в плазме крови - время от момента времени ноль до бесконечности; биодоступность: степень, в которой лекарственное средство является биологически доступным.

[0327] **Вывод.** Соединения по настоящему изобретению обладают надлежащей биодоступностью при пероральном применении и высокой степенью воздействия у мышей, что является благоприятным для получения надлежащей эффективности *in vivo*.

[0328] **Экспериментальный пример 3. Тест на эффективность лекарственного средства *in vivo* в мышинной модели псориаза**

[0329] **Цель.** Целью данного эксперимента является оценка профилактического и терапевтического эффекта тестируемого вещества в отношении псориазоподобных поражений кожи, индуцированных IL-23, у мышей посредством модели псориазоподобных поражений кожи, индуцированных с помощью внутрикожной инъекции IL-23 в ушную раковину мыши.

[0330] Способ. После адаптационного периода у экспериментальных животных 50 мышей разделили на 5 групп в соответствии с полностью случайным способом группировки Excel с 10 мышами в каждой группе следующим образом: контрольная группа со средой-носителем (0,5% МС и 0,5% Tween 80), модельная группа, группа соединения 1 (10, 20, 50 мг/кг). Кроме контрольной группы со средой-носителем, животным в других группах внутривенно вводили инъекцией IL-23 (3 мкг/10 мкл/мышь/сутки, QD) в их правое ухо в течение 8 последовательных дней (D1-D8). Животным в контрольной группе внутривенно вводили инъекцией равный объем физиологического солевого раствора (10 мкл/мышь/сутки, QD) в правое ухо в течение 8 последовательных дней (D1-D8). В случае модельной группы среду-носитель и тестируемое лекарственное средство вводили одновременно перорально дважды в день (Bid) с интервалом 6 ч. в течение 8 последовательных дней (D1-D8). В течение периода введения доз контролировали вес тела животных каждые два дня. В дни D1, D3, D5, D7 (все до инъекции IL-23) и D9 измеряли толщину правого уха мыши и наблюдали и оценивали в баллах внешний вид ушной раковины. В конце эксперимента (день 10) брали ухо с той стороны, где получали модель, и перфорировали ухо вдоль края ушной раковины с помощью 8-мм дырокола с получением кусочка уха, который взвешивали. Кусочек уха, полученный с правого уха, фиксировали с применением формалина и затем подвергали окрашиванию для гистопатологического исследования (H&E).

[0331] Результаты эксперимента показаны в таблице 9-12.

[0332] Таблица 9. Эффекты перорального введения посредством желудочного зонда тестируемого вещества дважды в день в течение 8 последовательных дней в отношении веса тела мышей в мышинной модели индуцированной IL-23 эпидермальной дисплазии ушной раковины

Группа и дозировка	Вес (г)/сутки				
	1	3	5	7	9
Контрольная группа со средой-носителем	19,78 ± 0,60	19,88 ± 0,89	20,36 ± 0,64	20,06 ± 0,78	20,23 ± 0,57
Модельная группа	19,76 ± 0,56	19,76 ± 0,65	19,73 ± 0,70	19,51 ± 0,87	19,90 ± 0,72

Соединение 1, 10 мг/кг	19,77 ± 0,59	19,69 ± 0,57	20,02 ± 0,77	19,69 ± 0,63	20,04 ± 0,72
Соединение 1, 20 мг/кг	19,77 ± 0,54	19,85 ± 0,78	20,13 ± 0,78	19,80 ± 0,92	20,27 ± 0,90
Соединение 1, 50 мг/кг	19,78 ± 0,53	19,85 ± 0,68	20,41 ± 0,70	20,15 ± 0,56	20,28 ± 0,76

**[0333]** Таблица 10. Эффекты перорального введения посредством желудочного зонда тестируемого вещества дважды в день в течение 8 последовательных дней в отношении толщины уха мышей в мышинной модели индуцированной PL-23 эпидермальной дисплазии ушной раковины

