



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **123854**

(13) **C2**

(51) МПК

C07D 207/267 (2006.01)  
C07D 213/40 (2006.01)  
C07D 233/58 (2006.01)  
C07D 239/34 (2006.01)  
C07D 277/28 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/06 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 409/04 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 417/04 (2006.01)  
C07D 417/06 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 491/048 (2006.01)  
C07D 491/052 (2006.01)  
C07D 491/20 (2006.01)  
C07D 495/14 (2006.01)  
A61K 31/33 (2006.01)  
A61P 31/12 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 01391**  
(22) Дата подання заявки: **19.08.2014**  
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **17.06.2021**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/868,519, 61/945,048**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **21.08.2013, 26.02.2014**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **11.07.2016, Бюл.№ 13**  
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **16.06.2021, Бюл.№ 24**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2014/051642, 19.08.2014**

(72) Винахідник(и):  
**Ван Гуан'ї (US),  
Бейгельман Леонід (US),  
Труонг Ен (US),  
Наполітано Кармела (IT),  
Андреотті Даніель (IT),  
Хе Хай'їн (CN),  
Стейн Карин Енн (US)**  
(73) Володілець (володільці):  
**АЛІОС БІОФАРМА, ІНК.,  
260 E. Grand Avenue, 2nd Floor, South San  
Francisco, CA 94080, United States of  
America (US)**  
(74) Представник:  
**Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.  
№367**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
WO 2011/097607 A1  
WO 2011/005842 A1  
WO 2005/094514 A2  
WO 2011/088181 A1  
US 5 618 938 A  
WO 03/045381 A1  
WO 2005/035514 A2  
WO 2008/150486 A2  
WO 2009/045503 A1  
US 4 876 346 A  
US 2 516 098 A

## (54) ПРОТИВІРУСНІ СПОЛУКИ

(57) Реферат:

UA 123854 C2

У даному документі розкриті нові противірусні сполуки, а також фармацевтичні композиції, які включають одну або більше противірусних сполук, і способи їх синтезу. Також у даному документі розкриті способи полегшення і/або лікування параміксовірусної інфекції однією або більше низькомолекулярними сполуками. Приклади параміксовірусної інфекції включають інфекцію, викликану респіраторно-синцитіальним вірусом людини (РСВ).

# ВКЛЮЧЕННЯ ВСІХ ПРІОРИТЕТНИХ ЗАЯВОК ШЛЯХОМ ПОСИЛАННЯ

[0001] Будь-які і усі заявки, для яких зазначено, що заявлений закордонний або місцевий пріоритет, наприклад, в інформаційному аркуші заявки або заяві, поданих з даною заявкою, включені в даний документ за допомогою посилання згідно ст. 1.57 розділу 37 Зводу

5 федеральних законів США та правил 4.18 і 20.6.

## ПОСИЛАННЯ НА ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

[0002] Дана заявка подана з Переліком послідовностей в електронному форматі. Перелік послідовностей представлений у вигляді файлу під іменем ALIOS079.txt, створеного 19 серпня 2014 р., розмір якого складає приблизно 4 КВ. Інформація в електронному форматі даного

10 переліку послідовностей повністю включена в даний документ за допомогою посилання.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

### Область

[0003] Дана заявка відноситься до областей хімії, біохімії і медицини. Більш конкретно, у даному документі розкриті нові противірусні сполуки, а також сполуки, що містять їхні

15 фармацевтичні композиції і способи їх синтезу. Також у даному описі розкриті способи полегшення і/або лікування параміксовірусної інфекції з використанням однієї або більше низькомолекулярних сполук.

### Опис

[0004] Респіраторно-вірусні інфекції, включаючи вірусні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів, є однією з основних причин загибелі мільйонів людей в усьому світі. Вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів порушують нормальний стан носа, пазух, глотки і/або гортань. Вірусні інфекції нижніх дихальних шляхів порушують нормальний стан дихальної системи нижче голосових зв'язок, включаючи трахею, бронхи першого порядку і легені. Респіраторно-синцитіальний вірус людини (RSV, PCB) є розповсюдженою причиною інфекцій дихальних шляхів. До 60% дітей протягом першого року життя інфікуються PCB. Діти більш старшого віку і дорослі також інфікуються PCB, причому інфекція часто проявляється як інфекція нижніх дихальних шляхів з можливими ускладненнями у вигляді бронхіоліту. PCB-інфекції можуть протікати в особливо важкому ступені у дітей молодшого віку і літніх пацієнтів. PCB являє собою вірус з єдиною смисловою мінус-ниткою РНК, що відноситься до сімейства Paramyxoviridae, яке

30 включає також віруси, які викликають хворобу Ньюкасла, парагрип, паротит, кір і чуму собак.

## КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0005] Деякі варіанти реалізації, що розкриті в даному документі, відносяться до сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

[0006] Деякі варіанти реалізації, що розкриті в даному документі, відносяться до способу полегшення і/або лікування параміксовірусної інфекції, який може включати введення суб'єктові, що страждає параміксовірусної інфекцією, ефективної кількості однієї або більше сполук Формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, яка включає одну або більше сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятих солей. Інші варіанти реалізації, що описані в даному документі, відносяться до застосування однієї або більше сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятих солей, для виготовлення лікарського засобу для полегшення і/або лікування параміксовірусної інфекції. Подальші варіанти реалізації, що описані в даному документі, відносяться до сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятним солям, які можна застосовувати для полегшення і/або лікування параміксовірусної інфекції. Подальші варіанти реалізації, що розкриті в даному документі, відносяться до способу полегшення і/або лікування параміксовірусної інфекції, який може включати приведення клітини, інфікованої параміксовірусом, у контакт із ефективною кількістю однієї або більше сполук Формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, яка включає одну або більше сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятих солей. Деякі варіанти реалізації, що розкриті в даному документі, відносяться до способу інгібування реплікації параміксовірусу, який може включати приведення клітини, інфікованої параміксовірусом, у контакт із ефективною кількістю однієї або більше сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятих солей, або фармацевтичної композиції, яка включає одну або більше сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятих солей. Наприклад, параміксовірусна інфекція може бути викликана геніпавірусом, морбілівірусом, респіровірусом, рубулавірусом, пневмовірусом (включаючи інфекцію, викликану респіраторно-синцитіальним вірусом), метапневмовірусом, вірусом Хендра, вірусом Ніпа, вірусом кору, вірусом Сендай, вірусом паротиту, вірусом парагрипу людини (ВПГЛ-1, ВПГЛ-2, ВПГЛ-3 і ВПГЛ-4) і/або метапневмовірусом.

[0007] Деякі розкриті в даному документі варіанти реалізації відносяться до способу полегшення і/або лікування параміксовірусної інфекції, який може включати введення суб'єктові,

60

що страждає вірусною інфекцією, ефективної кількості сполуки, описаної в даній заявці, або її фармацевтично прийнятної солі (наприклад, однієї або більше сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей), або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі, у комбінації з одним або більше агентами, описаними в даному документі. Деякі варіанти реалізації, що розкриті в даному документі, відносяться до способу полегшення і/або лікування параміксовірусної інфекції, який може включати приведення клітини, інфікованої параміксовірусом, у контакт із ефективною кількістю сполуки, описаної в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі (наприклад, однієї або більше сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей), або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі, у комбінації з одним або більше описаними в даному документі агентами.

#### КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

[0008] На фігурі 1 показані приклади сполук згідно із даним винаходом Формули (I), або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з наведених сполук.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0009] Сімейство Paramyxoviridae являє собою сімейство одониткових РНК-вірусів. Деякі роди сімейства paramyxoviridae включають геніпавірус, морбілівірус, респіровірус, рубулавірус, пневмовірус і метапневмовірус. Ці віруси можуть передаватися від одного індивідуума іншому шляхом прямого або близького контакту із зараженими краплями з дихальних шляхів або фомітами. Види геніпавірусу включають вірус Хендра і вірус Ніпа (nipahvirus). Видом морбілівірусу є кір. Види респіровірусу включають вірус Сендай і віруси парагрипу людини 1 і 3; а види рубулавірусу включають вірус паротиту і віруси парагрипу людини 2 і 4. Видом метапневмовірусу є метапневмовірус людини.

[0010] Респіраторно-синцитіальний вірус людини (РСВ), що є видом пневмовірусів, може викликати респіраторні інфекції і може бути пов'язаний із бронхіолітом і пневмонією. Симптоми РСВ-інфекції включають кашель, чхання, нежить, лихоманку, зниження апетиту і хрипи. РСВ є найпоширенішою у світі причиною бронхіоліту і пневмонії у дітей до року і може викликати трахеобронхіт у дітей більш старшого віку і у дорослих. У США через РСВ щорічно госпіталізують 75000 - 125000 дітей. Згідно з оцінками, серед дорослих у віці більше 65 років на рахунок РСВ відносять 14000 смертей і 177000 випадків госпіталізації.

[0011] У цей час варіанти лікування людей, інфікованих РСВ, обмежені. Антибіотики, що зазвичай виписуються для лікування бактеріальних інфекцій, і безрецептурні лікарські засоби неефективні в лікуванні РСВ. У важких випадках для полегшення таких симптомів як хрипи можуть прописуватися аерозольні бронходилататори, такі як альбутерол. Для лікування РСВ схвалені RespiGram® (імуноглобулін проти РСВ для внутрішньовенного введення - RSV-IGIV, MedImmune, схвалений для дітей молодше 24 місяців у випадку високого ризику), Synagis® (палівізумаб, MedImmune, схвалений для дітей молодше 24 місяців у випадку високого ризику) і Virzole® (рибавірин у формі аерозолі, ICN pharmaceuticals).

[0012] Симптоми кору включають лихоманку, кашель, насморк, почервоніння очей і множинні висипання на шкірі. У деяких осіб з кором можуть розвиватися пневмонія, інфекції вуха і бронхіт. Паротит викликає набрякання слинних залоз. Симптоми паротиту включають лихоманку, втрату апетиту і млявість. Людей часто імунізують проти кору і паротиту трикомпонентною вакциною кір-краснуха-паротит (MMR, ККП). Вірус парагрипу людини включає чотири серотипи і може викликати інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів. Вірус парагрипу людини 1 (ВПГЛ-1) може бути пов'язаний із крупом; вірус парагрипу людини 3 (ВПГЛ-3) може бути пов'язаний із бронхіолітом і пневмонією. Згідно CDC (Центрам за контролем і запобіганням захворювань), вакцини від вірусу парагрипу людини не існують.

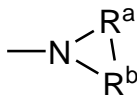
#### Визначення

[0013] Якщо не визначене інакше, усі технічні і наукові терміни, що використовуються в даному тексті, мають значення, відповідні до загального розуміння середнього фахівця в даній області. Усі патенти, заявки, публікації заявок і інші публікації, посилання на які наведені в даному документі, повністю включені в даний документ за допомогою посилання, якщо не зазначено інше. У випадку якщо даний документ містить декілька визначень одного терміну, приймаються ті, які наведені в даному розділі, якщо не зазначено інше.

[0014] У даному тексті будь-яка група (групи) "R", такі як, без обмеження, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> і R<sup>A</sup> являють собою замісники, які можуть бути приєднані до зазначеного атома. Група R може бути заміщеною або незаміщеною. Якщо дві групи "R" описані як "узяті разом", ці групи R і атоми, до яких вони приєднані, можуть утворювати циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил або гетероцикл. Наприклад, без обмеження, якщо зазначено, що R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> у групі NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup> "узяті разом", це означає,



що вони ковалентно зв'язані один з одним з утворенням кільця:



Додатково, якщо дві групи "R" описані як "узяті разом" з атомом (атомами), до яких вони приєднані, з утворенням кільця, у якості альтернативи, ці групи R не обмежуються змінними або замісниками, визначеними раніше.

[0015] У всіх випадках, коли група описана як "необов'язково заміщена", ця група може бути незаміщеною або містити один або більше зазначених замісників. Аналогічно, якщо група описана як "незаміщена або заміщена", у випадку, якщо вона є заміщеною, замісник (замісники) може бути вибраний з одного або більше зазначених замісників. Якщо не зазначені ніякі замісники, мається на увазі, що зазначена "необов'язково заміщена" або "заміщена" група може містити в якості замісників одну або більше груп, індивідуально і незалежно вибраних з алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, ацилалкілу, гідрокси, алкокси, алкоксиалкілу, аміноалкілу, амінокислоти, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, арил(алкілу), гетероарил(алкілу), гетероцикліл(алкілу), гідроксіалкілу, ацилу, ціано, галогену, тіокарбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, О-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, С-карбокси, О-карбокси, ізоціанато, тіоціанато, ізотіоціанато, азидо, нітро, силілу, сульфенілу, сульфінілу, сульфонілу, галоалкілу, галоалкокси, тригалометансульфонілу, тригалометансульфонамідо, аміно, монозаміщеної аміногрупи і дизаміщеної аміногрупи.

[0016] У даному тексті "C<sub>a</sub>- C<sub>b</sub>", де "a" і "b" є цілими числами, належить до атомів вуглецю в алкільній, алкенільній або алкінільній групі, або до атомів вуглецю в кільці в циклоалкільній, циклоалкенільній, арильній, гетероарильній або гетероаліциклічній групі. Тобто, алкіл, алкеніл, алкініл, кільце(кільця) циклоалкілу, кільце(кільця) циклоалкенілу, кільце(кільця) арилу, кільце(кільця) гетероарилу або кільце(кільця) гетероаліциклілу можуть містити від "a" до "b", включно, атомів вуглецю. Таким чином, наприклад, група "C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> алкіл" відноситься до всіх алкільних груп, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, тобто, CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- і (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-. Якщо "a" і "b" не позначені для алкільної, алкенільної, алкінільної, циклоалкільної, циклоалкенільної, арильної, гетероарильної або гетероаліциклільної груп, мається на увазі самий широкий діапазон, наведений у даних визначеннях.

[0017] У даному тексті "алкіл" відноситься до лінійного або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, який містить повністю насичену (без подвійних або потрійних зв'язків) вуглеводневу групу. Алкільна група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (завжди, коли вони зустрічаються в даному документі, чисельні діапазони, такі як "від 1 до 20" відносяться до кожного цілого числа в даному діапазоні; наприклад, "від 1 до 20 атомів вуглецю" позначає, що алкільна група може складатися із 1 атома вуглецю, 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю і т.д., до 20 атомів вуглецю включно, хоча дане визначення також охоплює випадок появи терміну "алкіл" без позначення чисельного діапазону). Алкільна група також може являти собою алкільну групу середнього розміру, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю. Алкільна група може також являти собою нижчий алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкільна група сполук може бути позначена як "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл" або аналогічними позначеннями. Винятково в якості прикладу, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл" вказує на те, що в алкільному ланцюгу присутні від одного до чотирьох атомів вуглецю, тобто алкільний ланцюг вибраний з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, втор-бутилу і т-бутилу. Типові алкільні групи включають, але ніяким чином не обмежуються наступними: метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутил, третинний бутіл, пентил і гексил. Алкільна група може бути заміщеною або незаміщеною.

[0018] У даному тексті "алкеніл" відноситься до алкільної групи, яка містить у лінійному або розгалуженому вуглеводневому ланцюзі один або більше подвійних зв'язків. Приклади алкенільних груп включають алленіл, вінілметил і етеніл. Алкенільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

[0019] У даному тексті "алкініл" відноситься до алкільної групи, яка містить у лінійному або розгалуженому вуглеводневому ланцюзі один або більше потрійних зв'язків. Приклади алкінілів включають етиніл і пропініл. Алкінільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

[0020] У даному тексті "циклоалкіл" відноситься до повністю насиченої (без подвійних і потрійних зв'язків) моно- або мультициклічної системи вуглеводневих кілець. Якщо система складається із двох або більшого числа кілець, кільця можуть бути з'єднані один з одним шляхом конденсації. Циклоалкільні групи можуть містити від 3 до 10 атомів у кільці (кільцях) або від 3 до 8 атомів у кільці (кільцях). Циклоалкільна група може бути незаміщеною або заміщеною. Типові циклоалкільні групи включають наступні, але жодним чином не обмежуються

ними: циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил.

[0021] У даному тексті "циклоалкеніл" відноситься до моно- або мультициклічної системи вуглеводневих кілець, яка містить один або більше подвійних зв'язків у щонайменше одному кільці; хоча, у тих випадках, коли є присутнім більше одного, ці подвійні зв'язки не можуть утворювати повністю делокалізовану по всіх кільцях систему пі-електронів (інакше ця група представляла б собою "арил", відповідний до визначення в даному тексті). Циклоалкенільні групи можуть містити від 3 до 10 атомів у кільці (кільцях) або від 3 до 8 атомів у кільці (кільцях). Якщо система складається із двох або більшого числа кілець, кільця можуть бути з'єднані один з одним шляхом конденсації. Циклоалкенільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

[0022] У даному тексті "арил" відноситься до карбоциклічної (усі вуглеці) моноциклічної або мультициклічної ароматичної системи кілець (включаючи конденсовані системи кілець, у яких два карбоциклічних кільця мають загальний хімічний зв'язок), що має повністю делокалізовану по всіх кільцях систему пі-електронів. Число атомів вуглецю в арильній групі може бути різним. Наприклад, арильна група може являти собою  $C_6$ - $C_{14}$  арильну групу,  $C_6$ - $C_{10}$  арильну групу або  $C_6$  арильну групу. Приклади арильних груп включають наступні, але не обмежуються ними: бензол, нафталін і азулен. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною.

[0023] У даному тексті "гетероарил" відноситься до моноциклічної або мультициклічної ароматичної системи кілець (системі кілець із повністю делокалізованою системою пі-електронів), які містять один, два, три або три або більше гетероатомів, тобто елементів, відмінних від вуглецю, включаючи азот, кисень і сірку, але не обмежуючись ними. Кількість атомів у кільці (кільцях) гетероарильної групи може бути різною. Наприклад, гетероарильна група може містити від 4 до 14 атомів у кільці (кільцях), від 5 до 10 атомів у кільці (кільцях) або від 5 до 6 атомів у кільці (кільцях). Крім того, термін "гетероарил" включає конденсовані системи, у яких щонайменше два кільця, такі як щонайменше одне арильне кільце або щонайменше два гетероарильних кільця мають щонайменше один загальний хімічний зв'язок. Приклади гетероарильних кілець включають наступні, але не обмежуються ними: описані в даному документі і наступні: фуран, фуразан, тіофен, бензотіофен, фталазін, пірол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, тіазол, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, бензотіазол, імідазол, бензімідазол, індол, індазол, піразол, бензопіразол, ізоксазол, бензоізоксазол, ізотіазол, триазол, бензотриазол, тіадіазол, тетразол, піридин, піридазин, піримідин, піразин, пурин, птеридин, хінолініл, ізохінолініл, хіназолін, хіноксалін, циннолін і триазин. Гетероарильна група може бути заміщеною або незаміщеною.

[0024] У даному тексті "гетероцикліл" або "гетероаліцикліл" відноситься до трьох-, чотирьох-, п'яти-, шести-, семи-, восьми-, дев'яти-, десяти- і до 18-членної моноциклічної, біциклічної і трициклічної системи кілець, у якій атоми вуглецю разом з 1 - 5 гетероатомами утворюють зазначену систему кілець. Гетероцикл може необов'язково містити один або більше ненасичених зв'язків, розташованих, однак, за умови, що не виникає повністю делокалізована по всіх кільцях система пі-електронів. Гетероатом(и) являє собою елемент, відмінний від вуглецю, включаючи наступні, але не обмежуючись ними: кисень, сірка і азот. Гетероцикл може додатково містити одну або більше карбонільних або тіокарбонільних функціональних груп, завдяки ніж дане визначення включає оксо-системи і тіо-системи, такі як лактами, лактони, циклічні іміди, циклічні тіоіміди і циклічні карбамати. Якщо система складається із двох або більшого числа кілець кільця можуть бути з'єднані один з одним шляхом конденсації. Додатково, будь-які азоти в гетероциклілі можуть бути кватернізовані. Гетероциклічна або гетероаліциклічна група може бути незаміщеною або заміщеною. Приклади таких "гетероциклічних" або "гетероаліциклічних" груп включають наступні, але не обмежуються описаними у даному документі і являє собою наступні: 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1, 4-диоксан, 1,2-диоксолан, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-оксатіан, 1,4-оксатіїн, 1,3-оксатіолан, 1,3-дитіол, 1,3-дитіолан, 1,4-оксатіан, тетрагідро-1,4-тіазин, 1,3-тіазинан, 2H-1,2-оксазин, малеїмід, сукцинімід, барбітурова кислота, тіобарбітурова кислота, диоксопіперазин, гідантоїн, дигідроурацил, триоксан, гексагідро-1,3,5-триазин, імідазолін, імідазолідин, ізоксазолін, ізоксазолідин, оксазолін, оксазолідин, оксазолідинон, тіазолін, тіазолідин, морфолін, оксиран, піперидин N-оксид, піперидин, піперазин, піролідин, піролідинон, піролідіон, 4-піперидон, піразолін, піразолідин, 2-оксопіролідин, тетрагідропіран, 4H-піран, тетрагідротіопіран, тіаморфолін, тіаморфолін сульфоксид, тіаморфолінсульфон, і їхні бензо-конденсовані аналоги (наприклад, бензімідазолідинон, тетрагідрохінолініл і 3,4-метилендіоксифеніл).

[0025] У даному тексті "аралкіл" і "арил(алкіл)" відноситься до арильної групи, зв'язаної, у якості замісника, через групу нижчого алкілену. Нижчий алкілен і арильська група аралкілу можуть бути заміщеними або незаміщеними. Приклади включають бензил, 2-фенілалкіл, 3-фенілалкіл і нафтилалкіл, але не обмежуються ними.

[0026] У даному тексті "гетероаралкіл" і "гетероарил(алкіл)" відносяться до гетероарильної групи, зв'язаної, у якості замісника, через групу нижчого алкілену. Нижчий алкілен і арилильна група аралкілу можуть бути заміщеними або незаміщеними. Приклади включають наступні, але не обмежуються ними: 2-тієнілалкіл, 3-тієнілалкіл, фурилалкіл, тієнілалкіл, піролілалкіл, піридилалкіл, ізоксазолілалкіл, імідазолілалкіл і їхні бензо-конденсовані аналоги.

[0027] "Гетероаліцикліл(алкіл)" і "гетероцикліл(алкіл)" відносяться до гетероциклічної або гетероаліциклічної групи, зв'язаної, у якості замісника, через групу нижчого алкілену. Нижчий алкілен і гетероцикліл гетероаліцикліл(алкілу) можуть бути заміщеними або незаміщеними. Приклади включають наступні, але не обмежуються ними: тетрагідро-2Н-піран-4-іл(метил), піперидин-4-іл(етил), піперидин-4-іл(пропіл), тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл(метил), і 1,3-тіазинан-4-іл(метил).

[0028] "Групи нижчих алкіленів" (нижчі алкіленові групи) являють собою зв'язуючі групи з лінійними ланцюгами  $-CH_2-$ , що утворюють зв'язки, з'єднують фрагменти молекул через кінцеві атоми вуглецю. Приклади включають наступні, але не обмежуються ними: метилен ( $-CH_2-$ ), етилен ( $-CH_2CH_2-$ ), пропілен ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) і бутилен ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ). Група нижчого алкілену може бути заміщена шляхом заміни одного або більшого числа атомів водню групи нижчого алкілену замісником або замісниками, перерахованими у визначенні "заміщеного".

[0029] У даному тексті "алкокси" відноситься до формули  $-OR$ , де R являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл), визначені в даному документі. Необмежувачий список варіантів алкокси включає метокси, етокси, н-пропокси, 1-метилетокси (ізопропокси), н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, фенокси і бензокси. Алкокси може бути заміщеним або незаміщеним.

[0030] У даному тексті "ацил" відноситься до водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу гетероциклілу, циклоалкіл(алкілу), арил(алкілу), гетероарил(алкілу) або гетероцикліл(алкілу), зв'язаних, у якості замісників, через карбонільну групу. Приклади включають форміл, ацетил, пропаноїл, бензоїл і акрил. Ацил може бути заміщеним або незаміщеним.

[0031] У даному тексті "ацилалкіл" відноситься до ацилу, зв'язаному, у якості замісника, через групу нижчого алкілену. Приклади включають арил- $C(=O)-(CH_2)_n-$  і гетероарил- $C(=O)-(CH_2)_n-$ , де n являє собою ціле число в діапазоні від 1 до 6.

[0032] У даному тексті "алкоксиалкіл" відноситься до алкокси -групи, зв'язаної, у якості замісника, через групу нижчого алкілену. Приклади включають  $C_{1-4}$  алкіл- $O-(CH_2)_n-$ , де n являє собою ціле число в діапазоні від 1 до 6.

[0033] У даному тексті "аміноалкіл" відноситься до необов'язково заміщеної аміно-групи, зв'язаної, у якості замісника, через групу нижчого алкілену. Приклади включають  $H_2N(CH_2)_n-$ , де n являє собою ціле число в діапазоні від 1 до 6.

[0034] У даному тексті "гідроксиалкіл" відноситься до алкілу, у якому один або більше атомів водню замінені гідрокси-групою. Приклади гідроксиалкільних груп включають наступні, але не обмежені ними: 2-гідроксиетил, 3-гідроксипропіл, 2-гідроксипропіл, і 2,2-дигідроксиетил. Гідроксиалкіл може бути заміщеним або незаміщеним.

[0035] У даному тексті "галоалкіл" відноситься до алкілу, у якому один або більше атомів водню замінені галогеном (наприклад, моногалоалкіл, дигалоалкіл і тригалоалкіл). Такі групи включають перераховані нижче, але не обмежуються ними: хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлор-фторалкіл, хлор-дифторалкіл і 2-фторізобутил. Галоалкіл може бути заміщеним або незаміщеним.

[0036] У даному тексті "галоалкокси" відноситься до алкокси, у якому один або більше атомів водню замінені галогеном (наприклад, моногалоалкокси, дигалоалкокси і тригалоалкокси). Такі групи включають перераховані нижче, але не обмежуються ними: хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорфторалкіл, хлордифторалкокси і 2-фторізобутокси. Галоалкокси може бути заміщеним або незаміщеним.

[0037] "Сульфеніл" відноситься до групи  $-SR$ , у якій R може являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). Сульфеніл може бути заміщеним або незаміщеним.

[0038] "Сульфініл" відноситься до групи  $-S(=O)-R$ , у якій R можуть бути такими ж, як R, визначені для сульфенілу. Сульфініл може бути заміщеним або незаміщеним.

[0039] "Сульфоніл" відноситься до групи  $SO_2R$ , у якій R можуть бути такими ж, як R, визначені для сульфенілу. Сульфоніл може бути заміщеним або незаміщеним.

[0040] Група "O-карбоксі" відноситься до групи  $RC(=O)O-$ , у якій R може являти собою

водень, алкіл, алкеніл, алкиніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл), відповідні до визначення в даному тексті. О-карбоксі може бути заміщеним або незаміщеним.

5 [0041] Терміни "складний ефір" і "С-карбоксі" відносяться до " $-C(=O)OR$ ", у якому R можуть бути такими ж, як R, визначені для О-карбоксі. Складний ефір і С-карбоксі може бути заміщеним або незаміщеним.

[0042] Група "тіокарбоніл" відноситься до групи " $-C(=S)R$ ", у якій R можуть бути такими ж, як R, визначені для О-карбоксі. Тіокарбоніл може бути заміщеним або незаміщеним.

10 [0043] "Тригалометансульфоніл" відноситься до групи " $X_3CSO_2-$ ", де кожний x являє собою галоген.

[0044] "Тригалометансульфонамідо" відноситься до групи " $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ ", у якій кожний x являє собою галоген, і  $R_A$  являє собою водень, алкіл, алкеніл, алкиніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл).

15 [0045] Термін "аміно" у даному документі відноситься до групи  $-NH_2$ .

[0046] У даному тексті термін "гідрокси" відноситься до групи  $-OH$ .

[0047] Група "ціано" відноситься до групи " $-CN$ ".

[0048] Термін "азидо" у даному документі відноситься до групи  $-N_3$ .

[0049] Група "ізоціанато" відноситься до групи " $-NCO$ ".

20 [0050] Група "тіоціанато" відноситься до групи " $-CNS$ ".

[0051] Група "ізотіоціанато" відноситься до групи " $-NCS$ ".

[0052] Група "карбоніл" відноситься до групи  $C=O$ .

[0053] Група "S-сульфонамідо" відноситься до групи " $-SO_2N(R_AR_B)-$ ", у якій  $R_A$  і  $R_B$  можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкиніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). S-сульфонамідо може бути заміщеним або незаміщеним.

25 [0054] Група "N-сульфонамідо" відноситься до групи " $RSO_2N(R_A)-$ ", у якій R і  $R_A$  можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкиніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). N-сульфонамідо може бути заміщеним або незаміщеним.

[0055] Група "О-карбаміл" відноситься до групи " $-OC(=O)N(R_AR_B)-$ ", у якій  $R_A$  і  $R_B$  можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкиніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). О-карбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

35 [0056] Група "N-карбаміл" відноситься до групи " $ROC(=O)N(R_A)-$ ", у якій R і  $R_A$  можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкиніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). N-карбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

40 [0057] Група "О-тіокарбаміл" відноситься до групи " $-OC(=S)N(R_AR_B)-$ ", у якій  $R_A$  і  $R_B$  можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкиніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). О-тіокарбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

45 [0058] Група "N-тіокарбаміл" відноситься до групи " $ROC(=S)N(R_A)-$ ", у якій R і  $R_A$  можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкиніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). N-тіокарбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

[0059] Група "С-амідо" відноситься до групи " $-C(=O)N(R_AR_B)-$ ", у якій  $R_A$  і  $R_B$  можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкиніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). С-амідо може бути заміщеним або незаміщеним.

[0060] Група "N-амідо" відноситься до групи " $RC(=O)N(R_A)-$ ", у якій R і  $R_A$  можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкиніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). N-амідо може бути заміщеним або незаміщеним.

55 [0061] Група "сечовина" відноситься до групи " $N(R)-C(=O)-NR_AR_B$ ", у якій R може являти собою водень або алкіл, і  $R_A$  і  $R_B$  можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкиніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). Сечовина може бути заміщеною або незаміщеною.

60 [0062] Термін "атом галогену" або "галоген" у даному тексті позначає будь-який з

радіостабільних елементів 7 групи періодичної таблиці елементів, таких як фтор, хлор, бром і йод.

[0063] У даному тексті "-----" позначає одинарний або подвійний зв'язок, якщо не зазначене інше.

[0064] Термін "інтерферон" у даному документі вживається у звичайному для середнього фахівця в даній області розумінні. Фахівцям у даній області відомо декілька типів інтерферонів, такі як інтерферони 1 типу, інтерферони 2 типу і інтерферони 3 типу. Необмежуючий перелік прикладів включає: альфа-інтерферони, бета-інтерферони, дельта-інтерферони, гама-інтерферони, лямбда-інтерферони, омега-інтерферони, тау-інтерферони, х-інтерферони, консенсусні інтерферони і асиало-інтерферони. Інтерферони можуть бути пегільованими. Приклади інтерферонів 1 типу включають інтерферон альфа 1A, інтерферон альфа 1B, інтерферон альфа 2A, інтерферон альфа 2B, пегільований інтерферон альфа 2a (PEGASYS, Roche), рекомбінантний інтерферон альфа 2a (ROFERON, Roche), інгаляційний інтерферон альфа 2b (AERX, Aradigm), пегільований інтерферон альфа 2b (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis, PEGINTRON, Schering), рекомбінантний інтерферон альфа 2b (INTRON A, Schering), пегільований інтерферон альфа 2b (PEG-INTRON, Schering, VIRAFERONPEG, Schering), інтерферон бета-1a (REBIF, Serono, Inc. і Pfizer), consensus інтерферон альфа (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical). Приклади інтерферонів 2 типу включають інтерферон гама 1, інтерферон гама 2 і пегільований інтерферон гама; і приклади інтерферонів 3 типу включають інтерферон лямбда 1, інтерферон лямбда 2 і інтерферон лямбда 3.

[0065] У тих випадках, коли не зазначені кількості замісників (наприклад, галоалкіл), можуть бути присутніми один або більше замісників. Наприклад, "галоалкіл" може включати один або більше однакових або різних галогенів. У якості іншого прикладу, "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкоксифеніл" може включати один або більше однакових або різних алкокси-груп, що містять один, два або три атоми.

[0066] У даному тексті абревіатури, що позначають будь-які захисні групи амінокислоти і інші сполуки, якщо не зазначене інше, відповідають їхньому звичайному застосуванню, прийнятим абревіатурами або вказівкою комісії з біохімічної номенклатури IUPAC-IUB (див., Biochem. 11: 942-944 (1972)).

[0067] У даному тексті термін "амінокислота" відноситься до будь-якої амінокислоти (як до стандартних, так і до нестандартних амінокислот), включаючи наступні, але не обмежуючись ними: α-амінокислоти, β-амінокислоти, γ-амінокислоти і δ-амінокислоти. Приклади підходящих амінокислот включають наступні, але не обмежуються ними: аланін, аспарагін, аспарагінова кислота, цистеїн, глютамінова кислота, глютамін, гліцин, пролін, серин, тирозин, аргінін, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, триптофан і валін. Додаткові приклади підходящих амінокислот включають наступні, але не обмежуються ними: орнітин, гіпузин, 2-аміноізомасляну кислоту, дегідроаланін, гама-аміномасляну кислоту, цитрулін, бета-аланін, альфа-етил-гліцин, аліфа-пропілгліцин і норлейцин. У даному тексті "амінокислота" також включає амінокислоти, у яких група карбонової кислоти основного ланцюга перетворена в складноефірну групу.

[0068] Терміни "захисна група" і "захисні групи" у даному документі відносяться до будь-якого атому або групи атомів, які приєднують до молекули для запобігання небажаних хімічних реакцій за участю присутніх груп. Приклади захисних груп описані в джерелах T. W. Greene і P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, і в J.F.W. Mcomie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press, 1973, обидва з яких включені в даний документ шляхом посилання з обмеженою метою розкриття підходящих захисних груп. Захисна група може бути вибрана таким чином, щоб вона була стабільна до певних умов реакції і могла бути легко вилучена на зручній стадії з використанням відомих у даній області методів. Необмежуючий перелік захисних груп включає бензил, заміщений бензил, алкілкарбоніли і алкоксикарбоніли (наприклад, т-бутоксикарбоніл (BOC), ацетил або ізобутирил), арилалкілкарбоніли і арилалкоксикарбоніли (наприклад, бензилоксикарбоніл); заміщений метиловий ефір (наприклад, метоксиметиловий ефір), заміщений етиловий ефір; заміщений бензиловий ефір; тетрагідропіраніловий ефір; силіли (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, т-бутилдиметилсиліл, три-ізопропілсилілоксиметил, [2-(триметилсиліл) етокси]метил або т-бутилдифенілсиліл); складні ефіри (наприклад, складні бензоатні ефіри), карбонати (наприклад, метоксиметилкарбонат), сульфонати (наприклад, тозилат або мезилат), ациклічні кеталі (наприклад, диметилацеталь), циклічні кеталі (наприклад, 1,3-диоксан, 1,3-диоксолани і описані в даному документі), ациклічний ацеталь, циклічний ацеталь, (наприклад, описані в даному документі), ациклічний геміацеталь; циклічний геміацеталь; циклічні дитіокеталі (наприклад, 1,3-дитіан або 1, 3-дитіолан), або складні ефіри

(наприклад, описані в даному документі) і триарилметильні групи (наприклад, тритил; монометокситритил (ММТг), 4,4'-диметокситритил (DMТг), 4,4',4"-триметокситритил (ТМТг) і описані в даному документі).

[0069] Термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до солі сполуки, яка не викликає значного подразнення в організмі, куди її водять, і не погіршує біологічну активність і властивості сполуки. У деяких варіантах реалізації сіль являє собою сіль приєднання кислоти даної сполуки. Фармацевтичні солі можуть бути отримані шляхом здійснення реакції сполуки з неорганічними кислотами, такими як гелогенводнева кислота (наприклад, хлороводнева кислота або бромоводнева кислота), сірчана кислота, азотна кислота і фосфорна кислоти. Фармацевтичні солі також можуть бути отримані шляхом здійснення реакції сполуки з органічною кислотою, такою як аліфатична або ароматична карбонова або сульфонова кислота, наприклад, мурашина, оцтова, бурштинова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, нікотинова, метансульфонова, етансульфонова, п-толуолсульфонова, саліцилова або нафталінсульфонова кислоти. Фармацевтичні солі також можуть бути отримані шляхом здійснення реакції сполуки з основою з одержанням солі, такої як амонійна сіль, сіль лужного металу, така як натрієва або калієва сіль, сіль луго-земельного металу, така як кальцієва або магнієва сіль, сіль органічних основ, таких як дициклогексиламін, N-метил-D-глюкамін, трис(гідроксиметил)метиламін, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіламін, циклогексиламін, триетаноламін, етилендіамін, і солі з амінокислотами, такі як аргінін і лізин.

[0070] Терміни і фрази, що використовуються в даній заявці, і їх варіанти, особливо у формулі винаходу, що пропонується, якщо явно не зазначене інше, слід розуміти як відкриті, на відміну від обмежувачих. У якості прикладів зазначеного вище, термін "включаючи" слід розуміти як "включаючи, без обмеження" і т.п.; термін "що містить" у даному документі є синонімом термінів "що включає", "що має в складі" або "що характеризується" і є інклюзивним або відкритим і не виключає додаткових не зазначених елементів або етапів способів; термін "що має" слід розуміти як "що має щонайменше", термін "включає" слід розуміти як "включає, але не обмежується", термін "приклад" застосовуються для демонстрації конкретних прикладів обговорюваного предмета, їх невичерпного і необмежувачого списку; і застосування таких термінів як "переважно", "переважний", "бажаний" або "бажане" і слів, що мають аналогічне значення не слід розуміти як такі, що припускають, що будь-які ознаки мають критичне значення, істотні або хоча б потрібні для структури або функції, але, навпаки, призначені просто для позначення альтернативних або додаткових ознак, які можуть застосовуватися або не застосовуватися в конкретному варіанті реалізації. Додатково згідно із даним винаходом термін "що містить" слід розуміти як синонім фраз "що має щонайменше" або "що включає щонайменше". При вживанні відносно до способу, "що включає" позначає, що спосіб включає щонайменше зазначені етапи, але може включати і додаткові етапи. При застосуванні відносно до сполуки, композиції або пристрою, термін "що включає" (що містить) позначає, що ці сполука, композиція або пристрій включають щонайменше зазначені ознаки або компоненти, але можуть також включати додаткові ознаки або компоненти. Аналогічно, групу об'єктів, зв'язаних союзом "і" не слід розуміти в тому розумінні, що необхідна присутність усіх і кожного із цих об'єктів у групі, а слід розуміти як "і/або", якщо інше не зазначене в явному виді. Аналогічним чином, групу об'єктів, зв'язаних союзом "або" не слід розуміти як обов'язкове взаємне виключення елементів групи, але слід розуміти як "і/або", якщо інше не зазначене в явному вигляді.

[0071] Відносно вживання по суті будь-яких термінів у множині і/або однині в даному документі, фахівці в даній області можуть перетворювати множину в єдине і/або однину в множину відповідно до контексту і/або застосування. Для цілей ясності різні перетворення однина/множина можуть бути наведені в даному тексті в явному вигляді. Невизначена форма однини не виключає множини. Єдиний процесор або інший блок можуть виконувати функції декількох об'єктів, зазначених у формулі винаходу. Сам по собі той факт, що деякі значення згадуються у взаємно одмінних залежних пунктах, не вказує на те, що комбінація цих значень не може застосовуватися для забезпечення переваги. Ніякі посилання у формулі винаходу не повинні розглядатися як обмежувачі об'єм.

[0072] Мається на увазі, що в будь-якій описаній в даному документі сполуці, що має один або більше хіральних центрів, якщо в явному вигляді не показана абсолютна стехіометрія, кожний центр може незалежно перебувати в R-конфігурації або S-конфігурації або в їх суміші. Відповідно, описані в даному документі сполуки можуть бути енантімерно чистими, енантімерно збагаченими, рацемічними сумішами, діастереомерно чистими, діастереомерно збагаченими або стереоізомерними сумішами. Крім того, мається на увазі, що, у будь-якій описаній в даному документі сполуці, що має один або більше подвійних зв'язків, що породжують геометричні ізомери, які можуть бути визначені як E або Z, кожний подвійний

зв'язок може незалежно являти собою E або Z, або їх суміш.

[0073] Аналогічно, мається на увазі, що, опис будь-якої сполуки припускає включення всіх таутомерних форм.

[0074] Мається на увазі, що в тих випадках, коли розкриті в даному документі сполуки мають незаповнені валентності, ці валентності заповнюються атомами водню або його ізотопів, наприклад, водню-1 (протію) і водню-2 (дейтерію).

[0075] Мається на увазі, що сполуки, описані в даному документі, можуть бути позначені ізотопом. Заміщення ізотопами, такими як дейтерій, може давати деякі терапевтичні переваги, зумовлені більш високою метаболічною стабільністю, такою як, наприклад, більш тривалий час напівжиття *in vivo* або більш низьке необхідне дозування. Кожний хімічний елемент, представлений у структурі сполуки, може включати будь-який ізотоп зазначеного елемента. Наприклад, у структурі сполуки може бути явно показаний водень, або його присутність може матися на увазі. У будь-якому положенні, у якому може бути присутнім атом водню, цей атом водню може являти собою ізотоп водню, включаючи водень-1 (протій) і водень-2 (дейтерій). Відповідно, вказівка сполуки в даному документі включає всі можливі ізотопні форми, якщо контекст не вказує явно на інше.

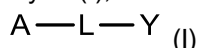
[0076] Мається на увазі, що способи і комбінації, описані в даному документі, включають кристалічні форми (також відомі як поліморфи, які включають різні пристрої кристалічного впакування того самого складу елементів сполуки), аморфні фази, солі, сольвати і гідрати. У деяких варіантах реалізації сполуки, описані в даному документі, існують у сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол або подібні. В інших варіантах реалізації сполуки, описані в даному документі, існують у несольватованій формі. Сольвати містять або стехіометричні, або нестехіометричні кількості розчинника, і можуть утворюватися в ході процесу кристалізації з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол, або подібні. Гідрати утворюються у випадку, коли розчинником є вода, а алкогляти утворюються у випадках, коли розчинником є спирт. Додатково згідно із даним винаходом сполуки, описані в даному документі, можуть існувати як у несольватованій, так і в сольватованій формах. У цілому, сольватовані форми вважаються еквівалентними несольватованим формам для цілей сполук і способів, описаних у даному документі.

[0077] У тих випадках, коли наведений діапазон значень, мається на увазі, що варіанти реалізації включають верхню межу, нижню межу, а також кожне проміжне значення між верхнім і нижнім значенням.

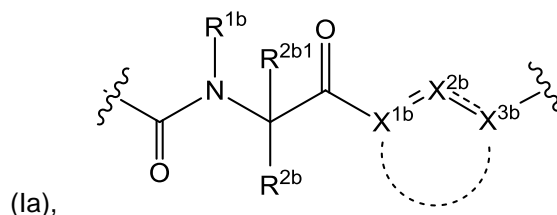
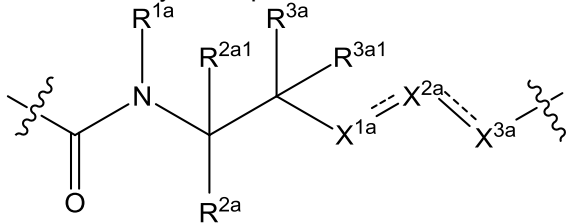
Сполуки

Формула (I)

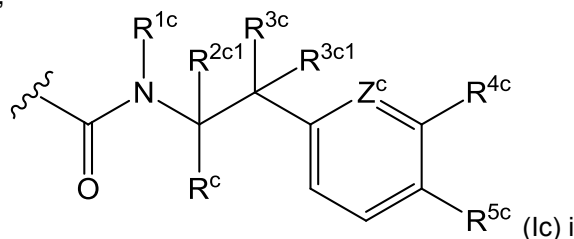
[0078] Деякі розкриті в даному документі варіанти реалізації відносяться до сполуки Формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, що має структуру:

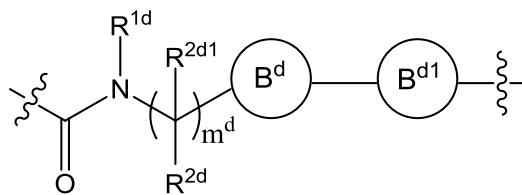


де: L може бути вибраний з:



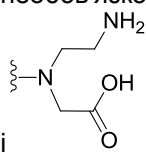
(Ib),





(Id) ;

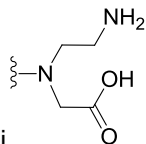
А може бути вибраний з необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкенілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного арил(C<sub>1-2</sub> алкілу), необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу; Y може бути вибраний з необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкенілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу; R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> і R<sup>1d</sup> можуть кожний незалежно являти собою водень або незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл; R<sup>2a</sup>, R<sup>2a1</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2b1</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2c1</sup>, R<sup>2d</sup> і R<sup>2d1</sup> може кожний незалежно бути вибраний з водню, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub> алкілу, необов'язково заміщеного арил(C<sub>1-6</sub> алкілу), необов'язково заміщеного гетероциклілу(C<sub>1-6</sub> алкілу), алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкілу і гідрокси; або R<sup>2a1</sup> може являти собою водень, і R<sup>1a</sup> і R<sup>2a</sup> можуть бути з'єднані разом з атомами, з якими вони зв'язані, з утворенням необов'язково заміщеного 5-членного гетероциклілу або необов'язково заміщеного 6-членного гетероциклілу, R<sup>2b1</sup> може являти собою водень, і R<sup>1b</sup> і R<sup>2b</sup> можуть бути з'єднані разом з атомами, з якими вони зв'язані, з утворенням необов'язково заміщеного 5-членного гетероциклілу або необов'язково заміщеного 6-членного гетероциклілу; ----- між X<sup>1a</sup> і X<sup>2a</sup> являє одинарний або подвійний зв'язок між X<sup>1a</sup> і X<sup>2a</sup>; ----- між X<sup>2a</sup> і X<sup>3a</sup> являє одинарний або подвійний зв'язок між X<sup>2a</sup> і X<sup>3a</sup>; за умови, що ----- між X<sup>1a</sup> і X<sup>2a</sup> і ----- між X<sup>2a</sup> і X<sup>3a</sup> не можуть обидві бути подвійними зв'язками, і щонайменше один з ----- являє собою подвійний зв'язок; якщо ----- між X<sup>1a</sup> і X<sup>2a</sup> являє подвійний зв'язок, і ----- між X<sup>2a</sup> і X<sup>3a</sup> являє собою одинарний зв'язок, то X<sup>1a</sup> може являти собою N (азот) або CR<sup>4a1</sup>, X<sup>2a</sup> може являти собою N (азот) або CR<sup>5a</sup>, і X<sup>3a</sup> може являти собою NR<sup>6a1</sup>, C(=O) або CR<sup>6a2</sup>R<sup>6a3</sup>; і якщо ----- між X<sup>1a</sup> і X<sup>2a</sup> являє одинарний зв'язок, і ----- між X<sup>2a</sup> і X<sup>3a</sup> являє собою подвійний зв'язок, то X<sup>1a</sup> може являти собою NR<sup>4a</sup> або CR<sup>4a2</sup>R<sup>4a3</sup>, X<sup>2a</sup> може являти собою N (азот) або CR<sup>5a</sup> і X<sup>3a</sup> може являти собою N (азот) або CR<sup>6a</sup>; або X<sup>1a</sup>, X<sup>2a</sup> і X<sup>3a</sup> можуть кожний незалежно являти собою C (вуглець), N (азот), O (кисень) або C(=O), і можуть утворювати кільце або систему кілець, вибрані з необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу шляхом сполучення X<sup>1a</sup> і X<sup>3a</sup> один з одним; за умови, що валентності кожного з X<sup>1a</sup>, X<sup>2a</sup> і X<sup>3a</sup> можуть бути незалежно насичені замісником, вибраним з водню і необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub> алкілу, і X<sup>1a</sup>, X<sup>2a</sup> і X<sup>3a</sup> є незарядженими; R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> може кожний незалежно бути вибраний з водню, гідрокси, галоген, аміно, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-4</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-4</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub> алкокси, - O-карбоксо, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>



і , за умови, що R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> не можуть обидва бути воднями; або R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> можуть разом утворювати =N-OR<sup>a</sup>; або R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup>, разом з атомом, до якого вони приєднані, можуть бути з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного 3-членного кільця, необов'язково заміщеного 4-членного кільця, необов'язково заміщеного 5-членного кільця або необов'язково заміщеного 6-членного кільця; R<sup>4a</sup>, R<sup>4a1</sup>, R<sup>4a2</sup> і R<sup>4a3</sup> можуть кожний незалежно являти собою водень або незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл; R<sup>5a</sup> і R<sup>5a1</sup> можуть кожний незалежно являти собою водень або незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл; R<sup>6a</sup> і R<sup>6a1</sup> можуть кожний незалежно являти собою водень, необов'язково заміщений C<sub>1-4</sub> алкіл або необов'язково заміщений алкоксиалкіл; R<sup>6a2</sup> і R<sup>6a3</sup> можуть кожний незалежно являти собою водень або незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл; X<sup>1b</sup>, X<sup>2b</sup> і X<sup>3b</sup> можуть кожний незалежно являти собою C (вуглець), N (азот), O (кисень) або C(=O), і утворювати біциклічне кільце, вибране з необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу, шляхом сполучення X<sup>1b</sup> і X<sup>3b</sup> один з одним; за умови, що щонайменше один з X<sup>1b</sup>, X<sup>2b</sup> і X<sup>3b</sup> містить атом азоту; за умови, що валентності X<sup>1b</sup>, X<sup>2b</sup> і X<sup>3b</sup> можуть бути в кожному випадку незалежно насичені замісником, вибраним з водню і необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub> алкілу, і X<sup>1b</sup>, X<sup>2b</sup> і X<sup>3b</sup> є незарядженими; R<sup>3c</sup> і R<sup>3c1</sup> може кожний незалежно бути вибраний з водню, гідрокси, галогену, аміно, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-4</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-4</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub> алкокси, - O-карбоксо,



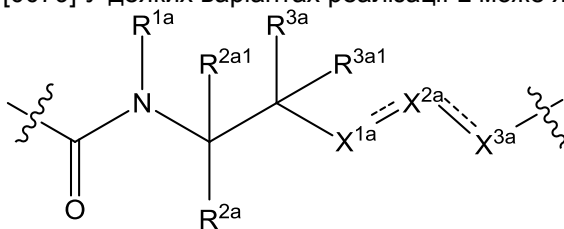
необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$



і  $\text{R}^{3c}$  і  $\text{R}^{3c1}$  не можуть обидва бути воднями; або  $\text{R}^{3c}$  і  $\text{R}^{3c1}$  можуть разом утворювати  $=\text{N}-\text{OR}^c$ ; або  $\text{R}^{3c}$  і  $\text{R}^{3c1}$ , разом з атомом, до якого вони приєднані, можуть бути з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного 3-членного кільця, необов'язково заміщеного 4-членного кільця, необов'язково заміщеного 5-членного кільця або необов'язково заміщеного 6-членного кільця;  $\text{R}^a$  і  $\text{R}^c$  можуть кожний незалежно являти собою водень або незаміщений  $\text{C}_{1-4}$  алкіл;  $\text{R}^{4c}$  і  $\text{R}^{5c}$  можуть бути з'єднані разом з утворенням незаміщеного арилу, незаміщеного гетероарилу або необов'язково заміщеного гетероциклілу;  $\text{Z}^c$  може являти собою N або CH;  $\text{m}^d$  може являти собою 0 або 1; і кільце  $\text{B}^d$  може являти собою необов'язково заміщений  $\text{C}_5$  циклоалкіл; кільце  $\text{B}^{d1}$  може являти собою необов'язково заміщений піридиніл; і за умови, що якщо L являє собою Формулу (IIc), те Y відсутній.

Формула (Ia)

[0079] У деяких варіантах реалізації L може являти собою Формулу (Ia):

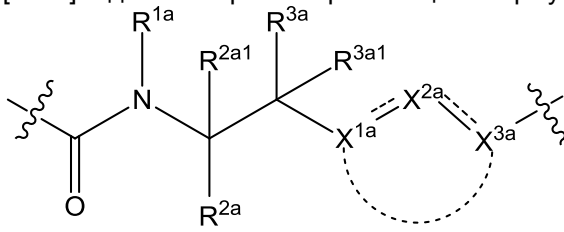


(Ia).

[0080] У деяких варіантах реалізації Формули (Ia)  $\text{X}^{1a}$  може являти собою  $\text{CR}^{4a1}$  або  $\text{CR}^{4a2}\text{R}^{4a3}$ ,  $\text{X}^{2a}$  може являти собою N (азот), і  $\text{X}^{3a}$  може являти собою  $\text{CR}^{6a}$  або  $\text{CR}^{6a2}\text{R}^{6a3}$ . У деяких варіантах реалізації Формули (Ia) ----- між  $\text{X}^{1a}$  і  $\text{X}^{2a}$  може являти собою одинарний зв'язок, ----- між  $\text{X}^{2a}$  і  $\text{X}^{3a}$  може являти собою подвійний зв'язок,  $\text{X}^{1a}$  може являти собою  $\text{CR}^{4a2}\text{R}^{4a3}$ ,  $\text{X}^{2a}$  може являти собою N (азот), і  $\text{X}^{3b}$  може являти собою  $\text{CR}^{6a}$ . В інших варіантах реалізації Формули (Ia) ----- між  $\text{X}^{1a}$  і  $\text{X}^{2a}$  може являти собою подвійний зв'язок, ----- між  $\text{X}^{2a}$  і  $\text{X}^{3a}$  може являти собою одинарний зв'язок,  $\text{X}^{1a}$  може являти собою  $\text{CR}^{4a1}$ ,  $\text{X}^{2b}$  може являти собою N (азот), і  $\text{X}^{3b}$  може являти собою  $\text{CR}^{6a2}\text{R}^{6a3}$ . У деяких варіантах реалізації, включаючи наведені в даному абзаці,  $\text{R}^{5a}$  може являти собою водень. У деяких варіантах реалізації, включаючи наведені в даному абзаці,  $\text{R}^{5a1}$  може являти собою водень. У деяких варіантах реалізації  $-\text{X}^{1a}-\text{X}^{2a}-\text{X}^{3a}-$  може являти собою  $-\text{CH}_2-\text{N}=\text{CH}-$  або  $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_2-$ . В інших варіантах реалізації  $-\text{X}^{1a}-\text{X}^{2a}-\text{X}^{3a}-$  може являти собою  $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}_2-$  або  $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$ . У подальших варіантах реалізації  $-\text{X}^{1a}-\text{X}^{2a}-\text{X}^{3a}-$  може являти собою  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}=\text{NH}-$  або  $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ . У деяких варіантах реалізації  $\text{X}^{1a}$ ,  $\text{X}^{2a}$  і  $\text{X}^{3a}$  можуть кожний незалежно являти собою C (вуглець), N (азот), O (кисень) або C(=O), і утворювати кільце або систему кілець, що вибрані з необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу шляхом сполучення  $\text{X}^{1a}$  і  $\text{X}^{3a}$  один з одним; за умови, що валентності  $\text{X}^{1a}$ ,  $\text{X}^{2a}$  і  $\text{X}^{3a}$  можуть бути в кожному випадку незалежно насичені замісником, вибраним з водню і необов'язково заміщений  $\text{C}_{1-4}$  алкіл; і  $\text{X}^{1a}$ ,  $\text{X}^{2a}$  і  $\text{X}^{3a}$  є незарядженими.

Формула (Ia1)

[0081] У деяких варіантах реалізації L Формули (Ia) може являти собою Формулу (Ia1):



(Ia1)

де:  $\text{X}^{1a}$ ,  $\text{X}^{2a}$  і  $\text{X}^{3a}$  можуть кожний незалежно являти собою C (вуглець), N (азот), O (кисень) або C(=O), і утворюють кільце або систему кілець, вибрані з необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу шляхом сполучення  $\text{X}^{1a}$  і  $\text{X}^{3a}$  один з одним; за умови, що валентності  $\text{X}^{1a}$ ,  $\text{X}^{2a}$  і  $\text{X}^{3a}$  можуть бути в кожному випадку незалежно насичені замісником, вибраним з водню і необов'язково заміщений  $\text{C}_{1-4}$  алкіл; і  $\text{X}^{1a}$ ,  $\text{X}^{2a}$  і  $\text{X}^{3a}$  є незарядженими.

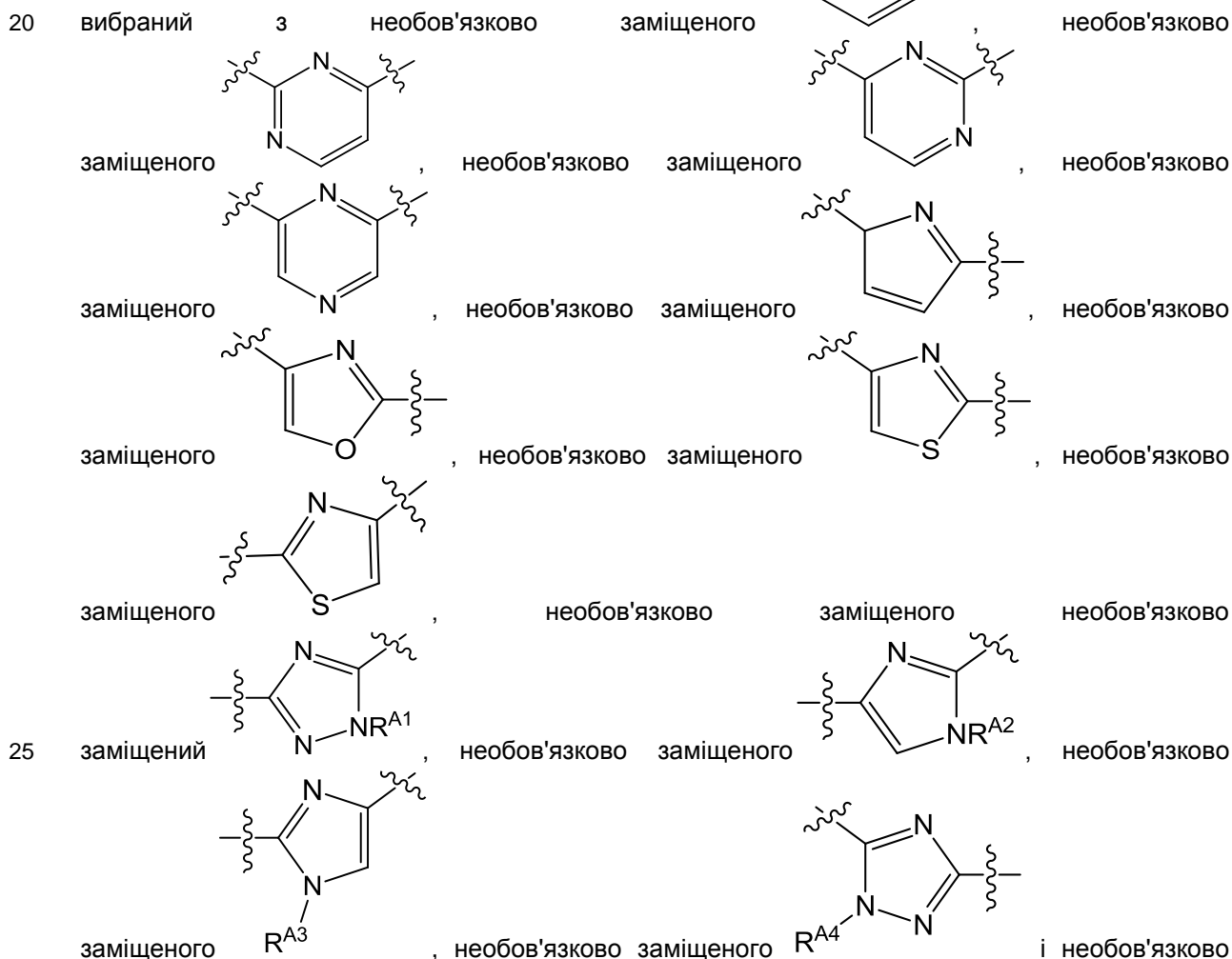
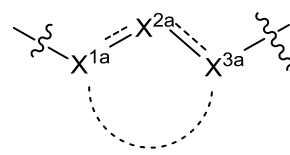
[0082] У деяких варіантах реалізації Формули (Ia1)  $\text{X}^{1a}$  може являти собою C,  $\text{X}^{2a}$  може

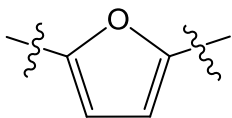
являти собою N, і  $X^{3a}$  може являти собою C. У деяких варіантах реалізації Формули (Ia1) ----- між  $X^{1a}$  і  $X^{2a}$  може являти собою одинарний зв'язок, ----- між  $X^{2a}$  і  $X^{3a}$  може являти собою подвійний зв'язок,  $X^{1a}$  може являти собою C,  $X^{2a}$  може являти собою N, і  $X^{3a}$  може являти собою C. В інших варіантах реалізації Формули (Ia1) ----- між  $X^{1a}$  і  $X^{2a}$  може являти собою подвійний зв'язок, ----- між  $X^{2a}$  і  $X^{3a}$  може являти собою одинарний зв'язок,  $X^{1a}$  може являти собою C,  $X^{2a}$  може являти собою N, і  $X^{3a}$  може являти собою C. В інших варіантах реалізації Формули (Ia1) --- ----- між  $X^{1a}$  і  $X^{2a}$  може являти собою одинарний зв'язок, ----- між  $X^{2a}$  і  $X^{3a}$  може являти собою одинарний зв'язок,  $X^{1a}$  може являти собою C,  $X^{2a}$  може являти собою O, і  $X^{3a}$  може являти собою C. У деяких варіантах реалізації валентності  $X^{1a}$ ,  $X^{2a}$  і  $X^{3a}$  можуть бути в кожному випадку незалежно насичені воднем або незаміщеним  $C_{1-4}$  алкілом, таким як  $CH_3$ .

[0083] У деяких варіантах реалізації кільце або система кілець Формули (Ia1) може являти собою необов'язково заміщений арил. В інших варіантах реалізації кільце або система кілець Формули (Ia1) може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил. У подальших варіантах реалізації кільце або система кілець Формули (Ia1) може являти собою необов'язково заміщений біциклічний гетероарил. У деяких варіантах реалізації кільце або система кілець Формули (Ia1) може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероциклі. У деяких варіантах реалізації кільце або система кілець Формули (Ia1) може являти собою необов'язково заміщений біциклічний гетероциклі.

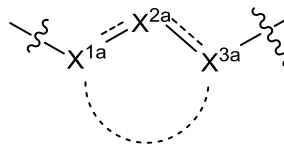
[0084] У деяких варіантах реалізації Формули (Ia1),

може бути



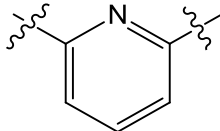


заміщеного ; причому  $R^{A1}$ ,  $R^{A2}$ ,  $R^{A3}$  і  $R^{A4}$  можуть кожний незалежно являти собою водень або незаміщений  $C_{1-6}$  алкіл.

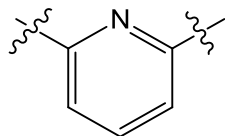


[0085] У деяких варіантах реалізації

може являти собою



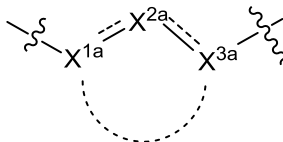
необов'язково заміщений



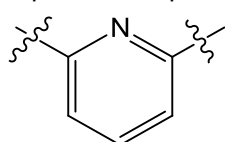
. У деяких варіантах реалізації

5

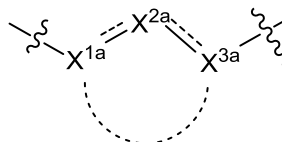
може містити один або більше замісників, вибраних з аміно, що містить один замісник аміно, що містить два замісники аміно, гідроксиалкілу, алкілу і алкокси. У деяких



варіантах реалізації

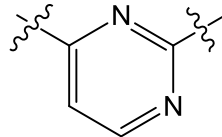
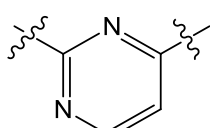


може являти собою незаміщений



. В інших варіантах реалізації

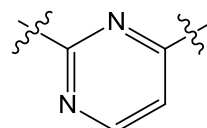
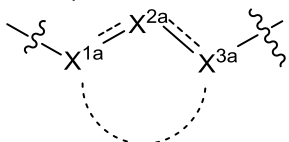
може являти собою



заміщений

або заміщений

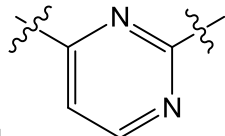
. У деяких варіантах реалізації



10

може являти собою необов'язково заміщений

або

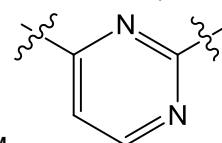
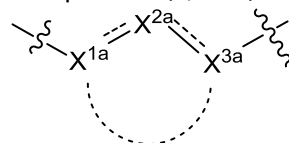


необов'язково заміщений

,  $R^{3a}$  може являти собою гідрокси, і  $R^{3a1}$  може бути вибраний з аміно, незаміщеного  $C_{1-4}$  алкілу, незаміщеного  $C_{2-4}$  алкенілу, незаміщеного  $C_{2-4}$  алкінілу, незаміщеного  $C_{3-6}$  циклоалкілу (наприклад, циклопропілу), незаміщеного  $C_{1-4}$  алкокси (такого як  $OSCH_3$ ), гідрокси, галогену і незаміщеного гетероарилу (наприклад, тіазолу).

15

[0086] У деяких варіантах реалізації, якщо один з  $R^{3a}$  і  $R^{3a1}$  являє собою H, а інший з  $R^{3a}$  і

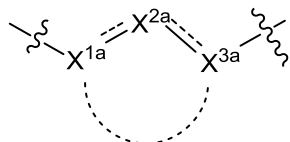


$R^{3a1}$  являє собою OH, то

не є незаміщеним

. В інших

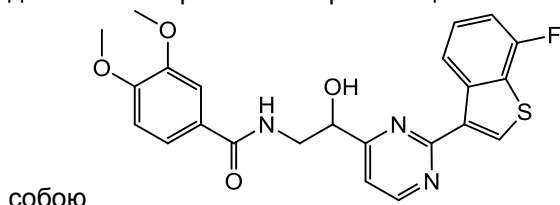
варіантах реалізації якщо один з  $R^{3a}$  і  $R^{3a1}$  являє собою H, то інший з  $R^{3a}$  і  $R^{3a1}$  не є OH. У деяких



варіантах реалізації

не є необов'язково заміщеним піримідином. У

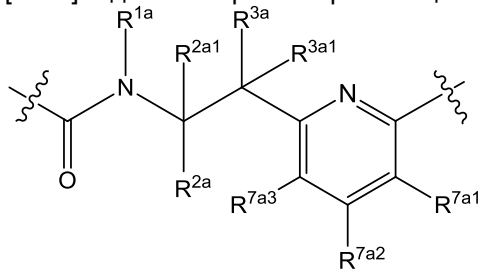
деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) не може являти



собою

Формула (Ia2)

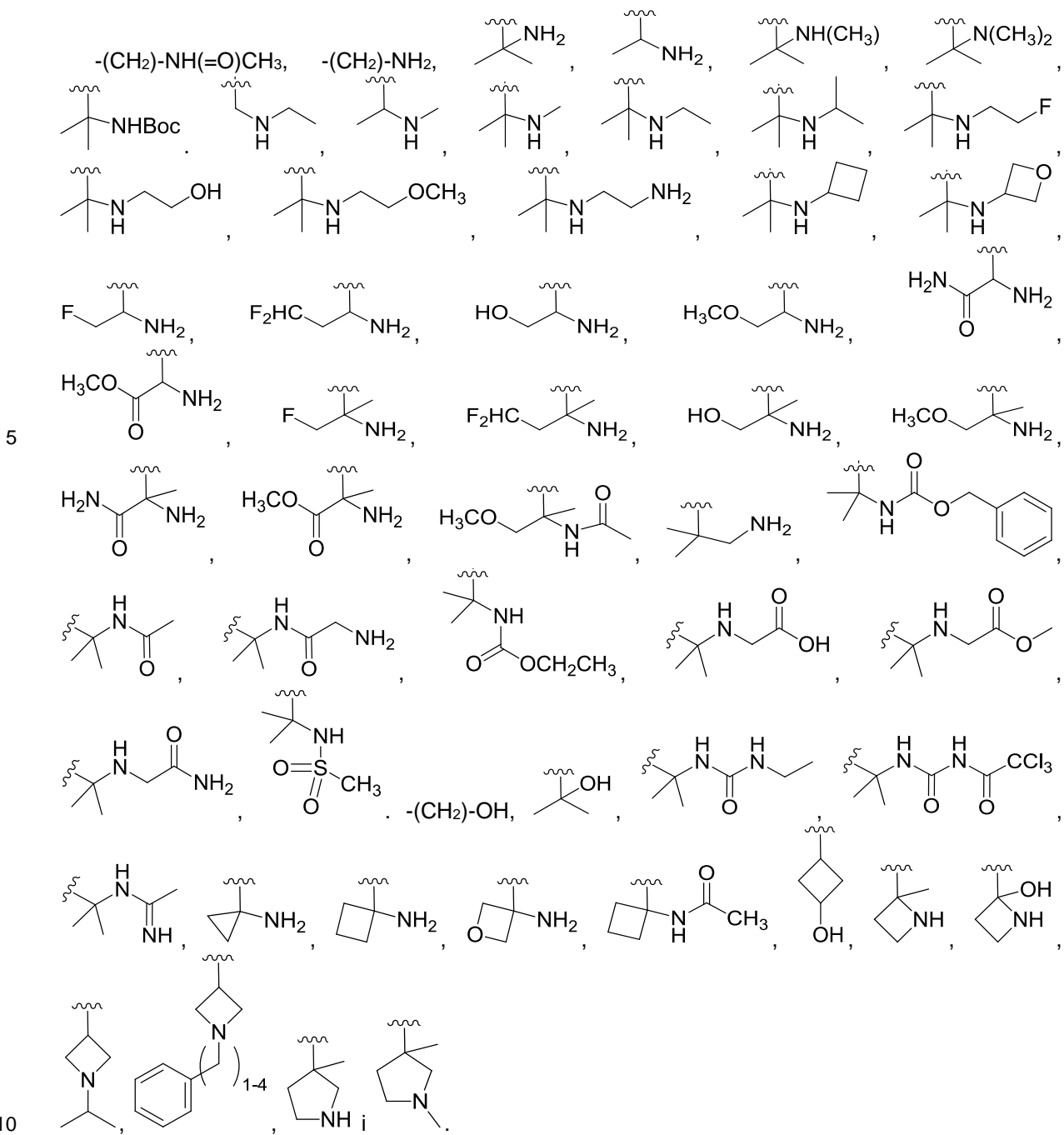
[0087] У деяких варіантах реалізації L Формули (1a) може являти собою Формулу (1a2):



(la2)

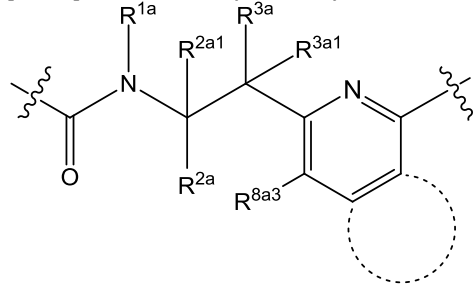
де  $R^{7a1}$ ,  $R^{7a2}$  і  $R^{7a3}$  може кожний незалежно бути вибраний з водню, галогену, гідроксиду, неонов'язково заміщеного  $C_{1-8}$  алкілу, неонов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкенілу, неонов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкінілу, неонов'язково заміщеного  $C_{3-6}$  циклоалкілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного гетероциклілу, неонов'язково заміщеного гідроксиалкілу, неонов'язково заміщеного  $C_{1-8}$  алкокси, неонов'язково заміщеного алкоксиалкілу, аміно, що містить один замісник аміно, що містить два замісники аміно, гало( $C_{1-8}$  алкілу), галоалкілу, неонов'язково заміщеного О-амідо і неонов'язково заміщеного С-карбоксі. У деяких варіантах реалізації  $R^{7a1}$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  алкокси, і  $R^{7a2}$  і  $R^{7a3}$  можуть обидва бути воднем. В інших варіантах реалізації  $R^{7a1}$  може являти собою заміщений  $C_{1-4}$  алкокси, і  $R^{7a2}$  і  $R^{7a3}$  можуть обидва бути воднем. Наприклад,  $R^{7a1}$  може являти собою заміщений  $C_{1-4}$  алкокси, що містить у якості замісника аміно, що містить один замісник аміно або, що містить два замісники аміно. У деяких варіантах реалізації  $R^{7a1}$  може являти собою водень,  $R^{7a2}$  може являти собою неонов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкіл, і  $R^{7a3}$  може являти собою водень. В інших варіантах реалізації  $R^{7a1}$  може являти собою водень,  $R^{7a2}$  може являти собою заміщений  $C_{3-6}$  циклоалкіл, і  $R^{7a3}$  може являти собою водень. У подальших варіантах реалізації  $R^{7a1}$  може являти собою водень,  $R^{7a2}$  може являти собою такий, що містить один замісник аміно, і  $R^{7a3}$  може являти собою водень. В інших варіантах реалізації  $R^{7a1}$  може являти собою такий, що містить один замісник аміно або неонов'язково заміщений О-амідо (такий як  $-C(=O)NH_2$ ), і  $R^{7a2}$  і  $R^{7a3}$  можуть обидва бути воднем. Наприклад, що містить один замісник аміно в  $R^{7a1}$  або  $R^{7a2}$  може являти собою  $-N(C_{1-4} \text{ алкіл})$ , такий як  $-NCH_3$ . У деяких варіантах реалізації  $R^{7a1}$  може являти собою заміщений  $C_{1-8}$  алкіл (такий як заміщений аміном  $C_{1-8}$  алкіл), і  $R^{7a2}$  і  $R^{7a3}$  можуть обидва бути воднем. В інших варіантах реалізації  $R^{7a1}$  і  $R^{7a2}$  можуть обидва бути воднем, і  $R^{7a3}$  може являти собою галоген. В інших варіантах реалізації  $R^{7a1}$  і  $R^{7a3}$  можуть обидва бути воднем, і  $R^{7a2}$  може являти собою неонов'язково заміщений гетероцикліл, такий як неонов'язково заміщений моноциклічний гетероцикліл. Приклади неонов'язково заміщеного моноциклічного гетероциклілу для  $R^{7a2}$  включають наступні, але не обмежуються ними: неонов'язково заміщений азетидин, неонов'язково заміщений піролідін, неонов'язково заміщений піролідінон, неонов'язково заміщений піперидин і неонов'язково заміщений оксетан.

[0088] Якщо R<sup>7a1</sup>, R<sup>7a2</sup> і/або R<sup>7a3</sup> є заміщеними, можливий замісник або замісники включають наведені в списку для "заміщених" разом із сечовиною, амідом і ацетилсечовиною. Наприклад, C<sub>1-4</sub> алкіл, C<sub>3-6</sub> циклоалкіл і моноциклічний гетероцикліл або R<sup>7a2</sup> можуть містити різні замісники (або замісник), такі як галоген, гідрокси, C<sub>1-4</sub> алкокси, необов'язково заміщений арил(C<sub>1-4</sub> алкіл), необов'язково заміщений C-карбоксі, аміно, необов'язково заміщений, що містить один замісник аміно, необов'язково заміщений, що містить два замісники аміно, необов'язково заміщений C-амідо, необов'язково заміщений N-амідо, необов'язково заміщений N-карбаміл, необов'язково заміщений N-сульфонамідо, необов'язково заміщена сечовина, необов'язково заміщений амідин і необов'язково заміщена ацетилсечовина (наприклад, галогенирована ацетилмочевина). Необмежуваними прикладами заміщених C<sub>1-4</sub> алкілів і заміщених C<sub>3-6</sub> циклоалкілів в R<sup>7a2</sup> є наступні:



Формула (1a3)

[0089] У деяких варіантах реалізації L у Формулі (1a) може являти собою Формулу (1a3):



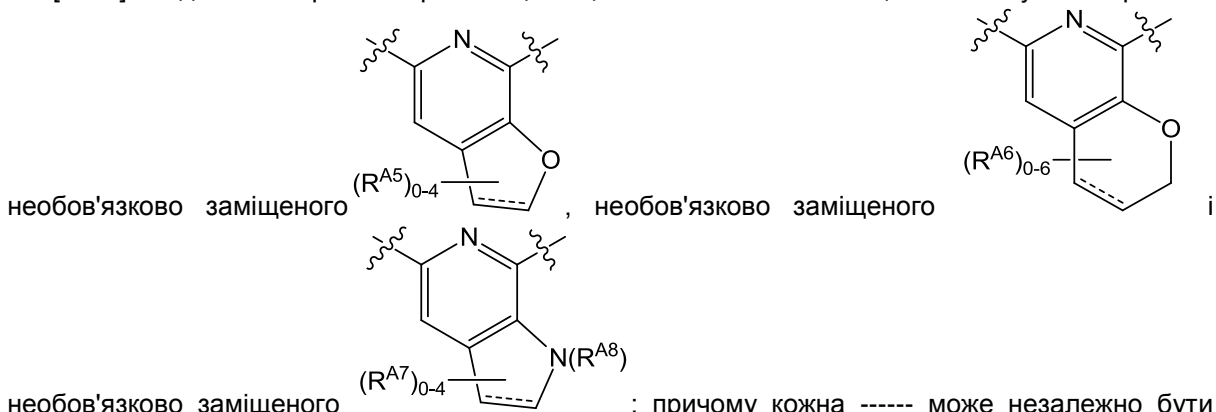
(la3),

де: пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або необов'язково заміщений гетероцикліл; і  $R^{8a3}$  може бути вибраний з водню, галогену, гідрокси, необов'язково заміщеного  $C_{1-8}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$  циклоалкілу,

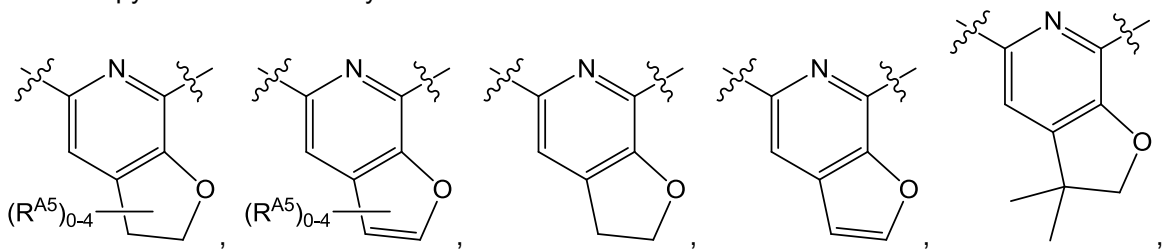
необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гідроксиалкілу, необов'язково заміщеного С<sub>1-8</sub> алкокси, необов'язково заміщеного алкоксиалкілу, аміно, що містить один замісник аміно, що містить два замісники аміно, гало(С<sub>1-8</sub> алкілу), галоалкілу і необов'язково заміщеного С-карбоксі.

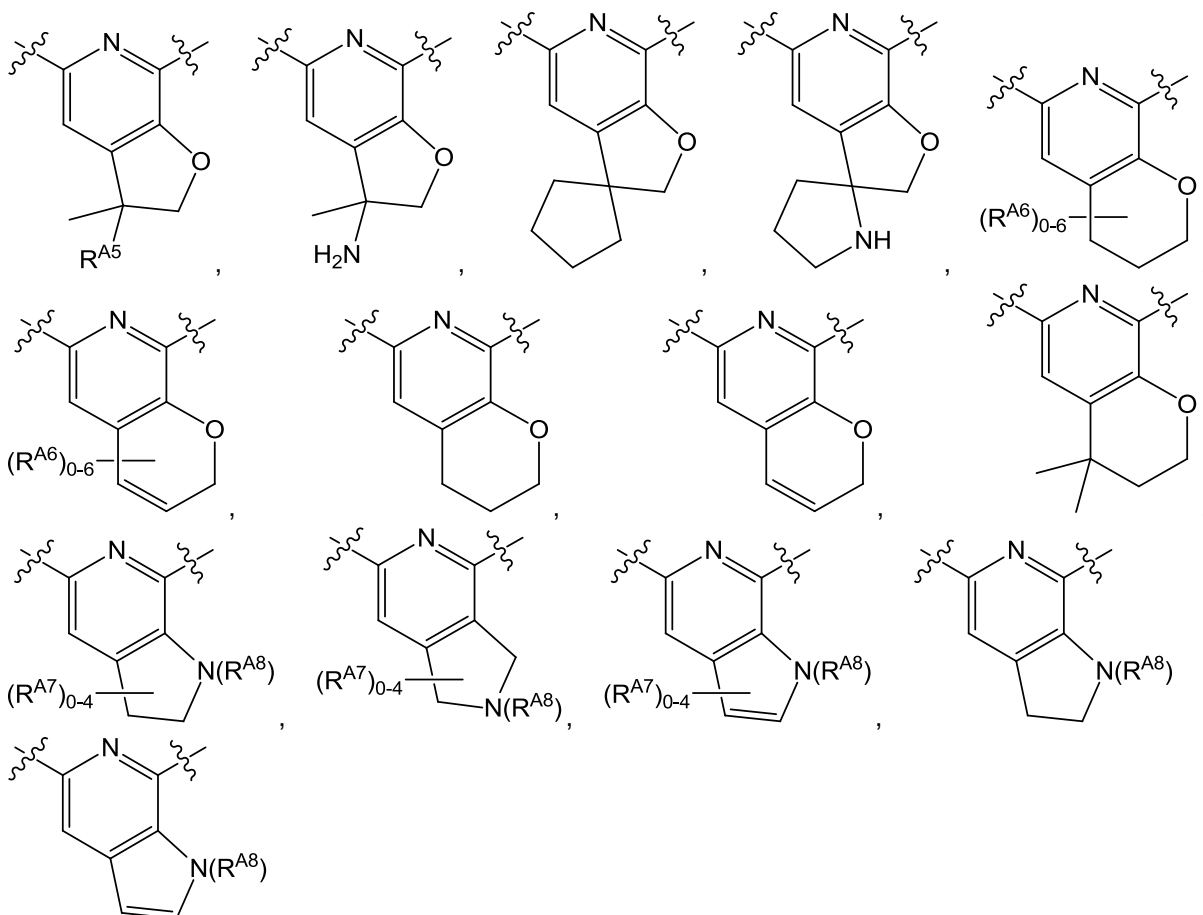
[0090] У деяких варіантах реалізації Формули (Ia3) пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений 5-членний циклоалкіл. В інших варіантах реалізації Формули (Ia3), пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений 6-членний циклоалкіл. В інших варіантах реалізації Формули (Ia3), пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений арил (наприклад, феніл). У деяких варіантах реалізації Формули (Ia3), пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений 5-членний гетероарил. В інших варіантах реалізації Формули (Ia3), пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений 6-членний гетероарил. В інших варіантах реалізації Формули (Ia3), пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений 5-членний гетероцикліл. У подальших варіантах реалізації Формули (Ia3), пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений 6-членний гетероцикліл.

[0091] У деяких варіантах реалізації біциклічна система кілець може бути вибрана з



галоген, незаміщений С<sub>1-6</sub> алкіл, гідрокси, аміно, необов'язково заміщений, що містить один замісник аміно, необов'язково заміщений, що містить два замісники аміно, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH<sub>2</sub> або N-сульфінамідо (наприклад, -NH-S(=O) С<sub>1-4</sub> алкіл), або два R<sup>A5</sup>, два R<sup>A6</sup> або два R<sup>A7</sup> з'єднані з утворенням від необов'язково заміщеного 5-членного кільця до необов'язково заміщеного 6-членного кільця (такого як необов'язково заміщений циклоалкіл або необов'язково заміщений гетероцикліл); і R<sup>A8</sup> може являти собою водень або незаміщений С<sub>1-6</sub> алкіл. У деяких варіантах реалізації цього абзацу ----- може бути відсутнім. У деяких варіантах реалізації цього абзацу ----- може являти собою зв'язок, такий як подвійний зв'язок, що присутній між двома атомами вуглецю. У деяких варіантах реалізації щонайменше дві групи R<sup>A5</sup> можуть являти собою незаміщений С<sub>1-6</sub> алкіл (наприклад, CH<sub>3</sub>). У деяких варіантах реалізації щонайменше дві групи R<sup>A6</sup> можуть являти собою незаміщений С<sub>1-6</sub> алкіл (наприклад, CH<sub>3</sub>). Приклади цих біциклічних груп включають наступні:





5 [0092] У деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3),  $R^{1a}$  може являти собою водень. В інших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3),  $R^{1a}$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл.

[0093] У деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), обидва  $R^{2a}$  і  $R^{2a1}$  можуть являти собою водень. В інших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3),  $R^{2a}$  може являти собою водень, і  $R^{2a1}$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл. В інших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3),  $R^{2a}$  може являти собою водень, і  $R^{2a1}$  може являти собою заміщений  $C_{1-4}$  алкіл. У подальших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3),  $R^{2a}$  може являти собою водень, і  $R^{2a1}$  може являти собою необов'язково заміщений арил( $C_{1-6}$  алкіл) або необов'язково заміщений гетероциклі( $C_{1-6}$  алкіл). У деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3),  $R^{2a}$  може являти собою водень, і  $R^{2a1}$  може являти собою алкоксиалкіл, аміноалкіл або гідроксиалкіл. В інших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3),  $R^{2a}$  може являти собою водень, і  $R^{2a1}$  може являти собою гідрокси. В інших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3),  $R^{2a1}$  може являти собою водень, і  $R^{1a}$  і  $R^{2a}$  можуть бути з'єднані разом з атомами, з якими вони зв'язані, з утворенням необов'язково заміщеного 5-членного гетероциклілу (наприклад, піролідинілу) або необов'язково заміщеного 6-членного гетероциклілу (наприклад, піперидинілу). У подальших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), обидва  $R^{2a}$  і  $R^{2a1}$  можуть являти собою необов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкіл.

[0094] У деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3),  $R^{3a}$  може являти собою водень, і  $R^{3a1}$  може бути вибраний з аміно, незаміщеного  $C_{1-4}$  алкілу, незаміщеного  $C_{2-4}$  алкенілу, незаміщеного  $C_{2-4}$  алкінілу, незаміщеного  $C_{3-6}$  циклоалкілу (наприклад, циклопропілу), незаміщеного  $C_{1-4}$  алкокси (такого як  $OCN_3$ ), незаміщеного -O-карбокси (такого як  $-OC(=O)C_{1-4}$  алкіл), гідрокси, галогену, незаміщеного гетероарила (наприклад, тіазолу) і необов'язково заміщеного гетероциклілу (наприклад, азетидину). У деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3),  $R^{3a}$  може являти собою водень, і  $R^{3a1}$  може являти собою гідрокси. В інших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3),  $R^{3a}$  і  $R^{3a1}$  можуть обидва являти собою галоген. В інших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3),  $R^{3a}$  може являти собою водень, і  $R^{3a1}$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл. У подальших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3),  $R^{3a}$  може являти собою гідрокси, і  $R^{3a1}$  може бути вибраний з аміно, незаміщеного  $C_{1-4}$  алкілу, незаміщеного  $C_{2-4}$  алкенілу, незаміщеного  $C_{2-4}$  алкінілу,

незаміщеного C<sub>3-6</sub> циклоалкілу (наприклад, циклопропілу), незаміщеного C<sub>1-4</sub> алкокси (такого як OCH<sub>3</sub>), гідрокси, галогену, незаміщеного гетероарилу (наприклад, тіазолу) і необов'язково заміщеного гетероциклілу (наприклад, азетидину). У деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), R<sup>3a</sup> може являти собою гідрокси, і R<sup>3a1</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл. В інших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), R<sup>3a</sup> може являти собою гідрокси, і R<sup>3a1</sup> може являти собою незаміщений C<sub>2-4</sub> алкеніл (такий як етеніл або пропеніл) або незаміщений C<sub>2-4</sub> алкиніл (такий як етиніл або пропініл). В інших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), R<sup>3a</sup> може являти собою гідрокси, і R<sup>3a1</sup> може являти собою CF<sub>3</sub>. У подальших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), R<sup>3a</sup> може являти собою гідрокси, і R<sup>3a1</sup> може являти собою CHF<sub>2</sub>. У деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), R<sup>3a</sup> може являти собою галоген, і R<sup>3a1</sup> може являти собою CF<sub>3</sub> або CHF<sub>2</sub>. В інших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), R<sup>3a</sup> може являти собою галоген, і R<sup>3a1</sup> може являти собою CHF<sub>2</sub>. У деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), R<sup>3a</sup> може являти собою гідрокси, і R<sup>3a1</sup> може являти собою незаміщений C<sub>3-6</sub> циклоалкіл, наприклад, незаміщений циклопропіл. У деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), R<sup>3a</sup> може являти собою галоген, і R<sup>3a1</sup> може являти собою незаміщений C<sub>3-6</sub> циклоалкіл, наприклад, незаміщений циклопропіл. В інших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), R<sup>3a</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкокси (такий як метокси), і R<sup>3a1</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл (такий як метил). В інших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> можуть обидва являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл, наприклад, R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> можуть обидва являти собою метил. У подальших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), один з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил; а інший з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> може являти собою гідрокси. У деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), один з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл (такий як метил), а інший з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> може являти собою незаміщений -О-карбоксі (такий як –OC(=O)C<sub>1-4</sub> алкіл).

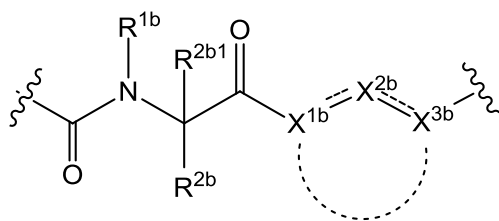
[0095] Якщо один з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> являє собою заміщений C<sub>1-4</sub> алкіл, C<sub>1-4</sub> алкіл може містити різні замісники. Наприклад, у деяких варіантах реалізації один з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> являє собою заміщений C<sub>1-4</sub> алкіл, що містить у якості замісника або замісників галоген, гідрокси, аміно, що містить один замісник аміно (наприклад, -NH(C<sub>1-4</sub> алкіл)), що містить два замісники аміно, -N-амідо, моноциклічний гетероарил і моноциклічний гетероцикліл. У деяких варіантах реалізації один з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил або необов'язково заміщений моноциклічний гетероцикліл, а інший з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> може являти собою гідрокси. Зазначений моноциклічний гетероарил, присутній у якості замісника на C<sub>1-4</sub> алкілі в одному з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup>, може являти собою 5-членний або 6-членний гетероарил. Зазначений моноциклічний гетероцикліл, присутній у якості замісника на C<sub>1-4</sub> алкілі в одному з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> може являти собою 4-членний, 5-членний або 6-членний гетероцикліл. Наприклад, один з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> може являти собою заміщений C<sub>1-4</sub> алкіл, що містить замісник, вибраний з необов'язково заміщеного імідазолу, необов'язково заміщеного піразолу, необов'язково заміщеного піролідину, необов'язково заміщеного піперидину, необов'язково заміщеного піперазину, необов'язково заміщеного морфоліну, необов'язково заміщеного триазолу, необов'язково заміщеного піперазинону і необов'язково заміщеного азетидину.

[0096] У деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3) R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> можуть разом утворювати N=OR<sup>a</sup>. У деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> разом утворюють N=OH. В інших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3), R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> можуть разом утворювати N=OCH<sub>3</sub>. У деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3) R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> можуть бути з'єднані разом з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного 3 - 6-членного кільця. У деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3) 3 - 6-членне кільце може являти собою C<sub>3-6</sub> циклоалкіл. В інших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3) кільце може являти собою 3 – 6-членний гетероцикліл, наприклад, необов'язково заміщений оксетан або необов'язково заміщений оксазолідинон. У деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3) вуглець, до якого приєднані R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup>, може являти собою хіральний центр. Якщо вуглець, до якого приєднані R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup>, являє собою хіральний центр, у деяких варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3) цей атом вуглецю може мати (R)-конфігурацію. В інших варіантах реалізації Формул (Ia), (Ia1), (Ia2) і/або (Ia3) атом вуглецю, до якого приєднані R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup>, може мати (S)-конфігурацію.

Формула (Ib)

[0097] У деяких варіантах реалізації L Формули (I) може являти собою Формулу (Ib):





(Ib),

де пунктирна вигнута лінія між  $X^{1b}$  і  $X^{3b}$  позначає біциклічне кільце, вибране з необов'язково заміщеного біциклічного гетероарилу і необов'язково заміщеного біциклічного гетероциклілу, утвореного шляхом сполучення  $X^{1b}$  і  $X^{3b}$  один з одним, причому  $X^{1b}$  і  $X^{2b}$  являє

5 одинарний або подвійний зв'язок між  $X^{1b}$  і  $X^{2b}$ ;  $X^{2b}$  і  $X^{3b}$  являє одинарний або подвійний зв'язок між  $X^{2b}$  і  $X^{3b}$ ; при цьому  $X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  і  $X^{3b}$  можуть кожний незалежно являти собою С (вуглець), N (азот), О (кисень) або С(=О), і за умови, що щонайменше один з  $X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  і  $X^{3b}$  містить атом азоту і обидві  $X^{1b}$  і  $X^{3b}$  не можуть бути подвійними зв'язками; за умови, що валентності  $X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  і  $X^{3b}$  можуть бути в кожному випадку незалежно насичені замісником, вибраним з водню і необов'язково заміщений С<sub>1-4</sub> алкіл; і  $X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  і  $X^{3b}$  є незарядженими. У деяких варіантах реалізації валентності  $X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  і  $X^{3b}$  можуть бути в кожному випадку незалежно насичені замісником, вибраним з водню і незаміщеного С<sub>1-4</sub> алкіл. У деяких варіантах реалізації валентності кожного з  $X^{1b}$ ,  $X^{2b}$  і  $X^{3b}$  можуть бути незалежно насичені воднем або метилом.

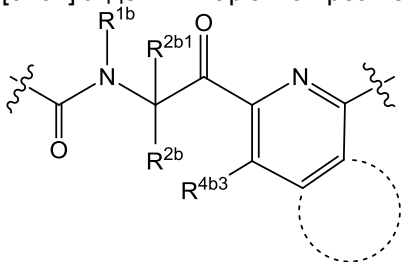
[0098] У деяких варіантах реалізації Формули (Ib), біциклічне кільце може являти собою необов'язково заміщений 9-членний біциклічний гетероарил. В інших варіантах реалізації Формули (Ib), біциклічне кільце може являти собою необов'язково заміщений 9-членний біциклічний гетероцикліл. В інших варіантах реалізації Формули (Ib), біциклічне кільце може являти собою необов'язково заміщений 10-членний біциклічний гетероарил. У подальших варіантах реалізації Формули (Ib) біциклічне кільце може являти собою необов'язково заміщений 10-членний біциклічний гетероцикліл.

[0099] У деяких варіантах реалізації Формули (Ib),  $X^{1b}$  може являти собою С,  $X^{2b}$  може являти собою N, і  $X^{3b}$  може являти собою С. В інших варіантах реалізації Формули (Ib),  $X^{1b}$  може являти собою N,  $X^{2b}$  може являти собою N, і  $X^{3b}$  може являти собою С. В інших варіантах реалізації Формули (Ib),  $X^{1b}$  може являти собою N,  $X^{2b}$  може являти собою С(=О), і  $X^{3b}$  може являти собою N. У подальших варіантах реалізації Формули (Ib),  $X^{1b}$  може являти собою С,  $X^{2b}$  може являти собою О, і  $X^{3b}$  може являти собою С.

[0100] У деяких варіантах реалізації Формули (Ib), якщо  $X^{1b}$  може являти собою С,  $X^{2b}$  може являти собою N, і  $X^{3b}$  може являти собою С, біциклічне кільце може являти собою необов'язково заміщене біциклічне гетероарильне кільце. В інших варіантах реалізації Формули (Ib), якщо  $X^{1b}$  може являти собою С,  $X^{2b}$  може являти собою N, і  $X^{3b}$  може являти собою С, те біциклічне кільце може являти собою необов'язково заміщене біциклічне гетероциклічне кільце.

Формула (Ib1)

[0101] У деяких варіантах реалізації L Формули (Ib) може являти собою Формулу (Ib1):



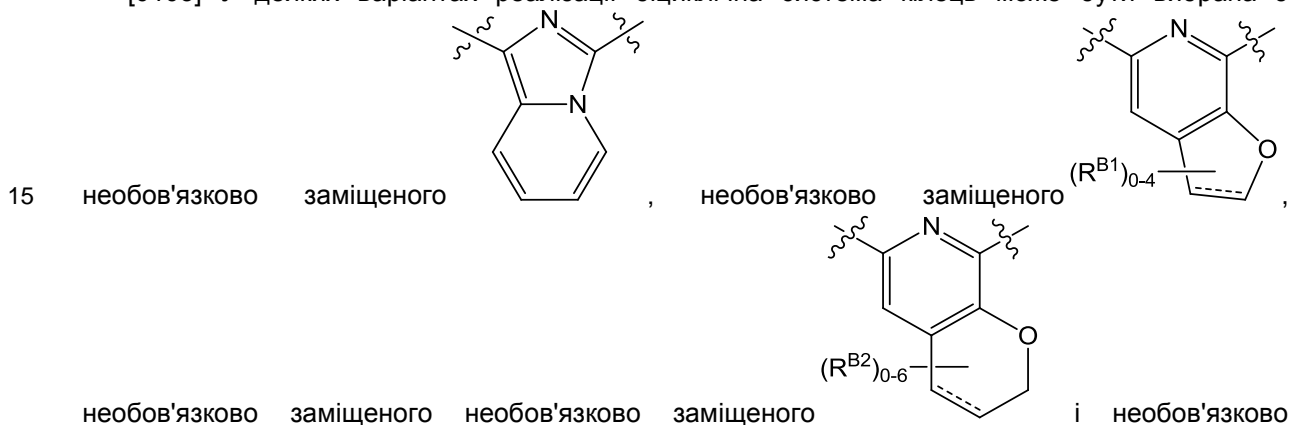
(Ib1),

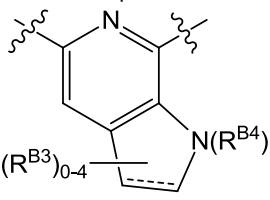
де: пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений циклоалкеніл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або необов'язково заміщений гетероцикліл; і  $R^{4b3}$  може бути вибраний з водню, галогену, гідрокси, необов'язково заміщеного С<sub>1-8</sub> алкілу, необов'язково заміщеного С<sub>2-8</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного С<sub>2-8</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного С<sub>3-6</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гідроксиалкілу, необов'язково заміщеного С<sub>1-8</sub> алкокси, необов'язково заміщеного алкоксиалкілу, аміно, що містить один замісник аміно, що містить два замісники аміно, гало(С<sub>1-8</sub> алкілу), галоалкілу і необов'язково заміщеного С-карбоксі.

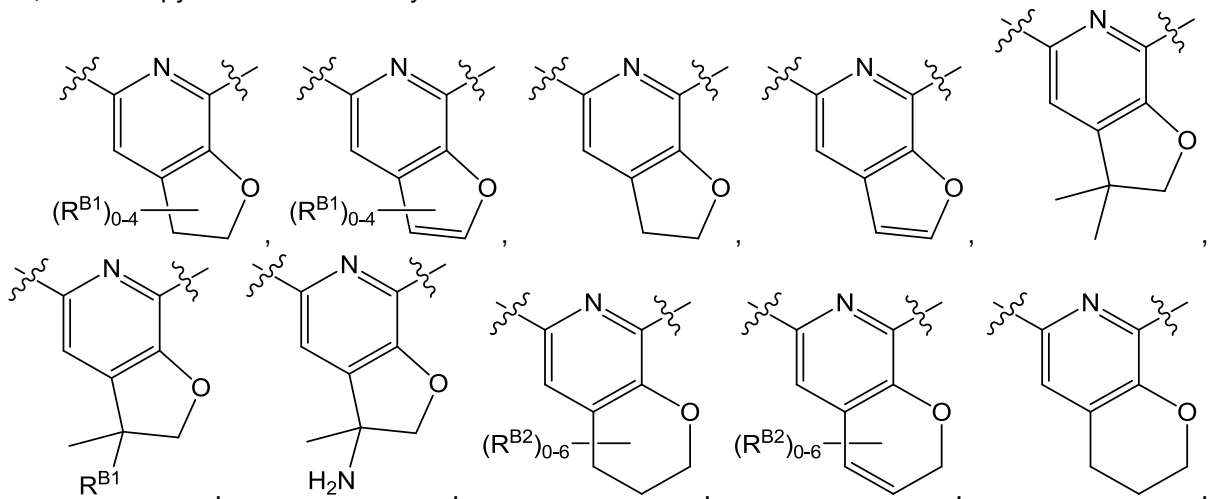
[0102] У деяких варіантах реалізації Формули (Ib1), пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений 5-членний

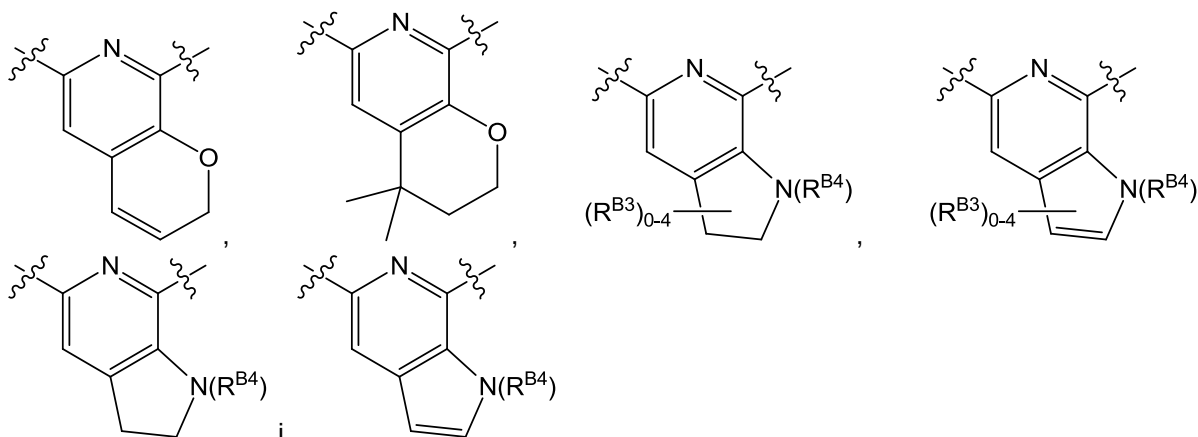
циклоалкеніл. В інших варіантах реалізації Формули (Ib1), пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений 6-членний циклоалкеніл. В інших варіантах реалізації Формули (Ib1), пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений арил (наприклад, феніл). У деяких варіантах реалізації Формули (Ib1), пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений 5-членний гетероарил. В інших варіантах реалізації Формули (Ib1), пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений 6-членний гетероарил. В інших варіантах реалізації Формули (Ib1), пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений 5-членний гетероциклі. У подальших варіантах реалізації Формули (Ib1), пунктирне напівколо разом із двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, може утворювати необов'язково заміщений 6-членний гетероциклі.

[0103] У деяких варіантах реалізації біциклічна система кілець може бути вибрана з



заміщеного ; де кожний ---- може незалежно бути відсутнім або являти собою зв'язок; кожний  $R^{B1}$ , кожний  $R^{B2}$  і кожний  $R^{B3}$  може являти собою незаміщений  $C_{1-6}$  алкіл, галоген, гідрокси, аміно, що містить один замісник аміно, що містить два замісники аміно або  $-NH-S(=O)C_{1-4}$  алкіл; і  $R^{B4}$  може являти собою водень або незаміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У деяких варіантах реалізації цього абзацу ---- може бути відсутнім. У деяких варіантах реалізації цього абзацу ---- може являти собою зв'язок, такий як подвійний зв'язок, що присутній між двома атомами вуглецю. У деяких варіантах реалізації щонайменше дві групи  $R^{B2}$  можуть являти собою незаміщений  $C_{1-6}$  алкіл (наприклад,  $CH_3$ ). У деяких варіантах реалізації щонайменше дві групи  $R^{B3}$  можуть являти собою незаміщений  $C_{1-6}$  алкіл (наприклад,  $CH_3$ ). Приклади цих біциклічних груп включають наступні:



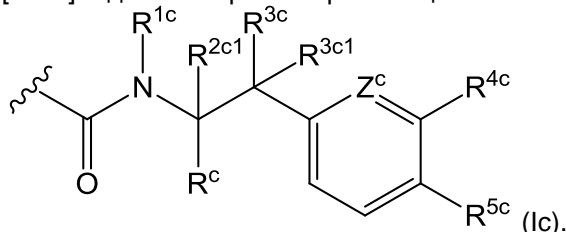


[0104] У деяких варіантах реалізації Формул (Ib) і (Ib1) R<sup>1b</sup> може являти собою водень.

[0105] У деяких варіантах реалізації Формул (Ib) і (Ib1), R<sup>2b</sup> і R<sup>2b1</sup> можуть обидва являти собою водень. В інших варіантах реалізації Формул (Ib) і (Ib1) R<sup>2b</sup> може являти собою водень, і R<sup>2b1</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл. В інших варіантах реалізації Формул (Ib) і (Ib1) R<sup>2b</sup> може являти собою водень і R<sup>2b1</sup> може являти собою заміщений C<sub>1-4</sub> алкіл. У подальших варіантах реалізації Формул (Ib) і (Ib1) R<sup>2b</sup> може являти собою водень, і R<sup>2b1</sup> може являти собою необов'язково заміщений арил(C<sub>1-6</sub> алкіл) або необов'язково заміщений гетероциклі(C<sub>1-6</sub> алкіл).  
 У деяких варіантах реалізації Формул (Ib) і (Ib1), R<sup>2b</sup> може являти собою водень, і R<sup>2b1</sup> може являти собою алкоксиалкіл, аміноалкіл або гідроксиалкіл. В інших варіантах реалізації Формул (Ib) і (Ib1) R<sup>2b</sup> може являти собою водень, і R<sup>2b1</sup> може являти собою гідрокси. В інших варіантах реалізації Формул (Ib) і (Ib1), R<sup>2b1</sup> може являти собою водень, і R<sup>1b</sup> і R<sup>2b</sup> можуть бути з'єднані разом з атомами, з якими вони зв'язані, з утворенням необов'язково заміщеного 5-членного гетероциклілу або необов'язково заміщеного 6-членного гетероциклілу.

Формула (Ic)

[0106] У деяких варіантах реалізації L може являти собою Формулу (Ic):



[0107] У деяких варіантах реалізації Формули (Ic) R<sup>1c</sup> може являти собою водень. В інших варіантах реалізації Формули (Ic) R<sup>1c</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл.

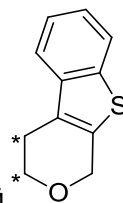
[0108] У деяких варіантах реалізації Формули (Ic), R<sup>2c</sup> і R<sup>2c1</sup> можуть обидва являти собою водень. В інших варіантах реалізації Формули (Ic) R<sup>2c</sup> може являти собою водень, і R<sup>2c1</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл. В інших варіантах реалізації Формули (Ic) R<sup>2c</sup> може являти собою водень, і R<sup>2c1</sup> може являти собою заміщений C<sub>1-4</sub> алкіл. У подальших варіантах реалізації Формули (Ic) R<sup>2c</sup> може являти собою водень, і R<sup>2c1</sup> може являти собою необов'язково заміщений арил(C<sub>1-6</sub> алкіл) або необов'язково заміщений гетероциклі(C<sub>1-6</sub> алкіл). У деяких варіантах реалізації Формули (Ic) R<sup>2c</sup> може являти собою водень, і R<sup>2c1</sup> може являти собою алкоксиалкіл, аміноалкіл або а гідроксиалкіл. В інших варіантах реалізації Формули (Ic) R<sup>2c</sup> може являти собою водень, і R<sup>2c1</sup> може являти собою гідрокси. В інших варіантах реалізації Формули (Ic) R<sup>2c</sup> і R<sup>2c1</sup> можуть обидва являти собою необов'язково заміщений C<sub>1-4</sub> алкіл.

[0109] У деяких варіантах реалізації Формули (Ic), R<sup>3c</sup> може являти собою водень, і R<sup>3c1</sup> може бути вибраний з аміно, незаміщеного C<sub>1-4</sub> алкіл, незаміщеного C<sub>2-4</sub> алкенілу, незаміщеного C<sub>2-4</sub> алкінілу, незаміщеного C<sub>3-6</sub> циклоалкілу (наприклад, циклопропілу), незаміщеного C<sub>1-4</sub> алкокси (такого як OCH<sub>3</sub>), гідрокси, галогену і незаміщеного гетероарил (наприклад, тiazолу). У деяких варіантах реалізації R<sup>3c</sup> може являти собою водень, і R<sup>3c1</sup> може являти собою гідрокси. В інших варіантах реалізації R<sup>3c</sup> і R<sup>3c1</sup> можуть обидва являти собою галоген. У подальших варіантах реалізації R<sup>3c</sup> може являти собою водень, і R<sup>3c1</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл. У подальших варіантах реалізації Формули (Ic) R<sup>3c</sup> може являти собою гідрокси, і R<sup>3c1</sup> може бути вибраний з аміно, незаміщеного C<sub>1-4</sub> алкілу, незаміщеного C<sub>2-4</sub> алкенілу, незаміщеного C<sub>2-4</sub> алкінілу, незаміщеного C<sub>3-6</sub> циклоалкілу (наприклад, циклопропілу), незаміщеного C<sub>1-4</sub> алкокси (такого як OCH<sub>3</sub>), гідрокси, галогену і незаміщеного гетероарилу.

(наприклад, тіазолу). У деяких варіантах реалізації Формули (Ic),  $R^{3c}$  може являти собою гідрокси, і  $R^{3c1}$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл. У деяких варіантах реалізації Формули (Ic),  $R^{3c}$  і  $R^{3c1}$  можуть разом утворювати  $N=OR^c$ , наприклад,  $N=OH$  або  $N=OCH_3$ . У деяких варіантах реалізації Формули (Ic)  $R^{3c}$  і  $R^{3c1}$  можуть бути з'єднані разом з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного 3 - 6-членного кільця. У деяких варіантах реалізації 3 - 6-членне кільце може являти собою  $C_{3-6}$  циклоалкіл. В інших варіантах реалізації кільце може являти собою 3 – 6-членний гетероцикліл, наприклад, необов'язково заміщений оксетан. У деяких варіантах реалізації вуглець, до якого приєднані  $R^{3c}$  і  $R^{3c1}$ , може являти собою хіральний центр. Якщо вуглець, до якого приєднані  $R^{3c}$  і  $R^{3c1}$ , являє собою хіральний центр, у деяких варіантах реалізації цей атом вуглецю може мати (R)-конфігурацію. В інших варіантах реалізації атом вуглецю, до якого приєднані  $R^{3c}$  і  $R^{3c1}$ , може мати (S)-конфігурацію.

[0110] У деяких варіантах реалізації Формули (Ic),  $Z^c$  може являти собою N. У деяких варіантах реалізації Формули (Ic),  $Z^c$  може являти собою CH.