Группа и дозировка	Толщина уха (мм)/день				
	1	3	5	7	9
Контрольная группа со средой-носителем	0,193 ± 0,005	0,218 ± 0,009	0,216 ± 0,012	0,230 ± 0,017	0,227 ± 0,015
Модельная группа	0,188 ± 0,007	0,303 ± 0,029 <sup>##</sup>	0,338 ± 0,027 <sup>##</sup>	0,474 ± 0,068 <sup>##</sup>	0,520 ± 0,078 <sup>##</sup>
Соединение 1, 10 мг/кг	0,189 ± 0,006	0,287 ± 0,018	0,311 ± 0,013*	0,373 ± 0,030**	0,430 ± 0,048*
Соединение 1, 20 мг/кг	0,190 ± 0,009	0,289 ± 0,028	0,306 ± 0,018**	0,350 ± 0,025**	0,381 ± 0,032**
Соединение 1, 50 мг/кг	0,193 ± 0,006	0,279 ± 0,024*	0,289 ± 0,025**	0,338 ± 0,023**	0,352 ± 0,032**

**[0334]** <sup>##</sup> $P < 0,01$  по сравнению с контролем

**[0335]** \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$  по сравнению с моделью

**[0336]** Таблица 11. Эффекты тестируемого вещества в отношении веса уха у мышей в мышинной модели индуцированной PL-23 эпидермальной дисплазии ушной раковины

Группа и дозировка	Вес уха (мг)
Контрольная группа со средой-носителем	12,94 ± 0,75
Модельная группа	22,80 ± 3,01 <sup>##</sup>
Соединение 1, 10 мг/кг	19,16 ± 1,56**
Соединение 1, 20 мг/кг	18,76 ± 1,62**

Соединение 1, 50 мг/кг

17,63 ± 1,47\*\*

[0337] <sup>##</sup> $P < 0,01$  по сравнению с контролем[0338] <sup>\*\*</sup> $P < 0,01$  по сравнению с моделью

[0339] Таблица 12. Эффекты перорального введения посредством желудочного зонда тестируемого вещества дважды в день в течение 8 последовательных дней в отношении общего балла мышиной индуцированной IL-23 эпидермальной дисплазии ушной раковины

Группа и дозировка	Общий балл в отношении уха/день				
	1	3	5	7	9
Контрольная группа со средой-носителем	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Модельная группа	0,00 ± 0,00	0,20 ± 0,42	1,70 ± 0,95##	5,60 ± 1,43##	6,40 ± 1,58##
Соединение 1, 10 мг/кг	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,60 ± 0,52**	1,70 ± 1,06**	2,60 ± 1,43**
Соединение 1, 20 мг/кг	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,60 ± 0,70**	1,40 ± 0,52**	1,50 ± 0,71**
Соединение 1, 50 мг/кг	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,10 ± 0,32**	1,40 ± 0,70**	1,00 ± 0,47**

[0340] <sup>##</sup> $P < 0,01$  по сравнению с контролем[0341] <sup>\*\*</sup> $P < 0,01$  по сравнению с моделью

[0342] Примечание: IL-23: интерлейкин-23.

[0343] **Выводы.**

[0344] (i). В модели индуцированной IL-23 эпидермальной дисплазии ушной раковины у мышей линии C57BL/6 пероральное введение посредством желудочного зонда соединения по настоящему изобретению (10, 20, 50 мг/кг) дважды в день в течение 8 последовательных дней не оказывало значительного эффекта в отношении веса тела животных в модели индуцированной IL-23 эпидермальной дисплазии ушной раковины у мышей линии C57BL/6.

[0345] (ii). Эффект в отношении толщины ушной раковины в модельной группе животного: соединение 1 в дозе 10 и 20 мг/кг способно в значительной степени обеспечивать уменьшение толщины уха в модельной группе мышей, начиная с дня 5. Соединение по настоящему изобретению способно в значительной степени обеспечивать уменьшение толщины уха в модельной группе животных, начиная с дня D3 в дозе 50 мг/кг, и в 3 группах дозы продемонстрировано надлежащее отношение доза-эффект. Показано, что в каждой группе соединение по настоящему изобретению (10, 20, 50 мг/кг) способно подавлять увеличение толщины уха в модельной группе мышей с показателями разной степени.