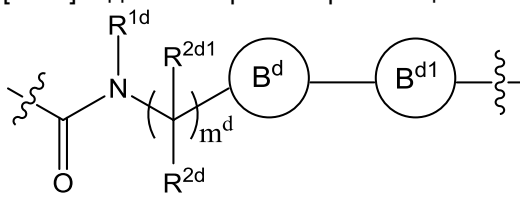
[0111] У деяких варіантах реалізації Формули (Ic)  $R^{4c}$  і  $R^{5c}$  можуть бути з'єднані разом з утворенням незаміщеного арилу (наприклад, фенілу). В інших варіантах реалізації Формули (Ic)  $R^{4c}$  і  $R^{5c}$  можуть бути з'єднані разом з утворенням незаміщеного гетероарилу, такого як піперидиніл. В інших варіантах реалізації Формули (Ic)  $R^{4c}$  і  $R^{5c}$  можуть бути з'єднані разом з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклілу. У деяких варіантах реалізації необов'язково заміщений гетероцикліл може являти собою необов'язково заміщений



трициклічний гетероцикліл, такий як необов'язково заміщений , де кожний символ \* вказує точку приєднання до 6-членного кільця.

Формула (Id)

[0112] У деяких варіантах реалізації L може являти собою Формулу (Id):



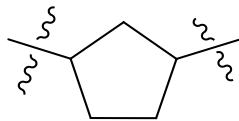
(Id).

[0113] У деяких варіантах реалізації Формули (Id),  $R^{1d}$  може являти собою водень. В інших варіантах реалізації Формули (Id),  $R^{1d}$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл.

[0114] У деяких варіантах реалізації Формули (Id),  $R^{2d}$  і  $R^{2d1}$  обидва можуть являти собою водень. В інших варіантах реалізації Формули (Id)  $R^{2d}$  може являти собою водень, і  $R^{2d1}$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл. В інших варіантах реалізації Формули (Id)  $R^{2d}$  може являти собою водень, і  $R^{2d1}$  може являти собою заміщений  $C_{1-4}$  алкіл. У подальших варіантах реалізації Формули (Id)  $R^{2d}$  може являти собою водень, і  $R^{2d1}$  може являти собою необов'язково заміщений арил( $C_{1-6}$  алкіл) або необов'язково заміщений гетероцикліл( $C_{1-6}$  алкіл). У деяких варіантах реалізації Формули (Id),  $R^{2d}$  може являти собою водень, і  $R^{2d1}$  може являти собою водень, і  $R^{2d1}$  може являти собою алкоксиалкіл, аміноалкіл або гідроксиалкіл. В інших варіантах реалізації Формули (Id),  $R^{2d}$  може являти собою водень, і  $R^{2d1}$  може являти собою гідрокси. В інших варіантах реалізації Формули (Id),  $R^{2d}$  і  $R^{2d1}$  обидва можуть являти собою необов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкіл.

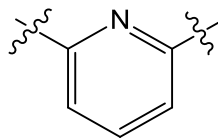
[0115] У деяких варіантах реалізації Формули (Id),  $m^d$  може являти собою 0. В інших варіантах реалізації Формули (Id),  $m^d$  може являти собою 1.

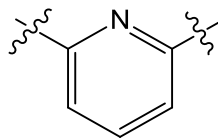
[0116] У деяких варіантах реалізації Формули (Id) кільце  $B^d$  може являти собою необов'язково заміщений  $C_5$  циклоалкіл. У деяких варіантах реалізації кільце  $B^d$  може являти



собою необов'язково заміщений

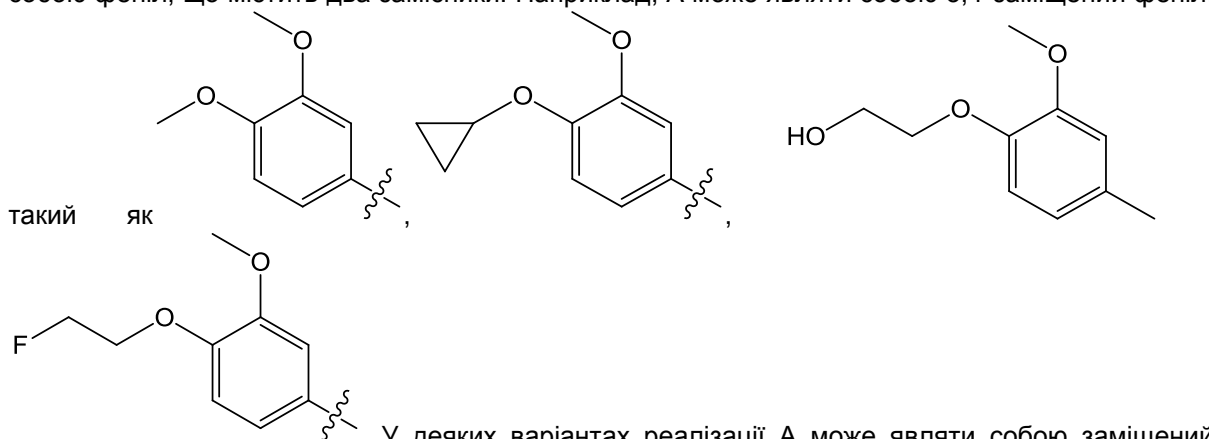
[0117] У деяких варіантах реалізації Формули (Id) кільце  $B^d$  може являти собою



необов'язково заміщений піридиніл, що має структуру . С<sub>5</sub> кільце циклоалкілу і/або піридинілу може бути незаміщеним або може містити один або більше замісників. Підходящі замісники включають наступні, але не обмежуються ними: аміно, що містить один замісник аміно, що містить два замісники аміно, гідроксиалкіл, алкіл і алкокси.

5 [0118] У деяких варіантах реалізації А може бути заміщеним. В інших варіантах реалізації А може бути незаміщеним. Якщо А заміщений, можливий замісник або замісники включають наведені в списку "заміщених" разом з описаними тут.

[0119] У деяких варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений арил. Наприклад, А може являти собою необов'язково заміщений феніл. У деяких варіантах реалізації А може являти собою пара-заміщений феніл. У деяких варіантах реалізації А може являти собою феніл, що містить два замісники. Наприклад, А може являти собою 3,4-заміщений феніл,



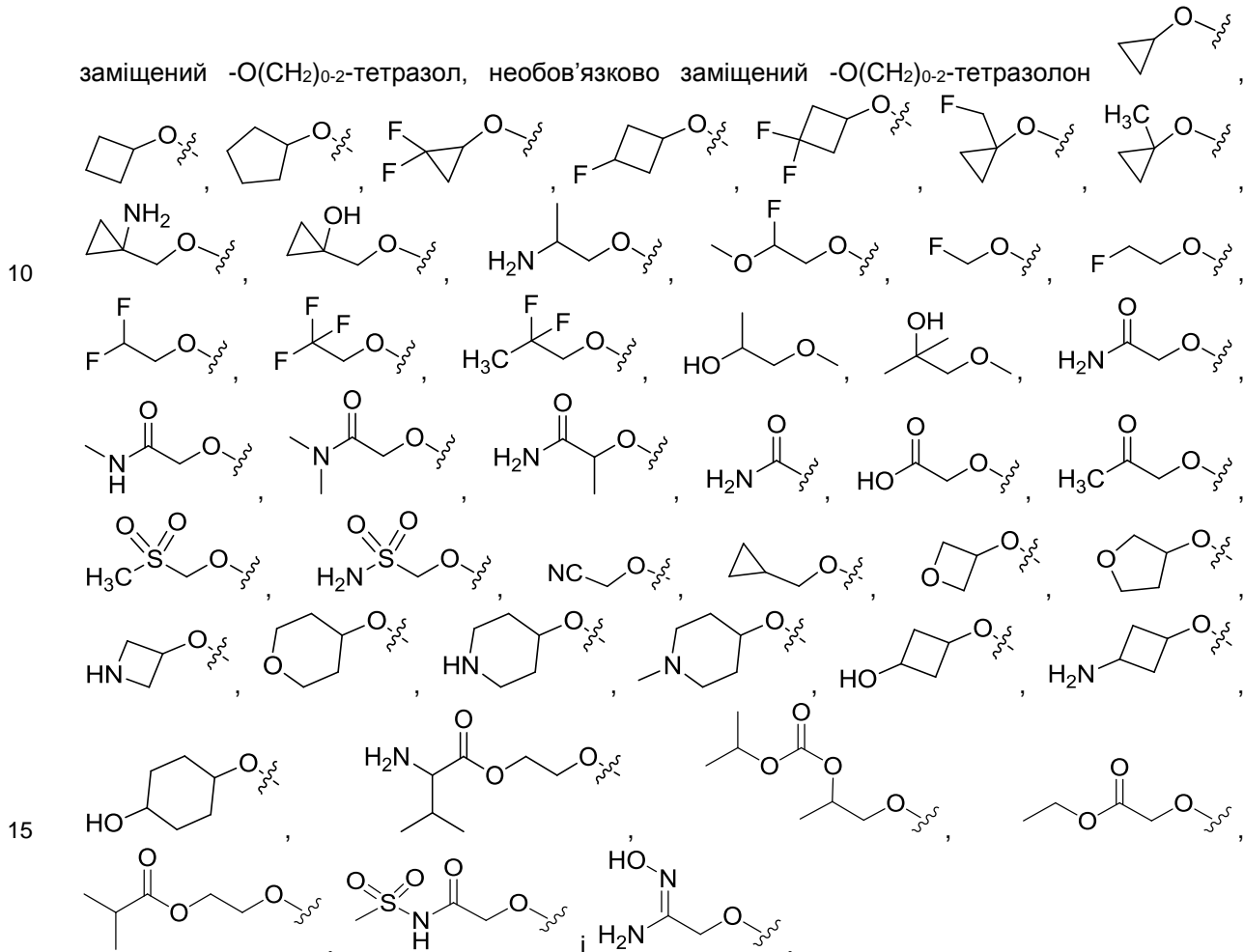
15 феніл, який містить 3 або більше замісників. В інших варіантах реалізації А може являти собою заміщений феніл, який містить 3 або більше замісників. В інших варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений нафтил.

[0120] У деяких варіантах реалізації і без обмеження, А може являти собою феніл, що містить один або більше замісників, вибраних з незаміщеного С<sub>1-4</sub> алкілу, необов'язково заміщеного С<sub>1-4</sub> алкілу, циклоалкілу, гідрокси, необов'язково заміщеного С<sub>1-4</sub> алкокси, С<sub>1-4</sub> алкокси, галогену, галоалкілу, необов'язково заміщеного галоалкокси, нітро, аміно, що містить один замісник аміно, що містить два замісники аміно, -О-амідо, сульфенілу, алкілоксиалкілу, необов'язково заміщеного арилу (наприклад, необов'язково заміщеного фенілу), необов'язково заміщеного моноциклічного гетероарилу, необов'язково заміщеного моноциклічного гетероциклілу, необов'язково заміщеного арилу (С<sub>1-4</sub> алкілу), необов'язково заміщеного моноциклічного гетероарилу (С<sub>1-4</sub> алкілу), необов'язково заміщеного моноциклічного гетероциклілу (С<sub>1-4</sub> алкілу), гідроксиалкілу і аміноалкілу. У деяких варіантах реалізації необов'язково заміщений С<sub>1-4</sub> алкокси може містити додаткові замісники, наприклад, може містити додатковий замісник, вибраний з С<sub>1-4</sub> алкілу, гало, гідрокси, С-карбокси, С-амідо, аміно, моно-алкіламіну, ди-алкіламіну і амінокислоти. У деяких варіантах реалізації необов'язково заміщений галоалкокси може містити додатковий замісник, наприклад, може додатково містити в якості замісника С<sub>1-4</sub> алкокси. У деяких варіантах реалізації необов'язково заміщений гетероарил може містити додатковий замісник, наприклад, може додатково містити в якості замісника С<sub>1-4</sub> алкіл.

35 [0121] Приклади підходящих замісників включають наступні, але не обмежуються ними: метил, етил, пропіл (н-пропіл і ізопропіл), бутіл (н-бутіл, ізобутіл і т-бутіл), гідрокси, метокси, етокси, пропокси (н-пропокси і ізопропокси), бутокси (н-бутокси, ізобутокси і т-бутокси), фенокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, ціано, N, N-диметиламін, N, N-диетиламін, N-метил-N-етиламін, N-метиламіно, N-етиламіно, аміно, N-амідо (наприклад, -NH-C(=O)-С<sub>1-4</sub> алкіл), алкілтіо (такий як CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>S-), N-сульфонамідо (наприклад, -NH-S(O)<sub>2</sub>С<sub>1-4</sub> алкіл),  
40 необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений імідазол, необов'язково заміщений морфолініл, необов'язково заміщений піразол, необов'язково заміщений піролідиніл, необов'язково заміщений піридиніл, необов'язково заміщений піперидиніл, необов'язково заміщений піперидион, необов'язково заміщений піролідион, необов'язково заміщений піримідин, необов'язково заміщений піразин, необов'язково заміщений 1,2,4-оксадіазол, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-</sub>

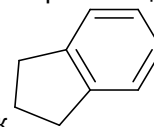
- 4-OH,  $-(CH_2)_{1-2}-NH(CH_3)$ , необов'язково заміщений  $-(CH_2)_{1-2}$ -імідазол, необов'язково заміщений  $-(CH_2)_{1-2}$ -піролідинон, необов'язково заміщений  $-(CH_2)_{1-2}$ -імідазолідинон,  $-O(CH_2)_2-NH_2$ ,  $-O(CH_2)_2-NH(CH_3)$ ,  $-O(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ ,  $-O-(CH_2)_{2-4}OH$ ,  $-O(CH_2)_2OCH_3$ , необов'язково заміщений  $-O(CH_2)_{0-2}$ -циклопентанон, необов'язково заміщений  $-O(CH_2)_{0-2}$ -піролідинон, необов'язково заміщений  $-O(CH_2)_{0-2}$ -морфолініл, необов'язково заміщений  $-O(CH_2)_{0-2}$ -триазол, необов'язково заміщений  $-O(CH_2)_{0-2}$ -імідазол, необов'язково заміщений  $-O(CH_2)_{0-2}$ -піразол, необов'язково заміщений  $-O(CH_2)_{0-2}$ -тетрагідрофуран, необов'язково заміщений  $-O(CH_2)_{0-2}$ -піролідинон, необов'язково

заміщений  $-O(CH_2)_{0-2}$ -тетразол, необов'язково заміщений  $-O(CH_2)_{0-2}$ -тетразолон



[0122] У деяких варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений циклоалкіл. Підходящі приклади необов'язково заміщених циклоалкілів включають наступні, але не обмежуються ними: необов'язково заміщений циклогексил і необов'язково заміщений циклогептил. В інших варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений циклоалкеніл, наприклад, необов'язково заміщений циклогексеніл. У деяких варіантах реалізації

А може являти собою необов'язково заміщений біциклічний циклоалкеніл, такий як



[0123] У деяких варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений арил ( $C_{1-2}$  алкіл). У деяких варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений бензил.

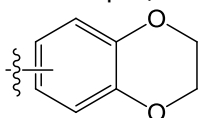
[0124] У деяких варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил. У деяких варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний 5-членний гетероарил. В інших варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний 6-членний гетероарил. У деяких варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений біциклічний гетероарил.

[0125] У деяких варіантах реалізації необов'язково заміщений гетероарил може бути вибраний з необов'язково заміщеного імідазолу, необов'язково заміщеного тіазолу, необов'язково заміщеного фурану, необов'язково заміщеного тіофену, необов'язково заміщеного піролу, необов'язково заміщеного піридину, необов'язково заміщеного піримідину,

необов'язково заміщеного піразину, необов'язково заміщеного хінолінілу, необов'язково заміщеного імідазолу, необов'язково заміщеного оксазолу, необов'язково заміщеного ізоксазолу, необов'язково заміщеного бензоімідазолу, необов'язково заміщеного бензоксазолу, необов'язково заміщеного бензотіазолу і необов'язково заміщеного імідазо[1,2-а]піримідину. У деяких варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений тіофен. В інших варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений тіазол. У подальших варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений піридин. В інших варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений піримідин. У деяких варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений піразин. В інших варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений імідазол. У подальших варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений бензоімідазол, необов'язково заміщений бензоксазол або необов'язково заміщений бензотіазол.

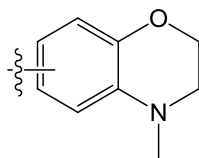
[0126] У деяких варіантах реалізації А може являти собою необов'язково заміщений гетероциклі, наприклад, необов'язково заміщений моноциклічний гетероциклі або необов'язково заміщений біциклічний гетероциклі. У деяких варіантах реалізації А може являти

собою необов'язково заміщений



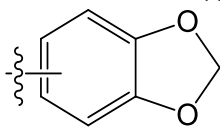
. В інших варіантах реалізації А може являти

собою необов'язково заміщений



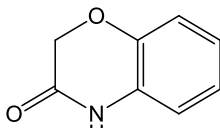
. У подальших варіантах реалізації А може

являти собою необов'язково заміщений



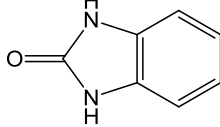
. В інших варіантах реалізації А може

являти собою необов'язково заміщений



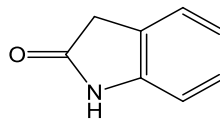
. У деяких варіантах реалізації А може

являти собою необов'язково заміщений



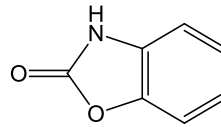
. В інших варіантах реалізації А може

являти собою необов'язково заміщений



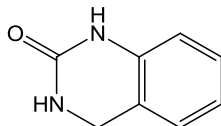
. У подальших варіантах реалізації А

може являти собою необов'язково заміщений



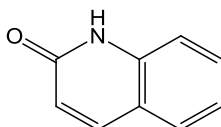
. В інших варіантах реалізації А

може являти собою необов'язково заміщений



. У деяких варіантах реалізації А

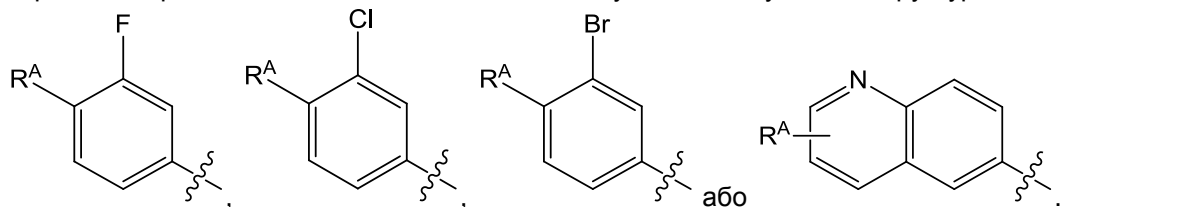
може являти собою необов'язково заміщений



[0127] У деяких варіантах реалізації А може містити в якості замісників один або більше  $R^A$ . У деяких варіантах реалізації може бути присутнім один  $R^A$ . У деяких варіантах реалізації можуть бути присутніми два  $R^A$ . У деяких варіантах реалізації можуть бути присутніми три  $R^A$ . У деяких варіантах реалізації можуть бути присутніми чотири або більше  $R^A$ . Якщо присутні два або більше  $R^A$ , два або більше  $R^A$  можуть бути однаковими або два або більше  $R^A$  можуть бути

різними. У деяких варіантах реалізації щонайменше два  $R^A$  можуть бути однаковими. У деяких варіантах реалізації щонайменше два  $R^A$  можуть бути різними. У деяких варіантах реалізації всі  $R^A$  можуть бути однаковими. В інших варіантах реалізації всі  $R^A$  можуть бути різними. У деяких

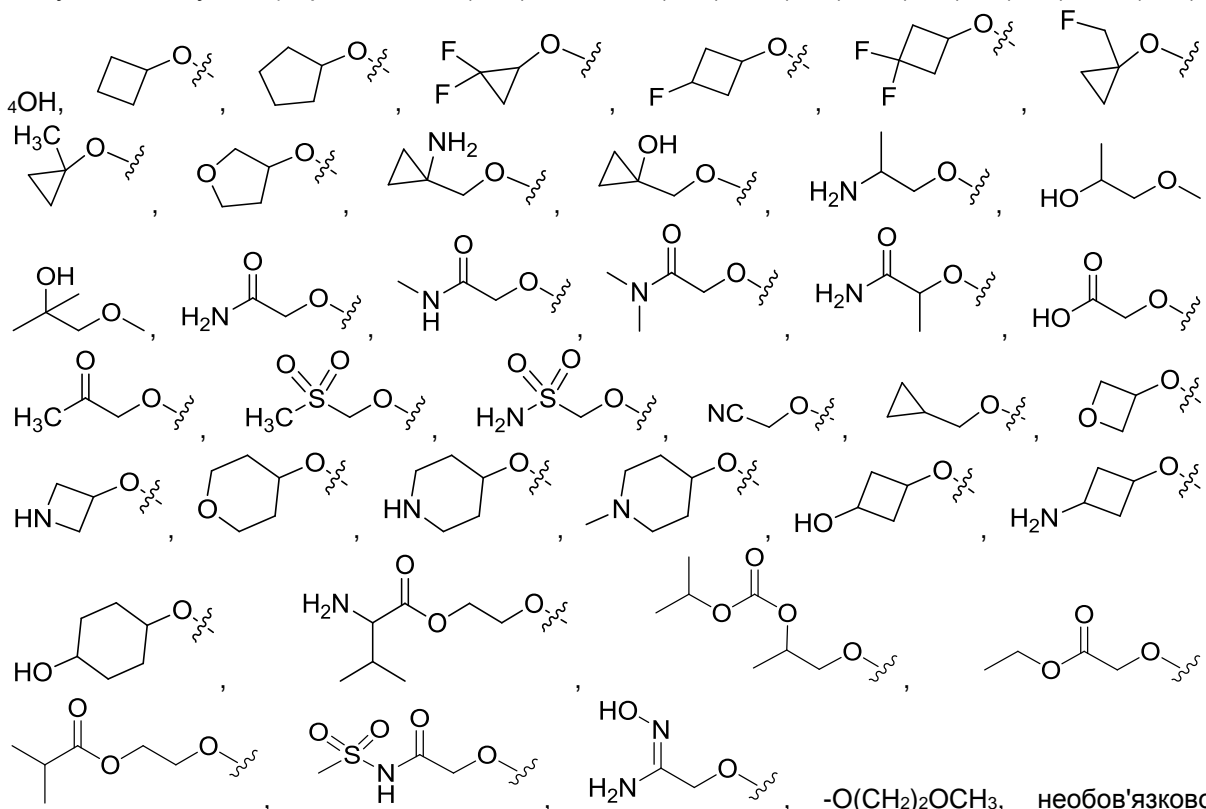
варіантах реалізації A може мати одну з наступних структур:



[0128] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може бути незалежно вибраний з незаміщеного  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкілу, циклоалкілу, гідрокси, необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  алкокси, галогену, галоалкілу, необов'язково заміщеного галоалкокси, нітро, аміно, що містить один замісник аміно, що містить два замісники аміно, сульфенілу, алкілоксиалкілу, арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу і аміноалкілу. У деяких варіантах реалізації необов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкокси може містити додатковий замісник, наприклад, містити додатковий замісник, вибраний з  $C_{1-4}$  алкілу, галогену, гідрокси, С-карбоксі, С-амідо, N-амідо, аміно, моноалкіламіну, ди-алкі амін і амінокислоти. У деяких варіантах реалізації необов'язково заміщений галоалкокси може містити додатковий замісник, наприклад, додатково містити в якості замісника  $C_{1-4}$  алкокси. У деяких варіантах реалізації необов'язково заміщений гетероарил може містити додатковий замісник, наприклад, може додатково містити в якості замісника  $C_{1-4}$  алкіл.

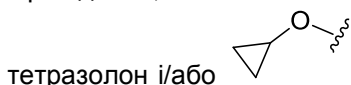
[0129] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою алкіл, такий як метил, етил, пропіл (н-пропіл і ізопропіл) і/або бутіл (н-бутіл, ізобутіл і т-бутіл).

[0130] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою необов'язково заміщений алкокси, наприклад, метокси, етокси, пропокси (н-пропокси і ізопропокси), бутокси (н-бутокси, ізобутокси і т-бутокси), фенокси,  $-O(CH_2)_2-NH_2$ ,  $-O(CH_2)_2-NH(CH_3)$ ,  $-O(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ ,  $-O-(CH_2)_2-$





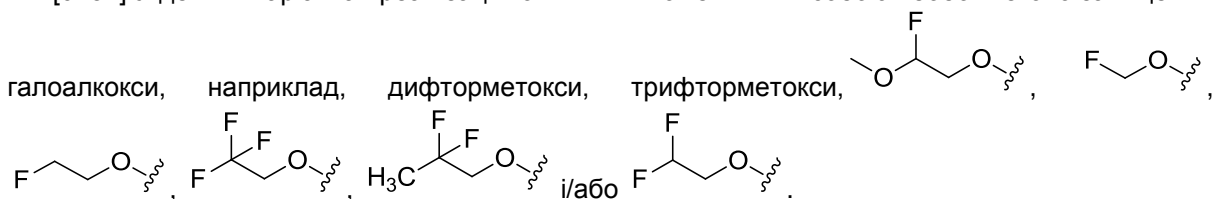
заміщений  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -морфолініл, необов'язково заміщений  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -триазол, необов'язково заміщений  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -імідазол, необов'язково заміщений  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -циклопентанон, необов'язково заміщений  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -піролідинон, необов'язково заміщений  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -піразол, необов'язково заміщений  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -тетрагідрофуран, необов'язково заміщений  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -піролідинон, необов'язково заміщений  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -тетразол, необов'язково заміщений  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -



. У деяких варіантах реалізації  $R^A$  може являти собою  $\text{C}_{1-6}$  алкокси, що містить один або більше наступних замісників: галоген, гідрокси,  $\text{C}_{1-4}$  алкіл, ціано, аміно, що містить один замісник аміно, що містить два замісники аміно, сульфонамідокарбоніл, гідроксамідин, С-амідо, ацил, С-карбоксі, О-карбоксі, сульфоніл, S-сульфонамідо, О-зв'язана амінокислота і карбонат складний ефір карбонату.

[0131] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою галоалкіл, наприклад, трифторметил.

[0132] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою необов'язково заміщений



[0133] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою галоген, наприклад, хлор, бром і/або фтор.

[0134] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою аміно, що містить один замісник амін або, що містить два замісники амін. У якості прикладів,  $R^A$  може являти собою N,N-диметиламін, N,N-диетиламін, N-метил-N-етиламін, N-метиламіно, N-етиламіно і/або аміно.

[0135] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою гідрокси.

[0136] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою алкілтіо, наприклад, етилтіо.

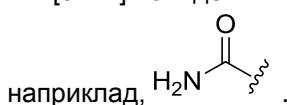
[0137] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою аміноалкіл, такий як  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{-NH}(\text{CH}_3)$ .

[0138] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою алкоксиалкіл, наприклад,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$

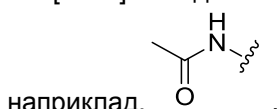
[0139] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою необов'язково заміщений арил( $\text{C}_{1-4}$  алкіл). У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил( $\text{C}_{1-4}$  алкіл). У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероцикліл( $\text{C}_{1-4}$  алкіл). Необмежуючі приклади включають необов'язково заміщений  $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -імідазол, необов'язково заміщений  $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -піролідинон, необов'язково заміщений  $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -імідазолідинон.

[0140] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою гідроксиалкіл, наприклад,  $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-OH}$ .

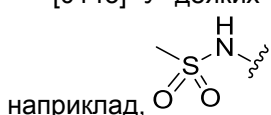
[0141] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою – О-амідо,



[0142] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою – N-амідо,



[0143] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою - N-сульфонамідо,



[0144] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою аміноалкіл, наприклад,  $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$  і/або  $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{H}$ .

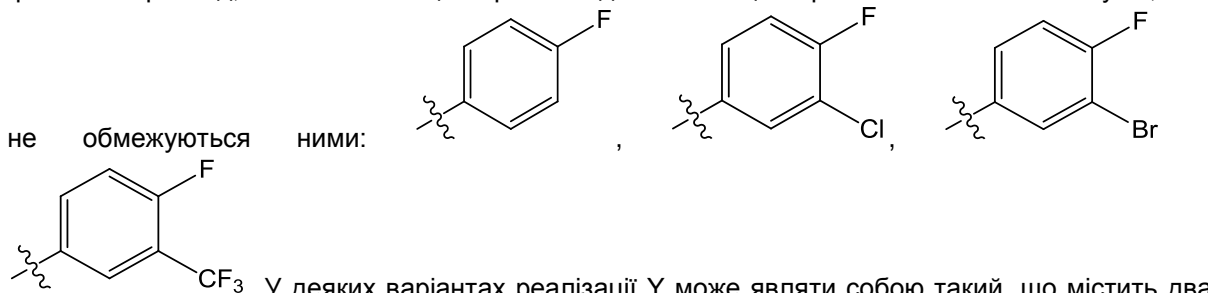
[0145] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою необов'язково заміщений арил, наприклад, необов'язково заміщений феніл.

[0146] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил, такий як необов'язково заміщений імідазол, необов'язково

заміщений піразол, необов'язково заміщений піридиніл, необов'язково заміщений піримідин, необов'язково заміщений піразин і/або необов'язково заміщений 1,2,4-оксадіазол.

[0147] У деяких варіантах реалізації кожний  $R^A$  може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероцикліл, наприклад, необов'язково заміщений піролідиніл, необов'язково заміщений піперидиніл, необов'язково заміщеного морфолініл і/або необов'язково заміщений піролідинон.

[0148] У деяких варіантах реалізації  $Y$  може являти собою необов'язково заміщений арил. У деяких варіантах реалізації  $Y$  може являти собою пара-заміщений феніл, мета-заміщений феніл або орто-заміщений феніл. У деяких варіантах реалізації  $Y$  може являти собою такий, що містить один замісник феніл, такий як моногалозаміщений феніл. У деяких варіантах реалізації  $Y$  може являти собою такий, що містить два замісники феніл, наприклад, дигалозаміщений феніл. Наприклад, моногалозаміщені фенілі і дигалозаміщені фенілі включають наступні, але



замісники феніл, що має структуру . У деяких варіантах реалізації  $Y$  може являти собою заміщений феніл, що містить 3 або більше 3 замісників. В інших варіантах реалізації  $Y$  може являти собою незаміщений феніл. У деяких варіантах реалізації  $Y$  може являти собою заміщений нафтил. В інших варіантах реалізації  $Y$  може являти собою незаміщений нафтил.

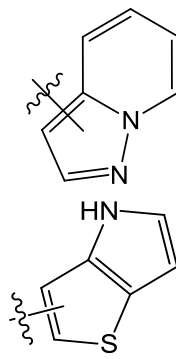
[0149] У деяких варіантах реалізації  $Y$  може являти собою необов'язково заміщений циклоалкіл (наприклад, необов'язково заміщений циклогексил і необов'язково заміщений циклогептил). В інших варіантах реалізації  $Y$  може являти собою необов'язково заміщений циклоалкеніл, наприклад, необов'язково заміщений циклогексеніл. У деяких варіантах реалізації

$Y$  може являти собою необов'язково заміщений біциклічний циклоалкеніл, такий як .

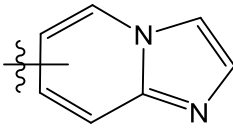
[0150] У деяких варіантах реалізації  $Y$  може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил. У деяких варіантах реалізації  $Y$  може бути вибраний з необов'язково заміщеного імідазолу, необов'язково заміщеного фурану, необов'язково заміщеного тіофену, необов'язково заміщеного піролу, необов'язково заміщеного піримідину, необов'язково заміщеного піразину, необов'язково заміщеного піридину, необов'язково заміщеного піразолу, необов'язково заміщеного оксазолу і необов'язково заміщеного ізоксазолу. У деяких варіантах реалізації  $Y$  може являти собою заміщений моноциклічний гетероарил, включаючи ті, що описані в даному документі. У деяких варіантах реалізації  $Y$  може являти собою незаміщений моноциклічний гетероарил, включаючи ті, що описані в даному документі.

[0151] У деяких варіантах реалізації  $Y$  може являти собою необов'язково заміщений біциклічний гетероарил. У деяких варіантах реалізації  $Y$  може бути вибраний з необов'язково заміщеного бензотіофену, необов'язково заміщеного бензофурану, необов'язково заміщеного індолу, необов'язково заміщеного хінолінілу, необов'язково заміщеного ізохінолінілу, необов'язково заміщеного бензоксазолу, необов'язково заміщеного бензоізоксазолу, необов'язково заміщеного бензоімідазолу, необов'язково заміщеного бензотіазолу, необов'язково заміщеного бензоімідазолу, необов'язково заміщеного бензотриазолу, необов'язково заміщеного 1H-індазолу і необов'язково заміщеного 2 H-індазолу. У деяких

варіантах реалізації Y може бути вибраний з необов'язково заміщеного



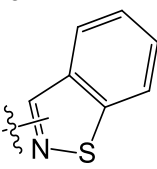
необов'язково заміщеного



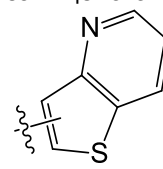
необов'язково заміщеного



необов'язково заміщеного

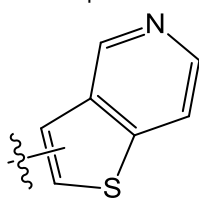


необов'язково заміщеного

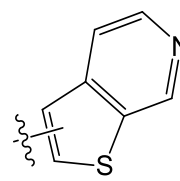


необов'язково

заміщеного



необов'язково заміщеного

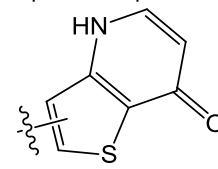


і необов'язково

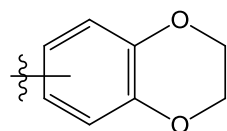
5 заміщеного . У деяких варіантах реалізації Y може являти собою заміщений біциклічний гетероарил, включаючи ті, що описані в даному документі. У деяких варіантах реалізації Y може являти собою незаміщений біциклічний гетероарил, включаючи ті, що описані в даному документі.

10 [0152] У деяких варіантах реалізації Y може являти собою необов'язково заміщений гетероциклі. У деяких варіантах реалізації Y може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероциклі, такий як необов'язково заміщений піридинон. В іншому варіанті реалізації Y може являти собою необов'язково заміщений біциклічний гетероциклі. Наприклад,

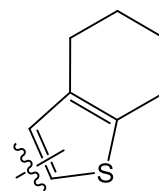
Y може являти собою необов'язково заміщений



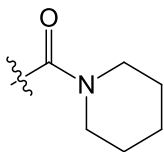
необов'язково заміщений



або необов'язково заміщений

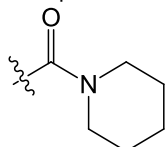


15 [0153] Якщо Y є заміщеним, Y може містити в якості замісників один або більше R<sup>B</sup>. У деяких варіантах реалізації кожний R<sup>B</sup> може бути незалежно вибраний із ціано, галогену, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub> алкілу, незаміщеного C<sub>2-4</sub> алкенілу, незаміщеного C<sub>2-4</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного 5- або 6-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 5- або 6-членного гетероциклілу, гідрокси, C<sub>1-4</sub> алкокси, алкоксиалкілу, C<sub>1-4</sub> галоалкілу, галоалкокси, незаміщеного ацилу, необов'язково заміщеного -С-карбоксі, 20 необов'язково заміщеного -С-амідо, сульфонілу, карбонілу, аміно, що містить один замісник



аміну, що містить два замісники аміну і

[0154] У деяких варіантах реалізації, якщо Y являє собою необов'язково заміщений феніл, цей феніл може містити в якості замісників 1, 2, 3 або більше ціано, галогенів, необов'язково заміщених C<sub>1-4</sub> алкілів, незаміщених C<sub>2-4</sub> алкенілів, незаміщених C<sub>2-4</sub> алкінілів, необов'язково заміщених арилів, необов'язково заміщених 5- або 6-членних гетероарилів, необов'язково заміщених 5- або 6-членних гетероциклів, гідрокси, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галоалкілів (таких як CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>), галоалкокси (таких як OCF<sub>3</sub>), незаміщених ацилів, необов'язково заміщених –С-карбоксо, необов'язково заміщених –С-амідо, сульфонілів, аміно, моно-C<sub>1-4</sub> алкілів амінів, ди-C<sub>1-4</sub>

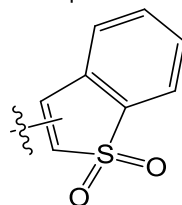
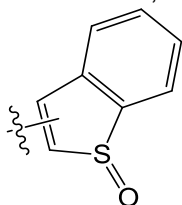
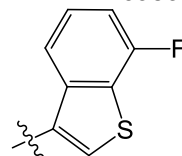
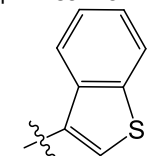


алкіламінів і/або

. В інших варіантах реалізації, якщо Y являє собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил, цей моноциклічний гетероарил може містити в якості замісників 1, 2, 3 або більше галогенів, необов'язково заміщених C<sub>1-4</sub> алкілів, необов'язково заміщених фенілів і/або незаміщений ацил. У подальших варіантах реалізації якщо Y являє собою необов'язково заміщений біциклічний гетероарил, цей біциклічний гетероарил може містити в якості замісників 1, 2, 3 або більше галогенів, необов'язково заміщених C<sub>1-4</sub> алкілів, необов'язково заміщених фенілів, гідрокси, C<sub>1-4</sub> алкокси, незаміщених ацилів, карбонілів, ціано, аміно, моно-C<sub>1-4</sub> алкіламінів і/або ди-C<sub>1-4</sub> алкіламінів.

[0155] У деяких варіантах реалізації Y може являти собою необов'язково заміщений бензотіофен. У деяких варіантах реалізації Y може являти собою заміщений бензотіофен. В інших варіантах реалізації Y може являти собою незаміщений бензотіофен. У деяких варіантах реалізації бензотіофен може містити в якості замісників один або більше з наступних: галоген (такий як фтор, хлор і/або бром), карбоніл, C<sub>1-4</sub> алкіл, гідрокси, C<sub>1-4</sub> алкокси, NH<sub>2</sub> і/або, що містить один замісник амін. Наприклад, бензотіофен може являти собою необов'язково

заміщений , такий як необов'язково заміщений , необов'язково



заміщений і необов'язково заміщений

[0156] У деяких варіантах реалізації Y може являти собою необов'язково заміщений бензофуран.

[0157] У деяких варіантах реалізації Y може являти собою необов'язково заміщений індол. У деяких варіантах реалізації Y може являти собою заміщений індол. У деяких варіантах реалізації індол може містити в якості замісників 1, 2, 3 або більше фенілів (заміщених або незаміщених), C<sub>1-4</sub> алкілів і/або гало. В інших варіантах реалізації Y може являти собою незаміщений індол.

[0158] У деяких варіантах реалізації Y може містити в якості замісників один або більше галогенів. У деяких варіантах реалізації Y може містити в якості замісників один або більше незаміщених C<sub>1-4</sub> алкілів. У деяких варіантах реалізації Y може містити в якості замісників один або більше гідрокси. У деяких варіантах реалізації Y може містити в якості замісників один або більше необов'язково заміщених фенілів. У деяких варіантах реалізації Y може містити в якості замісників один або більше алкокси. У деяких варіантах реалізації Y може містити в якості замісників один або більше ацилів. У деяких варіантах реалізації Y може містити в якості замісників один або більше аміно, що містять один замісник аміно або, що містить два замісники аміно. У деяких варіантах реалізації Y може містити в якості замісників один або більше галоалкілів. У деяких варіантах реалізації Y може містити в якості замісників один або більше галоалкокси. У деяких варіантах реалізації Y може містити в якості замісників один або більше

С-карбоксі. У деяких варіантах реалізації Y може містити в якості замісників один або більше С-амідо. У деяких варіантах реалізації Y може містити в якості замісників один або більше гідроксиалкілів.

[0159] У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) може бути вибрана з наступних

сполук: 1, 13-1, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 116a, 116b, 117, 117a, 117b, 118, 118a, 118b, 119, 120, 120a, 120b, 121, 122, 122a, 122b, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 134, 138, 139, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 151, 152, 153, 154, 155, 158, 159, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 221, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 306, 307, 308, 309, 310, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498a, 498b, 498c, 498d, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604a, 604b, 604c, 604d, 605a, 605b, 605c, 605d, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623a, 623b, 624a, 624b, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633a, 633b, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 680, 681 і 682 або фармацевтично прийнятних солей перерахованих вище сполук. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) може бути вибрана з: 149, 150, 156, 157, 160, 217, 220, 222, 229, 287, 302, 303, 304, 305, 311, 401, 473 і 474 або фармацевтично прийнятних солей перерахованих вище сполук. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) може бути вибрана з: 130, 135, 140 і 141 або фармацевтично прийнятних солей перерахованих вище сполук. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) може являти собою 104 або 161 або фармацевтично прийнятні солі перерахованих вище сполук. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) може являти собою 136 або 137 або фармацевтично прийнятні солі перерахованих вище сполук. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль, не може являти собою сполуку, розкриту в публікації РСТ WO 2014/031784, опублікованій 27 лютого 2014 р.

Фармацевтичні композиції

[0160] Деякі описані в даному документі варіанти реалізації відносяться до фармацевтичної композиції, яка може включати ефективну кількість однієї або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль) і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, допоміжну речовину або їх комбінації.

[0161] Термін "фармацевтична композиція" відноситься до суміші одного або більшого числа сполук, описаних у даному документі, з іншими хімічними компонентами, такими як розріджувачі або носії. Фармацевтична композиція полегшує введення сполуки в організм. Фармацевтичні сполуки можуть також бути отримані в результаті реакції сполук з неорганічними кислотами або органічними кислотами, такими як хлороводнева кислота, бромоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислоти і саліцилова кислота. Фармацевтичні композиції зазвичай адаптують для конкретного передбачуваного шляху введення.

[0162] Термін "фізіологічно прийнятний" визначає носій, розріджувач або допоміжну речовину, яка не погіршує біологічну активність і властивості сполуки і не викликає значні порушення або пошкодження у тварини, для якого призначається доставка композиції.

[0163] У даному тексті "носій" відноситься до сполуки, яка полегшує проникнення сполуки в клітини або тканини. У якості прикладу, але не обмеження, диметилсульфоксид (ДМСО) являє собою часто застосовуваний носій, який полегшує проникнення органічних сполук у клітини або тканини суб'єкта.

5 [0164] У даному тексті "розріджувач" відноситься до інгредієнта у фармацевтичній композиції, що не має значної фармакологічної активності, але присутність якої може бути необхідним або бажаним з погляду фармацевтики. Наприклад, розріджувач може також застосовуватися для збільшення об'єму ефективного лікарського засобу, маса якого занадто мала для виготовлення і/або введення. Він також може являти собою рідину для розведення 10 лікарського засобу, що вводиться шляхом ін'єкції, проковтування або інгаляції. Звичайною формою розріджувача в даній області є буферний водяний розчин, такий як фосфатний буферний розчин, який імітує рН і ізотонічність людської крові.

[0165] У даному тексті "допоміжна речовина" відноситься до по суті інертної речовини, яку додають у фармацевтичну композицію для додання композиції, без обмеження, об'єму, 15 консистенції, стабільності, зв'язуючої здатності, змащення, здатності до дезінтеграції, і. т. д. "Розріджувач" є одним з типів допоміжної речовини.

[0166] Фармацевтичні композиції, що описані в даному тексті, можуть уводитися пацієнтові-людині per se, або у фармацевтичних композиціях, у яких вони змішані з іншими активними інгредієнтами, як у випадку комбінованої терапії, або з носіями, розріджувачами, допоміжними речовинами або їх комбінаціями. Підходящий склад залежить від вибраного шляху введення. 20 Методики виготовлення складів сполук, описаних у даному документі, і їх введення добре відомі фахівцям у даній області.

[0167] Фармацевтичні композиції, що розкриті в даному документі, можуть бути виготовлені способом, який сам по собі відомий, наприклад, шляхом звичайних процесів змішування, розчинення, гранулювання, виготовлення драже, розтирання в порошок, розташування в капсулі, включення або таблетування. Додатково, активні інгредієнти містяться в кількості, ефективній для реалізації їх передбачуваного призначення. Багато зі сполук, застосовуваних у фармацевтичних комбінаціях, розкритих у даному документі, можуть бути представлені у формі солей з фармацевтично прийнятними протиіонами.

30 [0168] У даній області існує багато методик введення сполуки, включаючи наступні, але не обмежуючись ними: оральне, ректальне, через легені, топічне, у формі аерозолі, ін'єкційне введення і перентеральна доставка, включаючи внутрішнь'язову, внутрішньовенну, інтрамедулярну ін'єкції, пряму інтравентрикулярну, інтраперитонеальну, інтраназальну і інтраочну ін'єкції.

35 [0169] Сполуку також можна вводити топічним, а не системним шляхом, наприклад, за допомогою ін'єкціювання або імплантації сполуки без додаткової обробки в уражену область, найчастіше у формі депо або складу з уповільненим вивільненням. Крім того, можна вводити сполуку в системі для націленої доставки, наприклад, у ліпосомі, покритій тканинспецифічним антитілом. Ліпосоми будуть націлені на певний орган і селективно поглинені їми. Наприклад, у 40 випадку респіраторної ін'єкції може бути бажане інтраназальне введення або введення через легені.

[0170] Композиції можуть, при бажанні бути представлені в упакуванні або диспенсері, які можуть містити одну або більше дозованих одиниць лікарської форми, що містять активний інгредієнт. Упакування може, наприклад, містити металеву або пластикову фольгу, як у випадку 45 блістерного упакування. До упакування або диспенсеру можуть додаватися інструкції із застосування. До упакування або диспенсеру може також додаватися прикріплене до контейнера повідомлення у формі, запропонованій державним органом, що регулюють виготовлення, застосування або продаж фармацевтичних засобів, у якому зазначено, що відповідна форма лікарського засобу схвалена даним органом для застосування у людини або у 50 ветеринарії. Таке повідомлення, наприклад, може являти собою мітку, затверджену Управлінням США по нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA), або вкладиш для схвалених продуктів. Композиції, які можуть включати сполуку, що описана в даному документі, виготовлені в сумісному фармацевтичному носії, можуть також бути підготовлені, поміщені в придатний контейнер, і постачені етикеткою для лікування відповідного 55 захворювання.

#### Способи застосування

[0171] Деякі описані в даному документі варіанти реалізації відносяться до способів полегшення, лікування і/або запобігання параміксовірусної інфекції, які можуть включати введення ефективною кількістю одного або більшого числа описаних у даному документі сполук, 60 або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному









симптомів інфекції, викликаной вірусом, вибраним з геніпавірусу, морбілівірусу, респіровірусу, рубулавірусу, пневмовірусу і метапневмовірусу (таких як описані в даному документі).

[0184] У деяких варіантах реалізації ефективну кількість однієї або більшого числа сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей, і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль), можна застосовувати для лікування і/або полегшення вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів, викликаной інфікуванням респіраторно-синцитіальним вірусом, кором, паротитом, інфекцією парагрипу і/або метапневмовірусом. У деяких варіантах реалізації ефективну кількість однієї або більшого числа сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей, і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль), можна застосовувати для лікування і/або полегшення вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів, викликаной інфекцією респіраторно-синцитіальним вірусом, кором, паротитом, інфекцією парагрипу і/або метапневмовірусом. У деяких варіантах реалізації ефективну кількість однієї або більшого числа сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей, і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль), можна застосовувати для лікування і/або полегшення одного або більшого числа симптомів інфекції, викликаной інфекцією респіраторно-синцитіальним вірусом, кором, паротитом, інфекцією, викликаной парагрипом і/або метапневмовірусом (таким як описані тут).

[0185] У деяких варіантах реалізації ефективну кількість однієї або більшого числа сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей, і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль), можна застосовувати для лікування і/або полегшення бронхіоліту і/або трахеобронхіту, викликаних інфекцією респіраторно-синцитіальним вірусом і/або інфекцією вірусом парагрипу людини 3 (ВПГЛ-3). У деяких варіантах реалізації ефективну кількість однієї або більшого числа сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей, і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль), можна застосовувати для лікування і/або полегшення пневмонії, викликаной інфекцією респіраторно-синцитіальним вірусом і/або інфекцією вірусом парагрипу людини 3 (ВПГЛ-3). У деяких варіантах реалізації ефективну кількість однієї або більшого числа сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей, і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль), можна застосовувати для лікування і/або полегшення крупу, викликаного інфекцією респіраторно-синцитіальним вірусом і/або інфекцією вірусом парагрипу людини (ВПГЛ-1).

[0186] У деяких варіантах реалізації ефективну кількість однієї або більшого числа сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей, і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль), можна застосовувати для лікування і/або полегшення лихоманки, кашлю, нежитю, почервоніння ока, множинних шкіряних висипань, пневмонії, інфекції вуха і/або бронхіту, що є наслідками кору. У деяких варіантах реалізації ефективну кількість однієї або більшого числа сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей, і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль), можна застосовувати для лікування і/або полегшення набрякання слинних залоз, лихоманки, втрати апетиту і/або втоми, що є наслідками паротиту.

[0187] У деяких варіантах реалізації ефективну кількість однієї або більшого числа сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей, і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль), можна застосовувати для запобігання інфекції вірусом парагрипу людини. У деяких варіантах реалізації інфекція вірусом парагрипу людини може являти собою вірус парагрипу людини 1 (ВПГЛ-1). В інших варіантах реалізації інфекція вірусом парагрипу людини може являти собою вірус парагрипу людини 2 (ВПГЛ-2). В інших варіантах реалізації інфекція вірусом парагрипу людини може являти собою вірус парагрипу людини 3 (ВПГЛ-3). В інших варіантах реалізації інфекція вірусом парагрипу людини може являти собою вірус парагрипу людини 4 (ВПГЛ-4). У деяких варіантах реалізації одну або більше сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей, можна застосовувати для лікування і/або полегшення одного або більше підтипів вірусу парагрипу людини. Наприклад, одну або більше

сполук Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, можна застосовувати для лікування ВПГЛ-1 і/або ВПГЛ-3.

[0188] Одну або більше сполук Формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, які можна застосовувати для лікування, полегшення і/або запобігання параміксовірусної інфекції, можуть являти собою сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, представлену в будь-якому з варіантів реалізації, описаних в абзацах [0078]-[0159].

[0189] У даному тексті "суб'єкт" відноситься до тварини, яка є об'єктом лікування, спостереження або експерименту. "Тварина" включає холонокровних і теплокровних хребетних і безхребетних, таких як риби, молюски, рептилії і, зокрема, ссавці. "Ссавець" включає наступних тварин, але не обмежується ними: миші, пацюки, кролики, морські паротити, собаки, кішки, вівці, кози, корови, коні, примати, такі як мавпи, шимпанзе і вищі мавпи, зокрема, люди. У деяких варіантах реалізації суб'єкт являє собою людину.

[0190] У даному тексті терміни "запобігати" і "запобігання" позначають зниження ефективності реплікації вірусу і/або інгібування реплікації вірусу більшою мірою в суб'єкта, який одержує сполуку, у порівнянні із суб'єктом, який не одержує сполуку. Приклади форм запобігання включають профілактичне введення суб'єктові, який піддався впливу або може бути під впливом інфекційного агента, такого як параміксовірус (наприклад, РСВ).

[0191] У даному тексті терміни "лікувати", "лікування", "засіб лікування", "терапевтичний" і "терапія" не обов'язково означають повне вилікування або усунення захворювання або стану. Будь-яке полегшення небажаних ознак або симптомів захворювання або стану, у будь-якому ступені, може розглядатися як лікування і/або терапія. Крім того, лікування може включати дії, які можуть погіршувати загальне самопочуття і вигляд пацієнта, і можуть позитивно впливати на один або більше число симптомів або аспектів захворювання і у той же час впливати на інші аспекти захворювання або не пов'язані із захворюванням системи, яке може вважатися небажаним.

[0192] Терміни "терапевтично ефективна кількість" і "ефективна кількість" застосовуються для позначення кількості активної сполуки, або фармацевтичного агента, яка викликає зазначений біологічну або медичну відповідь. Наприклад, терапевтично ефективна кількість сполуки може являти собою кількість, необхідну для запобігання, лікування, зниження виразності або полегшення одного або більше симптомів або станів захворювання або продовження виживання суб'єкта, якого лікують. Ця відповідь може виникати в тканині, системі, організмі тварини або людини і включає зниження виразності ознак або симптомів захворювання, які лікують. Визначення ефективної кількості повністю лежить у межах компетенції фахівця в даній області, з врахуванням наведеного в даному документі опису. Терапевтично ефективна кількість сполук, розкритих у даному документі, необхідна для одержання дози, буде залежати від шляху введення, типу тварини, включаючи людину, яку лікують, і фізичних характеристик конкретної розглянутої тварини. Доза може коректуватися для досягнення бажаного ефекту, але буде залежати від таких факторів як маса, раціон, прийняті лікарські засоби, і інші фактори, відомі фахівцям в області медицини.

[0193] Різні показники для визначення ефективності способу лікування вірусної інфекції, такої як інфекція, що викликана параміксовірусом, відомі фахівцям у даній області. Приклади підходящих показників включають наступні, але не обмежуються ними: зниження вірусного навантаження, зниження реплікації вірусу, зниження РНК вірусу, зниження часу сироконверсії (вірус не визначається в сироватці пацієнта), зниження важкості клінічних наслідків або смертності, і/або інші показники впливу на захворювання.

[0194] У деяких варіантах реалізації ефективна кількість сполуки Формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, являє собою кількість, ефективна для зниження титрів вірусу до практично невизначуваних або дуже низьких рівнів, наприклад, до менше  $1,7 \log_{10}$  еквівалентних бляшкоутворюючих одиниць (БУОе) /мл, або менш  $0,3 \log_{10}$  еквівалентних бляшкоутворюючих одиниць (БУОе) /мл. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль, може знижувати вірусне навантаження у порівнянні з вірусним навантаженням до введення комбінації (наприклад, через 60 після одержання першої дози комбінації). У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль, що описані в даному документі, можуть знижувати вірусне навантаження до значень нижче  $1,7 \log_{10}$  (БУОе) /мл, або нижче  $0,3 \log_{10}$  (БУОе) /мл. У деяких варіантах реалізації комбінація сполук згідно із даним винаходом, описаних у даному документі, може забезпечувати зниження титру вірусу в сироватці пацієнта в діапазоні від приблизно  $1,5\text{-log}$  до приблизно  $2,5\text{-log}$  зниження, від приблизно  $3\text{-log}$  до приблизно  $4\text{-log}$  зниження, або більше ніж приблизно  $5\text{-log}$  зниження в порівнянні з вірусним навантаженням до введення комбінації. Наприклад, вірусне навантаження вимірюють перед введенням комбінації і через декілька годин

після одержання першої дози комбінації (наприклад, через 60 годин після одержання першої дози комбінації).

[0195] У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль можуть забезпечити щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100-кратне або більше зниження реплікації параміксовірусу щодо рівнів до лікування в суб'єкта, згідно з вимірюванням через декілька годин після одержання першої дози комбінації (наприклад, через 60 після одержання першої дози комбінації). У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль, описані в даному документі, можуть забезпечувати зниження реплікації параміксовірусу в порівнянні з рівнями до лікування в діапазоні від приблизно 2-кратного до приблизно 5-кратного, від приблизно 10-кратного до приблизно 20-кратного, від приблизно 15-кратного до приблизно 40-кратного, або від приблизно 50-кратного до приблизно 100-кратного. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль, можуть забезпечувати зниження реплікації параміксовірусу в діапазоні від 1 до 1,5 log, від 1,5 log до 2 log, від 2 log до 2,5 log, від 2,5 до 3 log, від 3 log до 3,5 log або від 3,5 до 4 log і більше зниження реплікації параміксовірусу у порівнянні зі зниженням реплікації параміксовірусу, забезпечуваного рибавирином (Virazole®), або можуть забезпечувати таке ж зниження, як і терапія рибавирином (Virazole®) за більш короткий проміжок часу, наприклад, за один день, два дні, три дні, чотири дні або п'ять днів, у порівнянні зі зниженням, що досягаються після терапії рибавирином (Virazole®) протягом 5 днів.

[0196] Через деякий час у інфекційних агентів може розвинутися резистентність (стійкість) до одноно або більшого числа терапевтичних агентів. Термін "резистентність" у даному документі відноситься до прояву вірусним штамом уповільненої, зниженої і/або нульової відповіді на терапевтичний агент (агенти). Наприклад, після лікування противірусним агентом вірусне навантаження у суб'єкта, інфікованого резистентним вірусом, може знижуватися меншою мірою, ніж зниження вірусного навантаження, спостережуване у суб'єкта, інфікованого нерезистентним штамом. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, можуть вводити суб'єктові, інфікованому РСВ, резистентним до одного або більшого числа різних анти-РСВ агентів (наприклад, рибавірину). У деяких варіантах реалізації розвиток резистентних штамів РСВ уповільнюється, якщо суб'єкта лікують сполукою Формули (I), або її фармацевтично прийнятною сіллю, у порівнянні з розвитком штамів РСВ, резистентних до інших лікарських засобів проти РСВ.

[0197] У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль, може знижувати відсоткову частку суб'єктів, які мають ускладнення вірусної інфекції, викликані РСВ, у порівнянні із відсотковою часткою суб'єктів, що одержують рибавірин, які мають ускладнення. Наприклад, відсоткова частка суб'єктів, що одержують лікування сполукою Формули (I), або її фармацевтично прийнятною сіллю, які мають ускладнення, може бути на 10%, 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% і 90% менше відсоткової частки серед суб'єктів, що одержують лікування рибавирином.

[0198] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, яка включає сполуку, описану в даному документі, можуть застосовувати в комбінації з одним або більшим числом додаткових агентів. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль можуть застосовувати в комбінації з одним або більшим числом агентів, які на даний час використовуються в якості прийнятого стандарту лікування проти РСВ. Наприклад, додатковий агент може являти собою рибавірин, палівізумаб і імуноглобулін проти РСВ для внутрішньовенного введення - RSV-IGIV. Для лікування РСВ, додаткові анти-РСВ агенти включають наступні, але не обмежуються ними: антитіла до РСВ, інгібітор білка злиття, інгібітор N-білка, інгібітор полімерази РСВ, інгібітор інозин-5'-монофосфатдегідрогенази (IMPDH), інтерферону і іншої сполуки, яка інгібує вірус РСВ, або фармацевтично прийнятні солі будь-якого із зазначених вище. У даному документі наведений необмежувачий перелік прикладів додаткових агентів.

анти-РСВ антитіла	імуноглобуліну проти РСВ для внутрішньовенного введення - RSV-IGIV (RespiGam®), палівізумаб (Synagis®, химерне гуманізованою моноклональне тіло класу IgG) мотавізумаб (MEDI-524, гуманізоване моноклональне антитіло)
Інгібітори білка злиття	1-циклопропіл-3-[[1-(4-гідроксибутил) бензімідазол-2-іл]метил]імідазо[4,5-с]піридин-2-он (BMS-433771) 4,4"-біс-{4,6-біс-[3-(біс-карбамоїлметил-сульфамойл)-феніламіно]-(1,3,5) триазин-2-іламіно}-біфеніл-2,2"-дисульфоновна кислота (RFI-641)

	<p>4,4'-біс[4,6-ди[3-амінофеніл-N,N-біс(2-карбамоїлетил)-сульфоніліміно]-1,3,5-триазин-2-іламіно]-біфеніл-2,2'-дисульфонова кислота, двохнатрієва сіль (CL387626)</p> <p>2-[[[2-[[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]аміно]-4-метил-1H-бензімідазол-1-іл]-6-метил-3-піридинол (JNJ-2408068)</p> <p>2-[[[6-[[[2-(3-гідроксипропіл)-5-метилфеніл]аміно]метил]-2-[[3-(морфолін-4-іл) пропіл]аміно]бензімідазол-1-іл]метил]-6-метилпіридин-3-ол (TMC-353121)</p> <p>5,5'-біс[1-(((5-аміно-1H-тетразоліл) іміно) метил) ]2,2',4"-метилидинтрисфенол (VP-14637, MDT-637)</p> <p>N-(2-гідроксиетил)-4-метокси-N-метил-3-(6-метил-[1,2,4]триазоло[3,4-a]фталазін-3-іл) бензолсульфонамід (P13)</p> <p>2-((2-((1-(2-аміноетил) піперидин-4-іл) аміно)-4-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл) метил)-6-метилпіридин-3-ол (R170591)</p> <p>1,4-біс(3-метилпіридин-4-іл)-1,4-діазепан (C15)</p> <p>(R)-9b-(4-хлорфеніл)-1-(4-фторбензоїл)-2,3-дигідро-1H-імідазо[1',2':1,2]піроло[3,4-c]піридин-5(9bH)-он (BTA9981)</p> <p>[2,2-біс(докосилокси-оксиметил) пропіл-5-ацетамідо-3,5-дидезокси-4,7,8,9-тетра-О-(натрій-оксисульфоніл)-D-гліцеро-D-галакто-2-нонулопіранозид]онат (MBX-300)</p> <p>BTA-C286</p> <p>N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-амінопіролідін-1-іл)-6-метилпіразоло[1,5-a]пиримідин-2-іл) піперидин-1-карбоніл)-4-хлорфеніл) метансульфонамід (GS-5806)</p> <p>анти-PCB нанотіла (наприклад, ALX-0171 (трьохвалентне нанотіло, Ablynx)</p> <p>інгібітора білка злиття (такого як пептид, що має послідовність DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL (T-67)</p> <p>пептид, що має послідовність FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST (T-118)</p>
Інгібітори N-Білка	<p>(S)-1-(2-фторфеніл)-3-(2-оксо-5-феніл-2,3-дигідро-1H-бензо[e][1,4]діазепін-3-іл)сечовина (PCB-604)</p> <p>STP-92 (міРГК, що щостається з використанням системи доставки на основі наночасток, Sirnaomics)</p> <p>iKT-041 (Inhibikase, інгібіказа)</p>
Інгібітори полімерази РСВ	<p>6-{4-[(біфеніл-2-ілкарбоніл) аміно]бензоїл}-N-циклопропіл-5,6-дигідро-4H-тієно[3,2-d][1]бензазепін-2-карбоксамід (YM-53403)</p> <p>N-циклопропіл-5-(4-(2-(піролідін-1-іл) бензамідо) бензоїл)-5,6,7,10-тетрагідробензо[b]циклопента[d]азепін-9-карбоксамід</p> <p>6-(4-(2-(2-окса-7-азаспіро[3,5]нонан-7-іл) нікотинамідо) бензоїл)-N-циклопропіл-5,6-дигідро-4H-бензо[b]тієно[2,3-d]азепін-2-карбоксамід, 4-аміно-8-(3-{[2-(3,4-диметоксифеніл) етил]аміно}пропіл)-6,6-диметил-2-(4-метил-3-нітрофеніл)-1H-імідазо[4,5-h]-ізохінолініл-7,9(6H,8H)-діон (CAS Reg. No. 851658-10-1)</p> <p>AZ27</p>
Інгібітори інозинмонофосфатдегідрогенази (IMPDH)	<p>рибавірин</p> <p>5-етиніл-1- бета-D-рибофуранозилімідазол-4-карбоксамід (EICAR)</p> <p>4-гідрокси-3- бета-D-рибофуранозилпіразол-5-карбоксамід (піразофурин)</p> <p>1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил) тетрагідрофуран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксимідамід (Тарибавірин, вирамідин)</p> <p>1,3,4-тиадиазол-2-ілцианамід (LY253963)</p> <p>тетрагідрофуран-3-іл-3-(3-(3-метокси-4-(оксазол-5-іл) феніл) уреїдо) бензилкарбамат (VX-497)</p> <p>(4E)-6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)-4-метилгекс-4-еноєва кислота (мікофенолової кислоти)</p> <p>2-морфолін-4-ілетил-(E)-6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1H-2-бензофуран-5-іл)-4-метилгекс-4-еноат (Мікофенолат мофетил)</p>

інтерферони	Інтерферон 1 типу Інтерферон 2 типу Інтерферон 3 типу Альфа-інтерферон (IFN- $\alpha$ ) Пегільований інтерферон-альфа-2a (PEGASYS®) Пегільований інтерферон-альфа-2b (PEG-INTRON®) Інтерферон альфокон-1 (INFERGEN®) бета-інтерферон (IFN- $\beta$ ) лямбда-інтерферон (IFN- $\lambda$ )
Інші сполуки	двохланцюгового РНК-олігонуклеотиду 5-метил-N-[4-(трифторметил) феніл]-ізоксазол-4-карбоксамід (лефлумомід), N-(2-хлор-4-метилфеніл)-2-((1-(4-метоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл) тіо) пропанамід (JMN3-003) препарат рекомбінантного CC10 людини для інтратрахеального введення (CG-100) високотитровий імуноглобулін людини (RI-001, AN,N-диметилацетамід (DMA) Biologics Inc.) не-нейтралізуюча МАТ проти G-білка (mAb 131-2G) ALN-PCB01 (міРГК-агент з послідовністю смислової нитки (від 5' до 3') GGCUCUUAGCAAAGUCAAGdTdT (SEQ ID NO. 3) і послідовністю антисмислової нитки (від 5' до 3') CUUGACUUUGCUAAGAGCCdTdT (SEQ ID NO. 4) ALN-PCB02
	Medi-559 Medi-534 Medi-557

ALN-PCB01 і/або ALN-PCB02 можуть бути знайдені в публікації США № 2009/0238772, дата подачі 15 грудня 2008 р (Alnylam Pharmaceuticals).

ALX-0171 описаний у публікації США № 2012/0128669, дата подачі 7 червня 2010 р.

T-67, SEQ ID NO: 1, патент США № 6623741, дата подачі 29 лютого 2000 р.

T-118, SEQ ID NO: 2, патент США № 6623741, дата подачі 29 лютого, 2000 р.

[0199] Інші приклади сполук згідно із даним винаходом, які можна застосовувати в комбінації зі сполукою Формули (I), або фармацевтично прийнятною сіллю, включають сполуки, що описані в WO 2013/186333, опублікованому 19 грудня 2013 р.; WO 2013/186332, опублікованому 19 грудня 2013 р.; WO 2013/186335, опублікованому 19 грудня 2013 р.; WO 2013/186334, опублікованому 19 грудня 2013 р.; WO 2012/080447, опублікованому 21 червня 2012 р.; WO 2012/080449, опублікованому 21 червня 2012 р.; WO 2012/080450, опублікованому 21 червня 2012 р.; WO 2012/080451, опублікованому 21 червня 2012 р.; WO 2012/080446, опублікованому 21 червня 2012 р.; WO 2010/103306, опублікованому 16 вересня 2010 р.; WO 2012/068622, опублікованому 31 травня 2012 р.; WO 2005/042530, опублікованому 12 травня 2005 р.; WO 2006/136561, опублікованому 28 грудня 2006 р.; WO 2005/058869, опублікованому 30 червня 2005 р.; заявці США 2013/0090328, опублікованій 11 квітня 2013 р.; WO 2014/009302, опублікованій 16 січня 2014 р.; WO 2011/005842, опублікованій 13 січня 2011 р.; заявці США 2013/0273037, опублікованій 17 жовтня 2013 р.; заявці США 2013/0164280, опублікованій 27 червня 2013 р.; заявці США 2014/0072554, опублікованій 13 березня 2014 р.; WO 2014/031784, опублікованій 27 лютого 2014 р., і WO 2014/031784, опублікованій 27 лютого 2014 р.; усі перераховані джерела включені в даний документ за допомогою посилання.

[0200] У комбінованій терапії додаткові агенти можна вводити в кількостях, які, як показано, є ефективними для цих додаткових агентів. Такі кількості відомі у відповідній області; в альтернативному варіанті, вони можуть бути отримані в дослідженнях вірусного навантаження або реплікації з використанням параметрів для "ефективної кількості", наведених вище. В альтернативному варіанті, застосовувана кількість може бути менше ефективної кількості таких додаткових агентів у монотерапії. Наприклад, застосовувана кількість може лежати в діапазоні між 90% і 5% такої кількості, наприклад, складати 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% або 5%, або мати значення, що лежить між зазначеними точками.

[0201] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, можуть вводити з одним або більшим числом додаткових агентів спільно в одній фармацевтичній композиції. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I), або її

фармацевтично прийнятну сіль, можуть уводити з одним або більшим числом додаткових агентів у вигляді двох або більш розділених фармацевтичних композицій. Наприклад, сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, можуть уводити в одній фармацевтичній композиції, і щонайменше один з додаткових агентів можуть уводити в другій фармацевтичній композиції. Якщо присутні щонайменше два додаткові агенти, один або більше додаткових агентів можуть перебувати в першій фармацевтичній композиції, яка містить сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, і щонайменше один з інших додаткових агентів можуть перебувати в другій фармацевтичній композиції.

[0202] Порядок введення сполуки Формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, з одним або більшим числом допоміжних агентів може бути різним. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, можуть уводити раніше, ніж усі додаткові агенти. В інших варіантах реалізації сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, можуть уводити раніше, ніж щонайменше один додатковий агент. У подальших варіантах реалізації сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, можуть уводити одночасно з одним або більшим числом додаткових агентів. В інших варіантах реалізації сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, можуть уводити після введення щонайменше одного додаткового агента. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, можуть уводити після введення всіх додаткових агентів.

[0203] Потенційна перевага від застосування сполуки Формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, у комбінації з одним або більшим числом додаткових агентів, описаних в абзацах [0198] - [0199] (включаючи таблицю), включаючи їх фармацевтично прийнятні солі і проліки, може являти собою зниження необхідної кількості (кількостей) однієї або більшого числа сполук з абзаців [0198] - [0199] (включаючи таблицю) (включаючи таблицю), включаючи їх фармацевтично прийнятні солі і проліки, які ефективні в лікуванні хворобливого стану, описаного в даному тексті (наприклад, респіраторно-синцитіального вірусу), у порівнянні з кількістю, необхідною для досягнення того ж терапевтичного результату при введенні однієї або більшого числа сполук, описаних в абзацах [0198] - [0199] (включаючи таблицю), включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, без сполуки Формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі. Наприклад, кількість сполуки, описаної в параграфах [0198] - [0199] (включаючи таблицю), включаючи його фармацевтично прийнятну сіль і проліки, може бути менше, ніж кількість сполуки, описаної в абзацах [0198] - [0199] (включаючи таблицю), включаючи її фармацевтично прийнятну сіль і проліки, необхідні для досягнення такого ж зниження вірусного навантаження при застосуванні у формі монотерапії. Іншою потенційною перевагою застосування сполуки Формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, у комбінації з одним або більшим числом додаткових агентів, описаних в абзацах [0198] - [0199] (включаючи таблицю), включаючи їх фармацевтично прийнятні солі і проліки, є те, що застосування двох або більше сполук з різними механізмами дії може забезпечити більш високий бар'єр для розвитку стійких штамів вірусів, у порівнянні з бар'єром при введенні сполуки у формі монотерапії.

[0204] Додаткові переваги застосування сполуки Формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, у комбінації з одним або більшим числом додаткових агентів, описаних в абзацах [0198] - [0199] (включаючи таблицю), включаючи їх фармацевтично прийнятні солі і проліки, можуть включати низьку перехресну резистентність або відсутність перехресної резистентності між сполукою Формули (I), або її фармацевтично прийнятною сіллю, і одним або більшим числом додаткових агентів, описаних в абзацах [0198] - [0199] (включаючи таблицю) (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі і проліки); різні шляхи виведення сполуки Формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, і одного або більшого числа додаткових агентів, описаних в абзацах [0198] - [0199] (включаючи таблицю) (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі і проліки); низьке перекривання профілів токсичності або відсутність перекривання профілів токсичності між сполукою Формули (I), або її фармацевтично прийнятною сіллю, і одним або більшим числом додаткових агентів, описаних в абзацах [0198] - [0199] (включаючи таблицю) (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі і проліки); низький вплив на цитохром P450 аж до відсутності такого впливу; і/або низькі фармакокінетичні взаємодії аж до відсутності фармакокінетичних взаємодій між сполукою Формули (I), або її фармацевтично прийнятної сіллю, і одним або більшим числом додаткових агентів, описаних в абзацах [0198] - [0199] (включаючи таблицю), включаючи їх фармацевтично прийнятні солі і проліки).

[0205] Для фахівця в даній області очевидно, що придатне in vivo дозування для введення і конкретний спосіб введення будуть варіюватися залежно від віку, важкості ураження і виду ссавця, якого лікують, конкретних застосовуваних сполук і конкретного призначення, по якому застосовують ці сполуки. Визначення ефективних рівнів дозування, які являють собою рівні

дозування, необхідні для досягнення бажаного результату, може бути виконане фахівцем у даній області з використанням рутинних методів, наприклад, клінічних випробувань на людях і досліджень *in vitro*.

[0206] Дозування може варіюватися в широких межах, залежно від бажаних ефектів і показань до терапевтичного застосування. В альтернативному варіанті, як зрозуміло для фахівця в даній області, дозування можуть бути засновані на і розраховані за площею поверхні пацієнта. Хоча точне дозування буде визначатися окремо для кожного лікарського засобу, у більшості випадків можуть бути зроблені деякі узагальнення відносно дозування. Щоденний режим дозування для дорослої людини-пацієнта може являти собою, наприклад, дозу, що вводиться перорально від 0,01 мг і 3000 мг кожного активного інгредієнта, переважно від 1 мг до 700 мг, наприклад, від 5 до 200 мг. Дозування може являти собою одну єдину або ряд із двох або більше, що вводяться протягом одного або більше днів, у міру необхідності для даного суб'єкта. У деяких варіантах реалізації сполуки будуть вводити протягом безперервного курсу терапії, наприклад, протягом тижня або довше, або протягом місяців або років.

[0207] У тих випадках, коли дозування для застосування в людини встановлені щонайменше для деяких станів, можуть застосовуватися ті ж дозування або дозування, які складають приблизно від 0,1% до 500%, більш переважно, приблизно від до 25% і 250% дозування, встановленого для людини. У випадку, коли відсутні встановлені для людини дозування, як у випадку нещодавно створених фармацевтичних композицій дозування, що підходить для людини може бути розраховане на основі значень ED<sub>50</sub> або ID<sub>50</sub>, або інших підходящих значень, визначених в *in vitro* або *in vivo* дослідженнях, як належні дослідження токсичності і ефективності на тваринах.

[0208] У випадках уведення фармацевтично прийнятної солі, дозування може бути розраховане по вільній основі. Для фахівця в даній області очевидно, що в деяких ситуаціях може бути необхідно вводити описані в даному документі сполуки в кількостях, які перевершують або навіть сильно перевершують зазначений вище діапазон переважних дозувань, для ефективного і агресивного лікування особливо агресивних захворювань і інфекцій.

[0209] Величина дозування і інтервали між уведеннями можуть коректуватися індивідуально для досягнення рівнів активного компонента в плазмі, достатніх для підтримки модулюючих ефектів або мінімальної ефективної концентрації МЕК. МЕК буде різною для різних сполук, але її можна оцінити за даними, отриманими *in vitro*. Дозування, необхідні для досягнення МЕК будуть залежати від індивідуальних характеристик і шляху введення. Однак, для визначення концентрацій у плазмі можуть застосовуватися дослідження методом ВЕРХ і біоаналізи. Інтервали між введеннями також можуть бути визначені з використанням значення МЕК. Композиції слід вводити з використанням режиму, який підтримує рівень у плазмі вище МЕК 10-90% часу, переважно 30-90% і найбільш переважно 50-90% часу. У випадках місцевого введення або селективного поглинання ефективна місцева концентрація лікарського засобу може бути на пов'язана з концентрацією в плазмі.

[0210] Слід зазначити, що лікар буде знати, як і коли припинити, перервати або змінити введення через токсичність або дисфункції органів. Лікар також зможе скорегувати введення в напрямку більш високих рівнів, у випадку неадекватної клінічної відповіді (уникаючи токсичності). Величина дози, що вводиться, при веденні порушення, що являє інтерес, буде варіюватися залежно від тяжкості стану, який лікують, і шляху введення. Тяжкість стану можна, наприклад, частково оцінити за допомогою стандартних прогностичних методів оцінки. Крім того, доза і, можливо, частота введення, також будуть варіювати залежно від віку, маси тіла і відповіді конкретного пацієнта. Схему, порівняну з обговорюваною вище, можна використовувати у ветеринарній медицині.

[0211] Ефективність і токсичність сполук, розкритих у даному документі, можуть бути досліджені з використанням відомих способів. Наприклад, токсикологічні властивості конкретної сполуки або групи сполук, що мають деякі загальні хімічні фрагменти, можна встановити шляхом визначення *in vitro* токсичності по відношенню до будь-якої клітинної лінії, такої як лінія клітин ссавця, переважно людини. Результати таких досліджень часто є прогностичними для токсичності у тварин, таких як ссавці, зокрема, люди. В альтернативному варіанті, з використанням відомих методів може бути визначена токсичність конкретних сполук у моделях на тваринах, таких як миші, пацюки, кролики або мавпи. Ефективність конкретної сполуки може бути встановлена з використанням декількох визнаних методів, таких як *in vitro* методи, тваринні моделі або клінічні випробування за участю людей. При виборі моделі для визначення ефективності, досвідчений фахівець може керуватися сучасним рівнем техніки для вибору підходящої моделі, дози, шляху введення і /або режиму.



## Синтез

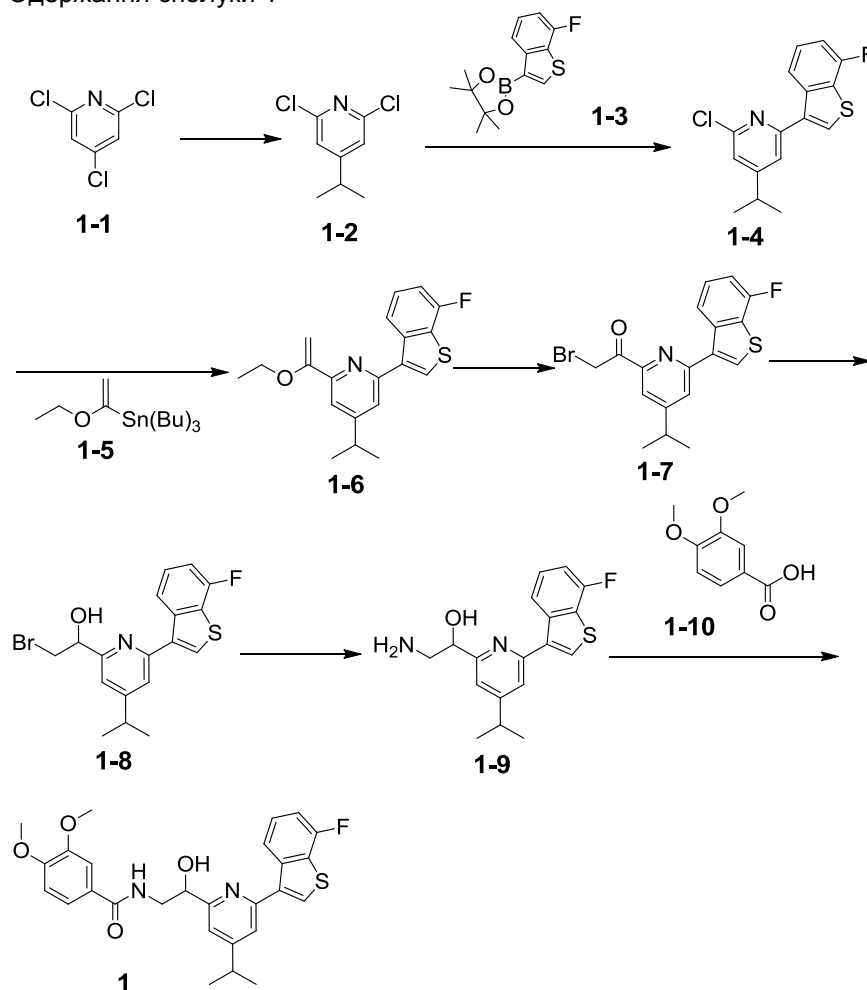
[0212] Сполуки Формули (I) і сполуки, що описані в даному тексті, можуть бути отримані різними шляхами. Деякі сполуки Формули (I) можуть бути придбані в комерційних джерелах і/або отримані з використанням відомих процедур синтезу. Загальні шляхи синтезу сполук Формули (I) і деякі приклади вихідних матеріалів, застосовуваних для синтезу сполук Формули (I), показані і описані в даному документі. Шляхи, показані і описані в даному документі, є лише ілюстрацією, і не припускають ніякого обмеження об'єму формули винаходу. Фахівці в даній області зможуть визначити модифікації розкритих шляхів синтезу і розробити альтернативні шляхи на основі наведених описів; усі такі модифікації і альтернативні шляхи входять в об'єм формули винаходу.

## ПРИКЛАДИ

[0213] Додаткові варіанти реалізації розкриті більш докладно в наведених нижче прикладах, які в жодному разі не призначені для обмеження об'єму винаходу.

## ПРИКЛАД 1

Одержання сполуки 1



[0214] До суміші 1-1 (3,65 г, 20 ммоль) в суміші N-метилпіролідон: ТГФ (2 мл/20 мл) додавали Fe(acac)<sub>3</sub> (622 мг, 2 ммоль). Розчин охолоджували до 0 °С і повільно додавали i-PrMgCl (20 мл, 2н.) при 0 °С. Розчин перемішували протягом 2 год при 0 °С. Розчин екстрагували етилацетатом і промивали сольовим розчином. Органічну фазу концентрували, в результаті чого одержували неочищену сполуку 1-2 у формі безбарвної твердої речовини (2,4 г, 63,5%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 190,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0215] До суміші сполук 1-2 (1 г, 5,29 ммоль) і 1-3 (1,03 г, 5,29 ммоль) в ДМФ (30 мл) додавали Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (420 мг, 0,529 ммоль) і свіжоприготований розчин KF (2,57 г в 10 мл води). Систему дегазовували, а потім насичували азотом 3 рази. Суміш перемішували в атмосфері азоту при 70 °С з використанням масляної бані протягом 8 год. Реакційний розчин охолоджували до к.т., розводили етилацетатом і відокремлювали від водяного шару. Розчин в етилацетаті промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували на колонці з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 1-4 у формі

безбарвної твердої речовини (0,5 г, 31%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  306,0  $[M+H]^+$ .

[0216] До суміші сполук 1-4 (900 мг, 2,95 ммоль), 1-5 (1,07 г, 2,95 ммоль) і KF (0,684 г, 11,8 ммоль) в ДМФ (10 мл) додавали Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (228 мг, 0,295 ммоль). систему дегазовували, а потім насичували азотом 3 рази. Суміш перемішували в атмосфері азоту при 70 °С з використанням масляної ванни протягом 8 год. Реакційний розчин охолоджували до к.т., розводили етилацетатом і Н<sub>2</sub>О. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, в результаті чого одержували неочищену сполуку 1-6 (1 г). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  342,1  $[M+H]^+$ .

[0217] Суміш 1-6 (1 г, 2,9 ммоль) і NBS (516 мг, 2,9 ммоль) в суміші ТГФ (10 мл) і Н<sub>2</sub>О (1 мл) перемішували при к.т. протягом 30 хв. Розчин розводили водою і екстрагували водний шар етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насич. розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, а потім сольовим розчином. Розчин сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випаровували, в результаті чого одержували неочищену сполуку 1-7 (1 г). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  392,0  $[M+H]^+$ .

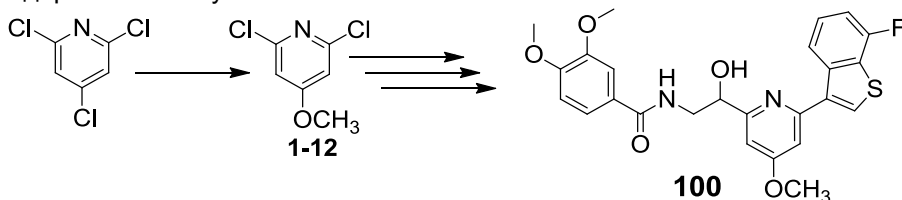
[0218] До розчину сполуки 1-7 (1 г, 2,55 ммоль) в суміші ТГФ (5 мл) і MeOH (0,5 мл) додавали NaBH<sub>4</sub> (193 мг, 5,1 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв під контролем ТСХ. Реакційну суміш нейтралізували шляхом додавання Н<sub>2</sub>О і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували на колонці з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 1-8 (200 мг, 20%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  394,0  $[M+H]^+$ .

[0219] Суміш 1-8 (200 мг, 0,50 ммоль) і насич. NH<sub>4</sub>OH/EtOH (1 мл/5 мл) в закритій пробірці нагрівали до 70 °С протягом 6 год. Розчин видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 1-9 (160 мг, 90,0%), яку використовували на наступному етапі прямо без очищення. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  331,1  $[M+H]^+$ .

[0220] До розчину сполуки 1-9 (65 мг, 0,363 ммоль), HATU (172 мг, 0,45 ммоль) і DIPEA (117 мг, 0,909 ммоль) в безводному ДМФ (1 мл) додавали сполуку 1-10 (100 мг, 0,303 ммоль) при 25 °С. Розчин перемішували протягом 10 год при к.т. Розчин розводили 1,0 н. водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2×40 мл) і екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували на колонці з силікагелем, в результаті чого одержували 1 (100 мг, 67,1%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  495,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 2

Одержання сполуки 100

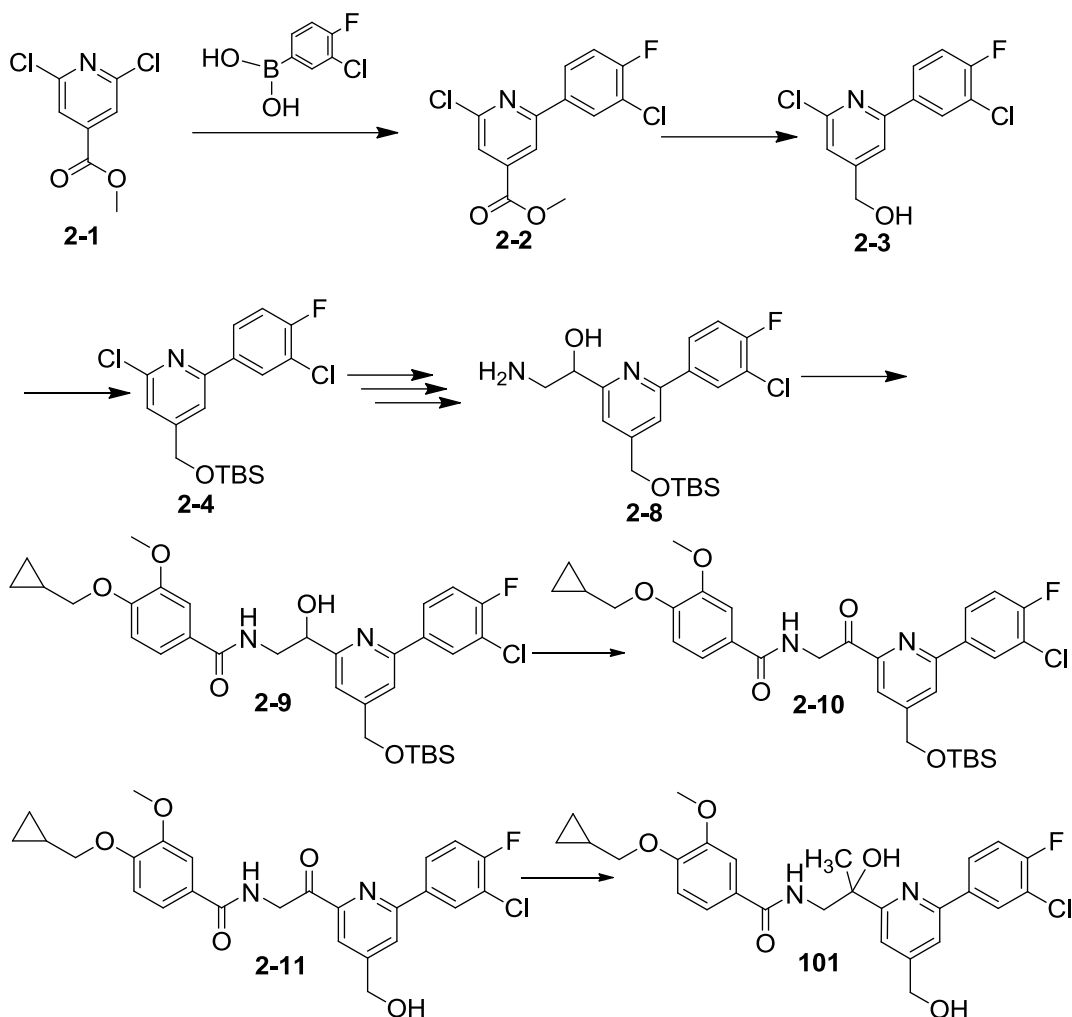


[0221] До розчину 2,4,6-трихлорпіридину (6,5 г, 36 ммоль) в безводному метанолі (20 мл) додавали MeONa (2,9 г, 54 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Реакційну суміш нейтралізували сухим льодом і фільтрували суміш. Розчин концентрували при зниженому тиску і розчиняли залишок в етилацетаті. Суміш промивали водою, органічні шари сушили над NaSO<sub>4</sub>. Розчинник концентрували, в результаті чого одержували сполуку 1-12 (4,2 г, 67%).

[0222] Сполуку 100 одержували з використанням сполук 1-12 і 4-(циклопропілметокси)-3-метоксибензойної кислоти, притримуючись шляху синтезу, близького до описаного для одержання сполуки 1. 100: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  483. 1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 3

Одержання сполуки 101



[0223] До розчину сполуки 2-1 (3 г, 14 ммоль) і боронової кислоти (2,5 г, 14 ммоль) в суміші диоксан/Н<sub>2</sub>О (30 мл/5 мл) додавали Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (1,02 г, 1,4 ммоль) і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,8 г, 21 ммоль). Систему дегазовували, а потім насичували азотом 3 рази. Суміш перемішували в атмосфері азоту при 80 °С на масляній бані протягом 2 год. Розчин охолоджували до к.т., розводили етилацетатом і відокремлювали від водяного шару. Розчин в ЕА промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували на колонці з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 2-2 (2 г, 47,9%).

[0224] До розчину сполуки 2-2 (2 г, 6,7 ммоль) в MeOH/ДХМ (20 мл/20 мл) повільно додавали NaBH<sub>4</sub> (510 мг, 13,4 ммоль) при 0 °С. Розчин перемішували протягом 10 хв, нагрівали до 50 °С і перемішували протягом 2 год. Розчин нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом. Розчин концентрували, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-3 (1,81 г, 100 %).

[0225] До розчину сполуки 2-3 (1,81 г, 6,7 ммоль) в ДМФ додавали імідазол (1,36 г, 1,34 ммоль) при к.т. Додавали TBSCl (201 мг, 1,34 ммоль). Розчин перемішували протягом 18 год. Розчин промивали водою і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували, в результаті чого одержували сполуку 2-4 (1,8 г, 70,0%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням -PX/MC: m/z 385,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0226] Сполуку 2-10 одержували з використанням сполуки 2-4 і 4-(циклопропілметокси)-3-метоксибензойної кислоти, притримуючись шляху синтезу, близького до описаного для одержання сполуки 1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ = 8,00 (d, J=5,51 Гц, 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,26 (d, J=8,38 Гц, 1 H) 7,14 (t, J=8,71 Гц, 1 H) 6,92 (br, 1 H) 6,74 (d, J=8,38 Гц, 1 H) 5,13 (d, J=4,41 Гц, 2 H) 4,72 (s, 2 H) 3,71-3,85 (m, 5 H) 1,09 (br, 1 H), 0,83 (s, 10 H) 0,46-0,56 (m, 2 H), 0,19-0,30 (m, 2 H), 0,00 (s, 7 H).

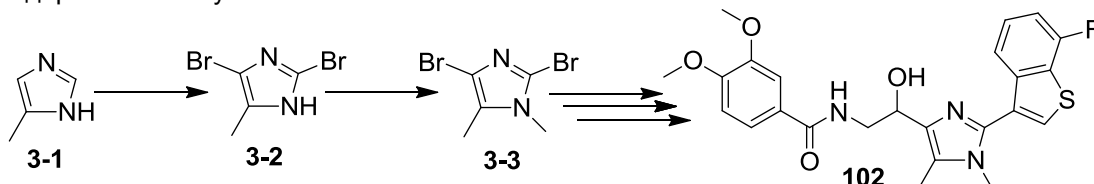
[0227] До розчину сполуки 2-10 (100 мг, 0,163 ммоль) в диоксані (2 мл) додавали концентровану HCl (2 мл) при к.т. і перемішували суміш протягом 30 хв. Розчин нейтралізували водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували препаративною ВЕРХ(FA), в результаті чого одержували сполуку 2-11 (30 мг, 37,0%) у формі білої твердої

речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  498,9  $[M+H]^+$ .

[0228] До розчину сполуки 2-11 (100 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (2 мл) додавали  $MeMgBr$  (1 мл, 3 ммоль) при к.т. і перемішували суміш протягом 2 год. Розчин нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували. Залишок очищували препаративною ТСХ (петролейний ефір: етилацетат=1: 1), в результаті чого одержували сполуку 101 (20 мг, 19,4%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  514,9  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 4

Одержання сполуки 102



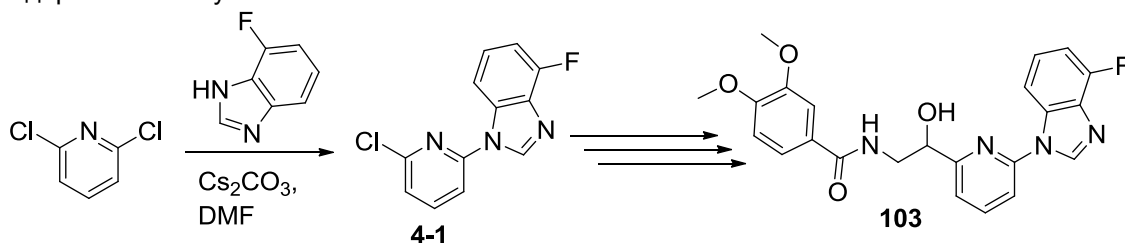
[0229] До розчину сполуки 3-1 (3,4 г, 40 ммоль) в ТГФ (50 мл) при к.т. Додавали NBS (14 г, 80 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Очищення колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат=2: 1) давало сполуку 3-2 у вигляді білої твердої речовини (9,6 г, 99%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  239,0  $[M+H]^+$ .

[0230] До розчину сполуки 3-2 (9,6 г, 40 ммоль) і  $K_2CO_3$  (5,4 г, 40 ммоль) в ДМФ (50 мл) при 40 °С додавали  $CH_3I$  (6 г, 40 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год при к.т. Розчин вливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат=20: 1) з одержанням сполуки 3-3 (3 г, 30%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  253,0  $[M+H]^+$ .

[0231] Сполуку 102 одержували по суті у відповідності з процедурою для одержання сполуки 1 з використанням сполуки 3-3 і 3,4-диметоксибензойної кислоти. Сполуку 102 одержували у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  470,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 5

Одержання сполуки 103

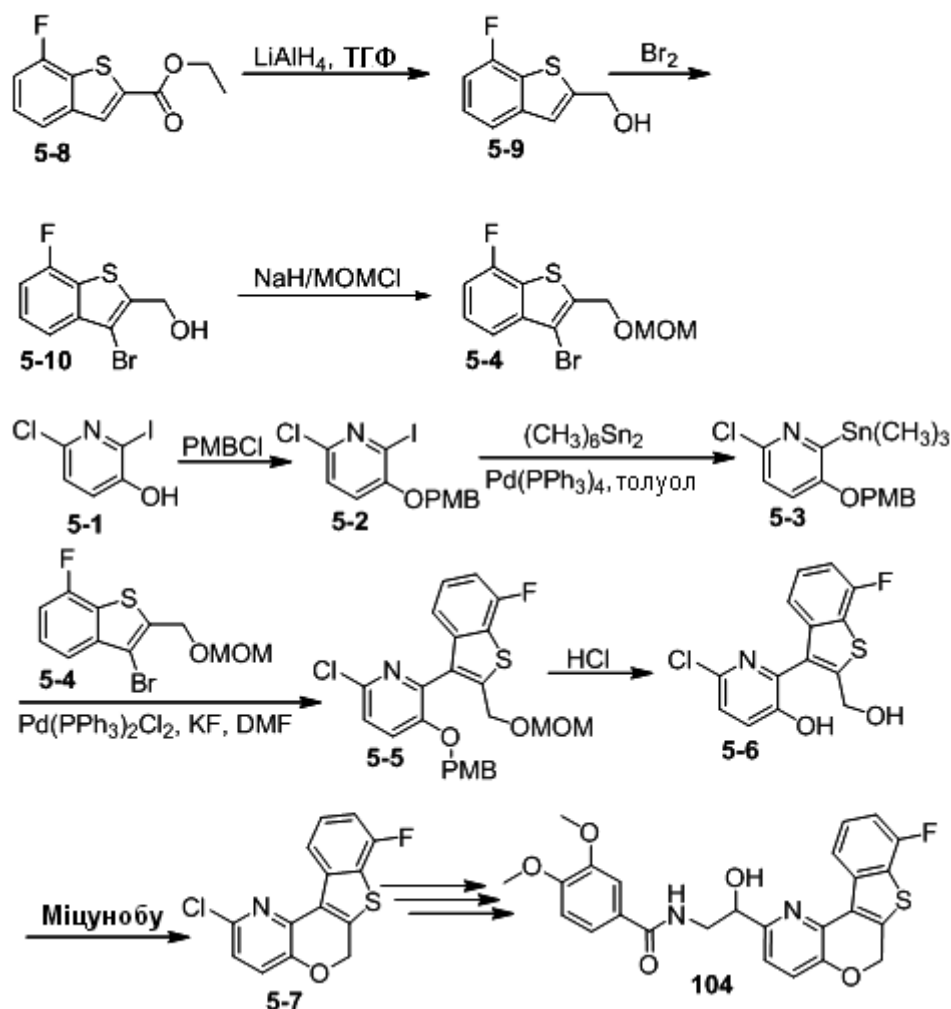


[0232] До перемішуваної суміші 2,6-дихлорпіридину (270 мг, 1,82 ммоль) і 7-фтор-1H-бензо[d]імідазолу (248 мг, 1,82 ммоль) в ДМФ (3 мл) додавали  $Cs_2CO_3$  (709 мг, 2. 2 ммоль). Реакцію суміші здійснювали при 120 °С протягом 2 год, а потім охолоджували її до к.т. Суміш розводили етилацетатом і промивали насич. розчином  $NaCl$ . Розділяли шари. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×25 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала сполуку 4-1 (300 мг) у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  248,1  $[M+H]^+$ .

[0233] Сполуку 103 одержували у вигляді жовтого масла (100 мг) по суті у відповідності з процедурою для одержання 1 з використанням 4-1 і 3,4-диметоксибензойної кислоти. РХ/МС:  $m/z$  437,25  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 6

Одержання сполуки 104



[0234] До розчину сполуки 5-1 (10 г, 44,0 ммоль) в ДМФ (150 мл) додавали NaH (7,0 г, 0,177ммоль) і перемішували суміш при 0 °С протягом 30 хв. Розчин обробляли PMBCl (11,67 г, 0,0748ммоль) і перемішували при к.т. протягом ночі. Після завершення перетворення реакційну суміш нейтралізували метанолом (MeOH) і  $\text{H}_2\text{O}$  і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували, в результаті чого одержували сполуку 5-2 (11 г, 87,2%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  375,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0235] До розчину сполуки 5-2 (36 г, 96 ммоль) в толуолі (400 мл) додавали  $(\text{CH}_3)_6\text{Sn}_2$  (47,0 г, 144,0 ммоль). Суміш барботували газоподібним азотом і перемішували при 100 °С протягом 3 год. Суміш концентрували у вакуумі, в результаті чого одержували неочищений продукт, який очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 5-3 (22 г). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  414,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0236] До розчину сполуки 5-8 (30 г, 134 ммоль) в безводному ТГФ (500 мл) порціями додавали  $\text{LiAlH}_4$  (7,6 г, 200 ммоль) при 0 °С і перемішували суміш при к.т. протягом 2 год (під контролем ТСХ). Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом, в результаті чого одержували неочищений продукт, який очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 5-9 (22 г). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  183,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0237] До розчину сполуки 5-9 (22 г, 121 ммоль) в ТГФ (400 мл) додавали NBS (25,7 г, 145 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом ночі (під контролем ТСХ). Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  і екстрагували етилацетатом, в результаті чого одержували неочищений продукт, який очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 5-10 (23 г). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  460,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0238] До розчину сполуки 5-10 (22 г, 84,6 ммоль) в безводному ТГФ (200 мл) порціями додавали NaH (8,12 г, 33,85 ммоль) при 0 °С і перемішували суміш при 0 °С протягом 30 хв. Додавали MOMCl (27,08 г, 338,5 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 4 год. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над

сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, в результаті чого одержували неочищений продукт, який очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 5-4 (21 г). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  304,9  $[M+H]^+$ .

[0239] До розчину сполуки 5-3 (6,36 г, 15,4 ммоль) в ДМФ (50 мл) додавали 5-4 (4,7 г, 15,4 ммоль), KF (3,7 г, 61,6 ммоль) і Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (324 мг, 0,46 ммоль). Суміш барботували газоподібним азотом і перемішували при 100 °С протягом ночі. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, в результаті чого одержували неочищений продукт, який очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 5-5 (3,8 г). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  474,1  $[M+H]^+$ .

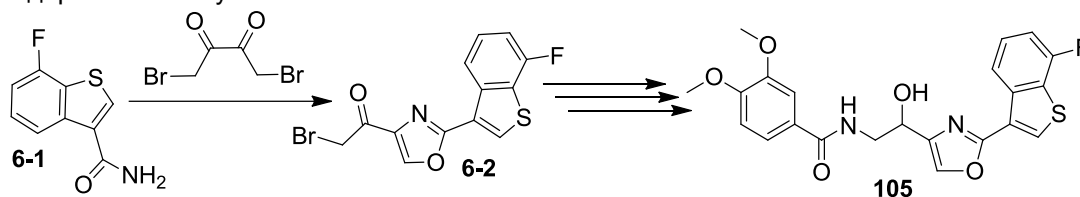
[0240] До розчину сполуки 5-5 (4,5 г, 9,51 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали 10% HCl (30 мл) і перемішували при 110 °С протягом ночі. Суміш охолоджували до к.т. і доводили рН до 7,0 шляхом додавання насич. розчину NaHCO<sub>3</sub>. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, в результаті чого одержували сполуку 5-6 (2,0 г), яку використовували на наступному етапі без очищення. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  310,0  $[M+H]^+$ .

[0241] До розчину сполуки 5-6 (1,3 г, 4,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) додавали PPh<sub>3</sub> (1,32 г, 5,05 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 10 хв. DIAD (1,01 г, 5,05 ммоль) додавали порціями і перемішували суміш при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 4 год. Суміш концентрували у вакуумі, в результаті чого одержували неочищений продукт, який очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 5-7 (0,7 г). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  292,0  $[M+H]^+$ .

[0242] Сполуку 104 одержували у формі білої твердої речовини (50 мг) по суті у відповідності з процедурою для одержання сполуки 1 з використанням сполуки 5-7 і 3,4-диметоксибензойної кислоти. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  481,1  $[M+H]^+$ .

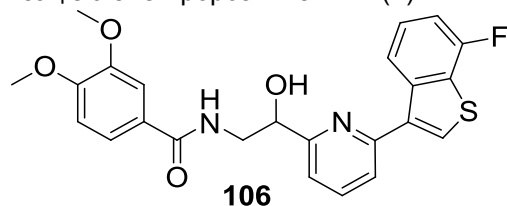
#### ПРИКЛАД 7

Одержання сполуки 105

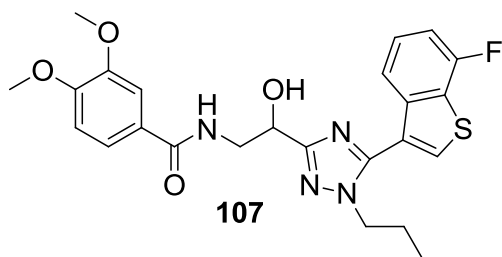


[0243] До розчину сполуки 6-1 (196 мг, 1,0 ммоль), 1,4-дибромбутан-2,3-діону (241 мг, 1,0 ммоль) в ДХМ (3 мл) додавали AgOTf (255 мг, 1,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С під дією мікрохвильового випромінювання протягом 15 хв. Суміш концентрували при низькому тиску. Залишок очищували за допомогою колонки з силікагелем (ПЕ/ЕА) з одержанням сполуки 6-2 (270 мг, 80%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  339,9  $[M+H]^+$ .

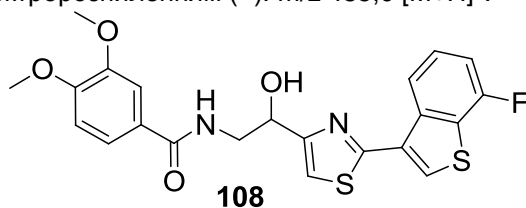
[0244] Сполуку 105 одержували (100 мг, 48 %) по суті у відповідності з процедурою для одержання 1 з використанням сполуки 6-2 і 3,4-диметоксибензойної кислоти. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  442,9  $[M+H]^+$ .



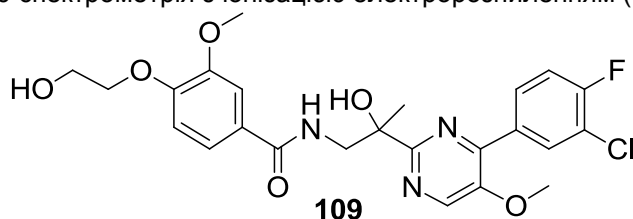
[0245] Сполуку 106 одержували з використанням 2,6-дибромпіридину, 2-(7-фторбензо[*b*]тіофен-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану і 3,4-диметоксибензойної кислоти, у відповідності зі шляхом синтезу, близького до описаного для одержання сполуки 1. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  452,9  $[M+H]^+$ .



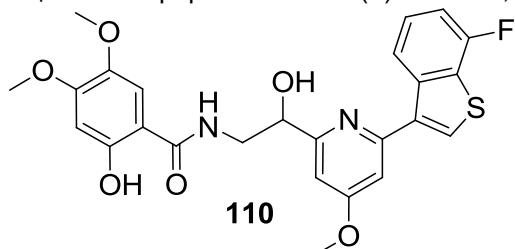
[0246] Сполуку 107 одержували з використанням 3,4-диметоксибензойної кислоти і 3-бром-5-(7-фторбензо[*b*]тіофен-3-іл)-1-пропіл-1H-1,2,4-триазолу, у відповідності зі шляхом синтезу, близького до описаного для одержання сполуки 1. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  485,0  $[M+H]^+$ .



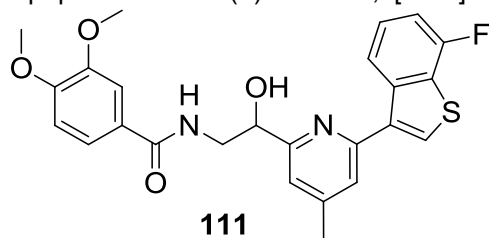
[0247] Сполуку 108 одержували з використанням 2,4-дибромтіазолу, 2-(7-фторбензо[*b*]тіофен-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану і 3,4-диметоксибензойної кислоти, у відповідності зі шляхом синтезу, близького до описаного для одержання сполуки 1. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+) -PX/MC:  $m/z$  459,0  $[M+H]^+$ .



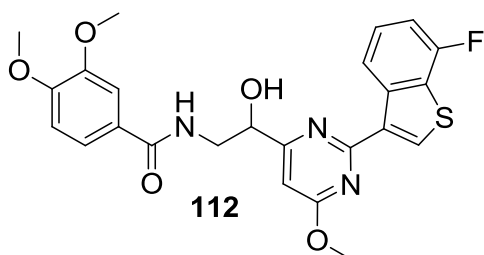
[0248] Сполуку 109 одержували з використанням 2,4-дихлор-5-метоксипіримідину, (3-хлор-4-фторфеніл)боронової кислоти і 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензойної кислоти, у відповідності зі шляхом синтезу, близького до описаного для одержання сполуки 1. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  506,1  $[M+H]^+$ .



[0249] Сполуку 110 одержували з використанням 2-гідрокси-4,5-диметоксибензойної кислоти і 2-аміно-1-(6-(7-фторбензо[*b*]тіофен-3-іл)-4-метоксипіридин-2-іл)етанолу у відповідності зі шляхом синтезу, який дуже близький до описаного для одержання сполуки 1. Сполуку 110 одержували у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  498,9  $[M+H]^+$ .



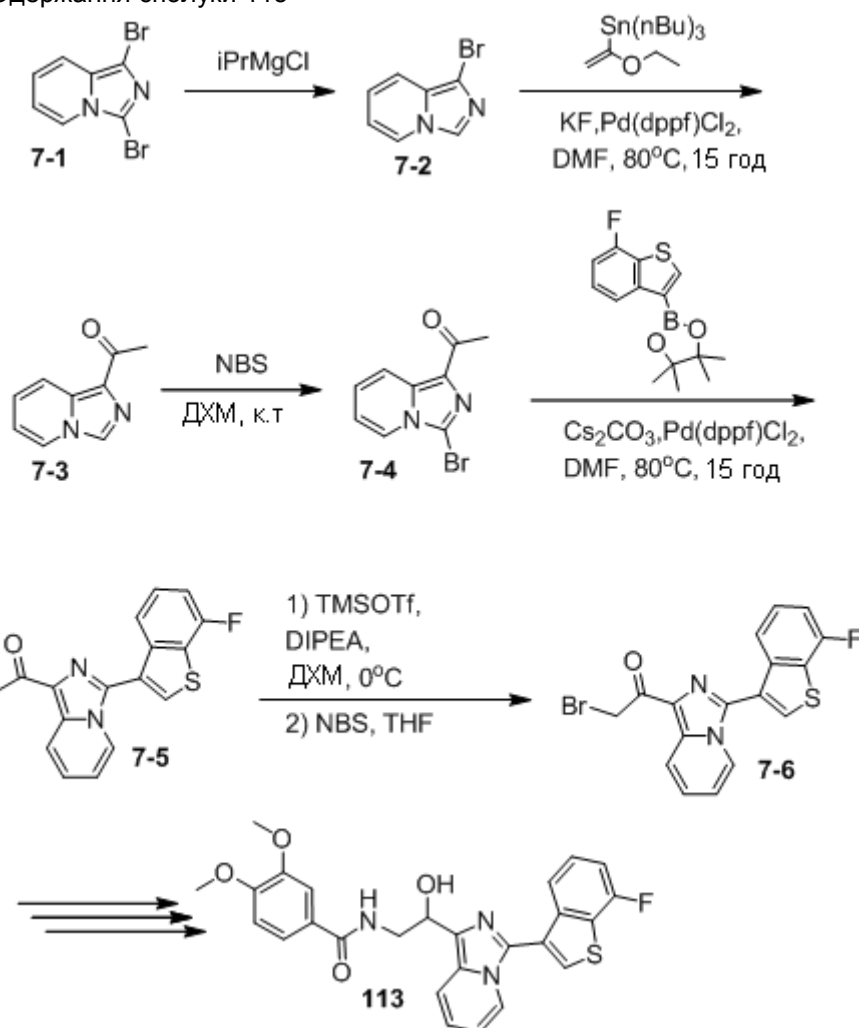
[0250] Сполуку 111 одержували по суті у відповідності з процедурою для одержання 1 з використанням 2,4-дибромтіазолу, 2-(7-фторбензо[*b*]тіофен-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану і 3,4-диметоксибензойної кислоти. Сполуку 111 одержували у формі білої твердої речовини. +ESI-PX/MC:  $m/z$  466,9  $[M+H]^+$ .