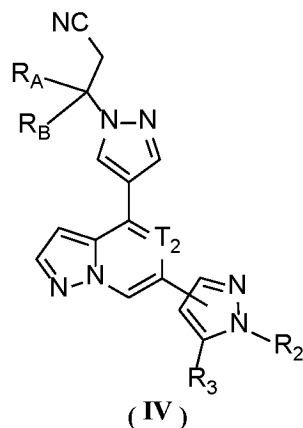
[0346] (iii). Эффект в отношении веса уха в модельной группе животного: пероральное введение посредством желудочного зонда соединения по настоящему изобретению (10, 20, 50 мг/кг) дважды в день в течение 8 последовательных дней способно в значительной степени обеспечивать снижение веса уха в модельной группе животных, и в 3 группах дозы продемонстрировано надлежащее отношение доза-эффект с точки зрения эффекта на вес уха в модельной группе животного.

[0347] (iv). Эффект в отношении общего балла уха в модельной группе животного: пероральное введение посредством желудочного зонда соединения по настоящему изобретению (10, 20, 50 мг/кг) дважды в день перорально в течение 8 последовательных дней способно обеспечить значительное уменьшение общего балла для поврежденного уха у мышей с дня D5 по D9, демонстрируя надлежащую эффективность и надлежащее отношение доза-эффект.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Первоначально поданная  
формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль,



где

$R_A$  выбран из H, и  $R_B$  выбран из  $R_1$ - $\text{A}$  ;

в качестве альтернативы  $R_A$ , и  $R_B$ , и атом углерода, к которому они одновременно

присоединены, образуют  $R_1$ - $\text{B}$  ;

кольцо A выбрано из C<sub>5-8</sub>циклоалкила;

кольцо B выбрано из C<sub>5-10</sub>циклоалкила или 5-10-членного гетероциклоалкила;

$R_1$  выбран из H, C<sub>1-3</sub>алкил-SO<sub>2</sub>-, CN и -CH<sub>2</sub>CN, и при этом C<sub>1-3</sub>алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

$R_2$  выбран из H и C<sub>1-3</sub>алкила, и при этом C<sub>1-3</sub>алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

$R_3$  выбран из H, NH<sub>2</sub>, галогена, OH, CN и C<sub>1-3</sub>алкила, и при этом C<sub>1-3</sub>алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

$T_2$  выбран из CH и N.

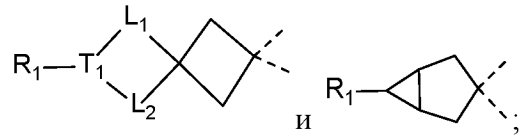
2. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически

приемлемая соль по п. 1, где кольцо А выбрано из



3. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически

приемлемая соль по п. 1, где кольцо В выбрано из



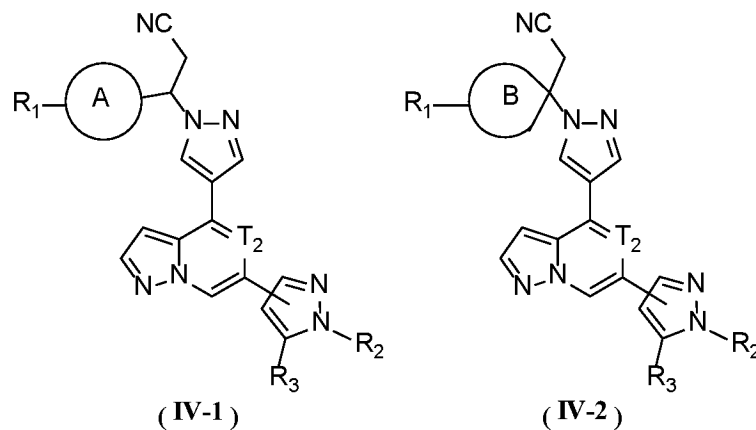
$L_1$  выбран из  $-(CH_2)_m-$ , и при этом  $-(CH_2)_m-$  необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

$L_2$  выбран из  $-(CH_2)_n-$ , и при этом  $-(CH_2)_n-$  необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

каждый из  $m$  и  $n$  независимо выбран из 1, 2 и 3;

$T_1$  выбран из СН и N.