[0251] Сполуку 112 одержували з використанням 4-хлор-2-йод-6-метоксипіримідину, 2-(7-фторбензо[*b*]тіофен-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану і 3,4-диметоксибензойної кислоти, притримуючись шляху синтезу, який дуже близький до описаного для одержання 5 сполуки 1. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  484,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### ПРИКЛАД 8

Одержання сполуки 113



10 [0252] До розчину сполуки 7-1 (7,5 г, 27,17 ммоль) в ТГФ (100 мл) повільно додавали і-PrMgCl (25 мл, 2М в ТГФ) при к.т. і перемішували суміш протягом 10 хв. Розчин нейтралізували метанолом (MeOH) і розводили дихлорметаном (20 мл). Розчин промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, в результаті чого одержували неочищену сполуку 7-2 (5 г, 94,3 %).

15 [0253] До розчину сполуки 7-2 (1 г, 5,1 ммоль), що містить олово реагенту (3,71 г, 10,2 ммоль) і KF (1,18 г, 20,4 ммоль) в ДМФ (10 мл) додавали Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (372 мг, 0,51 ммоль). Систему дегазовували, а потім насичували азотом 3 рази. Суміш перемішували в атмосфері азоту при 80 °С на масляній бані протягом 15 год. Розчин охолоджували до к.т. Суміш розводили етилацетатом. Розчин в ЕА промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, в результаті чого одержували неочищену сполуку 7-3 (360 мг, 44,2%)

20 [0254] До розчину сполуки 7-3 (360 мг, 2,25 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали NBS (480 мг, 2,7

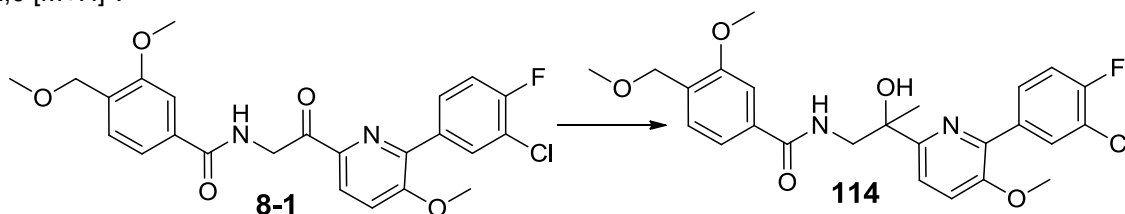


ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв під контролем ТСХ. Розчин нейтралізували водним розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували препаративною ВЕРХ(FA), в результаті чого одержували сполуку 7-4 (250 мг, 46,2%) .

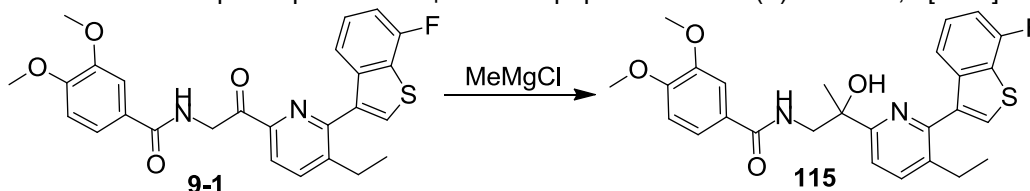
5 [0255] До розчину сполуки 7-4 (480 мг, 2 ммоль) і диоксaborоланового реагенту (558 мг, 2 ммоль) в суміші диоксан/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл/2 мл) додавали  $\text{Pd}(\text{dppf}) \text{Cl}_2$  (146 мг, 0,2 ммоль) і  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (975 мг, 3 ммоль). Систему дегазовували, а потім насичували азотом 3 рази. Суміш перемішували в атмосфері азоту при 80 °С на масляній бані протягом 15 год. Розчин охолоджували до к.т., розводили етилацетатом і відокремлювали від водяного шару. Розчин в  
10 ЕА промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували на колонці з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 7-5 (400 мг, 64,5%).

[0256] До розчину сполуки 7-5 (550 мг, 1,77 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали DIPEA (685 мг, 5,31 ммоль) і  $\text{TMSOTf}$  (589 мг, 2,65 ммоль) при 0 °С. Розчин перемішували протягом 2 год при к.т. Розчин концентрували і розчиняли залишок в ТГФ (10 мл) і додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл). NBS (471  
15 мг 2,65 ммоль) при к.т., і перемішували протягом 1,5 год. Розчин випаровували при низькому тиску. Залишок очищували хроматографією (петролейний ефір: етилацетат=3: 1), в результаті чого одержували сполуку 7-6 (600 мг, 86,9%).

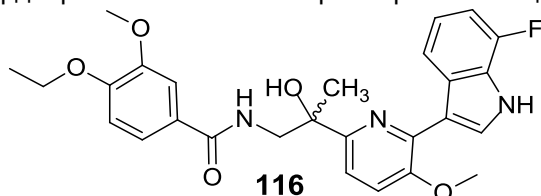
[0257] Сполуку 113 одержували з 7-6 і 3,4-диметоксibenзойної кислоти у відповідності зі шляхом синтезу, близького до описаного для одержання сполуки 1. Сполуку 113 одержували у  
20 вигляді білих твердих речовин. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  492,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



[0258] До розчину сполуки 8-1 (90 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (3 М, 0,64 М) при 0 °С і перемішували при к.т. протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували розчином  
25  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, потім концентрували у вакуумі, в результаті чого одержували неочищений продукт, який очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 114 (18 мг) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  498,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

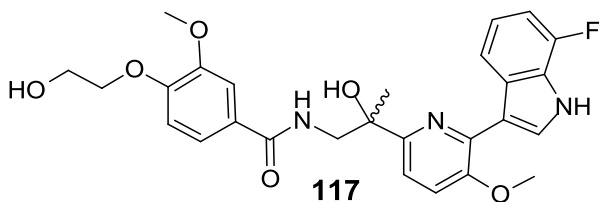


[0259] Сполуку 115 (57 мг, 60%) одержували по суті у відповідності з процедурою для одержання 114 з використанням 9-1 (120 мг, 0,2 ммоль). Сполуку 115 одержували у формі білої  
30 твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  494,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



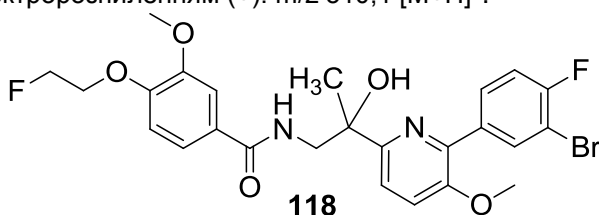
[0260] Сполуку 116 одержували з використанням процедур, близьких до описаних для одержання сполук 100 і 114 з використанням 7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-  
35 диоксaborолан-2-іл)-1-((2-(триметилсиліл) етокси) метил)-1H-індолу і 4-етокси-3-метоксибензойної кислоти. Сполуку 116 одержували у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  494,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0261] Окремі енантіомери 116 (116a і 116b) одержували шляхом поділу суміші 116 методом  
40 SFC (надкритичної рідинної хроматографії). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  494,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



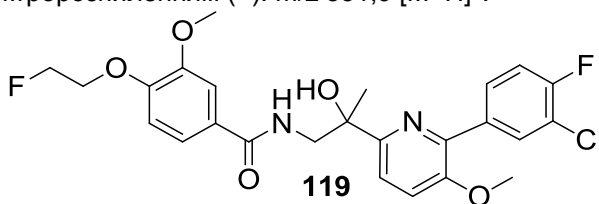
[0262] Сполуку 117 одержували з використанням процедур, близьких до описаних для одержання сполук 100 і 114, з використанням 7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-індолу і 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензойної кислоти. Сполуку 117 одержували у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  510,2  $[M+H]^+$ .

[0263] Окремі енантіомери 117 (117a і 117b) одержували шляхом поділу рацемічної суміші 117 методом SFC (надкритичної рідинної хроматографії). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  510,1  $[M+H]^+$ .

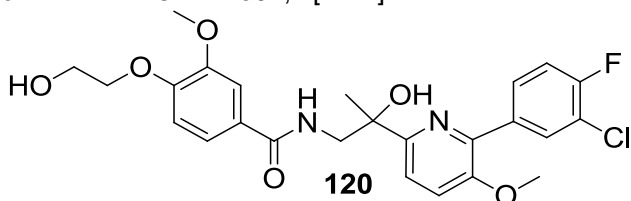


[0264] Сполуку 118 одержували з використанням 1-аміно-2-(6-(3-бром-4-фторфеніл)-5-метоксипіридин-2-іл)пропан-2-олу і 4-(2-фторетокси)-3-метоксибензойної кислоти і 4-(2-фторетокси)-3-метоксибензойної кислоти, у відповідності зі шляхом синтезу, який дуже близький до описаного для одержання сполук 100 і 114. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  551,9  $[M+H]^+$ .

[0265] Окремі енантіомери 118 (118a і 118b) одержували шляхом поділу методом SFC (надкритичної рідинної хроматографії) рацемічної суміші 118. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  551,9  $[M+H]^+$ .

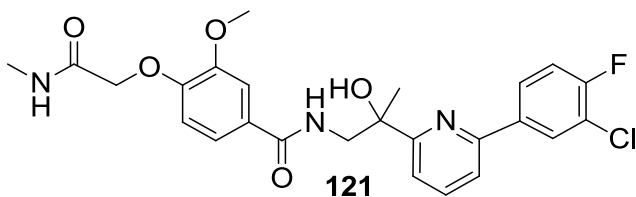


[0266] До перемішуваної суміші N-(2-(6-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-метоксипіридин-2-іл)-2-оксоетил)-4-(2-фторетокси)-3-метоксибензаміду (50 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ при к.т. в атмосфері аргону додавали розчин MeMgCl в ТГФ (0,5 мл, 1,0 ммоль). Реакцію суміші проводили при к.т. протягом 2 год. Суміш розводили етилацетатом і повільно гасили насич. розчином  $NH_4Cl$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв, а потім розділяли шари. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену суміш очищували на колонці з силікагелем, а потім очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 119 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  507,1  $[M+H]^+$ .



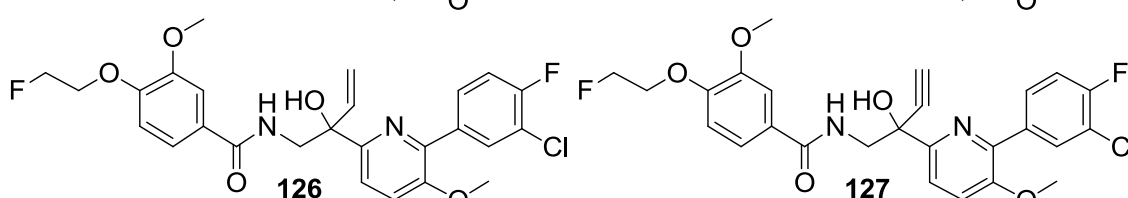
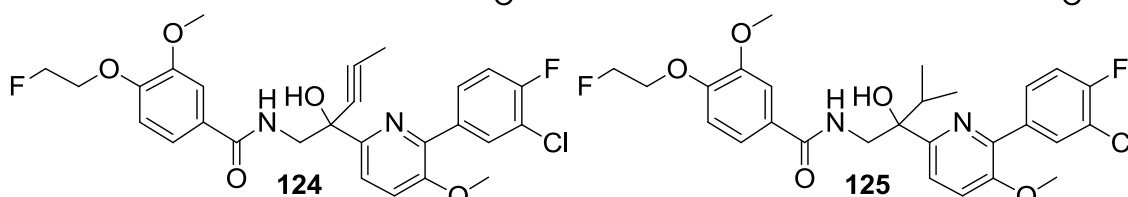
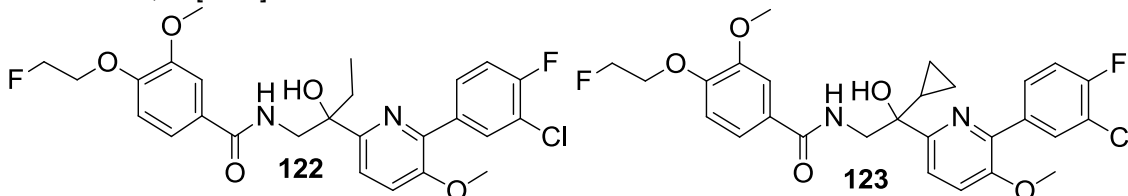
[0267] Сполуку 120 одержували з використанням N-(2-(6-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-метоксипіридин-2-іл)-2-оксоетил)-4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензаміду з MeMgBr в ТГФ, у відповідності зі шляхом синтезу, близького до описаного для одержання сполуки 119. РХ/МС:  $m/z$  505,15  $[M+H]^+$ .

[0268] Окремі енантіомери 120 (120a і 120b) одержували шляхом поділу рацемічної суміші 120 методом SFC (надкритичної рідинної хроматографії). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  505,1  $[M+H]^+$ .



[0269] Сполуку 121 одержували з використанням N-(2-(6-(3-хлор-4-фторфеніл)піридин-2-іл)-2-оксоетил)-3-метокси-4-(2-(метиламіно)-2-оксоетокси)- бензаміду з MeMgBr в ТГФ, притримуючись шляху синтезу, який дуже близький до описаного для одержання сполуки 119. PX/МС: m/z 502,05 [M+H]<sup>+</sup>.

5

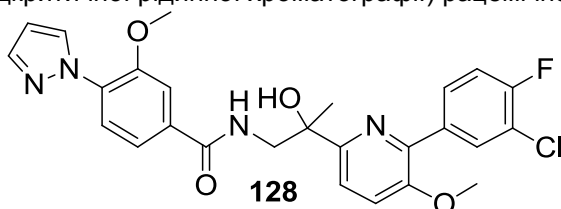


[0270] Сполуки 122, 123, 124, 125, 126 і 127 одержували з використанням N-(2-(6-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-метоксипіридин-2-іл)-2-оксоетил)-4-(2-фторетокси)-3-метоксибензаміду з різними реагентами Гриньяра в ТГФ у відповідності зі шляхом синтезу, який дуже близький до описаного для одержання сполуки 119. 122: PX/МС: m/z 521,15 [M+H]<sup>+</sup>. 123: PX/МС: m/z 533,15 [M+H]<sup>+</sup>. 124: PX/МС: m/z 531,10 [M+H]<sup>+</sup>. 125: PX/МС: m/z 535,15 [M+H]<sup>+</sup>. 126: PX/МС: m/z 519,15 [M+H]<sup>+</sup>. 127: PX/МС: m/z 517,05 [M+H]<sup>+</sup>.

10

15

[0271] Окремі енантіомери 122 (122a і 122b) одержували шляхом поділу методом SFC (надкритичної рідинної хроматографії) рацемічної суміші 122.

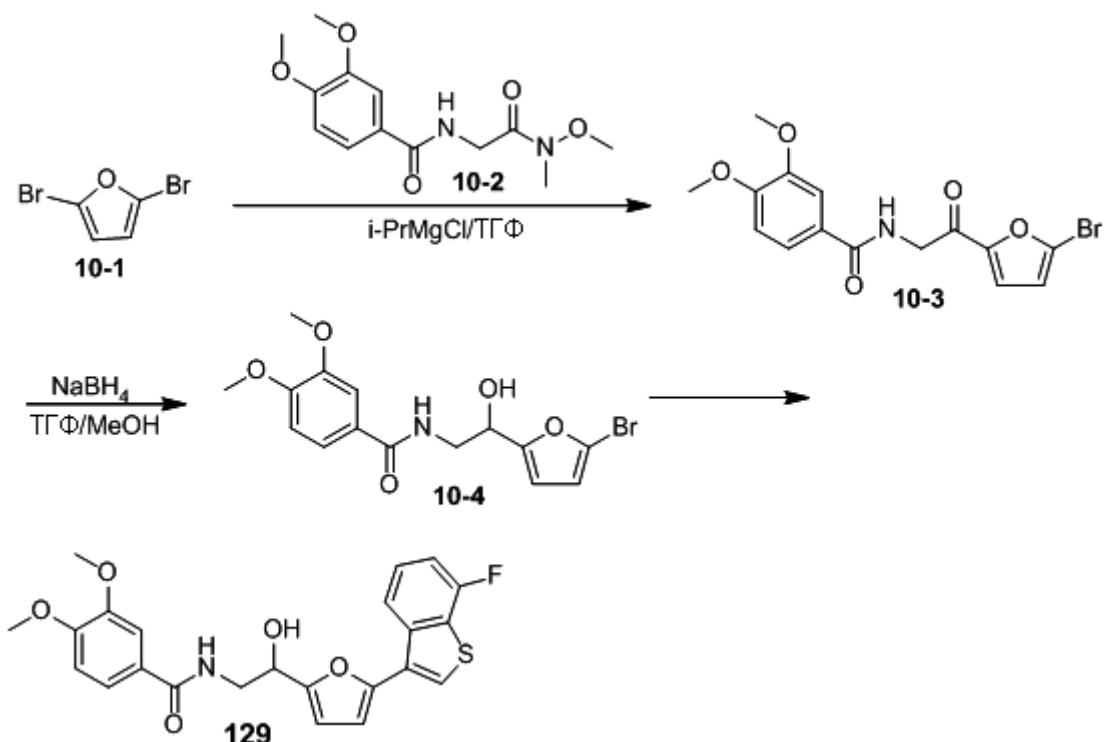


[0272] Сполуку 128 одержували з використанням N-(2-(6-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-метоксипіридин-2-іл)-2-оксоетил)-3-метокси-4-(1H-піразол-1-іл) бензаміду з MeMgBr в ТГФ, у відповідності зі шляхом синтезу, який дуже близький до описаного для одержання сполуки 119. PX/МС: m/z 511,10 [M+H]<sup>+</sup>.

20

ПРИКЛАД 9

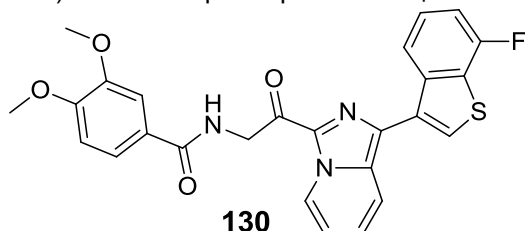
Одержання сполуки 129



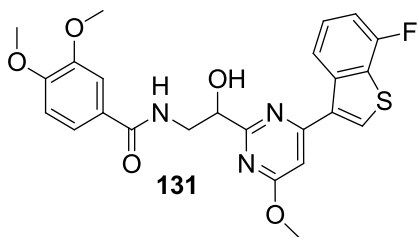
[0273] В 50 мл колбу з магнітною мішалкою розміщували сполуку 10-1 (223 мг, 1,0 ммоль), амід Вейнреба (10-2, 282 мг, 1,0 ммоль) і ТГФ (10 мл) в атмосфері N<sub>2</sub>. Розчин обробляли шляхом додавання по краплях i-PrMgCl (1,3 М, 2,0 екв.) при к.т. Суміш перемішували протягом 1 год при к.т. Додавали воду (50 мл) і ЕА (50 мл). Відокремлювали органічний шар і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили з використанням MgSO<sub>4</sub> і леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ) з одержанням сполуки 10-3 у вигляді твердої речовини (332 мг, 90%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 367,0, 369,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0274] До перемішаного розчину сполуки 10-3 (368 мг, 1,0 ммоль) в MeOH/ТГФ (5 мл/5 мл) порціями додавали NaBH<sub>4</sub> (380 мг, 10 ммоль) до поглинання початкових матеріалів. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: EtOAc=2: 1), в результаті чого одержували сполуку 10-4 у вигляді безбарвного масла (370 мг, 100%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 369,0, 371,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0275] В 50 мл колбу з магнітною мішалкою розміщували сполуку 10-4 (165 мг, 0,5 ммоль), 2-(7-фторбензо[b]тіофен-3-іл)-диоксаборолан (278 мг, 1,0 ммоль), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (8 мг, 1 моль%), KF (180 мг, 3,0 ммоль) і диоксан/H<sub>2</sub>O (20 мл/5 мл) в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували протягом 10 год при 100 °С. Додавали воду (50 мл) і ЕА (50 мл). Відокремлювали органічний шар і екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили за допомогою MgSO<sub>4</sub> і видаляли леткі речовини при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням сполуки 129 у формі білої твердої речовини (176 мг, 80%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 463,9 [M +Na]<sup>+</sup>.



[0276] Сполуку 130 одержували у відповідності з процедурою для одержання 129 з використанням 10-2, 1,3-дибромімідазо[1,5-a]піридину і 2-(7-фторбензо[b]тіофен-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану в якості початкових матеріалів, а потім окиснюючого реагенту DMP (диметилфталату). Сполуку 130 одержували у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 489,8 [M+H]<sup>+</sup>.

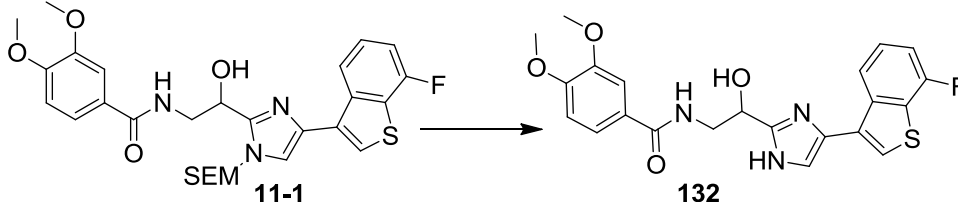


[0277] Сполуку 131 (176 мг, 80%) одержували у відповідності з процедурою для одержання 129 з використанням 10-2, 4-хлор-2-йод-6-метоксипіримідину і 2-(7-фторбензо[*b*]тіофен-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  483,9  $[M+H]^+$ .

5

ПРИКЛАД 10

Одержання сполуки 132

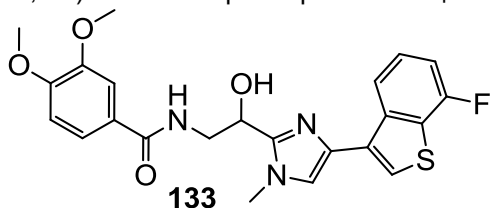


[0278] Сполуку 11-1 одержували з використанням 10-2, 2,4,5-трибром-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-імідазолу і 3,4-диметокси-N-(2-(метокси(метил) аміно)-2-оксоетил)бензаміду, притримуючись шляху синтезу, який дуже близький до описаного для одержання сполуки 129.

10

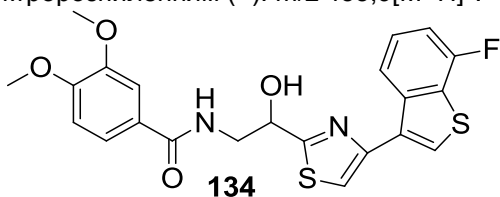
[0279] Сполуку 11-1 (402 мг, 0,62 ммоль) розчиняли в ТФУК/ДХМ (1/1, 6 мл) і перемішували при к.т. протягом 3 год. Розчинник видаляли і очищували залишок з використанням колонки (ДХМ /MeOH= від 50: 1 до 20: 1) на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 132 (149 мг, 72,4%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  442,1  $[M+H]^+$ .

15



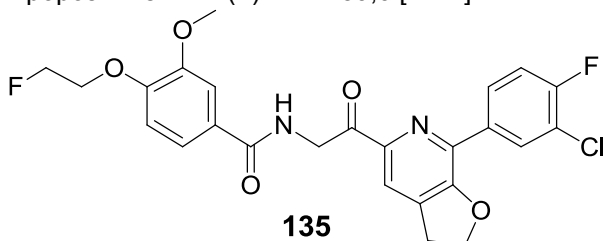
[0280] Сполуку 133 одержували з використанням 2,4,5-трибром-1-метил-1Н-імідазолу і 3,4-диметокси-N-(2-(метокси(метил) аміно)-2-оксоетил)бензаміду, притримуючись шляху синтезу, який дуже близький до описаного для одержання сполуки 129. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  455,9  $[M+H]^+$ .

20



[0281] Сполуку 134 одержували з використанням 2,4-дибромтіазолу і 3,4-диметокси-N-(2-(метокси(метил)аміно)-2-оксоетил)бензаміду, притримуючись шляху синтезу, який дуже близький до описаного для одержання сполуки 129. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  459,0  $[M+H]^+$ .

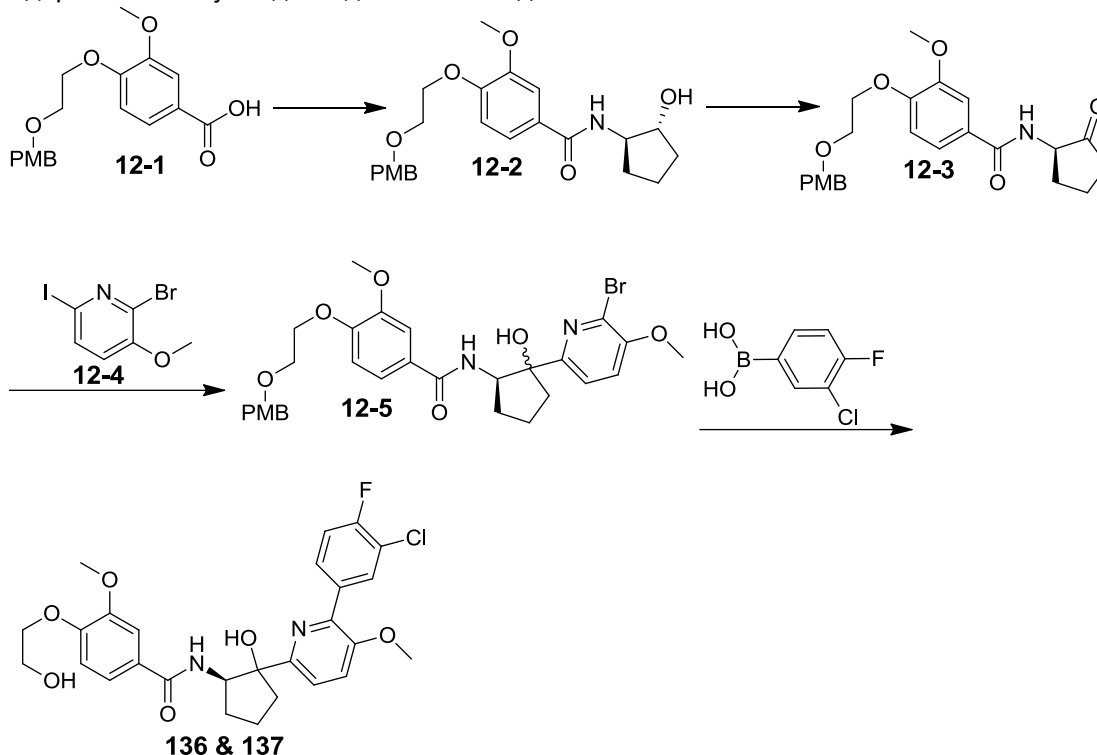
25



[0282] Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  502,9  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 11

Одержання сполук згідно з даним винаходом 136 і 137



[0283] Суміш 12-1 (3,26 г, 9,80 ммоль), (1R,2R)-2-аміноциклопентан-1-ол гідрохлориду (1,04 г, 7,55 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду (EDC) (2,17 г, 11,3 ммоль), гідроксибензотриазолу (НОВТ) (1,53 г, 11,3 ммоль) і триетаноламіну (2,60 мл, 18,9 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемішували при к.т. протягом 18 год. Суміш промивали двічі 1М вод. розчином HCl, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан-EtOAc, від 100: 0 до 0: 100) давала сполуку 12-2 у формі білої твердої речовини (2,98 г, 95%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 416,29 [M+H]<sup>+</sup>.

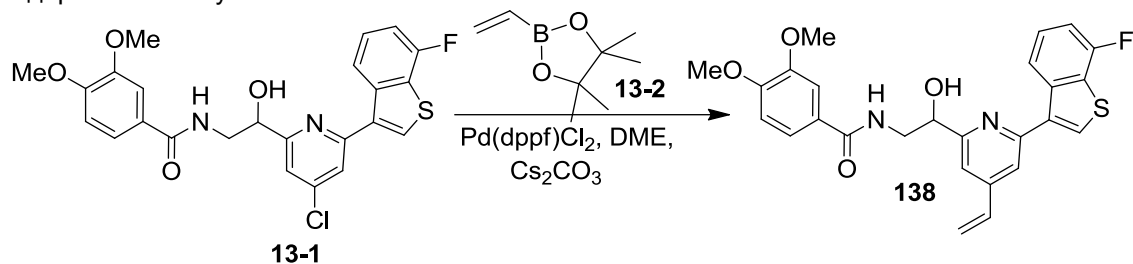
[0284] Періодинан Деса-Мартіна (4,55 г, 10,7 ммоль) додавали до розчину сполуки 12-2 (2,98 г, 7,16 ммоль) в ДХМ (50 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Додавали суміш 1: 1 10% вод. розчину Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і насич. вод. розчину NaHCO<sub>3</sub> і перемішували суміш протягом 40 хв. Розділяли шари і органічну частину сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан-EtOAc, від 100: 0 до 0: 100) давала сполуку 12-3 у формі білої твердої речовини (2,86 г, 96%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 413,18 [M+H]<sup>+</sup>.

[0285] n-бутиллітій (1,6М розчин в гексані, 1,50 мл, 2,42 ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину сполуки 12-4 (760 мг, 2,42 ммоль) в толуолі (15 мл), попередньо охолодженого до -78 °С. Через 20 хв додавали розчин 12-3 (500 мг, 1,21 ммоль) в ТГФ (10 мл). Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв. Суміші давали нагрітися до к.т., а потім нейтралізували метанолом (MeOH). Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розділяли між EtOAc і водою. Розділяли шари і сушили органічну частину з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN від 100: 0 до 95: 5), в результаті чого одержували сполуку 12-5 у вигляді суміші діастереомерів 2: 1 (470 мг, 65%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 601,22 [M+H]<sup>+</sup>.

[0286] Суміш (3-хлор-4-фторфеніл)боронової кислоти (50,5 мг, 0,290 ммоль), сполуки 12-5 (70 мг, 0,116 ммоль), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (4,3 мг, 0,006 ммоль) і вод. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2М розчин, 174 мкл, 0,348 ммоль) в ДХЕ (2 мл) дегазовували і нагрівали до 85 °С. Через 1 год додавали воду і екстрагували водну фазу дихлорметаном. Органічну фазу сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в розчині 10: 1 ДХМ-ТФУК (3 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 30 хв. Додавали 1М вод. розчин NaOH і перемішували суміш протягом ще 30 хв. Розділяли фази і органічну частину сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (ДХМ-MeOH, 98: 2) давала сполуки 136 і 137. 136: СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 531,26 [M+H]<sup>+</sup>. 137: СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 531,26 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 12

## Одержання сполуки 138

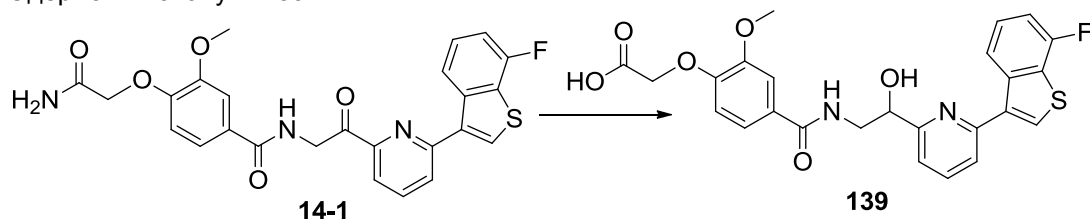


[0287] Сполуку 13-1 одержували у відповідності з процедурою для одержання 1 з використанням 2,4,6-трихлорпіридину, 2-(7-фторбензо[*b*]тіофен-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану і 3,4-диметоксибензойної кислоти.

[0288] До розчину сполуки 13-1 (972 мг, 2 ммоль) в ДМЕ (15 мл) додавали сполуку 13-2 (616 мг, 4 ммоль), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (146 мг, 0,2 ммоль) і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 г, 4 ммоль). Суміш перемішували протягом 16 год при 120 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційний розчин фільтрували, в результаті чого одержували прозорий розчин. Розчин екстрагували етилацетатом (80 мл) і промивали сольовим розчином (3×20 мл). Сполуку 138 очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням суміші етилацетат: петролейний ефір =1: 1 в якості елюату (900 мг, 94%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням: *m/z* 478,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 13

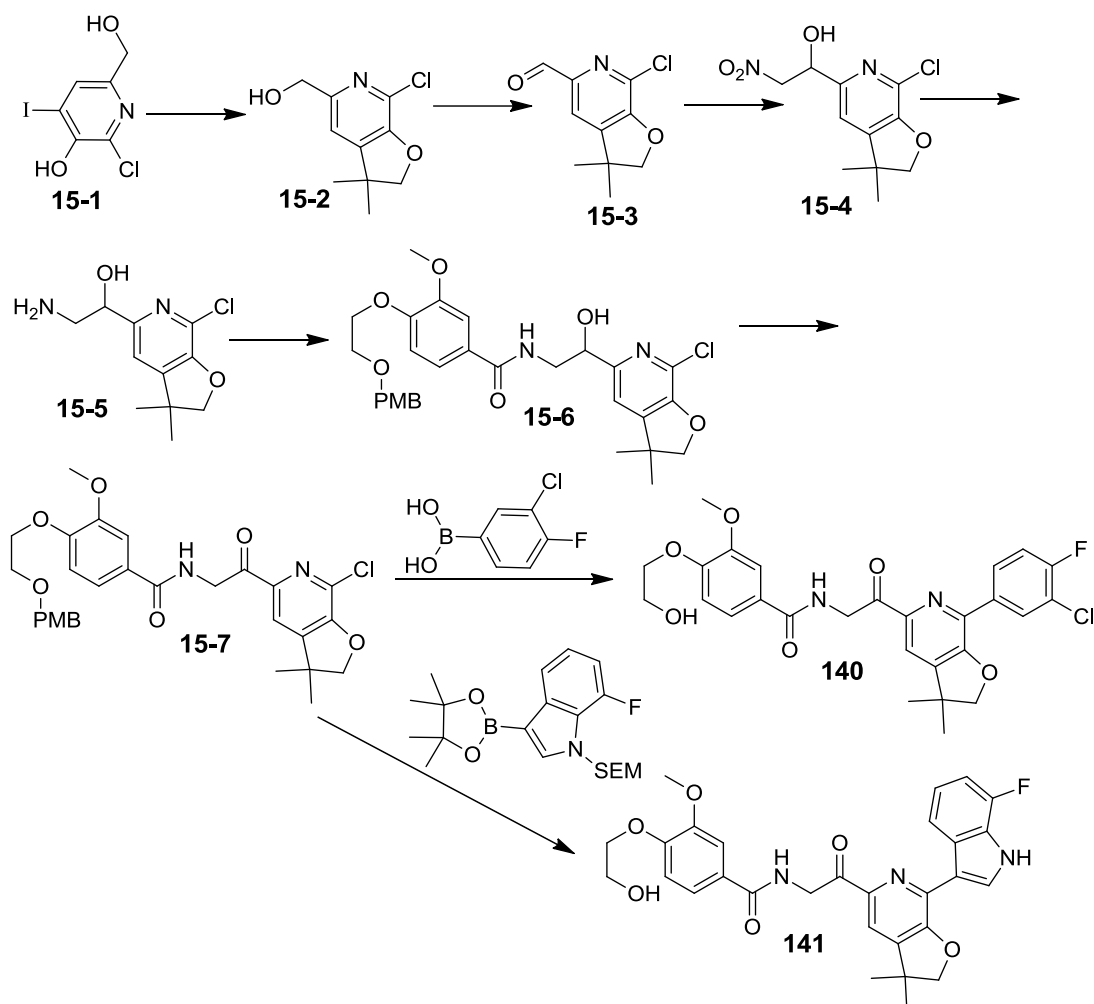
## Одержання сполуки 139



[0289] До розчину сполуки 14-1 (495 мг, 1,0 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали водний розчин NaOH (10 мл, 1M). Суміш перемішували протягом 4 год при 60 °С. Розчин охолоджували до к.т., підкислювали до pH=3 1н. розчином HCl і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили з використанням безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 139 (490 мг, 99 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): *m/z* 497,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 14

## Одержання сполук 140 і 141



[0290] Сполуку 15-2 одержували, використовуючи в якості початкового матеріалу 2-хлор-6-(гідроксиметил)-4-йодопіридин-3-ол (15-1), у відповідності з процедурами, наведеними в публікації РСТ № WO 2004/039366, опублікованої 13 травня 2004 р., яка включена в даний документ за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 15-2, що міститься в ній.

[0291] Періодинан Деса-Мартіна (2,00 г, 4,21 ммоль) додавали до перемішаного розчину сполуки 15-2 (835 мг) в сухому ДХМ (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хв. і нейтралізували сумішшю 1: 1 2М вод.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  розчин-насич. вод. розчин  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Через 30 хв розділяли шари. Органічну частину промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан- $\text{EtOAc}$ , від 100: 0 до 60: 40) давала сполуку 15-3 у формі білої твердої речовини (250 мг).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,44 (s, 6 H), 4,53 (s, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H).

[0292] Нітрометан (191 мкл, 3,54 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (32,5 мг, 0,236 ммоль) додавали до розчину сполуки 15-3 (250 мг, 1,18 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 год і додавали  $\text{EtOAc}$ . Органічну частину промивали водою і сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 15-4 (343 мг), яку використовували на наступному етапі.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,36 -1,49 (m, 6 H), 4,45 (s, 2 H), 4,68 (dd,  $J=13,6$ , 8,5 Гц, 1 H), 4,85 (dd,  $J=13,4$ , 3,4 Гц, 1 H), 5,43 (dd,  $J=8,5$ , 3,3 Гц, 1 H), 7,26 (s, 1 H).

[0293]  $\text{NaBH}_4$  (21,0 мг, 0,550 ммоль) додавали до розчину сполуки  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (43,0 мг, 0,183 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (3 мл). Через 30 хв додавали сполуку 15-4 (100 мг, 0,367 ммоль), розчинену в  $\text{MeOH}$  (2 мл), після чого додавали додаткову кількість  $\text{NaBH}_4$  (28,0 мг, 0,730 ммоль). Проходження реакції контролювали методом СВЕРХ. Після завершення суміш фільтрували через шар цілиту і органічну частину концентрували при зниженому тиску. Залишок елюювали через картридж для SCX з використанням  $\text{MeOH}$  і 2М розчином  $\text{NH}_3$ - $\text{MeOH}$ , в результаті чого одержували сполуку 15-5. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  243,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0294] Суміш сполуки 15-5, 3-метокси-4-{2-[(4-метоксифеніл) метокси]етокси}бензойної



кислоти (146 мг, 0,440 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду (106 мг, 0,550 ммоль), гідроксibenзотриазолу (74 мг, 0,550 ммоль) і триетаноламіну (101 мкл, 0,730 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемішували при к.т. протягом 18 год. Суміш промивали двічі 1М вод. розчином HCl. Органічну частину сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при  
5 зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 80: 20 до 0: 100) давала сполуку 15-6 у вигляді блідо-жовтого воску (90 мг, 44% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 557,30 [M+H]<sup>+</sup>.

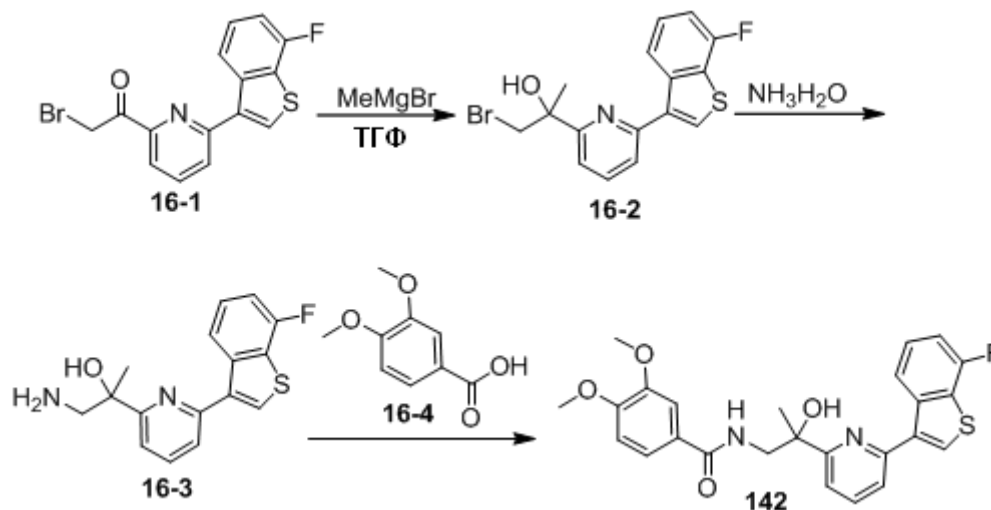
[0295] Періодинан Деса-Мартіна (172 мг, 0,404 ммоль) додавали до розчину сполуки 15-6 (90 мг, 0,162 ммоль) в ДХМ (4 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1  
10 год. Додавали суміш 1: 1 насич. вод. розчину NaHCO<sub>3</sub> і насич. вод. розчину Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і розділяли шари. Органічну частину промивали водою, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан-EtOAc, від 50: 50 до 10: 90) давала сполуку 15-7 у вигляді блідо-жовтого воску (70 мг, 78%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,45 (s, 6 H), 3,83 (s, 3 H), 3,86  
15 -3,92 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,27 (t, J=5,0 Гц, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 5,11 (d, J=4,5 Гц, 2 H), 6,91 (d, J=8,5 Гц, 2 H), 6,95 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,32 (d, J=8,5 Гц, 2 H), 7,41 (dd, J=8,3, 1,8 Гц, 1 H), 7,51 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

[0296] Суміш сполуки 15-7 (90,0 мг, 0,126 ммоль), (3-хлор-4-фторфеніл) боронової кислоти (55,0 мг, 0,316 ммоль), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (6,0 мг, 0,008 ммоль) і вод. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2М розчин, 190 мкл, 0,378 ммоль) в ДХЕ (3 мл) дегазовували і нагрівали до 85 °С. Через 20 год леткі речовини  
20 видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан-EtOAc, від 80: 20 до 0: 100) давала п-метоксибензиловий-ефір (51 мг). п-метоксибензиловий -ефір розчиняли в ДХМ (1,5 мл) і обробляли ТФУК (200 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і нейтралізували 2М вод. розчином NaOH. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію  
25 дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан-EtOAc, від 80: 20 до 0: 100) давала сполуку 140 у формі білої твердої речовини (20 мг, 30% після двох етапів). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 529,15 [M+H]<sup>+</sup>.

[0297] Реакція поєднання сполуки 15-7 з 7-фтор-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1-  
30 {[2-(триметилсиліл)етокси]-метил}-1Н-індолом з наступним видаленням всіх захисних груп (ТФУК-ДХМ) давала сполуку 141 у вигляді білуватої твердої речовини (9% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 534,33 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 15

Одержання сполуки 142



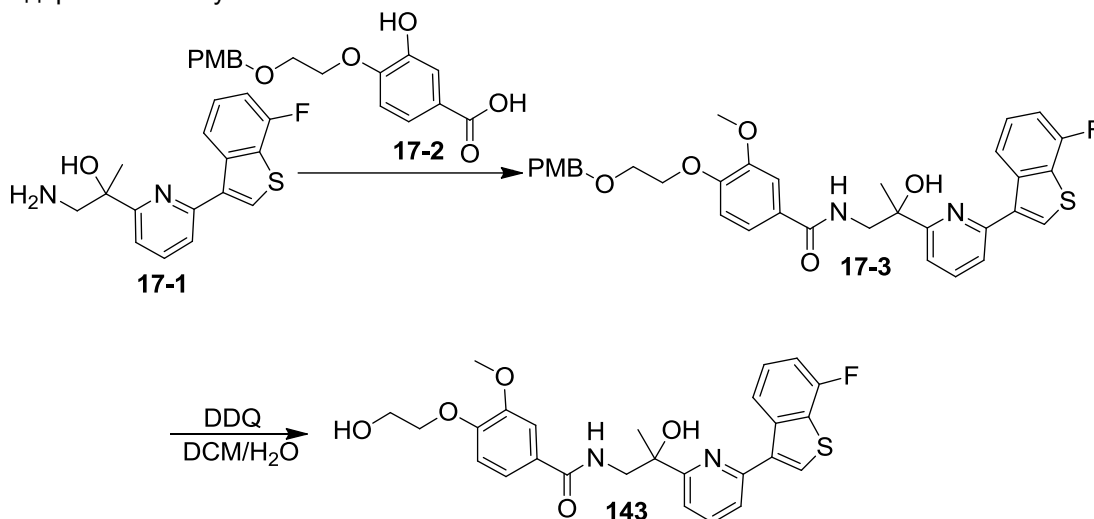
[0298] MeMgBr (0,7 мл, 2 ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину сполуки 16-1 (700 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78 °С. Через 1 год суміші давали нагрітися до к.т. (приблизно 2 год). Реакційну суміш нейтралізували 1 н. HCl і екстрагували етилацетатом.  
40 Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували на колонці з силікагелем (петролейний ефір: етилацетат=10: 1), в результаті чого одержували сполуку 16-2 (350 мг, 41%).

[0299] Розчин сполуки 16-2 (350 мг, 0,96 ммоль) в аміаку (6 мл) і EtOH (3 мл) перемішували при 90 °С протягом 10 год. Розчинник видаляли і використовували неочищений продукт на  
45 наступному етапі без очищення.

[0300] До розчину сполуки 16-4 (73 мг, 0,4 ммоль) в DIPEA (0,2 мл) і ДМФ (1 мл) додавали НАТУ (152 мг, 0,4 ммоль) і перемішували при 40 °С протягом 30 хв. Додавали сполуку 16-3 (100 мг, 0,33 ммоль). Суміш перемішували при 40 °С протягом 10 год. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і концентрували. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 142 (60 мг, 39%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  488,9  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

## ПРИКЛАД 16

Одержання сполуки 143



10

[0301] До розчину сполуки 17-2 (132 мг, 0,4 ммоль) в DIPEA (0,2 мл) і ДМФ (1 мл) додавали НАТУ (152 мг, 0,4 ммоль) і перемішували суміш при 40 °С протягом 30 хв. Додавали сполуку 17-1 (100 мг, 0,33 ммоль). Суміш перемішували при 40 °С протягом 10 год. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Неочищений продукт очищували на колонці з силікагелем (петролейний ефір: етилацетат=1: 1), в результаті чого одержували сполуку 17-3 (60 мг, 32%).

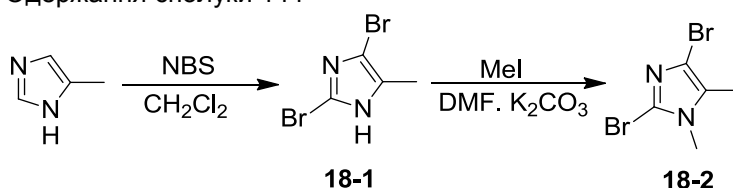
15

[0302] До розчину сполуки 17-3 (60 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (2 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (0,2 мл) додавали DDQ (45 мг, 0,2 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. при к.т. Суміш розчиняли в ДХМ (30 мл). Розчин промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і концентрували. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 143 (30 мг, 60%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  496,9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

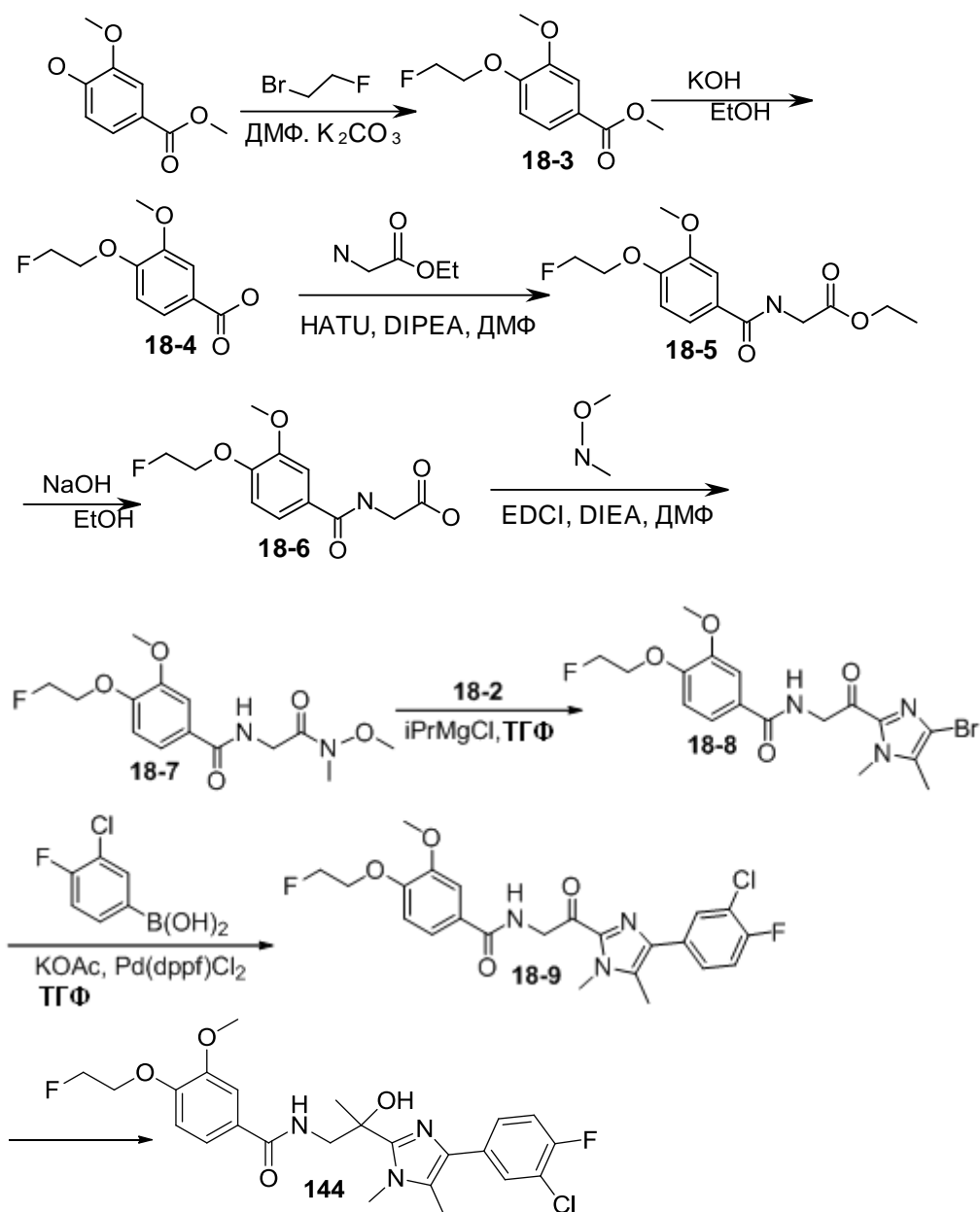
20

## ПРИКЛАД 17

Одержання сполуки 144



25



5 [0303] До розчину 4(5)-метилімідазолу (2 г, 24 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (150 мл) додавали бром (2,5 мл, 48 ммоль) при 0 °С. Розчин перемішували протягом 1 год при к.т. Продукт фільтрували і розділяли між етилацетатом і насич.  $NaHCO_3$ . Продукт осаждували з суміші  $MeOH/CH_2Cl_2$  з одержанням сполуки 18-1 (4,31 г, 75 %).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  2,06 (s, 3H).

10 [0304] До розчину сполуки 18-1 (3,6 г, 15 ммоль) і  $K_2CO_3$  (4,1 г, 30 ммоль) в ДМФ (18 мл) додавали йодометан (1,4 мл, 23 ммоль) при 25 °С. Розчин перемішували протягом 15 год. Суміш вливали у воду і екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу сушили над безводним  $Na_2SO_4$ , залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), в результаті чого одержували сполуку 18-2 (1,6 г, 41%).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,52 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

15 [0305] До розчину метилвалінату (7,06 г, 39 ммоль) і  $K_2CO_3$  (10,7 г, 78 ммоль) в ДМФ (25 мл) додавали 1-бром-2-фторетан (4,3 мл, 58 ммоль) при 25 °С. Розчин перемішували протягом 2 днів. Суміш вливали у воду і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $Na_2SO_4$ , і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), в результаті чого одержували сполуку 18-3 (8,92 г, 103 %).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,63 (dd,  $J=2,15, 8,41$ , 1H), 7,55 (d,  $J=8,41$ , 1H), 4,72-4,86 (m, 2H), 4,27-4,35 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

20 [0306] До розчину сполуки 18-3 (8,92 г, 39 ммоль) в MeOH (150 мл) додавали 2 N NaOH (40 мл, 78 ммоль). Розчин перемішували протягом 2 год при 70 °С. Суміш концентрували,

підкислювали за допомогою 2н. HCl і екстрагували етилацетатом з одержанням сполуки 18-4. (5,0 г, 30 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,47 (dd, J=1,96, 8,41, 1H), 7,38 (d, J=1,96, 1H), 6,99 (d, J=8,41, 1H), 4,61-4,76 (m, 2H), 4,17-4,27 (m, 2H).

[0307] До розчину сполуки 18-4 (3,07 г, 14,3 ммоль), гліцинметилового ефіру у формі солі HCl (3,6 г, 29 ммоль), НАТУ (6,5 г, 17 ммоль) в ДМФ (15 мл) додавали DIEA (10 мл, 57 ммоль). Розчин перемішували протягом 18 год при к.т. Суміш розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, 1н. HCl, NaHCO<sub>3</sub> і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), в результаті чого одержували сполуку 18-5 (2,02 г, 51%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,43 (d, J=2,15, 1H), 7,30 (dd, J=2,15, 8,42), 6,90 (d, J=8,42, 1H), 6,57 (br. t, 1H), 4,72-4,85 (m, 2H), 4,22-4,35 (m, 2H), 4,25 (d, J= 5,08, 2H) 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

[0308] До розчину сполуки 18-5 (2,02 г, 7,1 ммоль) в MeOH (50 мл) додавали 2н. NaOH (10 мл, 20 ммоль). Розчин перемішували протягом 2 год при к.т. Суміш концентрували, підкислювали за допомогою 2н. HCl і екстрагували етилацетатом з одержанням сполуки 18-6. (1,38 г, 72 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,49 (m, 2H), 7,04 (d, J=8,42, 1H), 4,62-4,85 (m, 2H), 4,25-4,34 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

[0309] До розчину сполуки 18-6 (0,52 г, 1,9 ммоль), N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (0,23г, 3,8 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодииміду (0,38 г, 2,3 ммоль) в ДМФ (3 мл) додавали DIEA (1,0 мл, 5,8 ммоль). Розчин перемішували протягом 2 год при к.т. Суміш розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, 1н. HCl, NaHCO<sub>3</sub> і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), в результаті чого одержували сполуку 18-7 (0,28 г, 47%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,43 (d, J=1,96, 1H), 7,33 (dd, J=1,96, 8,22, 1H), 6,90 (d, J=8,22, 1H), 4,71-4,84 (m, 2H), 4,26-4,36 (m, 4H), 3,91 (3, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,25 (s, 3H).