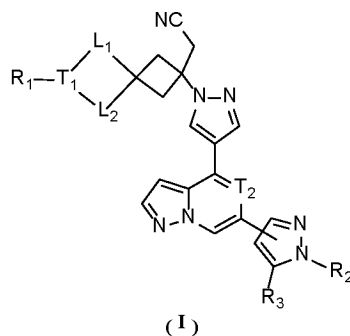
4. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где соединение выбрано из соединения, представленного формулами (IV-1) и (IV-2),



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $T_2$ , кольцо А и кольцо В определены в любом из пп. 1-3.

5. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение выбрано из соединения, представленного формулой (I),

3



где

$R_1$  выбран из H,  $C_{1-3}$ -алкил- $SO_2$ -, CN и  $-CH_2CN$ , и при этом  $C_{1-3}$ -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

$R_2$  выбран из H и  $C_{1-3}$ -алкила, и при этом  $C_{1-3}$ -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

$R_3$  выбран из H,  $NH_2$ , галогена, OH, CN и  $C_{1-3}$ -алкила, и при этом  $C_{1-3}$ -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

$L_1$  выбран из  $-(CH_2)_m-$ , и при этом  $-(CH_2)_m-$  необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

$L_2$  выбран из  $-(CH_2)_n-$ , и при этом  $-(CH_2)_n-$  необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

каждый из m и n независимо выбран из 1, 2 и 3;

$T_1$  выбран из CH и N;

$T_2$  выбран из CH и N.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где  $R_1$  выбран из H,  $C_{1-3}$ -алкил- $SO_2$ -, CN и  $-CH_2CN$ , и при этом  $C_{1-3}$ -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 F.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 6, где  $R_1$  выбран из H,  $CF_3SO_2$ -, CN и  $-CH_2CN$ .

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где  $R_2$  выбран из



H и CH<sub>3</sub>.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где R<sub>3</sub> выбран из H и NH<sub>2</sub>.

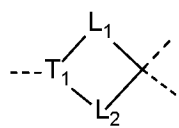
10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где L<sub>1</sub> выбран из -CH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, и при этом -CH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- необязательно замещены 1, 2 или 3 F.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 10, где L<sub>1</sub> выбран из -CH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где L<sub>2</sub> выбран из -CH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, и при этом -CH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- необязательно замещены 1, 2 или 3 F.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 12, где L<sub>2</sub> выбран из -CH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где фрагмент

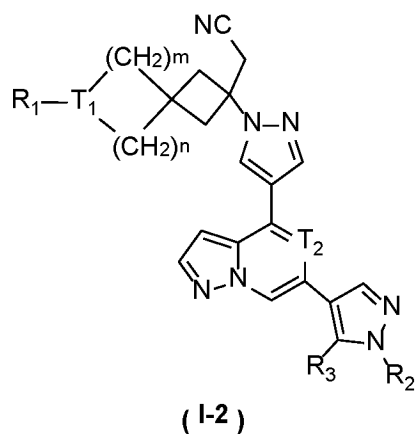
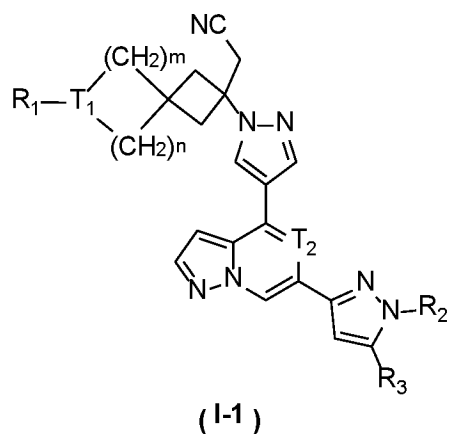


выбран из акридинила, циклобутила, тетрагидропирролила, пиперидинила и циклогексила.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 14, где фрагмент