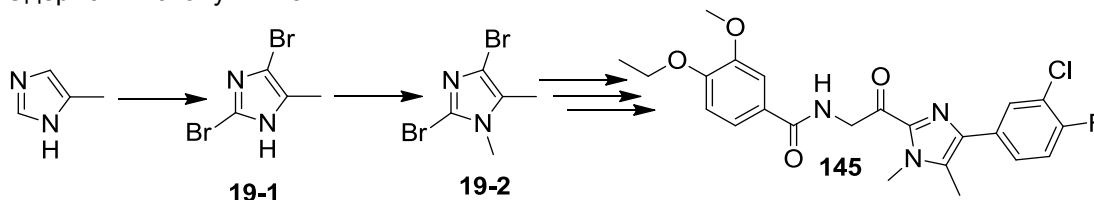
[0310] Ізопропілмагнію хлорид (2,0М, 0,48 мл, 0,95 ммоль) додавали по краплях до розчину сполук 18-7 (0,12 г, 0,38 ммоль) і 18-2 (0,13 г, 0,50 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Розчин перемішували протягом 2 год при к.т. Реакційну суміш нейтралізували 1 н. HCl, розводили етилацетатом і промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували з одержанням 18-8 (0,030 г, 20%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,49 (d, J =2,15, 1H), 7,38 (dd, J=2,15, 8,21, 1H), 7,03 (t, J=5,09, 1H), 4,93 (d, J=5,09, 2H), 4,74-4,96 (m, 2H), 4,28-4,37 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

[0311] Розчин сполуки 18-8 (30 мг, 0,070 ммоль), 3-хлор-4-фторфенілборонової кислоти (24 мг, 0,14 ммоль), ацетату калію (21 мг, 0,21 ммоль) і Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (10 мг, 0,014 ммоль) нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання протягом 1 год при 110 °С. Суміш концентрували і очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), в результаті чого одержували сполуку 18-9 (24 мг, 72%). РХ/МС: m/z 478,10 [M+H]<sup>+</sup>.

[0312] Метилмагнію бромід (0,33 мл, 0,46 ммоль) додавали до розчину сполуки 18-9 (22 мг, 0,046 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Суміш перемішували протягом 2 год при к.т., а потім нейтралізували 1М соляною кислотою. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили і концентрували. Залишок очищували обернено-фазовою ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 144 (3,8 мг, 17%). РХ/МС: m/z 494,15 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 18

Одержання сполуки 145



[0313] До розчину 4(5)-метилімідазолу (2 г, 24 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл) додавали бром (2,5 мл, 48 ммоль) при 0 °С. Розчин перемішували протягом 1 год при к.т. Продукт фільтрували і розділяли між етилацетатом і насич. NaHCO<sub>3</sub>. Продукт осаждували з MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з одержанням сполуки 19-1 (4,31 г, 75 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,06 (s, 3H).

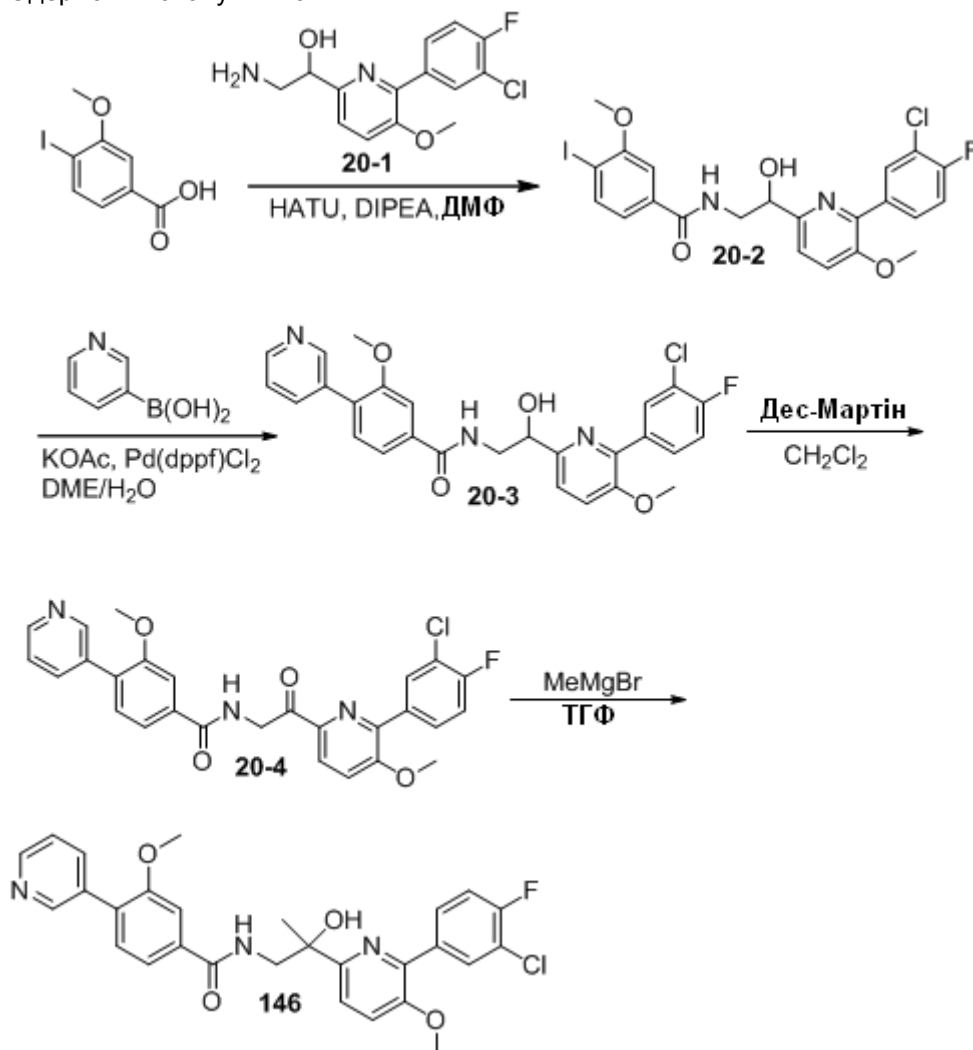
[0314] До розчину сполуки 19-1 (3,6 г, 15 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,1 г, 30 ммоль) в ДМФ (18 мл) додавали йодометан (1,4 мл, 23 ммоль) при 25 °С. Розчин перемішували протягом 15 год. Суміш вливали у воду і екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), в результаті чого одержували сполуки 19-2 (1,6 г, 41%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,52 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

[0315] Сполуку 145 одержували з використанням йодоетану і додержуючись процедури,

близької до процедури одержання сполуки 144. РХ/МС:  $m/z$  476,10  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 19

Одержання сполуки 146



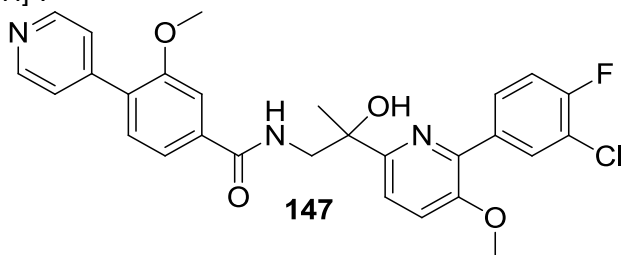
5 [0316] До розчину 3-метокси-4-йодобензойної кислоти (0,45 г, 1,6 ммоль), 20-1 (0,485 г, 1,6 ммоль), HATU (0,75 г, 2,0 ммоль) в ДМФ (3 мл) додавали DIEA (0,71 мл, 4,1 ммоль). Розчин перемішували протягом 18 год при к.т. Суміш розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, 1н. HCl, NaHCO<sub>3</sub> і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), в результаті чого одержували сполуку 20-2 (0,176 г, 51%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99 (dd, J=2,15, 7,24, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,75 (d, J=8,02, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,25 (t, J=8,71, 1H), 6,93 (dd, J=1,96, 8,02), 6,83-6,86 (m, 1H), 4,97-4,99 (m, 1H), 3,99-4,13 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,54-3,72 (m, 1H).

15 [0317] Розчин 20-2 (25 мг, 0,045 ммоль), піридин-3-боронової кислоти (11 мг, 0,09 ммоль), ацетату калію (13 мг, 0,13 ммоль) і Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (6 мг, 0,009 ммоль) в ДМЕ (0,5 мл) і H<sub>2</sub>O (0,05 мл) нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання протягом 1 год при 110 °С. Суміш концентрували і очищували хроматографією на силікагелі (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), в результаті чого одержували сполуку 20-3 (22 мг, 88%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,74-8,90 (br. s, 1H), 8,60-8,72 (br. s, 1H), 8,00, dd, J=2,15, 7,24), 7,85-7,88 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 5H), 7,17, (t, J=8,80, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 4,98-5,01 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H).

20 [0318] Періодинан Деса-Мартіна (25 мг, 0,061 ммоль) додавали до розчину сполуки 20-3 (22 мг, 0,043 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і перемішували протягом 2 год. Суміш розводили дихлорметаном, промивали насиченим розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), в результаті чого одержували сполуку 20-4 (6,1 мг, 28%). РХ/МС:  $m/z$  506,10  $[M+H]^+$ .

25 [0319] Метилмагнію бромід (1,4 М в ТГФ, 0,39 мл, 0,39 ммоль) додавали до розчину сполуки

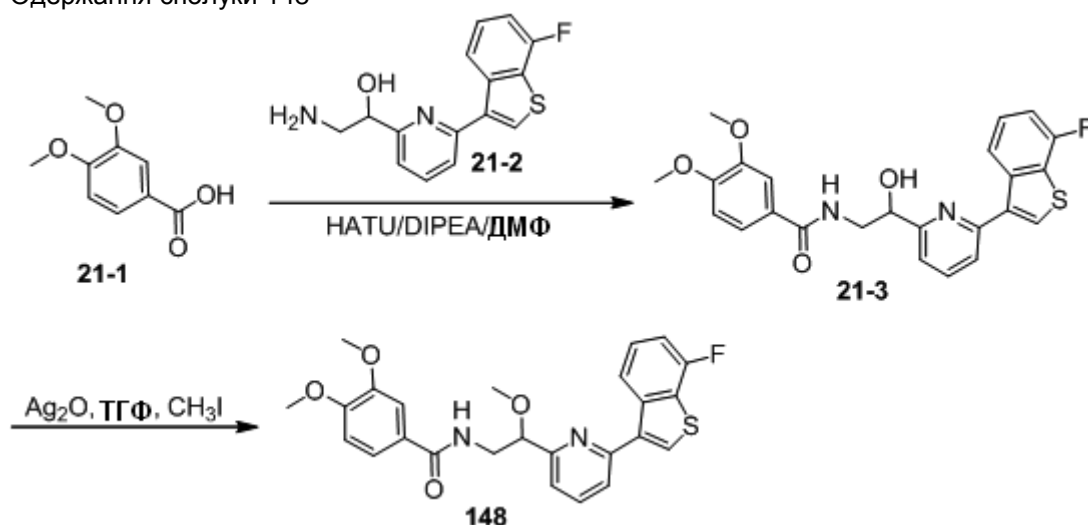
20-4 (20 мг, 0,039 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) і перемішували протягом 2 год. Суміш розводили 1 н. соляною кислотою і екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над  $MgSO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували обернено-фазовою ВЕРХ з одержанням сполуки 146 (0,9 мг, 4%). РХ/МС:  $m/z$  522,15  $[M+H]^+$ .



[0320] Сполуку 147 одержували з використанням пінакового ефіру піридин-4-боронової кислоти в реакції поєднання Сузукі і притримуючись шляху синтезу, аналогічного до описаного для одержання сполуки 146. РХ/МС:  $m/z$  522,15  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 20

Одержання сполуки 148

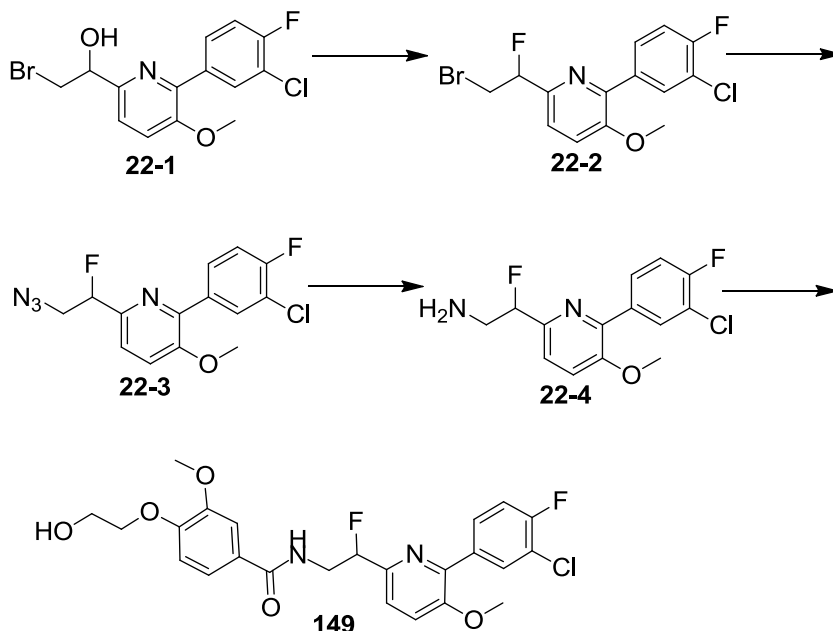


[0321] До розчину сполуки 21-1 (100 мг, 0,549 ммоль), HATU (208 мг, 0,549 ммоль) і DIPEA (142 мг, 1,1 ммоль) в безводному ДМФ (2 мл) додавали сполуку 21-2 (100 мг 0,347 ммоль) при 25 °С. Розчин перемішували протягом 10 год при цій температурі, а потім розводили 1,0 н. водним розчином  $NaHCO_3$  (2×40 мл), екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували на колонці з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 21-3 (100 мг, 40,3%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  433,1  $[M+H]^+$ .

[0322] До розчину сполуки 21-3 (100 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (2 мл) додавали  $Ag_2O$  (20 мг) і  $CH_3I$  (100 мг, 0,72 ммоль). Суміш перемішували протягом 15 год при 40 °С. Тверду речовину видаляли, а фільтрат концентрували. Залишок очищували препаративною ВЕРХ (FA), в результаті чого одержували сполуку 148 у формі білої твердої речовини (40 мг, 38,8 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  466,9  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 21

Одержання сполуки 149

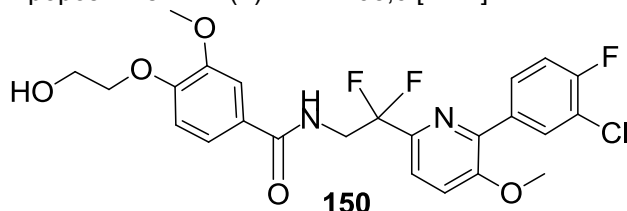


[0323] До розчину сполуки 22-1 (1,1 г, 3,1 ммоль) в ДХМ (3 мл) додавали трифторид диметиламіносірки (DAST) (1,4 г, 8,7 ммоль). Розчин перемішували при к.т. протягом 1 год під контролем ТСХ. Реакційну суміш нейтралізували вод. розчином  $\text{NaHCO}_3$  при 0 °С і екстрагували дихлорметаном. Об'єднаний органічний розчин сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищували на колонці з силікагелем (петролейний ефір: етилацетат= від 20: 1 до 6: 1), в результаті чого одержували сполуку 22-2 (0,8 г).

[0324] До розчину сполуки 22-2 (0,8 г, 2,2 ммоль) в ДМСО (5 мл) додавали  $\text{NaN}_3$  (300 мг 4,6 ммоль). Розчин перемішували при 60 °С протягом 3 год під контролем РХ/МС. Реакційну суміш нейтралізували вод. розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний розчин сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$  і випаровували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 22-3 (0,7 г), яку використовували на наступному етапі прямо без очищення.

[0325] До розчину сполуки 22-3 (0,7 г, 2,1 ммоль) в EtOH (10 мл) і HCl (2 краплі, 1,0 N) додавали Pd/C (10%, 400 мг) в атмосфері  $\text{N}_2$ . Суспензію дегазовували під вакуумом і продували  $\text{H}_2$  3 рази. Суміш перемішували в атмосфері  $\text{H}_2$  (40 фунтів/кв. дюйм) при к.т. протягом 1 год. Суспензію фільтрували через шар цілиту і промивали залишок на спирті етанолом (EtOH). Об'єднані фільтрати концентрували, в результаті чого одержували неочищену сполуку 22-4 (0,4 г), яку використовували на наступному етапі прямо без очищення.

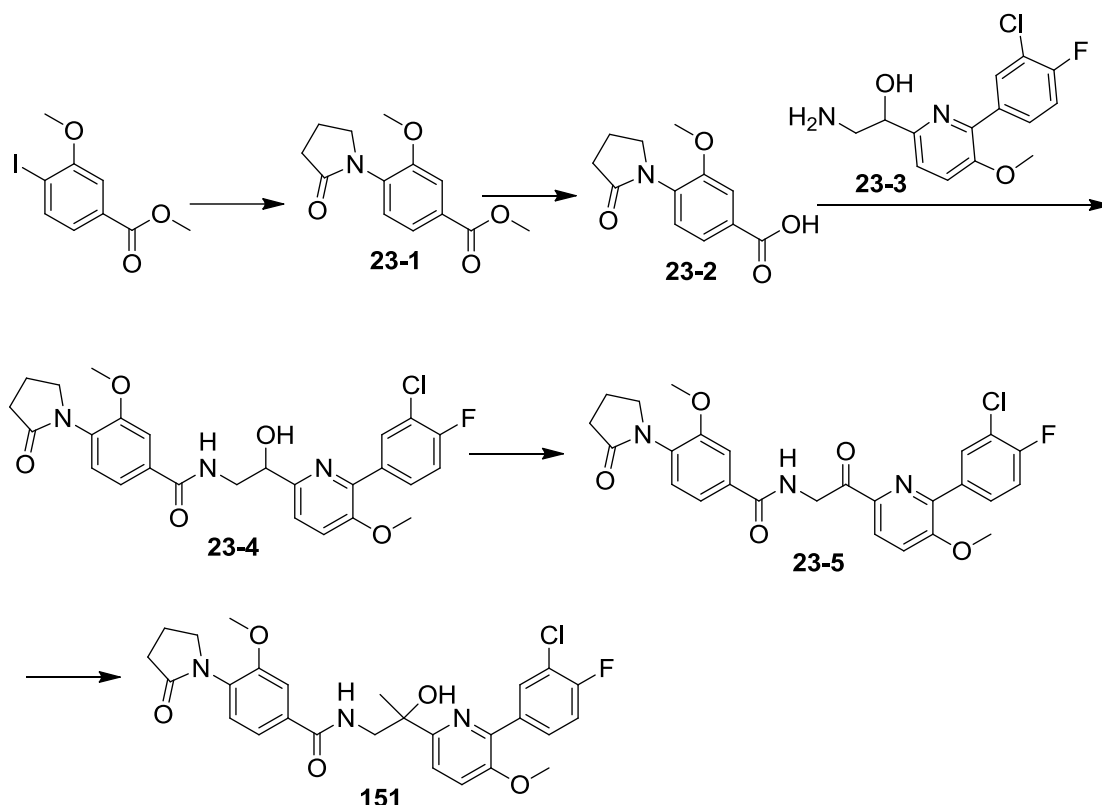
[0326] До розчину 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензойної кислоти (212 мг, 1,0 ммоль), НАТУ (570 мг, 1,5 ммоль) і DIPEA (322 г, 2,5 ммоль) в безводному ДХМ (5 мл) додавали сполуку 22-4 (298 мг, 1,0 ммоль) при 25 °С. Розчин перемішували протягом 3 год. при цій температурі, розводили 1,0 н. водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 149 (180 мг) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): :  $m/z$  493,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



[0327] Сполуку 150 одержували з використанням 6-(2-бром-1,1-дифторетил)-2-(3-хлор-4-фторфеніл)-3-метоксипіридину, притримуючись шляху синтезу, який дуже близький до описаного для одержання сполуки 149. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): :  $m/z$  510,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 22

Одержання сполуки 151



[0328] До розчину метил-3-метокси-4-йодобензоату (250 мг, 0,85 ммоль) в толуолі (2 мл) додавали піролідинон (150 мг, 1,7 ммоль), фосфат калію (0,55 г, 2,2 ммоль), ксантифос (25 мг, 0,43 ммоль) і трис(добензилиденацетон) дипалладій (0) (40 мг, 0,43 ммоль). Суміш нагрівали при 110 °С протягом 3 год. Суміш потім розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, 1н. HCl, NaHCO<sub>3</sub> і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), в результаті чого одержували сполуку 23-1 (0,178 г, 83%). РХ/МС: m/z 478,10 [M+H]<sup>+</sup>.

[0329] До розчину сполуки 23-1 (0,178 г, 0,72 ммоль) в метанолі (6 мл) додавали NaOH (2,0 М, 2,0 мл) при 25 °С. Розчин перемішували протягом 15 год, підкислювали за допомогою 2н. HCl і екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, в результаті чого одержували сполуку 23-2 (0,152 г, 90%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (dd, J=1,77, 8,22 Гц, 1H), 7,51 (d, J=1,77 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,22 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (t, J=7,04 Гц, 2H), 2,55 (t, J=8,02 Гц, 2H), 2,0-2,3 (m, 2H).

[0330] До розчину сполук 23-2 (0,152 г, 0,65 ммоль), 23-3 (0,19 г, 0,65 ммоль), НАТУ (0,37 г, 0,97 ммоль) в ДМФ (1 мл) додавали DIEA (0,23 мл, 1,3 ммоль). Розчин перемішували протягом 2 год при к.т. Суміш розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, 1н. HCl, NaHCO<sub>3</sub> і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), в результаті чого одержували сполуку 23-4 (0,172 г, 51%). РХ/МС: m/z 478,10 [M+H]<sup>+</sup>.

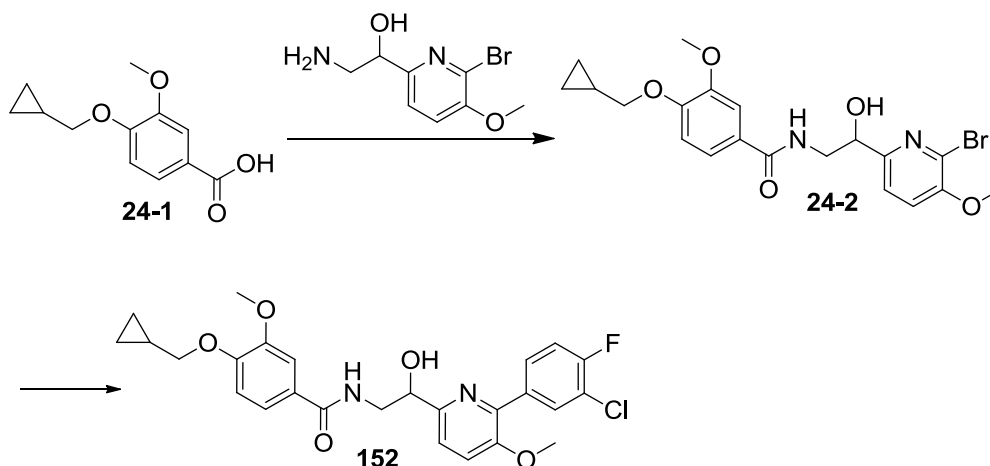
[0331] Періодинан Деса-Мартіна (220 мг, 0,50 ммоль) додавали до розчину сполуки 23-4 (172 мг, 0,34 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і перемішували суміш протягом 2 год. Суміш розводили дихлорметаном і промивали насиченим розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), в результаті чого одержували сполуку 23-5 (77 мг, 45%) у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: m/z 512,10 [M+H]<sup>+</sup>.

[0332] Метилмагнію бромід (1,0 мл, 1,4 ммоль) додавали до розчину сполуки 23-5 (72 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Суміш перемішували протягом 2 год при к.т., а потім нейтралізували 1 н. HCl. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили і концентрували. Залишок очищували обернено-фазовою ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 151 (6,5 мг, 17%) у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: m/z 528,15 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 23

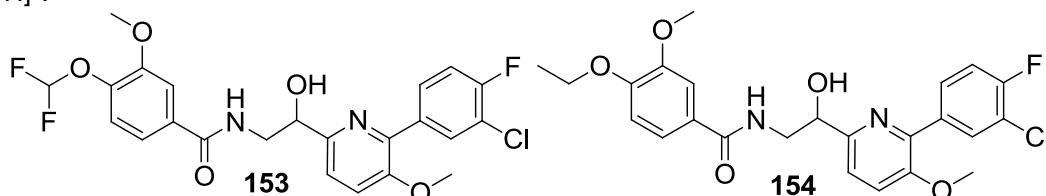
Одержання сполуки 152





[0333] До перемішуваної суміші сполуки 24-1 (44 мг, 0,197 ммоль) в ДМФ додавали HATU (83 мг, 0,218 ммоль) і DIPEA (51 мг, 0,4 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв і додавали розчин 2-аміно-1-(6-бром-5-метоксипіридин-2-іл)етан-1-олу. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, промивали етилацетатом і нейтралізували насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв і розділяли шари. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 24-2. PX/MC:  $m/z$  451,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

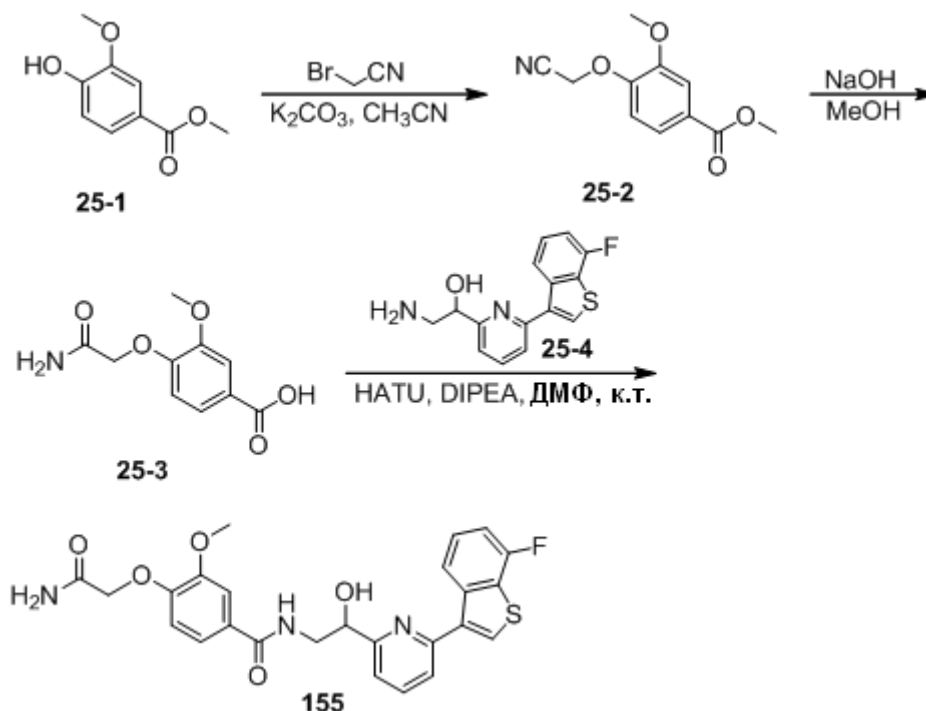
[0334] До перемішуваної суміші сполуки 24-2 (28 мг, 0,062 ммоль) в суміші ДМЕ/вода (10: 1, 2,2 мл) додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (60 мг, 0,19 ммоль),  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  (10 мг, 0,012 ммоль) і (3-хлор-4-фторфеніл)боронову кислоту (11 мг, 0,062 ммоль). Суміш перемішували в умовах обробки мікрохвильовим випромінюванням при 110 °C протягом 1 год. Одержану неочищену суміш охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Неочищену суміш очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 152. PX/MC:  $m/z$  501,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



[0335] Сполуки 153 і 154 одержували з використанням комерційно доступних бензойних кислот і 2-аміно-1-(6-бром-5-метоксипіридин-2-іл)етан-1-олу в 2 або 3 етапи, притримуючись шляху синтезу, близького до описаного для одержання сполуки з Прикладу 23. 153: PX/MC:  $m/z$  497,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 154: PX/MC:  $m/z$  475,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 24

Одержання сполуки 155



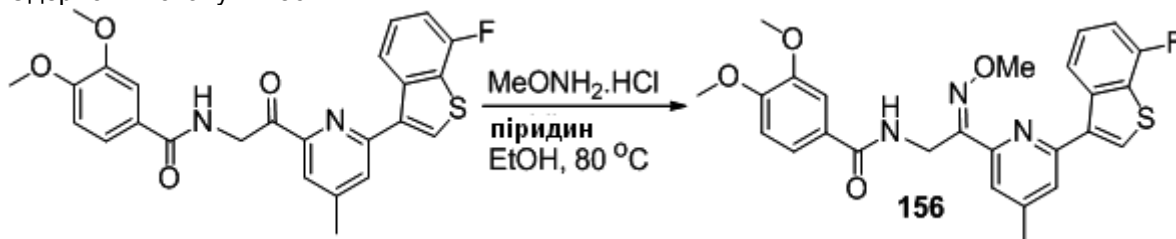
[0336] До розчину сполуки 25-1 (1,82 г, 10 ммоль) і  $K_2CO_3$  (2,76 г, 20 ммоль) в  $CH_3CN$  (20 мл) при к.т. повільно додавали 2-бромацетонітрил (2,4 г, 20 ммоль). Суміш нагрівали до температури дефлегмації і перемішували протягом 15 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Очищення колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат=3:1) давало сполуку 25-2 (2 г, 90%).

[0337] До розчину сполуки 25-2 (2,21 г, 10 ммоль) в метанолі (10 мл) додавали водний NaOH (10 мл, 1M). Суміш перемішували протягом 4 год при 60 °C. Розчин охолоджували до к.т., підкислювали до pH=4 з використанням 1н. розчину HCl і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили з використанням безводного  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 25-3 (1,1 г, 50%).

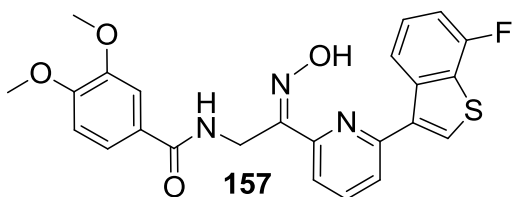
[0338] До розчину сполуки 25-3 (226 мг, 0,1 ммоль) в ДМФ (3 мл) додавали HATU (570 мг, 1,5 ммоль) і DIPEA (387 мг, 3 ммоль) при к.т. Розчин перемішували протягом 10 хв при к.т. Додавали сполуку 25-4 (287 мг, 1 ммоль) і перемішували протягом 1 год. Розчин екстрагували етилацетатом і промивали водою. Органічну фазу концентрували і очищували препаративною ТСХ, в результаті чого одержували сполуку 155 (200 мг, 40%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 495,9  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 25

Одержання сполуки 156



[0339] До перемішуваної суміші N-(2-(6-(7-фторбензо[b]тіофен-3-іл)-4-метилпіридин-2-іл)-2-оксоетил)-3,4-диметоксибензаміду (20 мг, 0,043 ммоль) в EtOH (0,25 мл) додавали метоксиаміну гідрохлорид (4 мг, 0,048 ммоль), після чого додавали піридин (34 мг, 0,43 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °C протягом 30 хв, а потім охолоджували до к.т. Суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищену суміш очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 156. РХ/МС: m/z 494,10  $[M+H]^+$ .

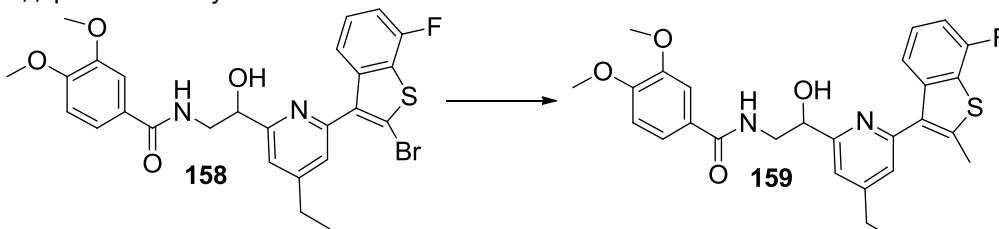


[0340] Сполуку 157 одержували з використанням N-(2-(6-(7-фторбензо[*b*]тіофен-3-іл)піридин-2-іл)-2-оксоетил)-3,4-диметоксibenзаміду і гідроксиламіну гідрохлорид, притримуючись шляху синтезу, який дуже близький до описаного для одержання сполуки 156. РХ/МС:  $m/z$  466,25  $[M+H]^+$ .

5

#### ПРИКЛАД 26

Одержання сполуки 158



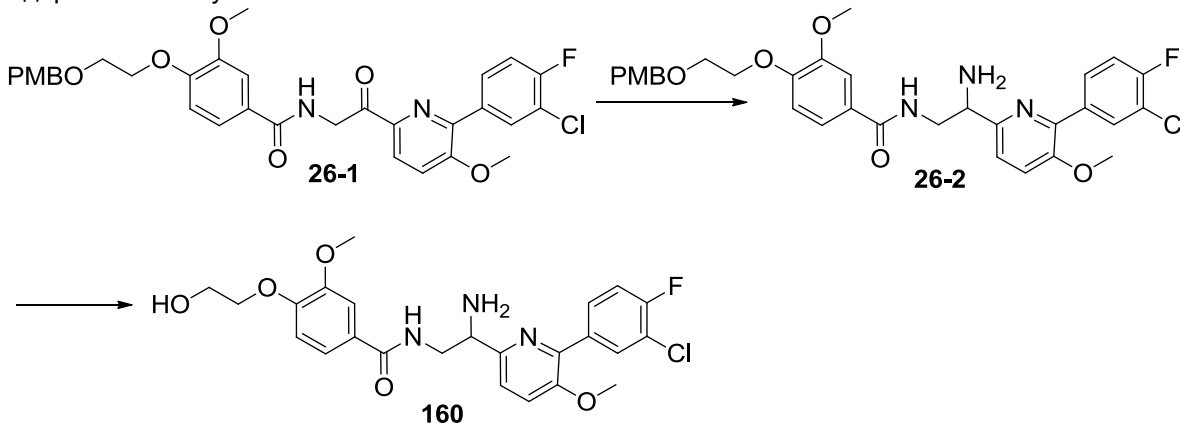
[0341] До перемішуваної суміші сполуки 158 (20 мг, 0,036 ммоль) в ТГФ (1 мл) додавали біс(три-трет-бутилфосфін)палладій(0) (3,6 мг, 0,008 ммоль) і розчин MeZnCl в ТГФ (0,055 мл, 0,11 ммоль). Суміш перемішували в умовах обробки мікрохвильовим випромінюванням при 100 °С протягом 1 год. Суміш охолоджували до к.т., промивали етилацетатом і повільно нейтралізували насич. розчином NH<sub>4</sub>Cl. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв, а потім розділяли шари. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержану неочищену суміш очищували на колонці з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 159 у вигляді безбарвного масла. РХ/МС:  $m/z$  495,1  $[M+H]^+$ .

10

15

#### ПРИКЛАД 27

Одержання сполуки 160



20

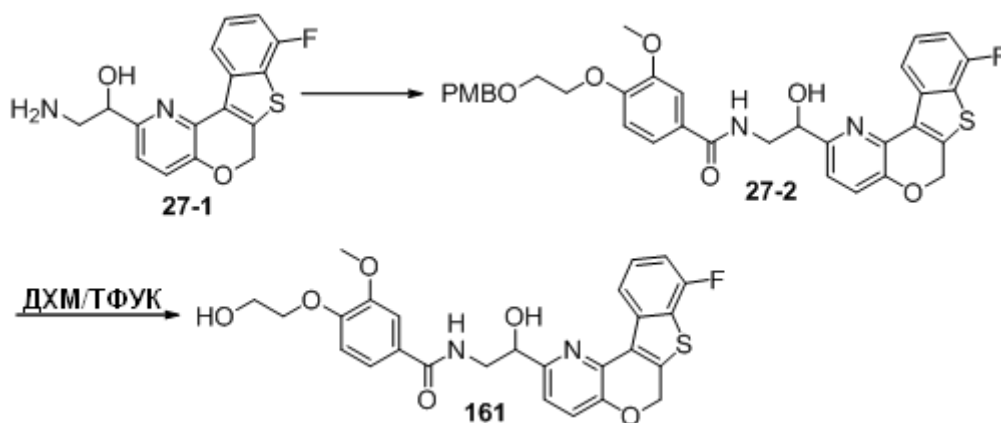
[0342] До перемішуваної суміші сполуки 26-1 (50 мг, 0,082 ммоль) в MeOH (1 мл) додавали ацетат амонію (94 мг, 1,23 ммоль), NaCNBH<sub>3</sub> (7,7 мг, 0,12 ммоль). Суміш нагрівали при 70 °С протягом 1 год, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили етилацетатом і повільно нейтралізували насич. розчином NH<sub>4</sub>Cl. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержану неочищену суміш очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 26-2. 4-метоксибензиловий ефір видаляли з використанням ТФУК в ДХМ при к.т. Неочищений продукт концентрували при зниженому тиску і очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 160 (3,1 мг) у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  490,15  $[M+H]^+$ .

25

30

#### ПРИКЛАД 28

Одержання сполуки 161

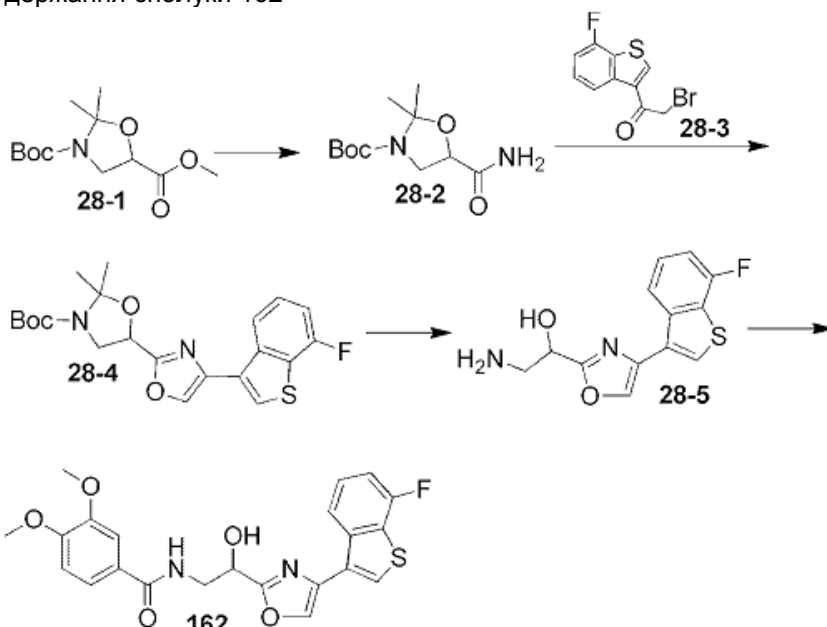


[0343] До розчину сполуки 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил)окси) етокси)бензойної кислоти (205 мг, 0,62 ммоль) в ДМФ (15 мл) додавали DIPEA (320 мг, 2,48 ммоль) і HATU (235,6 мг, 0,62 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і додавали сполуку 27-1 (195 мг, 0,62 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, в результаті чого одержували неочищений продукт, який очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 27-2 (180 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  631,1  $[M+H]^+$ .

[0344] Сполуку 27-2 (180 мг, 0,286 ммоль) розчиняли в суміші ТФУК/ДХМ (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год (під контролем ТСХ). Суміш екстрагували етилацетатом і промивали насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, в результаті чого одержували неочищений продукт, який очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 161 (50 мг) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  511,1  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 29

Одержання сполуки 162



[0345] Розчин сполуки 28-1 (2,59 г, 0,01моль) в  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (20 мл) перемішували при к.т. протягом 30 хв. Розчинник видаляли за допомогою роторного випарника. Залишок, сполуку 28-2, використовували на наступному етапі.

[0346] Суміш сполук 28-2 (2,44 г, 0,01моль) 28-3 (2,73 г, 0,01моль) і  $\text{AgSbF}_6$  (5,14 г, 0,015моль) в ДМЕ (20 мл) перемішували протягом 2 год при  $120^\circ\text{C}$  під дією мікрохвильового випромінювання. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували за допомогою роторного випарника, в результаті чого одержували неочищену сполуку 28-4 (5 г), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

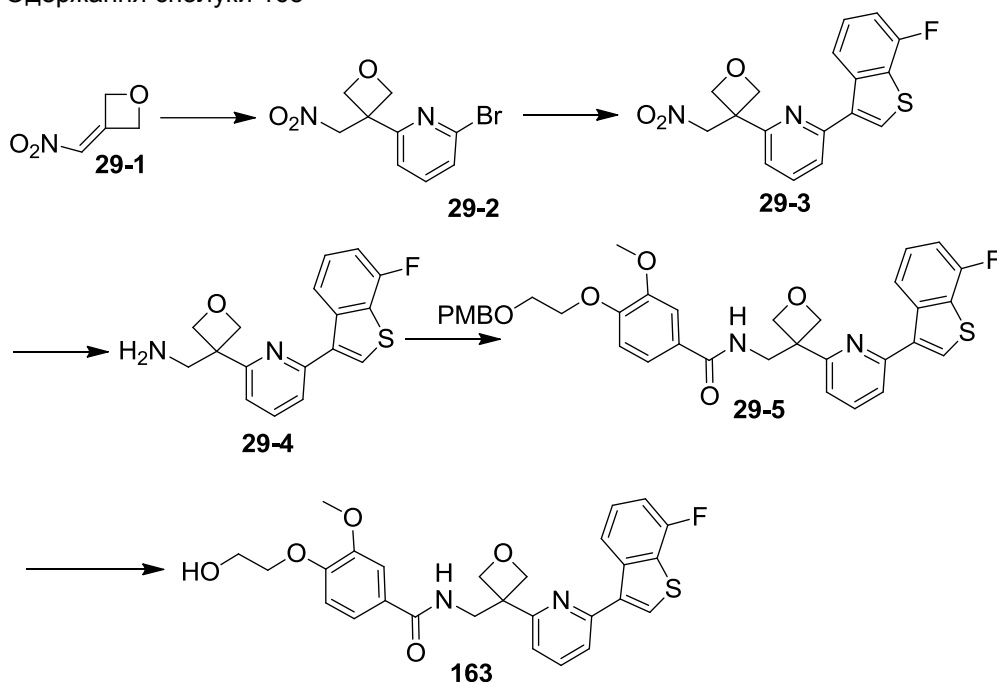
[0347] До розчину сполуки 28-4 (5 г) в EtOAc (10 мл) додавали  $\text{HCl-EtOAc}$  (30 мл). Розчин

перемішували протягом 10 год. Розчинник концентрували за допомогою роторного випарника. Продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 28-5 (250 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням:  $m/z$  278,8  $[M+H]^+$ .

[0348] До розчину сполуки 28-5 (145 мг, 0,8 ммоль) в ДМФ (10 мл) додавали НАТУ (343 мг, 0,9 ммоль), DIEA (155 мг, 1,2 ммоль) і перемішували протягом 5 хв. 3,4-диметоксибензойну кислоту (250 мг, 0,8 ммоль) додавали і перемішували суміш протягом 5 год. Вливали в розчин воду (100 мл), і тверді речовини осаджувалися. Тверду речовину очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат=1: 1), в результаті чого одержували сполуку 162 (158 мг, 45%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням:  $m/z$  442,9  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 30

Одержання сполуки 163



[0349] У тригорлій круглодонній колбі об'ємом 50 мл розміщували розчин 2,6-дибромпіридину (1,15 г, 5 ммоль, 5,0 екв.) в ТГФ в атмосфері азоту. Розчин охолоджували до -78 °С і додавали по краплях н-бутиллітії (2 мл, 5 ммоль, 5,0 екв.). Після додавання суміш перемішували протягом 30 хв. Додавали по краплях розчин 29-1 (115 мг, 1,0 ммоль, 1,0 екв.) (одержаний, як описано у джерелі Wuitschik із співавт., J. Med. Chem. (2010) 53(8): 3327-3246, яке включене в даний текст шляхом посилання з обмеженою метою опису одержання сполуки 29-1) в ТГФ (3~5 мл). Після додавання суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували насич.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували суміш етилацетатом (3×10 мл). Об'єднану органічну фазу концентрували до сухості, залишок очищували препаративною ТСХ, в результаті чого одержували сполуку 29-2 у вигляді жовтого масла (80 мг).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  = 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,55 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,44 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,99 (d,  $J=7,0$  Гц, 2H), 4,89 (d,  $J=7,0$  Гц, 2H).

[0350] У круглодонній колбі об'ємом 50 мл розміщували суміш сполуки 29-2 (0,4 г, 1,46 ммоль), борний ефір (0,6 г, 2,16 ммоль, 1,5 екв.),  $\text{Pd}(\text{dppf}) \text{Cl}_2$  (107 мг, 0,146 ммоль, 0,1 екв.) і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (320 мг, 3,0 ммоль, 3,0 екв.) в суміші диоксан/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл/2 мл). Суміш дегазовували і знову заповнювали азотом. Суміш нагрівали до температури дефлегмації протягом ночі. Суміш охолоджували до к.т. і концентрували до сухості. Залишок очищували на колонці з силікагелем (5~10% етилацетату в петролейному ефірі), в результаті чого одержували сполуку 29-3 у вигляді розового масла (0,44 г, 87% вихід).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  = 8,02 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,92 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (dd,  $J=7,8$ , 14,3 Гц, 2H), 7,42 (dt,  $J=5,5$ , 8,0 Гц, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,10 (d,  $J=7,0$  Гц, 2H), 5,00 (d,  $J=6,5$  Гц, 2H).

[0351] У круглодонній колбі об'ємом 250 мл розміщували розчин сполуки 29-3 (0,4 г, 1,17 ммоль) в EtOH (100 мл) і Pd/C (0,2 г). Суміш перемішували в атмосфері водня (балон) протягом ночі. Суміш фільтрували і концентрували до сухості. Неочищену сполуку 29-4 використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

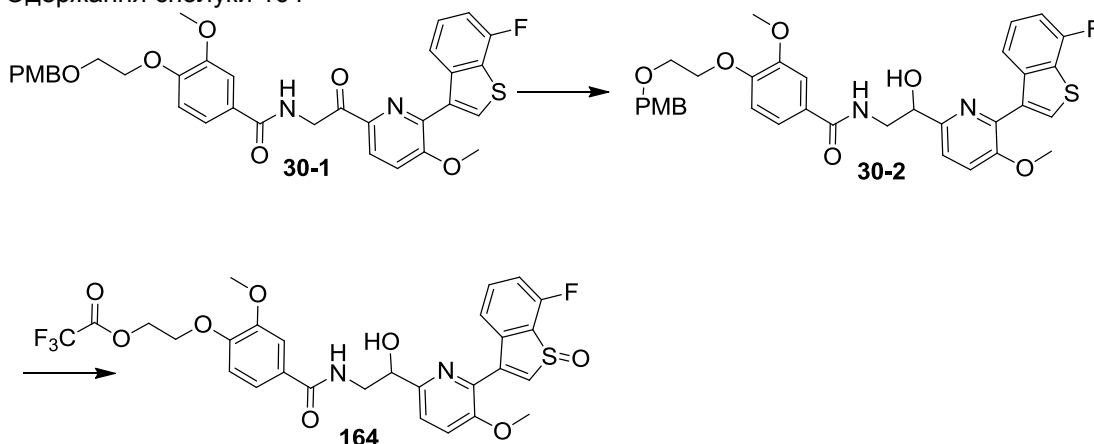
[0352] До розчину сполуки 29-4 (270 мг, 0,86 ммоль, 1,0 екв.), кислоти (313 мг, 0,942 ммоль,

1,1 екв.) і DIEA (0,33 г, 3,0 екв.) в ДМФ (10 мл) додавали НАТУ (360 мг, 0,942 ммоль, 1,1 екв.) і перемішували суміш при к.т. протягом ночі. Суміш розводили етилацетатом і водою. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$  і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонки з силікагелем (60% етилацетату в петролейному ефірі), в результаті чого одержували 29-5 у вигляді блідо-жовтого масла (0,4 г, 74%).

[0353] До розчину сполуки 29-5 (0,35 г) в ДХМ (25 мл) додавали ТФУК (5 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 10 хв. Суміш нейтралізували насиченим розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Органічну фазу концентрували і очищували препаративною ТСХ, в результаті чого одержували сполуку 163 у формі білої твердої речовини (70 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  509,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 31

Одержання сполуки 164

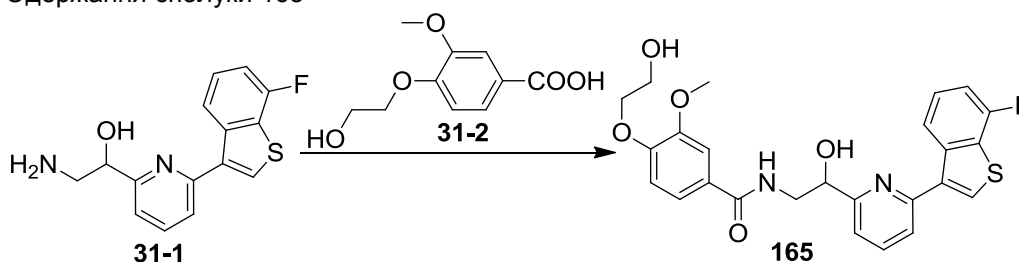


[0354] До розчину сполуки 30-1 (190 мг, 0,30 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали  $\text{NaBH}_4$  (20 мг, 0,6 ммоль) при к.т. Додавали  $\text{MeOH}$  (1 мл) і перемішували суміш при 20 °C протягом 1 год. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір) з одержанням сполуки 30-2 (190 мг, 99 %).

[0355] До розчину сполуки 30-2 (190 мг, 0,3 ммоль) в ДХМ (3 мл) додавали ТФУК (0,5 мл) і  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0,2 мл, 30%, 2 екв.) і перемішували суміш протягом 30 хв. Суміш нейтралізували насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували дихлорметаном (3×10 мл). Розчин концентрували, в результаті чого одержували сполуку 164 в неочищеній формі (200 мг), мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  625,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 32

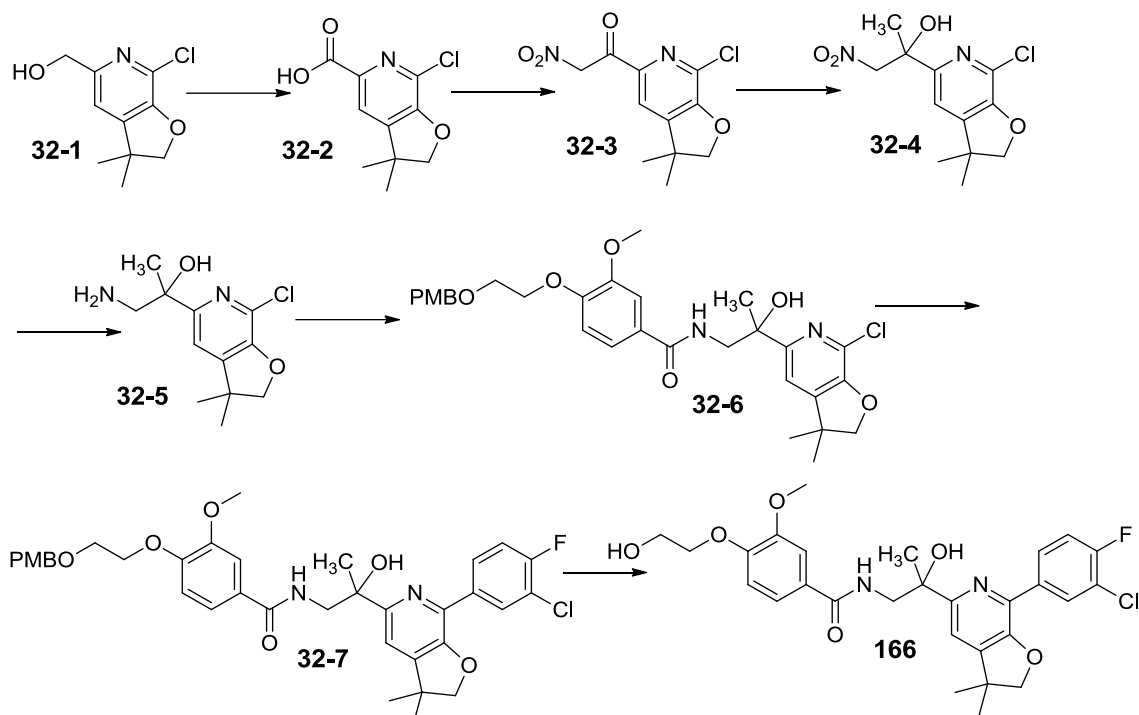
Одержання сполуки 165



[0356] Сполуки 31-2 (106 мг, 0,5 ммоль), 31-1 (140 мг, 0,5 ммоль) і триетиламін (1 ммоль) розчиняли в ДМФ (5 мл). До розчину додавали НАТУ (380 мг, 1 ммоль). Через 15-30 хв суміш обробляли насич. розчином  $\text{NaCl}$  (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 2н. розчином  $\text{HCl}$  і 5% розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічні шари сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$  і концентрували у вакуумі, в результаті чого одержували неочищений продукт. Неочищений продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю етилацетат/петролейний ефір (1/1), в результаті чого одержували сполуку 165 у формі білої твердої речовини (24 мг, 10%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  483,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 33

Одержання сполуки 166



[0357] Періодинан Десас-Мартіна (1,49 г, 3,52 ммоль) додавали до перемішаного розчину сполуки 32-1 (300 мг, 1,40 ммоль) в сухому ДХМ (6,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год і нейтралізували сумішшю 1: 1 2М вод. розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  і насич. вод. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Суміш перемішували інтенсивно протягом 30 хв і розділяли шари. Органічну частину промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений альдегід використовували на наступному етапі без подальшого очищення. Альдегід розчиняли в трет-бутанолі (21 мл). До цього розчину додавали 2-метил-2-бутен (1,13 мл, 13,5 ммоль) і розчин хлориту натрію (244 мг, 2,70 ммоль) і одноосновного дигідрату фосфату натрію (1,36 г, 8,70 ммоль) у воді (21 мл) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Додавали сольовий розчин і екстрагували суміш етилацетатом 3 рази. Об'єднані органічні фракції сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Кислоту 32-2 (310 мг) використовували на наступному етапі без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  228,07  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0358] 1,1'-Карбонілдіімідазол (1,17 г, 7,21 ммоль) додавали до розчину сполуки 32-2 (250 мг) в ТГФ (9,6 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, а потім додавали нітрометан (671 мг, 11,0 ммоль) і карбонат калію (608 мг, 4,40 ммоль). Через 3 год леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок обробляли етилацетатом. Органічну частину промивали водою, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 32-3 (300 мг) використовували на наступному етапі без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  271,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0359] Метилмагнію бромід (3М розчин в  $\text{Et}_2\text{O}$ , 204 мкл, 0,612 ммоль) додавали до розчину сполуки 32-3 (300 мг) в ТГФ (8 мл), попередньо охолодженого до  $-40^\circ\text{C}$ . Суміш перемішували при  $-40^\circ\text{C}$  протягом 1 год, давали дійти до к.т., а потім нейтралізували 1М вод. розчином  $\text{HCl}$ . Водну фракцію екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 32-4 використовували на наступному етапі без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  287,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0360]  $\text{NaBH}_4$  (52,0 мг, 1,38 ммоль) додавали до розчину сполуки  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (109 мг, 0,460 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл). Через 30 хв додавали нітро-похідну 32-4 (250 мг), розчинену в  $\text{MeOH}$  (2 мл), а потім додаткову кількість твердої  $\text{NaBH}_4$  (70 мг). Реакцію контролювали методом СВЕРХ. Після завершення реакції суміш фільтрували через шар цілиту і органічну частину концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 32-5 (235 мг) використовували на наступному етапі без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  257,17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0361] Суміш сполуки 32-5 (235 мг), 3-метокси-4-{2-[(4-метоксифеніл)метокси]етокси}бензойної кислоти (365 мг, 1,10 ммоль), 1-етил-3-(3-

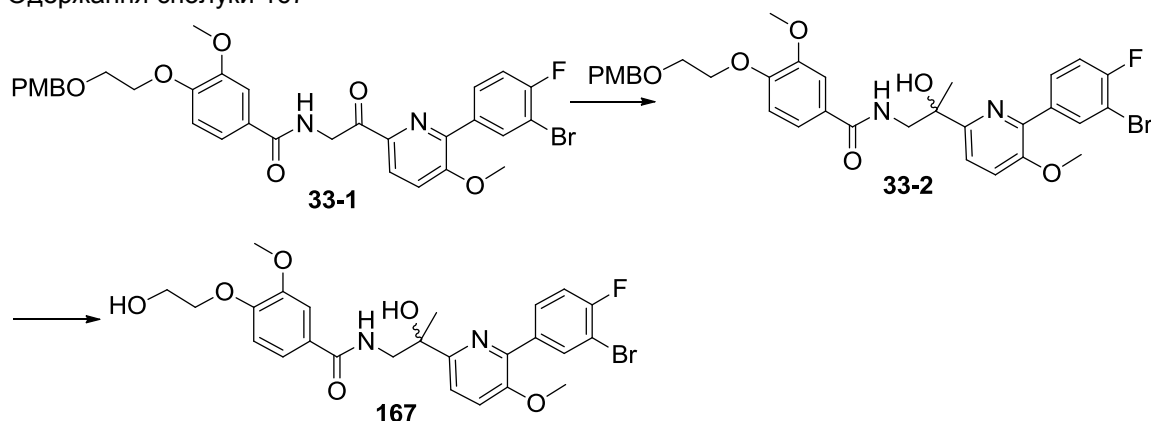
диметиламінопропіл)карбодііміду (263 мг, 1,38 ммоль), гідроксибензотриазолу (186 мг, 1,38 ммоль) і триетаноламіну (255 мкл, 1,84 ммоль) в ДХМ (8 мл) перемішували при к.т. протягом 3 год. Суміш промивали двічі 1М вод. розчином HCl. Органічну частину сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан-  
 5 EtOAc, від 60: 40 до 10: 90) давала сполуку 32-6 у вигляді білуватої твердої речовини (60 мг, 12% з використанням в якості початкового матеріалу 32-1). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 571,20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0362] Суміш сполуки 32-6 (60 мг, 0,100 ммоль), (3-хлор-4-фторфеніл)боронової кислоти (91,0 мг, 0,500 ммоль), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (3,6 мг, 0,005 ммоль) і вод. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2М розчин, 0,500 ммоль, 250 мкл) в ДХЕ (1 мл) дегазовували, а потім перемішували з нагріванням до 85 °С протягом 4 год. Додавали воду і ДХМ, і розділяли шари. Органічну фазу сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і випаровували. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 20: 80) давала сполуку 32-7 (46 мг, 69%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 665,47 [M+H]<sup>+</sup>.