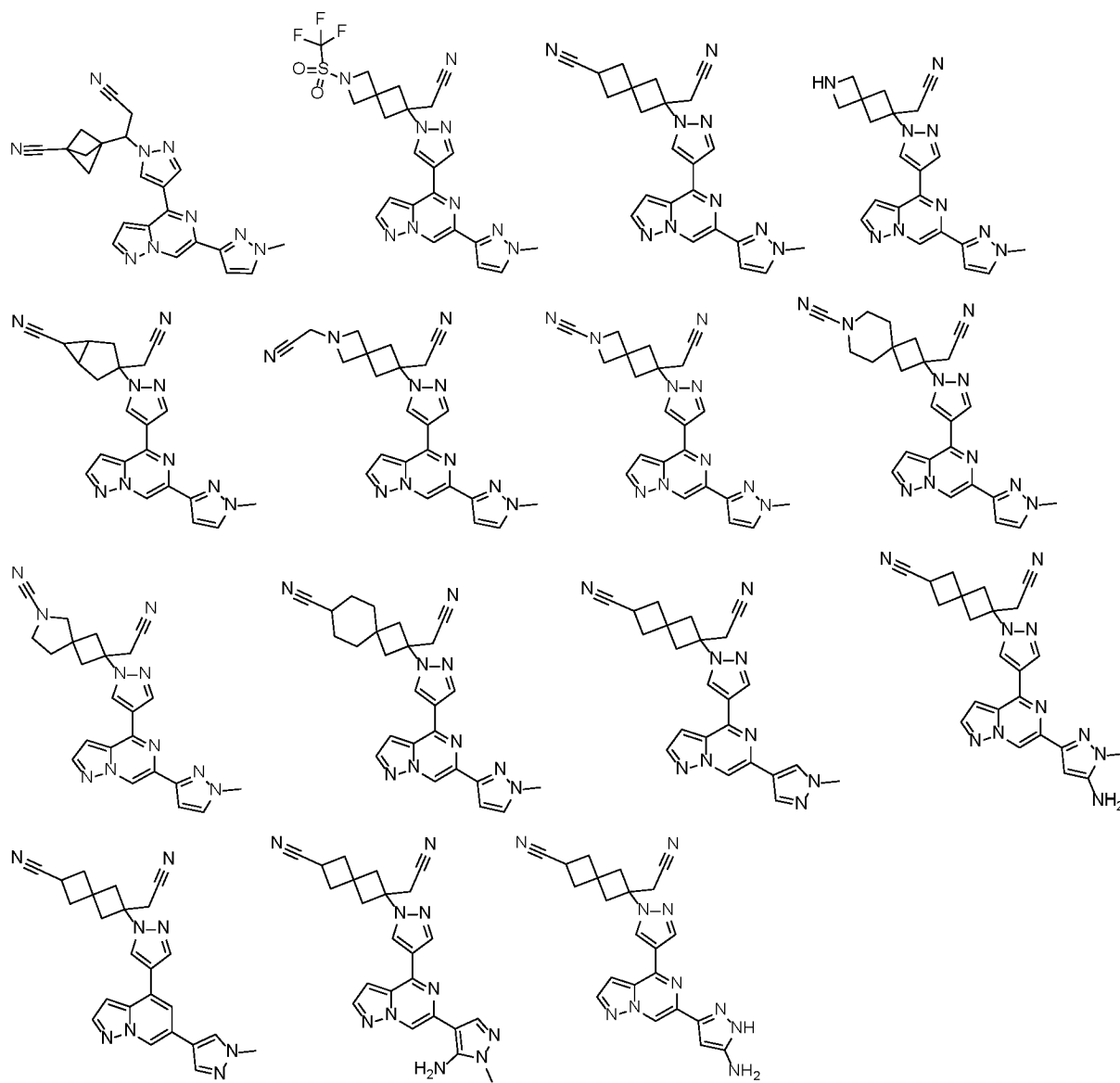


16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 5-15, где соединение выбрано из соединения, представленного формулами (I-1) и (I-2),

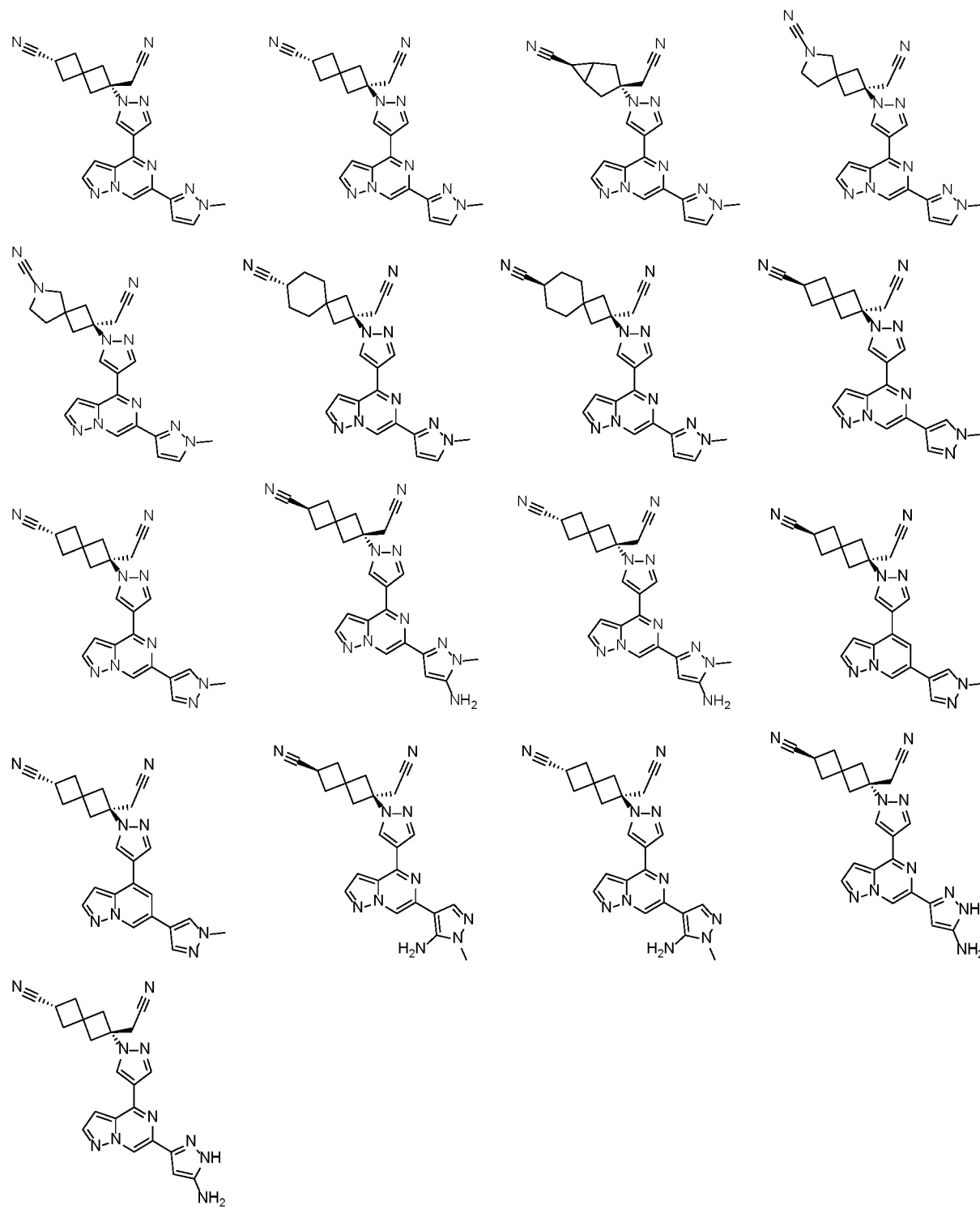


где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $m$  и  $n$  определены в любом из пп. 5-15.

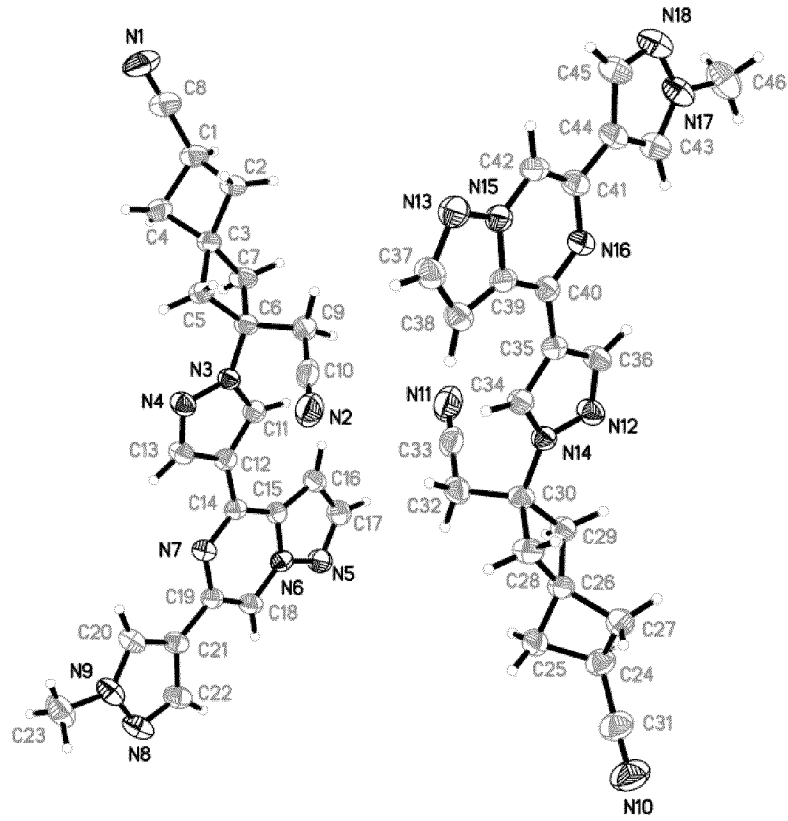
17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, которые выбраны из