[0363] Розчин сполуки 32-7 (46,0 мг, 0,069 ммоль) в суміші 10: 1 ДХМ-ТФУК (1,1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали 1М вод. розчин NaOH і перемішували суміш протягом 15 хв. Розділяли шари. Органічну частину сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN, від 100: 0 до 50: 50), в результаті чого одержували сполуку 166 у формі білої твердої речовини (рацемічна суміш, 18 мг, 33%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  
 20 m/z 545,33 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 34

##### Одержання сполуки 167

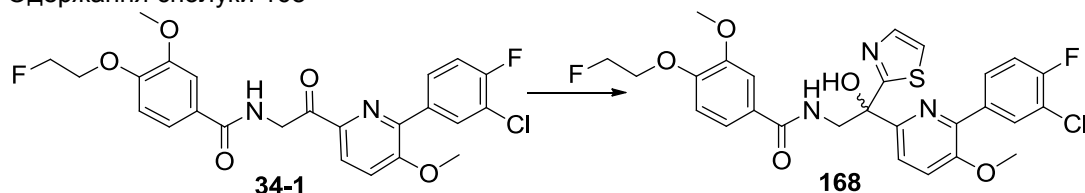


[0364] До перемішуваної суміші сполуки 33-1 (40 мг, 0,061 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) при к.т. в атмосфері аргону по краплях додавали розчин MeMgBr (1,4 М) в ТГФ (0,5 мл). Реакцію в суміші проводили при к.т. протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом і нейтралізували насич. розчином NH<sub>4</sub>Cl. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв і розділяли шари. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену суміш очищували на колонці з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 33-2 у формі білої твердої речовини. РХ/МС: m/z 669,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0365] До перемішуваної суміші сполуки 33-2 (20 мг, 0,0299 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) при к.т. додавали по краплях ТФУК (0,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв, а потім концентрували при зниженому тиску. Одержану неочищену суміш очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 167. РХ/МС: m/z 549,05 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 35

##### Одержання сполуки 168



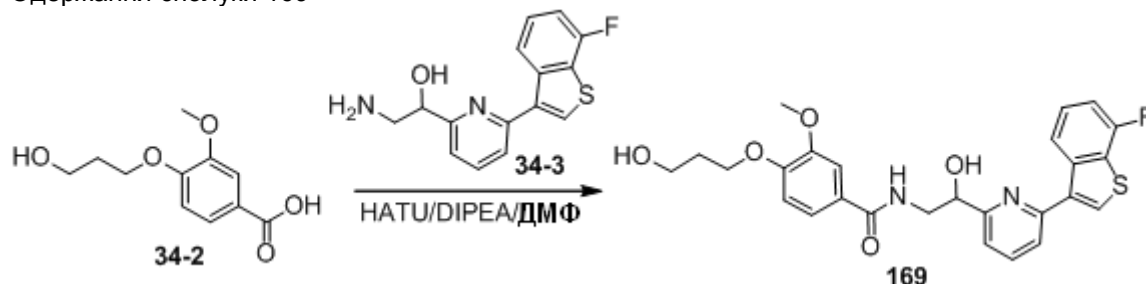
[0366] До перемішуваної суміші 2-бромтіазолу (0,2 г, 1,22 ммоль) в ТГФ в атмосфері Ag при -78 °С по краплях додавали розчин н-бутиллітію (2,5 М) в гексані (0,49 мл, 1,22 ммоль). Суміш перемішували при -78 °С протягом 15 хв, і потім додавали розчин 34-1 (40 мг, 0,081 ммоль) в ТГФ (0,5 мл). Суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год, а потім нагрівали до к.т. протягом



10 хв. Суміш розводили етилацетатом і нейтралізували насич. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв, а потім розділяли шари. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×15 мл). Органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену суміш очищували хроматографією на силікагелі, а потім очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 168 у вигляді темно-коричневої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  576,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 36

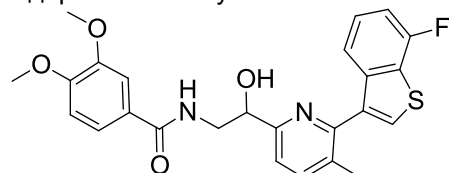
Одержання сполуки 169



[0367] До розчину сполуки 34-2 (100 мг, 0,442 ммоль), HATU (251 мг, 0,66 ммоль) і DIPEA (170 мг, 1,32 ммоль) в безводному ДМФ (2 мл) додавали 34-3 (127 мг, 0,442 ммоль) при 25 °С. Розчин перемішували протягом 10 год при к.т., а потім розводили 1,0 н. водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2×40 мл), екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували на колонці з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 169 (120 мг, 54,8%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  497,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 37

Одержання сполуки 170

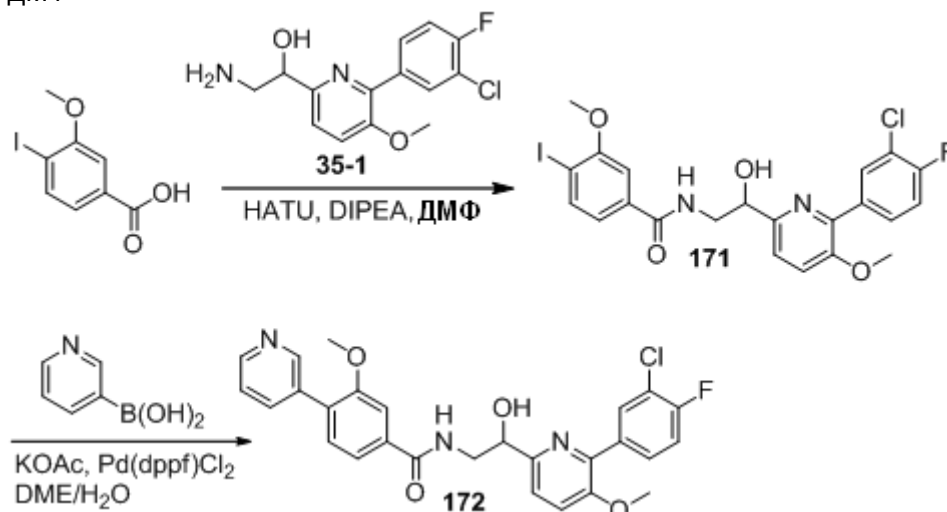


[0368] Сполуку 170 одержували з використанням 2,6-дихлор-3-метилпіридину, 2-(7-фторбензо[*b*]тіофен-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану і 3,4-диметоксибензойної кислоти, притримуючись шляху синтезу, близького до шляху, що описаний для одержання 1. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  464,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 38

Одержання сполук 171 і 172

ДМФ



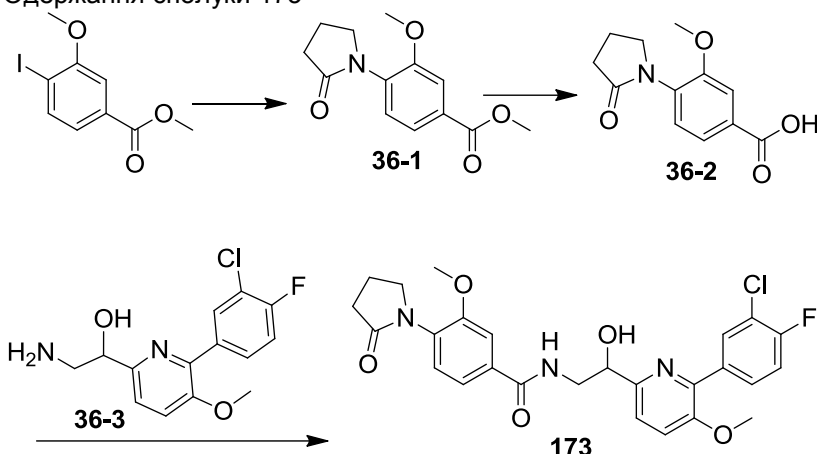
[0369] До розчину 3-метокси-4-йодобензойної кислоти (0,45 г, 1,6 ммоль), сполуки 35-1 (0,485 г, 1,6 ммоль), HATU (0,75 г, 2,0 ммоль) в ДМФ (3 мл) додавали DIEA (0,71 мл, 4,1 ммоль). Розчин перемішували протягом 18 год при к.т. Суміш розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, 1н.  $\text{HCl}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і

концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), в результаті чого одержували сполуку 171 (0,176 г, 51%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99 (dd, J=2,15, 7,24, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,75 (d, J=8,02, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,25 (t, J=8,71, 1H), 6,93 (dd, J=1,96, 8,02), 6,83-6,86 (m, 1H), 4,97-4,99 (m, 1H), 3,99-4,13 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,54-3,72 (m, 1H).

[0370] Розчин сполуки 171 (25 мг, 0,045 ммоль), піридин-3-боронової кислоти (11 мг, 0,09 ммоль), ацетату калію (13 мг, 0,13 ммоль) і Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (6 мг, 0,009 ммоль) в ДМЕ (0,5 мл) і H<sub>2</sub>O (0,05 мл) нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання протягом 1 год при 110 °С. Суміш концентрували і очищували хроматографією на силікагелі (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), в результаті чого одержували сполуку 172 (22 мг, 88%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,74-8,90 (br. s, 1H), 8,60-8,72 (br. s, 1H), 8,00, dd, J=2,15, 7,24), 7,85-7,88 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 5H), 7,17, (t, J=8,80, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 4,98-5,01 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H).

#### ПРИКЛАД 39

Одержання сполуки 173



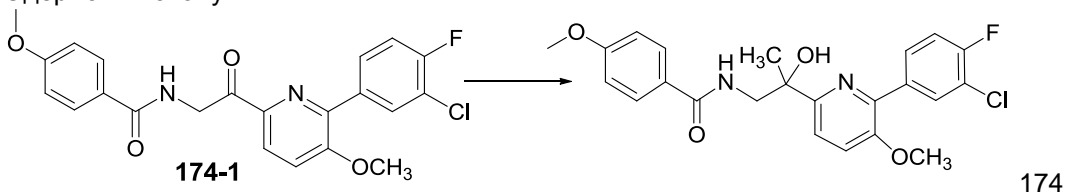
[0371] До розчину метил-3-метокси-4-йodobензоату (250 мг, 0,85 ммоль) в толуолі (2 мл) додавали піролідинон (150 мг, 1,7 ммоль), фосфат калію (0,55 г, 2,2 ммоль), ксантфос (25 мг, 0,43 ммоль) і трис(добензилиденацетон) дипалладій (0) (40 мг, 0,43 ммоль). Суміш нагрівали при 110 °С протягом 3 год. Суміш потім розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, 1н. HCl, NaHCO<sub>3</sub> і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), в результаті чого одержували сполуку 36-1 (0,178 г, 83%). РХ/МС: m/z 478,10 [M+H]<sup>+</sup>.

[0372] До розчину сполуки 36-1 (0,178 г, 0,72 ммоль) в метанолі (6 мл) додавали NaOH (2,0 М, 2,0 мл) при 25 °С. Розчин перемішували протягом 15 год, підкислювали 2н. соляною кислотою і екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, в результаті чого одержували сполуку 36-2 (0,152 г, 90%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (dd, J=1,77, 8,22 Гц, 1H), 7,51 (d, J=1,77 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,22 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (t, J=7,04 Гц, 2H), 2,55 (t, J=8,02 Гц, 2H), 2,0-2,3 (m, 2H).

[0373] До розчину сполук 36-2 (0,152 г, 0,65 ммоль), 36-3 (0,19 г, 0,65 ммоль), НАТУ (0,37 г, 0,97 ммоль) в ДМФ (1 мл) додавали DIEA (0,23 мл, 1,3 ммоль). Розчин перемішували протягом 2 год при к.т. Суміш розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, 1н. HCl, NaHCO<sub>3</sub> і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), в результаті чого одержували 173 (0,172 г, 51%). РХ/МС: m/z 478,10 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 40

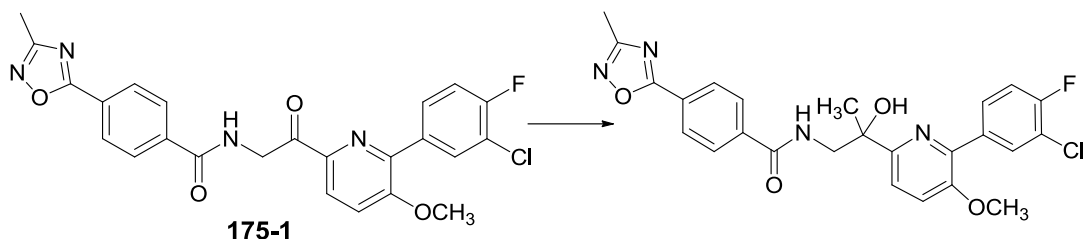
Одержання сполуки 174



[0374] Додавання MeMgBr до сполуки 174-1 давало сполуку 174 у формі білої твердої речовини (50%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 445,27 [M+H]<sup>+</sup>.

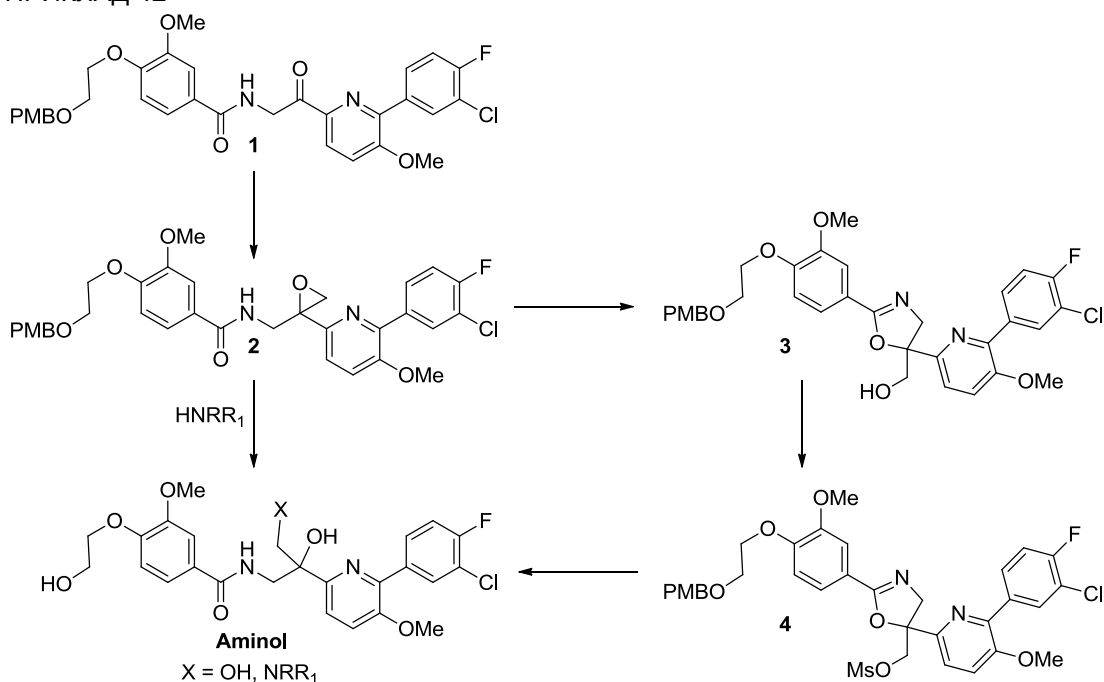
#### ПРИКЛАД 41

Одержання сполуки 175



[0375] Додавання MeMgBr до сполуки 175-1 давало сполуку 175 у формі білої твердої речовини (10%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  497,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 42



[0376] Триметилсульфоксонію йодид (1,19 г, 5,41 ммоль) додавали до розчину трет-бутоксиду калію (551 мг, 4,92 ммоль) в ДМСО (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали розчин N-{2-[6-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-метоксипіридин-2-іл]-2-оксоетил}-3-метокси-4-{2-[(4-метоксифеніл) метокси]етокси}бензаміду (1, 3,00 г, 4,92 ммоль) в ДМСО (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Суміш розводили етилацетатом і водою. Розділяли шари і водну фракцію екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили з використанням  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищений епоксид 2 (3,34 г). Епоксид 2: СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  623,40  $[M+H]^+$ . При хроматографіюванні (циклогексан-EtOAc, від 75: 25 до 50: 50) епоксид 2 кількісно перетворювався в оксазолін 3 (1,92 г виділяли з 3 г неочищеної сполуки 2). Оксазолін 3: СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  623,29  $[M+H]^+$ .

[0377] Спосіб А: суміш епоксиду 2 (100 мг, неочищеної) і аміну (10 екв.) в MeOH (1 мл) перемішували при к.т. або нагрівали до 100 °С. Після завершення реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в суміші 10: 1 ДХМ: ТФУК (2,2 мл). Через 30 хв перемішування при кімнатній температурі додавали 2М вод. розчин NaOH. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Розділяли шари і екстрагували водну частину дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала сполуку аміноспирт.

[0378] Спосіб В: суміш епоксиду 2 (150 мг, неочищеної), аміну (2 екв.) і  $K_2CO_3$  (66,0 мг, 2 екв.) в ДМФ (2 мл) перемішували при 50 °С. Після завершення реакційну суміш розводили етилацетатом. Органічну частину промивали двічі водою, сушили з використанням  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ (2 мл) і обробляли ТФУК (300 мкл). Через 1 год, реакційну суміш нейтралізували 2М вод. розчином NaOH. Розділяли шари і концентрували органічну фракцію при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала сполуку аміноспирт.

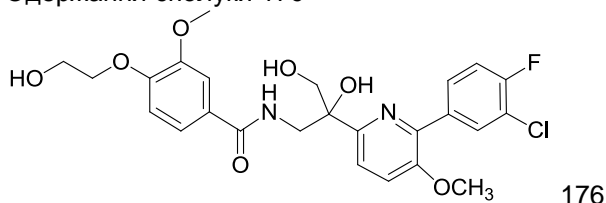
[0379] Спосіб С: триетаноламін (270 мкл, 1,93 ммоль) і MsCl (150 мкл, 1,93 ммоль) додавали

до розчину сполуки 3 (600 мг, 0,964 ммоль) в ДХМ (4 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш вливали в 1М вод. розчин HCl і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищений мезилат 4, який використовували на наступному етапі без додаткової обробки. Суміш 4 (80 мг) і аміну (50 мкл) в MeOH (2 мл) нагрівали до 85 °С в запечатаній пробірці. Після завершення реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в MeOH (1,5 мл) і обробляли в 6М вод. розчин HCl (1,5 мл). Суміш нагрівали до 65 °С протягом 2 год. Після охолодження до к.т., суміш очищували обернено-фазовою хроматографією, в результаті чого одержували аміноспирт.

[0380] Спосіб D: суміш епоксиду 2 (50 мг, неочищеної) і аміну (10 екв.) нагрівали до 60 °С під дією мікрохвильового випромінювання. Після завершення реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ (2 мл) і обробляли ТФУК (300 мкл). Через 1 год реакційну суміш нейтралізували 2М вод. розчином NaOH. Розділяли шари і концентрували органічну фракцію при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала аміноспирт.

#### ПРИКЛАД 43

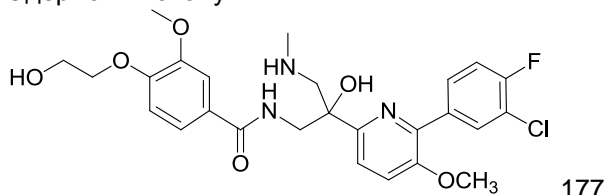
Одержання сполуки 176



[0381] Епоксид 2 (200 мг, неочищений) розчиняли в суміші 1: 1 MeOH: 6М вод. розчин HCl (2 мл) і перемішували суміш при 60 °С протягом 2 год. Суміш підлугували 6М вод. розчин NaOH і очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN, від 100: 0 до 50: 50), в результаті чого одержували сполуку 176 у вигляді білуватої твердої речовини (40,2 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 521,10 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 44

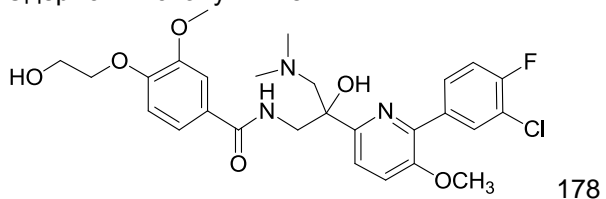
Одержання сполуки 177



[0382] Реакція епоксиду 2 з 2М розчином MeNH<sub>2</sub>-MeOH з наступним видаленням групи PMB у відповідності зі Способом А давала сполуку 177 у формі білої твердої речовини (13% після трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 534,30 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 45

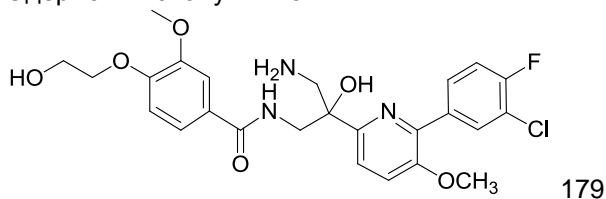
Одержання сполуки 178



[0383] Реакція епоксиду 2 з 2М розчином Me<sub>2</sub>NH-MeOH з наступним видаленням групи PMB у відповідності зі Способом А давала сполуку 178 у формі білої твердої речовини (37% після трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 548,30 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 46

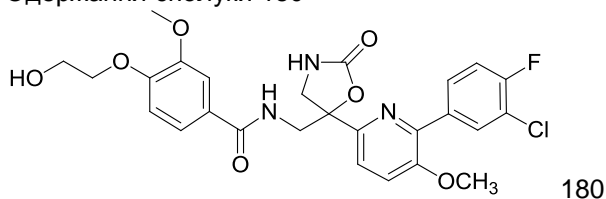
Одержання сполуки 179



[0384] Реакція епоксиду 2 з 7М розчином  $\text{NH}_3\text{-MeOH}$  з наступним видаленням групи PMB у відповідності зі Способом А давала сполуку 179 у формі білої твердої речовини (24% після трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  520,40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 47

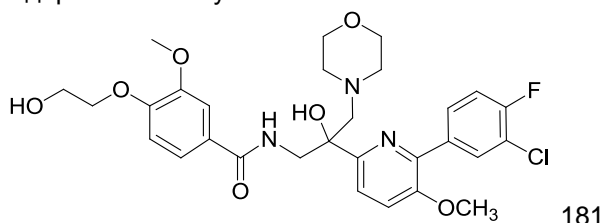
5 Одержання сполуки 180



[0385] Розчин 179 (10,0 мг, 0,019 ммоль) і трифосгену (5,0 мг, 0,019 ммоль) в суміші 1: 1 5% вод.  $\text{NaHCO}_3$ : MeOH (1 мл) перемішували і нагрівали при 40 °С протягом 3 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували суміш 30: 70 сполуки 180 і відповідного метилкарбамату. Цю суміш розчиняли в ДМФ (0,5 мл) і обробляли NaH (60% дисперсія в маслі, 1 мг). Через 30 хв, реакційну суміш нейтралізували метанолом (MeOH) і видаляли леткі речовини при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (0,1%  $\text{HCOOH}$ : вода-0,1%  $\text{HCOOH}$ :  $\text{CH}_3\text{CN}$ , від 100: 0 до 30: 70), в результаті чого одержували сполуку 180 у формі білої твердої речовини (4,0 мг, 39%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  546,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 48

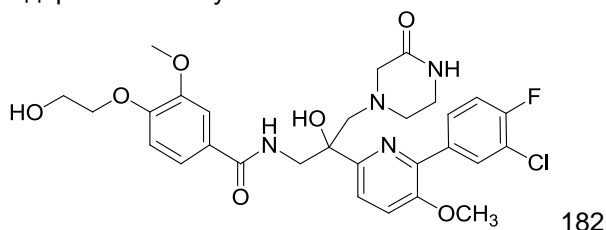
Одержання сполуки 181



[0386] Реакція епоксиду 2 з морфоліном з наступним видаленням групи PMB у відповідності зі Способом В давала сполуку 181 у формі білої твердої речовини (10% після трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  590,40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 49

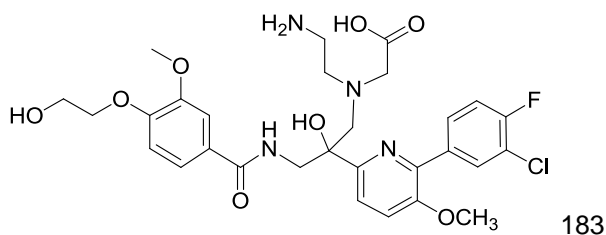
Одержання сполуки 182



[0387] Суміш епоксиду 2 (100 мг, неочищеної), кетопіперазину (80 мг, 0,80 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (155 мг, 1,13 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемішували при 60 °С протягом 18 год. Суміш розводили етилацетатом, і органічну фракцію промивали водою (2х), сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в MeOH (2 мл) і обробляли 3М вод. розчином HCl (500 мкл). Суміш нагрівали до 80 °С і перемішували при 80 °С протягом 30 хв. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода- $\text{CH}_3\text{CN}$ , від 100: 0 до 0: 100), в результаті чого одержували 182 у формі світло-жовтої твердої речовини (14% після трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  603,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 50

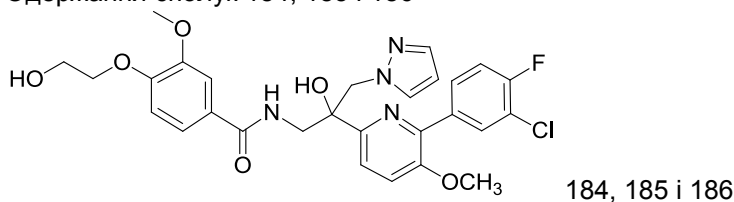
35 Одержання сполуки 183



[0388] Реакція епоксиду 2 з кетопіперазином з наступним видаленням групи РМВ у відповідності зі Способом В давала сполуку 183 у формі світло-жовтої твердої речовини (10% після трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  621,40  $[M+H]^+$ .

5 ПРИКЛАД 51

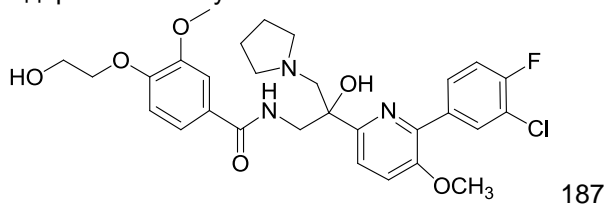
Одержання сполук 184, 185 і 186



[0389] Реакція епоксиду 2 з піразолом з наступним видаленням групи РМВ у відповідності зі Способом В давала сполуку 184 у формі рацемічної суміші (32% після трьох етапів). Цю суміш розділяли з використанням поділу методом преп-ВЕРХ [Chiralpak AD-H (25×2,0 см), 5 мкМ; рухома фаза: Етанол + 0,1% ізопропіламіну 30%, швидкість потоку: 46 мл/хв, УФ-детекція на діодно-матричному детекторі, 220 нм], в результаті чого одержували два розділених енантіомера 185 ( $t_R$  = 11,0 хв) і 186 ( $t_R$  = 12,5 хв). Аналітичні дані для окремих енантіомерів: біла тверда речовина. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  571,36  $[M+H]^+$ .

15 ПРИКЛАД 52

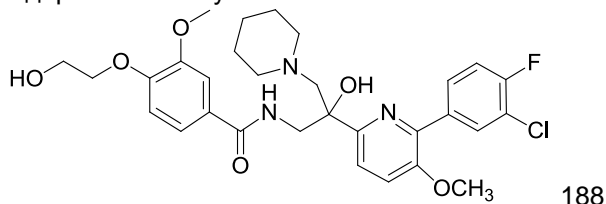
Одержання сполуки 187



[0390] Реакція мезилату 4 з піролідином з наступним видаленням групи РМВ у відповідності зі Способом С давала сполуку 187 у формі білої твердої речовини (55% після трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  574,20  $[M+H]^+$ .

20 ПРИКЛАД 53

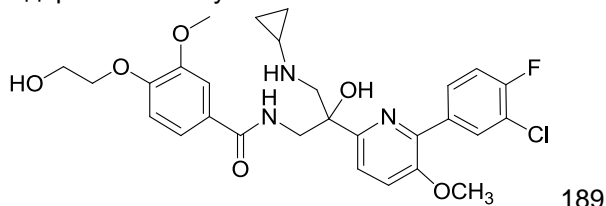
Одержання сполуки 188



[0391] Реакція мезилату 4 з піперидином з наступним видаленням групи РМВ у відповідності зі Способом С давала сполуку 188 у формі білої твердої речовини (6% після трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  588,20  $[M+H]^+$ .

25 ПРИКЛАД 54

Одержання сполуки 189

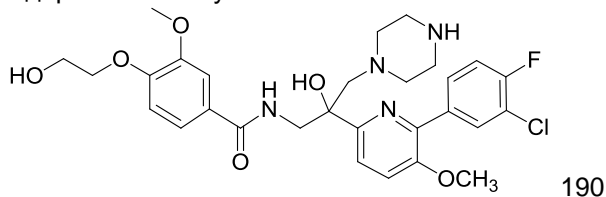


[0392] Реакція епоксиду 2 з циклопропіламіном з наступним видаленням групи РМВ у відповідності зі Способом D давала сполуку 189 у формі білої твердої речовини (11% після

трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  560,10  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 55

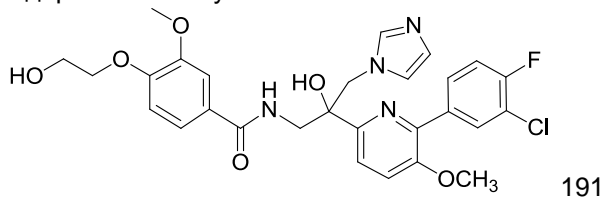
Одержання сполуки 190



- 5 [0393] Реакція епоксиду 2 з 1-Вос-піперазином з наступним видаленням групи РМВ у відповідності зі Способом С давала сполуку 190 (17% після трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  589,30  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 56

Одержання сполуки 191



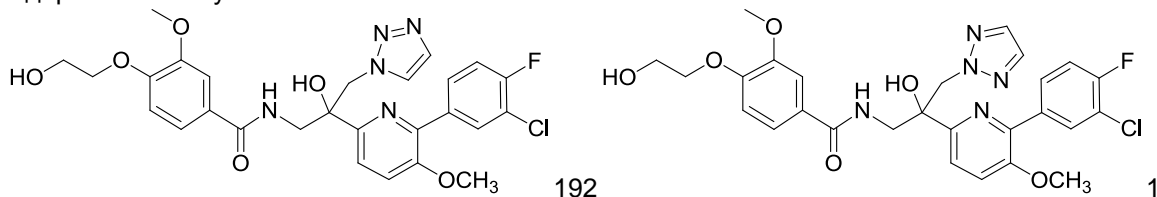
10

- [0394] Реакція епоксиду 2 з імідазолом з наступним видаленням групи РМВ у відповідності зі Способом В давала сполуку 191 у формі білої твердої речовини (12% після трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  571,30  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 57

15

Одержання сполук 192 і 193

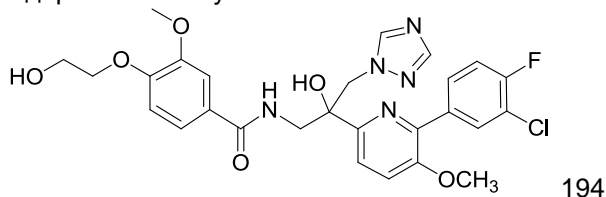


93

- 20 [0395] Реакція епоксиду 2 з 1Н-1,2,3-триазолом з наступним видаленням групи РМВ у відповідності зі Способом В давала сполуки 192 (10% після трьох етапів) і 193 (18% після трьох етапів). 192: СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  572,30  $[M+H]^+$ . 193: СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  572,30  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 58

Одержання сполуки 194

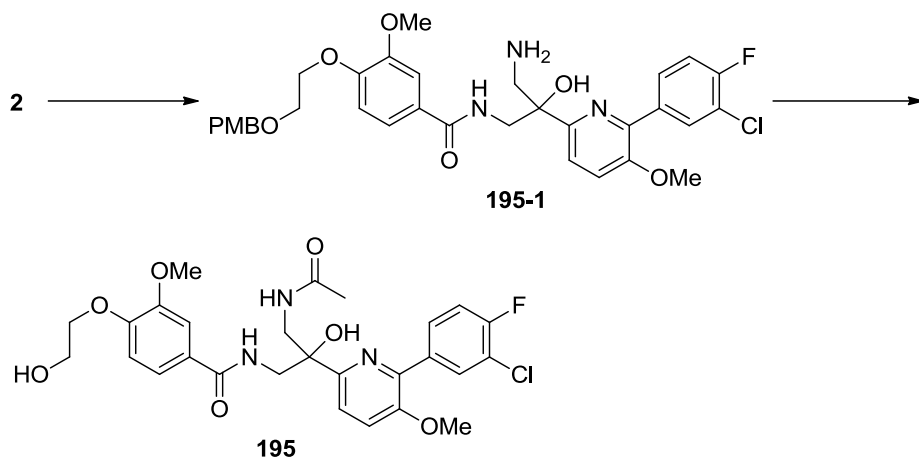


25

- [0396] Реакція епоксиду 2 з 1Н-1,2,4-триазолом з наступним видаленням групи РМВ у відповідності зі Способом В давала сполуку 194 (24% після трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  572,30  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 59

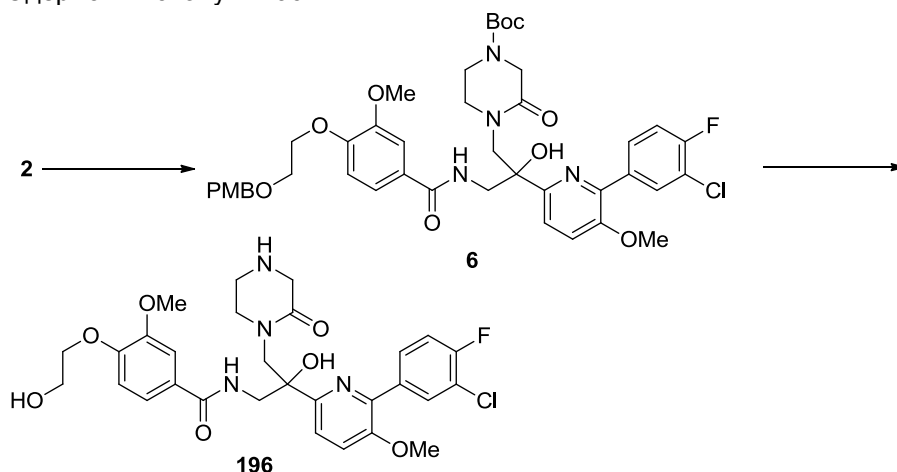
Одержання сполуки 195



[0397] Суміш епоксиду 2 (80 мг, неочищеної) і 7М  $\text{NH}_3\text{-MeOH}$  (1,5 мл) в  $\text{MeOH}$  (2 мл) перемішували при к.т. протягом 18 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Отриману неочищену сполуку 195-1 розчиняли в ДХМ (1 мл) і обробляли триетаноламін (15 мкл) і  $\text{AcCl}$  (11 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Видалення захисту з PMB-ефіру з використанням ТФУК: ДХМ давало сполуку 195 у формі білої твердої речовини (7% overall). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  562,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 60

Одержання сполуки 196

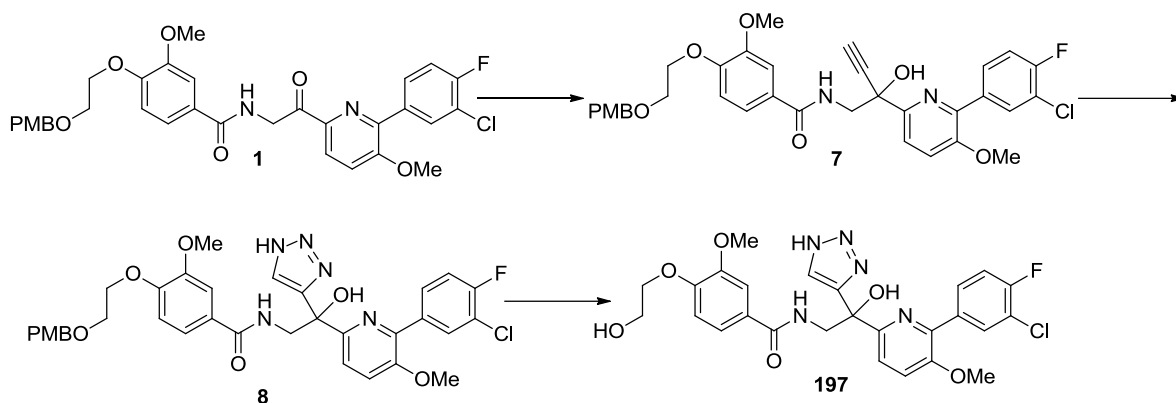


[0398] н-бутиллітій (1,6М розчин в гексанах, 650 мкл, 1,04 ммоль) додавали до суспензії трет-бутил-3-оксопіперазин-1-карбоксилату (160 мг, 0,800 ммоль) в сухому ТГФ (2 мл), яку попередньо охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Суміш перемішували протягом 5 хв при  $0^\circ\text{C}$ , а потім нагрівали до к.т. Через 5 хв додавали розчин епоксиду 2 (200 мг, неочищеного) в ТГФ (1 мл). Суміш нагрівали до  $50^\circ\text{C}$  і перемішували при  $50^\circ\text{C}$  протягом 12 год. Додавали воду і  $\text{EtOAc}$ . Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом ( $\text{EtOA}$ ). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Неочищену сполуку 6 розчиняли в  $\text{MeOH}$  (5 мл) і обробляли 6М вод. розчином  $\text{HCl}$  (2 мл). Суміш нагрівали до  $60^\circ\text{C}$  і перемішували при  $60^\circ\text{C}$  протягом 1,5 год. Більшу частину летких речовин видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода:  $\text{CH}_3\text{CN}$  від 100: 0 до 40: 60), в результаті чого одержували 196 у формі білої твердої речовини (31 мг, 16% після трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  603,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 61

Одержання сполуки 197





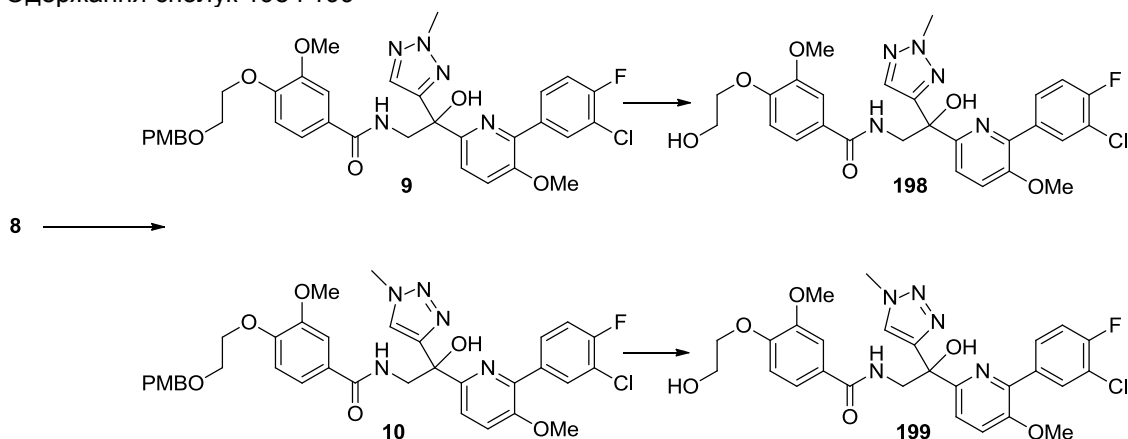
[0399] Бром(етиніл)магній (4,90 мл, 2,46 ммоль) додавали до розчину сполуки 1 (300 мг, 0,493 ммоль) в ТГФ (15 мл), нагрітого до °С. Суміш перемішували протягом 30 хв і нейтралізували насич. вод. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водну фракцію екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (ДХМ:  $\text{EtOAc}$ , від 100: 0 до 80: 20) давала сполуку 7 у формі світло-жовтої твердої речовини (130 мг, 41%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  635,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0400] Суміш вод. формальдегіду (37% розчин, 630 мкл, 0,780 ммоль) і кристалічного  $\text{AcOH}$  (7 мкл, 0,117 ммоль) в ТГФ (500 мкл) перемішували при к.т. протягом 15 хв. Послідовно додавали азид натрію (7,6 мг, 0,117 ммоль) і 7 (50,0 мг, 0,078 ммоль). Через 10 хв, вод. додавали аскорбат натрію (0,5 М розчин, 32 мкл, 0,016 ммоль) і  $\text{CuSO}_4$  (1,2 мг, 0,008 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок обробляли сумішшю 3: 1  $\text{MeOH}$ : 2н. вод. розчин  $\text{NaOH}$  (4 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 18 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, залишок розділяли між  $\text{EtOAc}$  і водою. Розділяли шари, і органічну фракцію сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 8 (34 мг), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  678,25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0401] Розчин 8 (34 мг) в суміші 10: 1 ДХМ-ТФУК (5 мл) перемішували при к.т. протягом 20 хв. Реакційну суміш нейтралізували 2М вод. розчином  $\text{NaOH}$ . Розділяли шари, і концентрували органічну фракцію при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода:  $\text{CH}_3\text{CN}$ , від 95: 5 до 0: 100), в результаті чого одержували 197 у формі білої твердої речовини (5,5 мг, 13% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  558,11  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 62

Одержання сполук 198 і 199



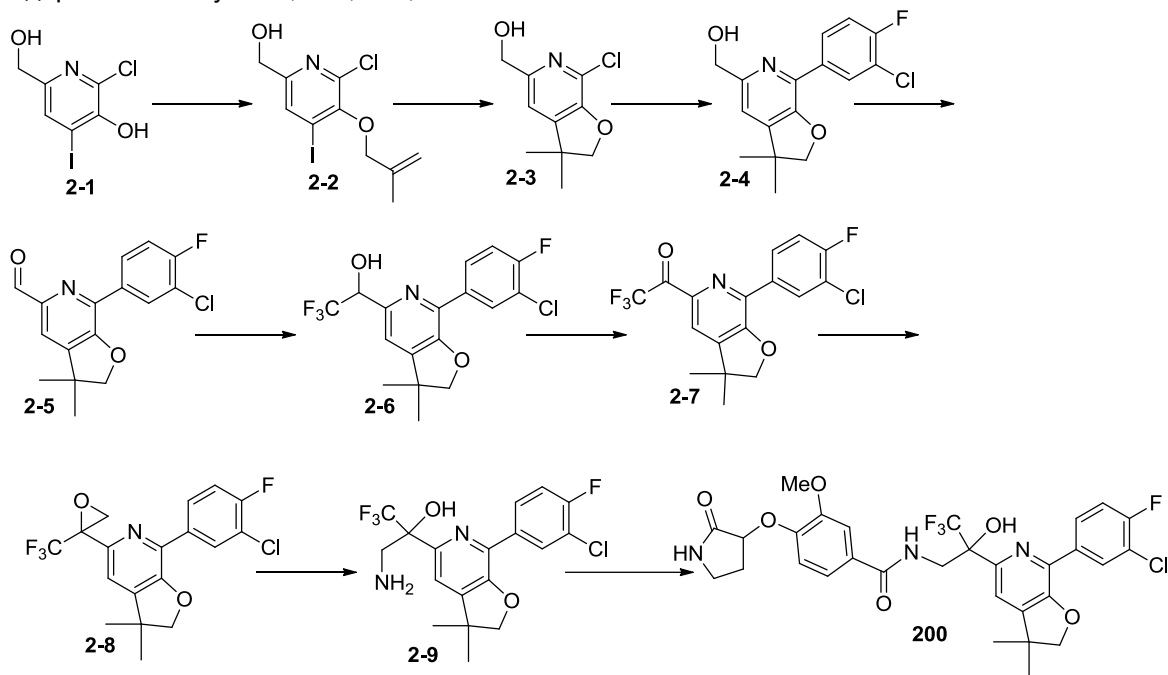
[0402] Карбонат калію (40,0 мг, 0,295 ммоль) і  $\text{MeI}$  (20,0 мг, 0,141 ммоль) додавали до розчину сполуки 8 (80,0 мг, 0,118 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год, розводили водою і екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (ДХМ:  $\text{EtOAc}$ , від 70: 30 до 0: 100) давала два розділених регіоізомера 9 (21 мг, 25%) і 10 (24 мг, 29%). 9: СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  692,29

[M+H]<sup>+</sup>. 10: СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 692,28 [M+H]<sup>+</sup>.

[0403] Загальна процедура видалення PMB: розчин PMB-ефір (0,1 ммоль) в суміші 10: 1 ДХМ: ТФУК (3 мл) перемішували при к.т. протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували 2М вод. розчином NaOH. Розділяли шари, і концентрували органічну фракцію при зниженому тиску. Хроматографія залишку (EtOAc: MeOH, від 100: 0 до 90: 10) давала продукт. 198. (одержували з 9) СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 572,38 [M+H]<sup>+</sup>. 199: (одержували з 10) СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 572,43 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 63

Одержання сполук 200, 201, 202, 203 і 204



10

[0404] Гідрид натрію (1,80 г, 44,7 ммоль) додавали до перемішаного розчину сполуки 2-1 (11,6 г, 40,7 ммоль) в сухому ДМФ (75 мл), попередньо охолодженого до 0° С. Суміш перемішували при 0° С протягом 10 хв, а потім нагрівали до к.т. Суміш потім перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до 0° С і додавали по краплях 3-бром-2-метилпроп-1-ен (5,70 г, 42,7 ммоль). Суміші давали поступово досягнути кімнатної температури і продовжували перемішування протягом 20 год. EtOAc і додавали насич. вод. розчин NH<sub>4</sub>Cl. Розділяли шари, і органічну фракцію промивали сольовим розчином, сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 2-2 (12,1 г, 87%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 339,80 [M+H]<sup>+</sup>.

[0405] Суміш 2-2 (12,0 г, 35,4 ммоль), формиату натрію (2,70 г, 40,7 ммоль), тетрабутиламонію хлориду (9,80 г, 35,4 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (396 мг, 1,7 ммоль) і триетаноламіну (14,7 мл, 106 ммоль) в сухому ДМФ (300 мл) дегазовували і нагрівали до 100 °С протягом 3 год. Додавали EtOAc і насич. вод. розчин NH<sub>4</sub>Cl. Розділяли шари, і органічну фракцію промивали сольовим розчином, сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 2-3 у вигляді блідо-жовтого воску (6,15 г, 81%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 213,91 [M+H]<sup>+</sup>.

[0406] Суміш сполуки 2-3 (1,80 г, 8,45 ммоль), (3-хлор-4-фторфеніл)боронової кислоти (2,94 г, 16,9 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно) ферроцен]дихлорпалладія(II) (618 мг, 0,84 ммоль) і вод. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2М розчин, 8,45 мл, 16,9 ммоль) в ДХЕ (80 мл) дегазовували і нагрівали до 100 °С під дією мікрохвильового випромінювання. Додавали воду ДХМ. Розділяли шари, і органічну фазу сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 2-4 у формі білої твердої речовини (1,97 г, 76%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 307,18 [M+H]<sup>+</sup>.

[0407] Перйодинан Деса-Мартіна (6,8 г, 16,0 ммоль) додавали до перемішаного розчину сполуки 2-4 (1,97 г, 6,40 ммоль) в сухому ДХМ (28 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували сумішшю 1: 1 2М

вод.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ : насич. вод.  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), суміш енергійно перемішували протягом 30 хв. Розділяли шари, і органічну фракцію промивали сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc від 100: 0 до 70: 30) давала сполуку 2-5 у формі білої твердої речовини (1,40 г, 72%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  306,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0408]  $\text{TMSCF}_3$  (810 мкл, 5,50 ммоль) додавали до розчину сполуки 2-5 (1,40 г, 4,60 ммоль) в сухому ДХМ (25 мл). Суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і по краплях додавали тетрабутиламонію фторид (TBAF) (1М розчин в ТГФ, 5,5 мл, 5,50 ммоль). Суміші давали поступово досягнути кімнатної температури і продовжували перемішування протягом 1 год. Додавали воду і ДХМ. Розділяли шари, і органічну фракцію сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc від 100: 0 до 80: 20) давала сполуку 2-6 (1,43 г, 82%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  376,16  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0409] Періодинан Деса-Мартіна (3,25 г, 7,68 ммоль) додавали до перемішаного розчину сполуки 2-6 (1,43 г, 3,84 ммоль) в сухому ДХМ (17 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали суміш 1: 1 2М вод.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ : насич. вод.  $\text{NaHCO}_3$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc від 100: 0 до 70: 30) давала сполуку 2-7 у формі білої твердої речовини (1,20 г, 84%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  392,16  $[\text{M}+\text{H}_3\text{O}]^+$ .

[0410] Триметилсульфоксонія йодид (695 мг, 3,16 ммоль) додавали до розчину трет-бутоксиду калію (354 мг, 3,16 ммоль) в ДМСО (6 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали розчин 2-7 (1,18 г, 3,16 ммоль) в ДМСО (20 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 30 хв. Додавали EtOAc і воду і розділяли шари. Водну фракцію екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc від 100: 0 до 70: 30) давала сполуку 2-8 у формі безбарвного воску (530 мг, 43%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  388,18  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0411] Розчин сполуки 2-8 (530 мг, 1,37 ммоль) в 7М  $\text{NH}_3$ -MeOH (50 мл) перемішували при  $45^\circ\text{C}$  протягом 1 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували обернено-фазовою хроматографією (вода:  $\text{CH}_3\text{CN}$  від 95: 5 до 0: 100), в результаті чого одержували сполуку 2-9 у формі білої твердої речовини (498 мг, 90%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  405,21  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0412] Рацемат 2-9 розділяли з використанням поділу методом преп-ВЕРХ [Chiralpak AD-H (25×3 см, 5 мкм), рухома фаза: н-гексан/(EtOH/MeOH+0,1% ізопропілу) 96/4 % об./об., швидкість потоку: 32 мл/хв, УФ-детекція на діодно-матричному детекторі, 220 нм], в результаті чого одержували два розділених енантіомера 2-9a ( $t_R=10,9$  хв) і 2-9b ( $t_R=14,5$  хв). Результати аналізу методами СВЕРХ і  $^1\text{H}$ -ЯМР для цих двох енантіомерів перекривалися.

[0413] Загальні умови амідного поєднання - Спосіб А: суміш сполуки 2-9 (50,0 мг, 0,124 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (31,0 мг, 0,161 ммоль), гідроксибензотриазолу (22,0 мг, 0,161 ммоль) і кислоти (0,124 ммоль) в ДХМ: ДМФ (5: 1, 6 мл) перемішували при  $45^\circ\text{C}$  протягом 2 год. Додавали ДХМ. Органічну частину промивали насич. вод. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала продукт.

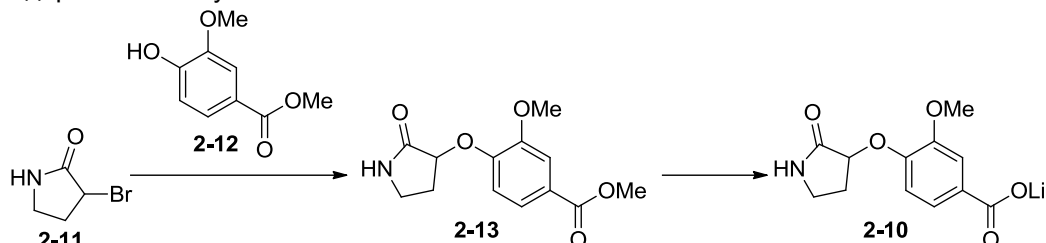
[0414] Загальні умови амідного поєднання - Спосіб В: DIPEA (281 мкл, 1,62 ммоль) додавали до розчину кислоти (1,06 ммоль) і НАТУ (461 мг, 1,21 ммоль) в сухому ДМФ (5 мл). Через 20 хв додавали розчин сполуки 2-9 (330 мг, 0,81 ммоль) в ДМФ (5 мл) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення. Додавали EtOAc і насич. вод. розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Розділяли шари і водну фракцію екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала продукт.

[0415] Реакція поєднання сполуки 2-9 з кислотою 2-10 у відповідності зі Способом А давала сполуку 200 у формі білої твердої речовини (30%, суміш 4 ізомерів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  638,18  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Рацемат 200 розділяли з використанням поділу методом преп-ВЕРХ [Chiralpak AD-H (25×2 см, 5 мкм), рухома фаза: Етанол+0,1% ізопропіламін 20% об./об., швидкість потоку: 45 мл/хв, УФ-детекція на діодно-матричному детекторі, 220 нм], в результаті чого одержували чотири розділених ізомера 201 ( $t_R=12,9$  хв), 203 ( $t_R=14,8$  хв), 202 ( $t_R=16,6$  хв) і 204 ( $t_R=23,6$  хв).