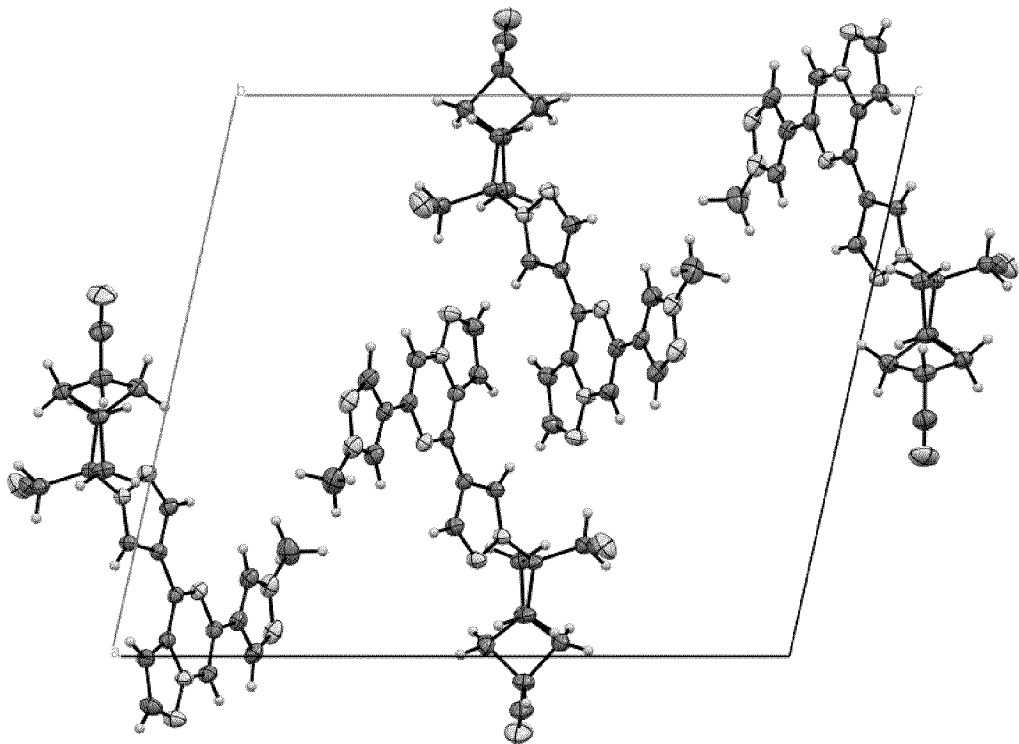
18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 17, где соединение выбрано из



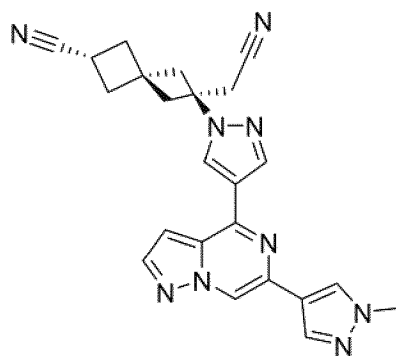
19. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-18 в получении лекарственного средства для лечения псориаза и/или воспалительного заболевания кишечника.



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3