[0416] В альтернативному варіанті сполуки 2-9a і 2-9b окремо піддавали поєднанню зі сполукою 2-10 у відповідності зі Способом В. Кожну діастереомерну суміш розділяли хіральною ВЕРХ. Сполука 2-9a давала суміш сполук 204 ( $t_R=6,5$  хв) і 202 ( $t_R=14,1$  хв) [Wheik O1 (R,R) (25×2,0 см), 5 мікрон, рухома фаза: н-гексан/(Етанол+0,1% ізопропіламін) 30/70 % об./об., швидкість потоку: 17 мл/хв, УФ-детекція на діодно-матричному детекторі, 220 нм]. Сполука 2-9b давала суміш 201 і 203 ( $t_R$  6,4 хв і 12,3 хв) [Wheik O1 (R,R) (25×2,0 см), 5 мікрон, рухома фаза: н-гексан/(Етанол+0,1% ізопропіламін) 30/70 % об./об., швидкість потоку: 17 мл/хв, УФ-детекція на діодно-матричному детекторі, 220 нм].

## ПРИКЛАД 64

Одержання сполуки 2-10

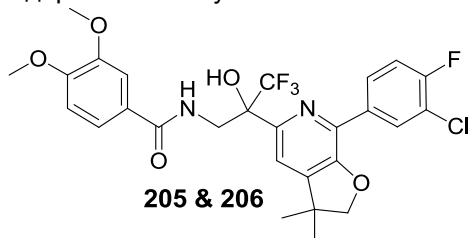


[0417] Сполуку 2-12 (4,86 г, 26,7 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії карбонату цезію (15,4 г, 47,5 ммоль) в ДХМ (120 мл). Додавали розчин сполуки 2-11 (3,13 г, 19,0 ммоль) в ДХМ (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Суміш фільтрували через шар цілиту, промивали ретельно дихлорметаном і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc. Органічну частину промивали водою і сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc від 100: 0 до 0: 100) давала сполуку 2-13 у формі білої твердої речовини (4,50 г, 89%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  266,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0418] Моногідрат гідроксиду літію (258 мг, 6,10 ммоль) додавали до суспензії сполуки 2-13 (1,50 г, 5,60 ммоль) в суміші 1: 1: 6 ТГФ: MeOH:  $\text{H}_2\text{O}$  (40 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год, завантажували на картридж з оберненими фазами і елюювали водою, в результаті чого одержували 2-10 у формі білої твердої речовини (1,10 г, 78%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  252,13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 65

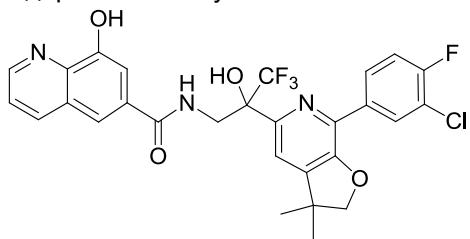
Одержання сполук 205 і 206



[0419] Реакція поєднання сполуки 2-9a з 3,4-диметоксибензойної кислоти у відповідності зі Способом А давала сполуку 205 у формі білої твердої речовини (51%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  569,40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Застосування сполуки 2-9b і 3,4-диметоксибензойної кислоти у відповідності зі Способом А давало сполуку 206 у формі білої твердої речовини (50%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  569,40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 66

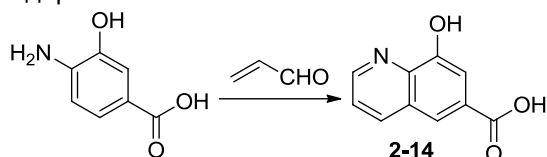
Одержання сполуки 207



[0420] Реакція поєднання сполуки 2-9 зі сполукою 2-14 у відповідності зі Способом А давала сполуку 207 у формі білої твердої речовини (43%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  576,32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 67

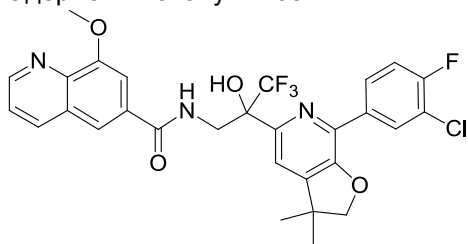
Одержання 2-14



[0421] Акролеїн (21,8 мл, 326 ммоль) додавали до суміші 4-аміно-3-гідроксибензойної кислоти (5,00 г, 33,0 ммоль) в 12 н. вод. розчині HCl (50 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Після охолодження до к.т. Суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN від 100: 0 до 50: 50), в результаті чого одержували сполуку 2-14 (561 мг, 9%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 190,04 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 68

Одержання сполуки 208

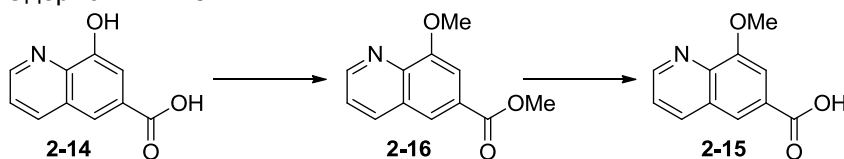


208

[0422] Реакція поєднання сполуки 2-9 зі сполукою 2-15 у відповідності зі Способом А давала сполуку 208 у формі білої твердої речовини (67%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 590,25 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 69

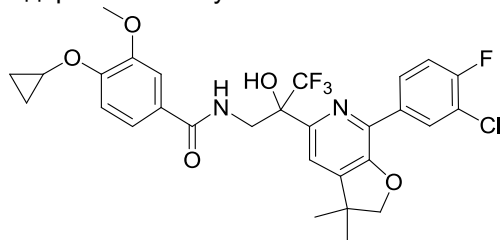
Одержання 2-15



[0423] Карбонат цезію (2,58 г, 7,92 ммоль) і MeI (822 мкл, 13,2 ммоль) послідовно додавали до розчину сполуки 2-14 (500 мг, 2,64 ммоль) в ДМФ (30 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Додавали EtOAc. Органічну частину промивали 2М вод. розчином HCl і водою, сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 2-16 розчиняли в суміші 2: 1: 1 ТГФ: MeOH: H<sub>2</sub>O (8 мл). Додавали моногідрат гідроксиду літію (332 мг, 7,92 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді і доводили рН розчину до 6 1М вод. розчином HCl. Водну фракцію екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-15 (227 мг), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 204,10 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 70

Одержання сполуки 209

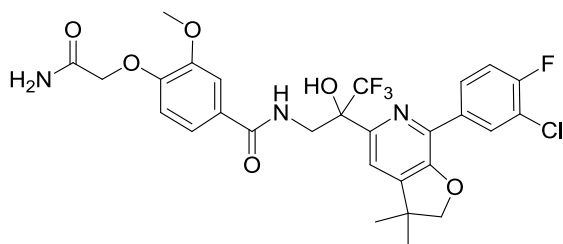


209

[0424] Реакція поєднання сполуки 2-9 з 4-циклопропокси-3-метоксибензойною кислотою у відповідності зі Способом А давала сполуку 209 у формі білої твердої речовини (41%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 595,30 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 71

Одержання сполуки 210

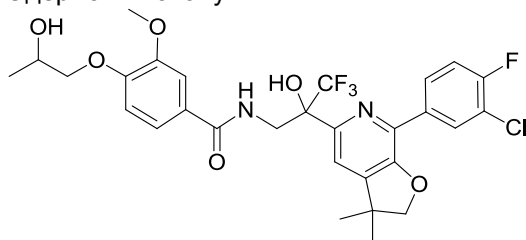


210

[0425] Реакція поєднання сполуки 2-9 з 4-(карбамоїлметокси)-3-метоксибензойною кислотою у відповідності зі Способом В давала сполуку 210 у формі білої твердої речовини (51%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$ : 612,21  $[M+H]^+$ .

5 ПРИКЛАД 72

Одержання сполуки 211



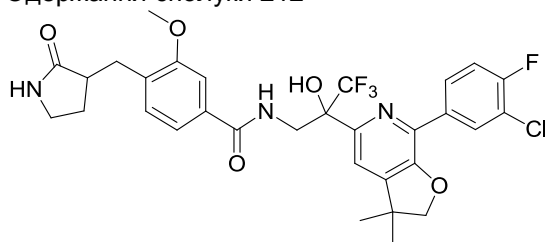
211

[0426] Реакція поєднання сполуки 2-9 з 4-[(2R)-2-гідроксипропокси]-3-метоксибензойною кислотою у відповідності зі Способом В давала сполуку 211 у формі білої твердої речовини (45%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  613,27  $[M+H]^+$ .

10

ПРИКЛАД 73

Одержання сполуки 212



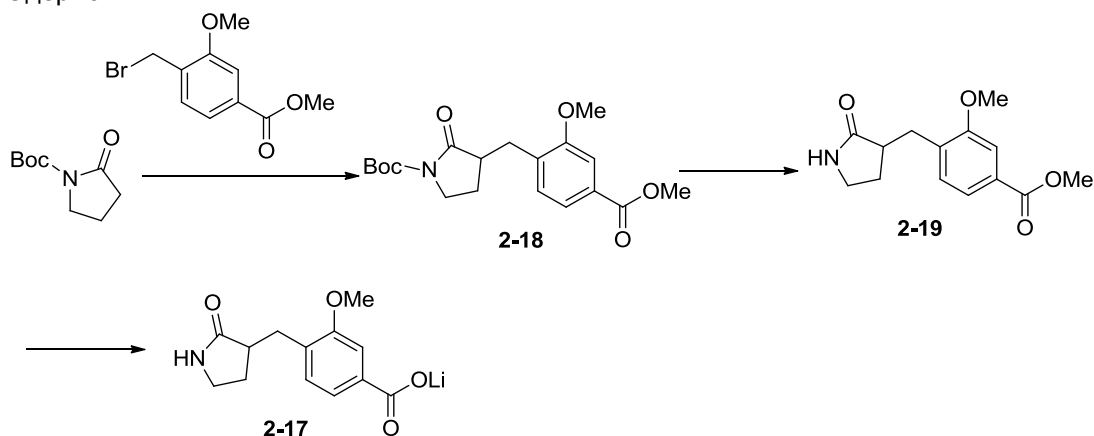
212

[0427] Реакція поєднання сполуки 2-9 зі сполукою 2-17 у відповідності зі Способом В давала сполуку 212 у формі білої твердої речовини (33%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  636,00  $[M+H]^+$ .

15

ПРИКЛАД 74

Одержання 2-17



20

[0428] Диізопропіламід літію (LDA) (2М розчин в ТГФ, 1,05 мл, 2,10 ммоль) додавали до перемішаного розчину сполуки 1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-піролідинону (276 мкл, 1,62 ммоль) в ТГФ (1 мл), попередньо охолодженого до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Через 15 хв, до суміші по краплях додавали метил 4-(бромметил)-3-метоксибензоат (460 мг, 1,78 ммоль) в ТГФ (1 мл) і продовжували перемішування при  $78^{\circ}\text{C}$  протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували водою. Водну фракцію екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку

25

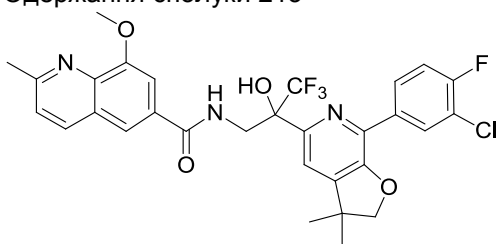
(циклогексан: EtOAc 70: 30) давала сполуку 2-18 (199 мг, 34%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  364,20  $[M+H]^+$ .

[0429] Розчин сполуки 2-18 (199 мг, 0,547 ммоль) в суміші 5: 1 ДХМ: ТФУК (3 мл) перемішували при к.т. протягом 5 хв. Суміш розводили дихлорметаном. Органічну частину промивали а насич. вод. розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (0,1%  $\text{HCOOH}$ : вода: 0,1%  $\text{HCOOH}$ :  $\text{CH}_3\text{CN}$  від 100: 0 до 0: 100), в результаті чого одержували 2-19.

[0430] Сполуку 2-19 розчиняли в суміші 2: 1: 1 ТГФ: MeOH:  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Додавали моногідрат гідроксиду літію (45 мг, 1,10 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-17, яку використовували на наступному етапі прямо без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  250,20  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 75

Одержання сполуки 213

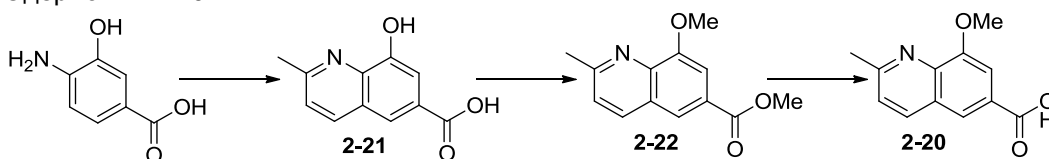


213

[0431] Реакція поєднання сполуки 2-9 зі сполукою 2-20 у відповідності зі Способом В давала сполуку 213 у формі білої твердої речовини (73%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  604,00  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 76

Одержання 2-20



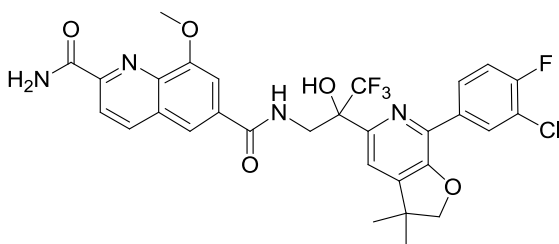
[0432] Кротональдегід (4,01 г, 48,9 ммоль) додавали по краплях до суміші 4-аміно-3-гідроксибензойної кислоти (5,00 г, 33,1 ммоль) і 6М вод. розчину  $\text{HCl}$  (60 мл, 360 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 год. Після охолодження до к.т. утворювався осад. Тверду речовину відфільтровували, сушили і збирали. Кислоту 2-21 (3,44 г) використовували на наступному етапі без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  204,10  $[M+H]^+$ .

[0433] Карбонат цезію (15,8 г, 48,6 ммоль) і  $\text{MeI}$  (5,88 мл, 94,5 ммоль) послідовно додавали до розчину сполуки 2-21 (3,04 г) в ДМФ (80 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. ДМФ видаляли при зниженому тиску, залишок обробляли етилацетатом. Органічну частину промивали водою, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-22 (2,76 г), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  232,10  $[M+H]^+$ .

[0434] Моногідрат гідроксиду літію (0,272 г, 6,49 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії сполуки 2-22 (500 мг, 2,16 ммоль) в суміші 2: 1: 2 ТГФ: MeOH:  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода:  $\text{CH}_3\text{CN}$  від 100: 0 до 0: 100), в результаті чого одержували 2-20 (291 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  218,10  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 77

Одержання сполуки 214



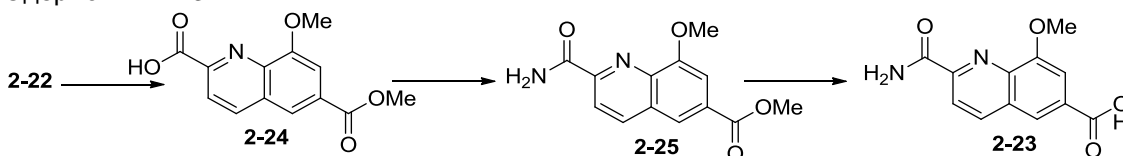
214

[0435] Реакція поєднання сполуки 2-9 зі сполукою 2-23 у відповідності зі Способом В давала сполуку 214 у формі білої твердої речовини (49%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  633,26  $[M+H]^+$ .

5

## ПРИКЛАД 78

Одержання 2-23



[0436] Складний ефір 2-22 (1,50 г, 6,48 ммоль) додавали до суспензії діоксиду селену (1,44 г, 13,0 ммоль) в піридині (24 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, залишок розтирали з EtOAc. Тверду речовину сушили і збирали, в результаті чого одержували сполуку 2-24 (595 мг, 35%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  262,10  $[M+H]^+$ .

10

[0437] Оксалилхлорид (100 мкл, 1,14 ммоль) і ДМФ (1 краплю) додавали до розчину сполуки 2-24 (230 мг, 0,880 ммоль) в ДХМ (7 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. HMDS (400 мкл, 1,89 ммоль), а потім додавали MeOH. Суміш концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (EtOAc-ДХМ, від 100: 0 до 0: 100) давала сполуку 2-25. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  261,10  $[M+H]^+$ .

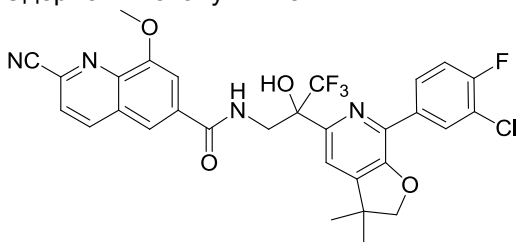
15

[0438] Моногідрат гідроксиду літію (44,0 мг, 1,05 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 2-25 (91,0 мг, 0,350 ммоль) в суміші 2: 1: 2 ТГФ: MeOH: H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN від 100: 0 до 0: 100), в результаті чого одержували 2-23 (76 мг, 89%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  247,20  $[M+H]^+$ .

20

## ПРИКЛАД 79

Одержання сполуки 215

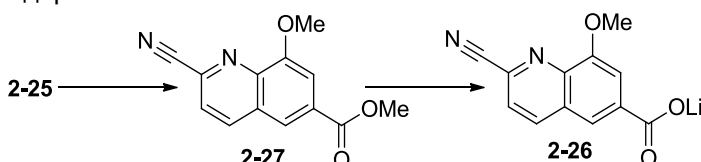


215

[0439] Реакція поєднання сполуки 2-9 зі сполукою 2-26 у відповідності зі Способом В давала сполуку 215 у формі білої твердої речовини (41%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  615,26  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 80

Одержання 2-26



[0440] SOCl<sub>2</sub> (420 мкл, 5,76 ммоль) і триетаноламін (800 мкл, 5,76 ммоль) додавали до розчину сполуки 2-25 (150 мг, 0,576 ммоль) в ДХЕ (10 мл), попередньо охолодженого до 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 3 год. Реакційну суміш нейтралізували насич. вод. розчином NaHCO<sub>3</sub>. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN від 100: 0 до 0: 100).

35

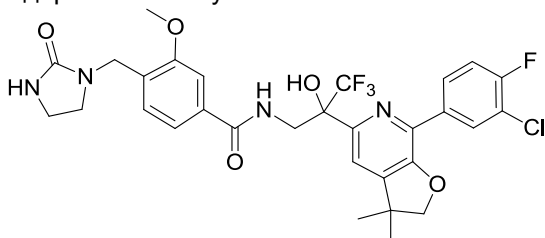


100), в результаті чого одержували сполуку 2-27 (100 мг, 71%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  243,18  $[M+H]^+$ .

[0441] Моногідрат гідроксиду літію (21,0 мг, 0,49 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії сполуки 2-27 (100 мг, 0,413 ммоль) в суміші 2: 2: 1 ТГФ: MeOH: H<sub>2</sub>O (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Неочищену сполуку 2-26 використовували на наступному етапі без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  229,14  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 81

Одержання сполуки 216

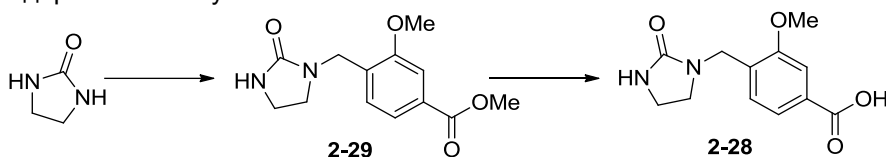


216

[0442] Реакція поєднання сполуки 2-9 зі сполукою 2-28 у відповідності зі Способом В давала сполуку 216 у формі білої твердої речовини (46%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  637,30  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 82

Одержання сполуки 2-28



2-29

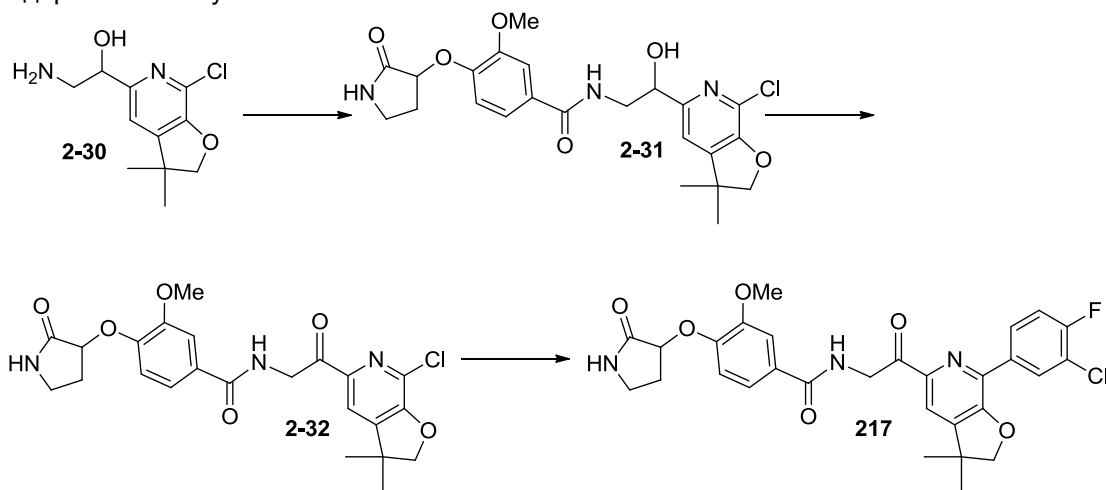
2-28

[0443] NaH (153 мг, 3,83 ммоль) додавали до розчину імідазолідин-2-ону (300 мг, 3,48 ммоль) в ТГФ (3 мл), який попередньо охолодили до 0 °С. Через 1 год метил додавали 4-(бромметил)-3-метоксибензоат (899 мг, 3,48 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год, вливали у воду і екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (EtOAc: MeOH від 100: 0 до 80: 20) давала сполуку 2-29 у формі білої твердої речовини (40 мг, 4%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  265,20  $[M+H]^+$ .

[0444] Моногідрат гідроксиду літію (19,0 мг, 0,454 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії сполуки 2-29 (40,0 мг, 0,151 ммоль) в суміші 2: 2: 1 ТГФ: MeOH: H<sub>2</sub>O (8 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок обробляли водою і екстрагували водну фракцію етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (EtOAc: MeOH від 100: 0 до 80: 20) давала сполуку 2-28 у формі білої твердої речовини (32 мг, 84%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  251,20  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 83

Одержання сполуки 217



2-32

217

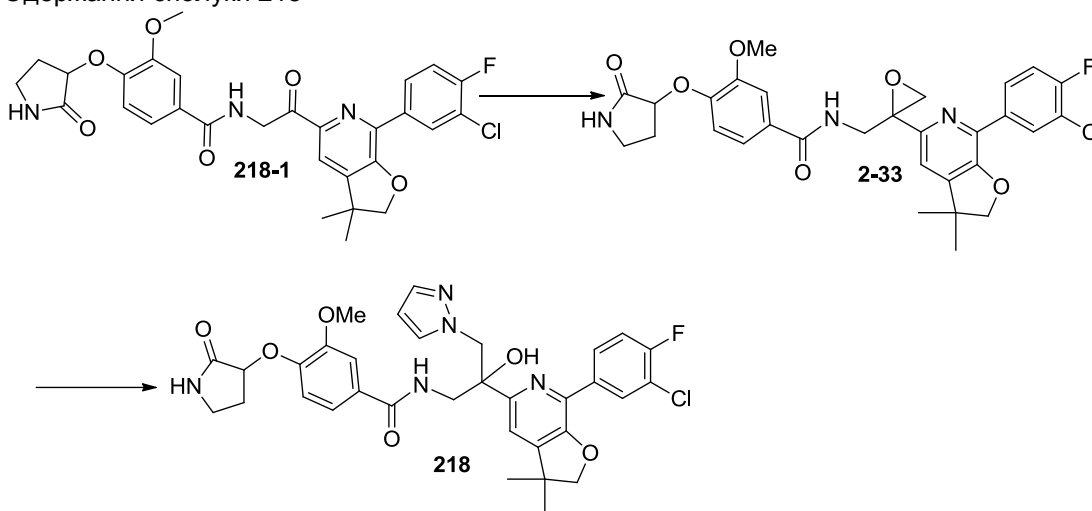
[0445] Триетиламін (0,240 мл, 1,72 ммоль) додавали до суміші 3-метокси-4-[(2-окспіролідін-3-іл)окси]бензойної кислоти (130 мг, 0,517 ммоль), гідроксибензотриазол (87,3 мг, 0,646 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду (124 мг, 0,646 ммоль) і сполуки 2-30 (104 мг, 0,431 ммоль) в суміші 4: 1 ДХМ: ДМФ (5 мл). Суміш нагрівали до 45 °С і перемішували при 45 °С протягом 18 год. А 1М вод. розчин НСІ додавали і перемішували суміш при к.т. протягом 10 хв. Розділяли шари. Органічну частину промивали 1М вод. розчином НСІ, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-31 (203 мг), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  476,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0446] Періодинан Деса-Мартіна (453 мг, 1,07 ммоль) додавали до перемішаного розчину сполуки 2-31 (203 мг) в сухому ДХМ (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год і гасили реакцію розчином 1: 1 1М вод.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ : нас. вод.  $\text{NaHCO}_3$  (3 мл). Суміш перемішували інтенсивно протягом 30 хв. Розділяли шари, і органічну фракцію промивали сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку ( $\text{EtOAc}$ :  $\text{MeOH}$ , від 100: 0 до 75: 25) давала сполуку 2-32 (80 мг, 39% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  474,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0447] Суміш сполуки 2-32 (10,0 мг, 0,021 ммоль), (3-хлор-4-фторфеніл)боронової кислоти (18,4 мг, 0,105 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf}) \text{Cl}_2$  (2,0 мг, 0,003 ммоль) і вод. розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2М розчин, 0,105 ммоль, 0,05 мл) в ДХЕ (0,3 мл) дегазовували і перемішували, одночасно нагріваючи до 85 °С під дією мікрохвильового випромінювання (4 цикли по 10 хвилин кожний). Після кожного прогону додавали ще аліквоту  $\text{Pd}(\text{dppf}) \text{Cl}_2$  (2,0 мг, 0,003 ммоль). Реакційну суміш розводили водою і додавали ДХМ. Шари розділяли і концентрували органічну фракцію при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода:  $\text{CH}_3\text{CN}$  від 100: 0 до 0: 100), в результаті чого одержували 217. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  568,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 84

##### Одержання сполуки 218

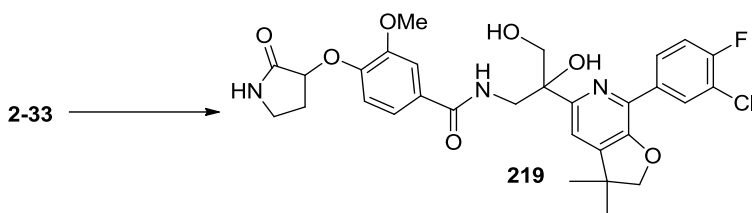


[0448] Триметилсульфоксонія йодид (21,0 мг, 0,097 ммоль) додавали до розчину трет-бутоксиду калію (9,8 мг, 0,086 ммоль) в ДМСО (0,6 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали розчин сполуки 218-1 (50,0 мг, 0,088 ммоль) в ДМСО (0,6 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом ще 30 хв. Суміш розводили етилацетатом і водою. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-33 (50 мг), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  582,34  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0449] Суміш 2-33 (50 мг), карбонату калію (24,0 мг, 0,170 ммоль) і піразолу (24,0 мг, 0,350 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемішували при 40 °С протягом 18 год. Суміш розводили етилацетатом і водою. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода:  $\text{CH}_3\text{CN}$  від 100: 0 до 50: 50), в результаті чого одержували сполуку 218 у формі білої твердої речовини (10 мг, 17% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  650,40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 85

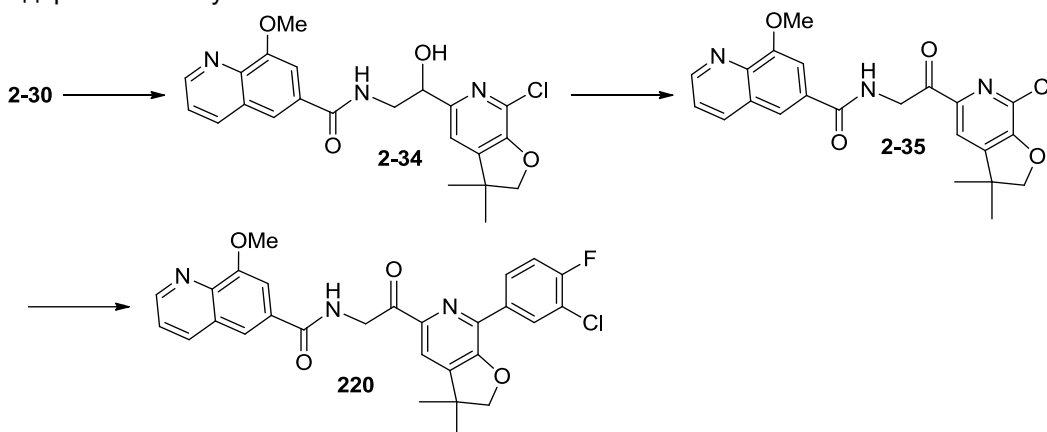
##### Одержання сполуки 219



[0450] Епоксид 2-33 (60 мг, неочищений) розчиняли в суміші 1: 1 3М вод. розч. HCl: MeOH (5 мл). Суміш нагрівали до 50 °С протягом 3 год. Після охолодження до к.т. суміш підлюговували 1М вод. розчином NaOH і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN від 95: 5 до 0: 100), в результаті чого одержували сполуку 219 у формі білої твердої речовини (18 мг, 26% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 600,36 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 86

Одержання сполуки 220



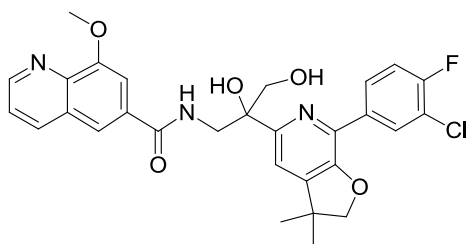
[0451] Триетиламін (0,35 мл, 2,51 ммоль) додавали до суміші 8-метоксифіноліл-6-карбонової кислоти (286 мг, 1,18 ммоль), гідроксибензотриазолу (223 мг, 1,65 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (316 мг, 1,65 ммоль) і сполуки 2-30 (239 мг, 1,18 ммоль) в ДХМ (7 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 год. Додавали 1М вод. розчин розчин HCl і перемішували суміш при к.т. протягом 10 хв. Розділяли шари. Органічну частину промивали 1М вод. розчином HCl, сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-34, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 428,30 [M+H]<sup>+</sup>.

[0452] Періодинан Десс-Мартіна (1,20 г, 2,82 ммоль) додавали до перемішаного розчину сполуки 2-34 в сухому ДХМ (6 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год і гасили реакцію розчином 1: 1 1М вод. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: нас. вод. NaHCO<sub>3</sub>. Суміш інтенсивно перемішували протягом 30 хв. Розділяли шари і промивали органічну фракцію сольовим розчином, сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN від 80: 20 до 0: 100), в результаті чого одержували 2-35 (11,0 мг, 2% всього). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 426,20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0453] Суміш сполуки 2-35 (11,0 мг, 0,026 ммоль), (3-хлор-4-фторфеніл)боронової кислоти (11,2 мг, 0,065 ммоль), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (1,3 мг, 0,002 ммоль) і вод. розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2М розчин, 39 мкл, 0,078 ммоль) в ДХЕ (1 мл) дегазовували і нагрівали до 85 °С протягом 24 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN від 100: 0 до 30: 70), в результаті чого одержували сполуку 220 у вигляді білуватої твердої речовини (2,3 мг, 17%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 520,30 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 87

Одержання сполуки 221

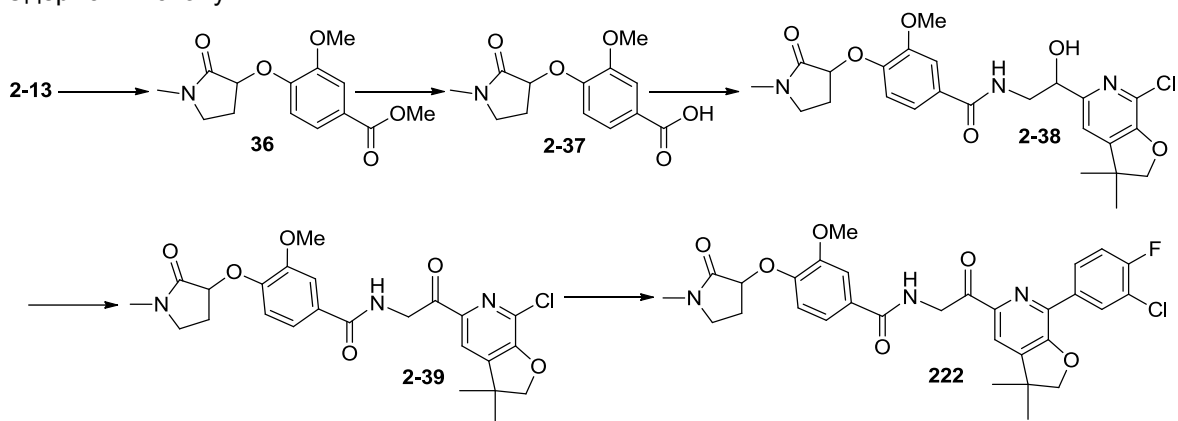


221

[0454] Триметилсульфоксонія йодид (18,3 мг, 0,087 ммоль) додавали до розчину трет-бутоксиду калію (9,3 мг, 0,083 ммоль) в ДМСО (0,3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали розчин сполуки 220 (43,0 мг, 0,083 ммоль) в ДМСО (0,7 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом ще 30 хв. Суміш розділяли між EtOAc і водою. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в суміші 1: 1 3М вод. розчин HCl: MeOH (3 мл) і нагрівали суміш до 50 °C протягом 3 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода:  $\text{CH}_3\text{CN}$  від 100: 0 до 0: 100), в результаті чого одержували 221 у вигляді білуватої твердої речовини. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  552,38  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 88

## Одержання сполуки 222



[0455] NaH (59,0 мг, 1,47 ммоль) додавали до розчину сполуки 2-13 (300 мг, 1,13 ммоль) в сухому ТГФ (4,5 мл). Після перемішування протягом 5 хв при к.т., додавали MeI (192 мг, 1,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Додавали EtOAc і 1М вод. розчин HCl. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-36, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення. Моногідрат гідроксиду літію (95,0 мг, 2,26 ммоль) додавали до перемішуваної суміші сполуки 2-36 в 2: 1: 1 ТГФ: MeOH:  $\text{H}_2\text{O}$  (8 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Додавали додаткову кількість моногідрат гідроксиду літію (95 мг) і продовжували перемішування протягом 2 год. Суміш вливали в 6М вод. розчин HCl. Водну фракцію насичували хлоридом натрію і екстрагували етилацетатом і ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-37, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  266,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0456] Суміш сполуки 2-37, 2-30 (273 мг, 1,13 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (282 мг, 1,47 ммоль), гідроксибензотриазолу (198 мг, 1,47 ммоль) і триетаноламіну (267 мкл, 1,92 ммоль) в ДМФ (8 мл) перемішували при к.т. протягом 18 год. Додавали EtOAc і 2М вод. розчин HCl. Розділяли шари і концентрували органічну фракцію при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода:  $\text{CH}_3\text{CN}$  від 100: 0 до 0: 100), в результаті чого одержували 2-38 у вигляді безбарвного воску (90 мг, 16% після трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  490,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0457] Періодинан Деса-Мартіна (195 мг, 0,46 ммоль) додавали до перемішуваного розчину сполуки 2-38 (90,0 мг, 0,184 ммоль) в сухому ДХМ (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували розчином 1: 1 1М вод.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ :

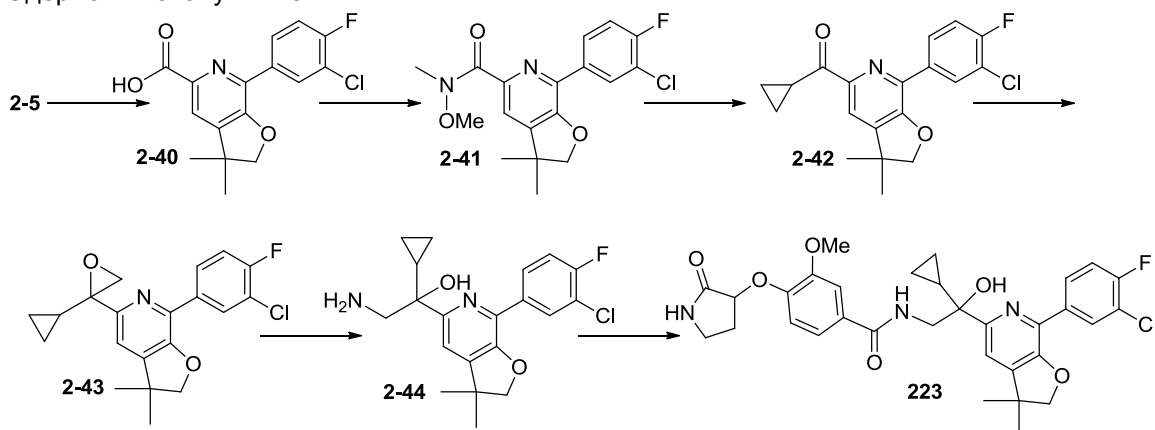
насич. вод.  $\text{NaHCO}_3$ . Суміш перемішували інтенсивно протягом 30 хв. Розділяли шари і промивали органічну фракцію сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-39 (92 мг), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

5 СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  488,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0458] Суміш сполуки 2-39 (92 мг), (3-хлор-4-фторфеніл)боронової кислоти (83,0 мг, 0,475 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf}) \text{Cl}_2$  (27,6 мг, 0,038 ммоль) і вод.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2М розчин, 285 мкл, 0,570 ммоль) в ДХЕ (3 мл) дегазовували і нагрівали до  $100^\circ\text{C}$  під дією мікрохвильового випромінювання протягом 1,5 год. Додавали воду і ДХМ. Розділяли шари і сушили органічну фракцію з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода:  $\text{CH}_3\text{CN}$  від 100: 0 до 0: 100), в результаті чого одержували 222 у вигляді білуватої твердої речовини (27,0 мг, 25% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  582,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 89

15 Одержання сполуки 223



[0459] 2-метил-2-бутен (16,9 мл, 33,7 ммоль, 2М розчин в ТГФ) додавали до розчину сполуки 2-5 (1,03 г, 3,37 ммоль) в трет-бутанолі (60 мл). Потім додавали розчин хлориту натрію (609 мг, 6,74 ммоль) і одноосновного дигідрату фосфату натрію (3,41 г, 21,9 ммоль) у воді (60 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Додавали сольовий розчин і екстрагували водну фракцію етилацетатом (3х). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан:  $\text{EtOAc}$  від 100: 0 до 0: 100) давала сполуку 2-40 у вигляді білуватої твердої речовини (688 мг, 63%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  322,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 [0460] Триетиламін (0,160 мл, 1,12 ммоль) додавали до суміші сполуки 2-40 (200 мг, 0,622 ммоль), гідроксибензотриазолу (151 мг, 1,12 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (167 г, 0,870 ммоль) і N,O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (91,1 мг, 0,934 ммоль) в ДХМ (15 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Додавали 1М вод. розчин  $\text{HCl}$  і перемішували суміш при к.т. протягом 10 хв. Розділяли шари. Органічну частину промивали 1М вод. розчином  $\text{HCl}$ , сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-41 (255 мг), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): експ.  $m/z$  365,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 [0461] Розчин броміду циклопропілмагнію (1М розчин в 2-метилтетрагідрофурані, 1,96 мл, 1,96 ммоль) додавали до розчину сполуки 2-41 (255 мг) в ТГФ (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували насич. вод. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували дихлорметаном (3х). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан- $\text{EtOAc}$ , від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 2-42 (146 мг, 68% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  346,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

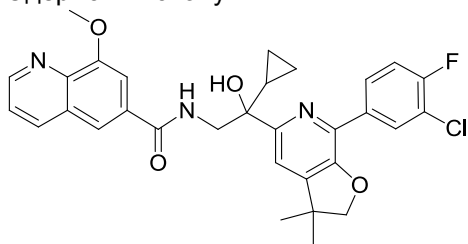
40 [0462] Суміш триметилсульфоксонія йодиду (93,0 мг, 0,423 ммоль) і  $\text{NaNH}$  (16,9 мг, 0,423 ммоль) в суміші 1: 1 ДМСО: ТГФ (1 мл) перемішували при к.т. протягом 1 год. Додавали розчин сполуки 2 - 42 (146 мг, 0,423 ммоль) в ТГФ (1 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 18 год. Суміш розділяли між  $\text{EtOAc}$  і водою. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-43 (180 мг), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

[0463] Розчин 2-43 (180 мг) в 7М NH<sub>3</sub>: MeOH (4 мл) перемішували при к.т. протягом 18 год і при 35 °С протягом ще 24 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN від 100: 0 до 0: 100), в результаті чого одержували 2-44 (13 мг, 8% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 377,20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0464] Суміш сполуки 2-10 (39,9 мг 0,159 ммоль), гідроксибензотриазолу (25,8 мг, 0,191 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду (28,4 мг, 0,148 ммоль), триетаноламіну (0,027 мл, 0,191 ммоль) і 2-44 (40,0 мг, 0,106 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемішували при к.т. протягом 18 год. Додавали 1М вод. розчин HCl і перемішували суміш при к.т. протягом 10 хв. Розділяли шари. Органічну частину промивали 1М вод. розчином HCl, сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN від 100: 0 до 0: 100), в результаті чого одержували 223 (8 мг, 12%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 610,50 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 90

Одержання сполуки 224

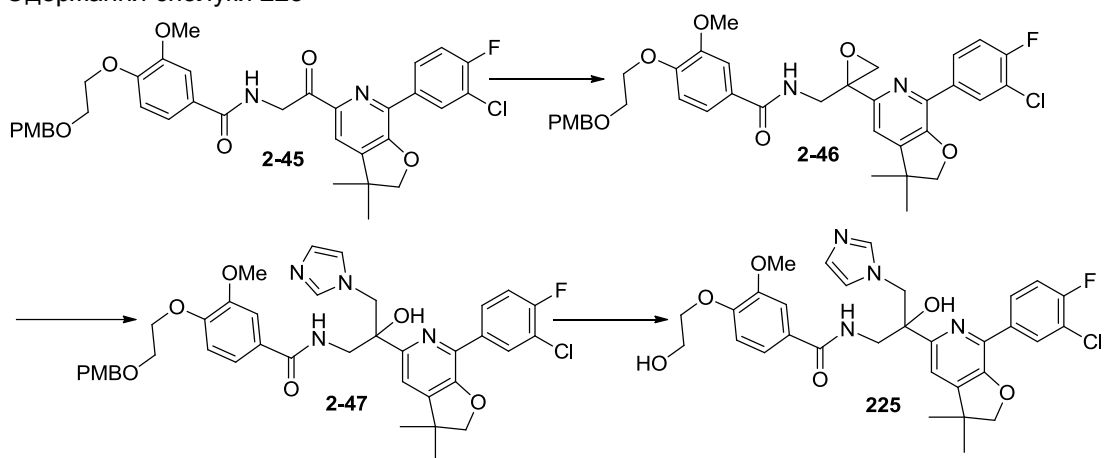


224

[0465] Реакція поєднання сполуки 2-44 зі сполукою 2-14 в умовах, що описані для одержання сполуки 223 (1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодімід, гідроксибензотриазол) давала сполуку 224 у формі білої твердої речовини. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 562,40 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 91

Одержання сполуки 225



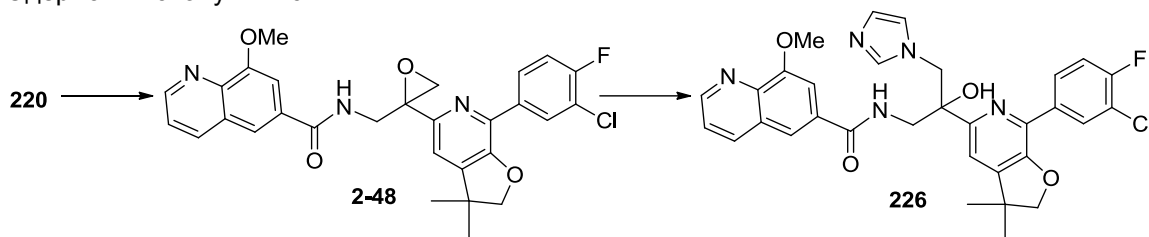
[0466] Триметилсульфоксонія йодид (21,5 мг, 0,098 ммоль) додавали до суміші трет-бутоксиду калію (9,98 мг, 0,089 ммоль) в ДМСО (2 мл). Через 30 хв додавали 2-45 (57,8 мг, 0,089 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 1,5 год. Суміш розділяли між EtOAc і водою. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-46, яку використовували на наступному етапі без очищення. Неочищену сполуку 2-46 розчиняли в ДМФ (1 мл). Потім послідовно додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,6 мг, 0,178 ммоль) і імідазол (12,1 мг, 0,178 ммоль). Суміш нагрівали до 80 °С і перемішували при 80 °С протягом 48 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-47, яку використовували на наступному етапі без очищення.

[0467] Розчин сполуки 2-47 в суміші 1: 1 ТФУК: ДХМ (0,9 мл) перемішували при к.т. протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували 1М вод. розчином NaOH. Після перемішування протягом 30 хв при к.т. розділяли шари. Органічну частину сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією, в результаті чого одержували 225 у формі білої твердої речовини (1 мг, 2% заг.). СВЕРХ/МС (+

електророзпилення):  $m/z$  611,30  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 92

Одержання сполуки 226

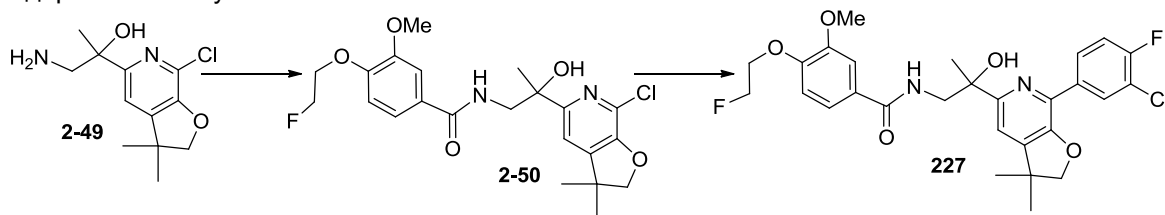


[0468] NaH (9,0 мг, 0,226 ммоль) додавали до розчину триметилсульфоксонія йодиду (49,7 мг, 0,226 ммоль) в ДМСО (2 мл). Через 40 хв додавали розчин сполуки 220 (117 мг, 0,226 ммоль) в ТГФ (2 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 6 год. Суміш розділяли між водою і EtOAc. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-48, яку використовували на наступному етапі без очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  534,30  $[M+H]^+$ .

[0469] Карбонат калію (31,3 мг, 0,452 ммоль) і імідазол (30,8 мг, 0,452 ммоль) послідовно додавали до розчину сполуки 2-48 в ДМФ (2 мл). Суміш нагрівали до 120 °С протягом 18 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода:  $\text{CH}_3\text{CN}$  від 100: 0 до 0: 100), в результаті чого одержували 226 у формі білої твердої речовини (10 мг, 7% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  602,50  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 93

Одержання сполуки 227

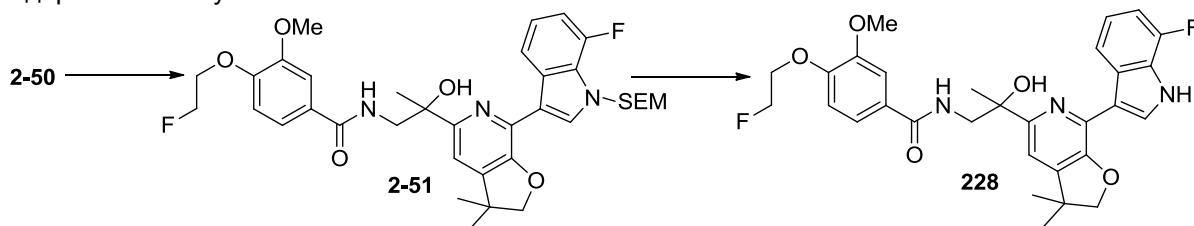


[0470] Суміш сполуки 2-49 (110 мг, 0,0 ммоль), гідроксибензотриазолу (86,0 мг, 0,640 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду (122 мг, 0,640 ммоль), триетаноламіну (120 мкл, 0,860 ммоль) і 4-(2-фторетокси)-3-метоксибензойної кислоти (110 мг, 0,510 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемішували при к.т. протягом 3 год. Реакційну суміш нейтралізували 1М вод. розчином  $\text{HCl}$  і перемішували суміш при к.т. протягом 10 хв. Розділяли шари і промивали органічну фракцію 1М вод. розчином  $\text{HCl}$ , сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc від 60: 40 до 10: 90) давала сполуку 2-50 у формі білої твердої речовини (95 мг, 48%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  453,09  $[M+H]^+$ .

[0471] Суміш сполуки 2-50 (45,0 мг, 0,100 ммоль), (3-хлор-4-фторфеніл)боронової кислоти (87,0 мг, 0,500 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf}) \text{Cl}_2$  (3,6 мг, 0,005 ммоль) і вод.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2М розчин, 250 мкл, 0,500 ммоль) в ДХЕ (1 мл) дегазовували і перемішували з нагріванням до 85 °С протягом 3 год. Додавали воду і ДХМ. Розділяли шари і органічну фазу сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода:  $\text{CH}_3\text{CN}$  від 100: 0 до 50: 50), в результаті чого одержували сполуку 227 (10,5 мг, 19%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  547,30  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 94

Одержання сполуки 228

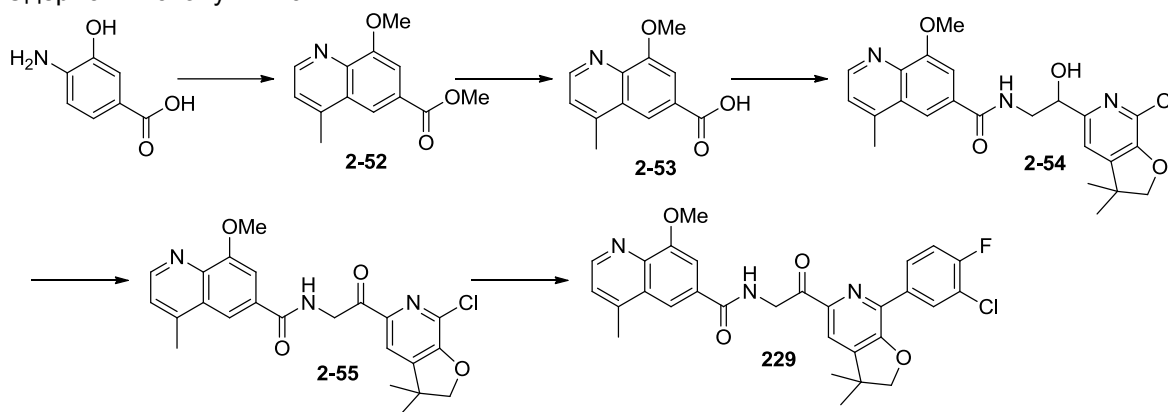


[0472] Суміш сполуки 2-50 (50,0 мг, 0,110 ммоль), 7-фтор-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1-([2-(триметилсиліл) етокси]метил)-1H-індолу (108 мг, 0,270 ммоль), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (4,0 мг, 0,005 ммоль) і вод. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2М розчин, 135 мкл, 0,270 ммоль) в ДХЕ (1 мл) дегазовували і перемішували з нагріванням до 85 °С протягом 5 год. Додавали воду і ДХМ і розділяли шари. Органічну фазу сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN від 100: 0 до 0: 100), в результаті чого одержували 2-51.

[0473] Розчин сполуки 2-51 в суміші 10: 1 ДХМ: ТФУК (1,1 мл) перемішували при к.т. протягом 3 год. Додавали 1М вод. розчин NaOH і перемішували суміш при к.т. протягом 18 год. Розділяли шари і органічну фазу сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN від 100: 0 до 50: 50), в результаті чого одержували сполуку 228 (4,2 мг, 7% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 552,40 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 95

Одержання сполуки 229



[0474] Суміш 4-аміно-3-гідроксибензойної кислоти (2,01 г, 13,1 ммоль), 12М вод. розчину HCl (20 мл, 240 ммоль) і 3-бутен-2-ону (1,59 мл, 19,6 ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN від 100: 0 до 0: 100), в результаті чого одержували 8-гідрокси-4-метилхінолін-6-карбонову кислоту (830 мг, 31%). Її розчиняли в ДМФ (35 мл). До розчину послідовно додавали карбонат цезію (4,42 г, 13,6 ммоль) і йодометан (1,28 мл, 20,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, залишок обробляли етилацетатом. Органічну частину промивали водою, сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-52 (860 мг), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 232,10 [M+H]<sup>+</sup>.

[0475] Моногідрат гідроксиду літію (280 мг, 6,73 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії сполуки 2-52 (220 мг) в суміші 2: 1: 1 ТГФ: MeOH: H<sub>2</sub>O (4 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді і доводили pH одної фракції до 6 1М вод. розчином HCl. Суміш очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN від 100: 0 до 0: 100), в результаті чого одержували 2-53 (80 мг, 31%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 218,10 [M+H]<sup>+</sup>.

[0476] Реакція поєднання сполуки 2-53 зі сполукою 2-30 у відповідності зі Способом А давала сполуку 2-54, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

[0477] Періодинан Деса-Мартіна (127 мг, 0,299 ммоль) додавали до перемішваного розчину сполуки 2-54 (66 мг) в сухому ДХМ (32 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували розчином 1: 1 1М вод. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: насич. вод. NaHCO<sub>3</sub> і інтенсивно перемішували суміш протягом 30 хв. Розділяли шари, органічну фракцію промивали сольовим розчином, сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 2-55, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

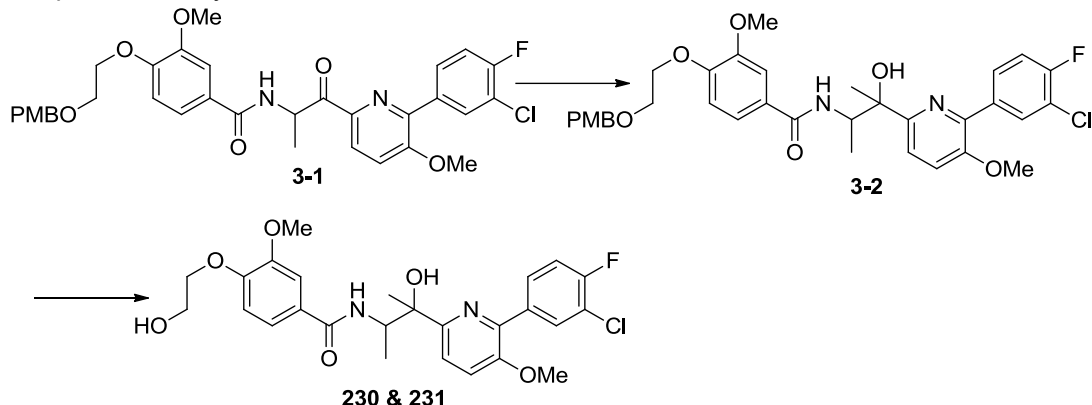
[0478] Суміш 2-55, (3-хлор-4-фторфеніл)боронової кислоти (52,0 мг, 0,299 ммоль), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (16,0 мг, 0,022 ммоль) і вод. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2М розчин, 222 мкл, 0,447 ммоль) в ДХЕ (31 мл) дегазовували і нагрівали до 100 °С під дією мікрохвильового випромінювання. Через 2,5 год леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою



хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN від 100: 0 до 50: 50), в результаті чого одержували 229 (10,0 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 534,30 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 96

Одержання сполук 230 і 231



5

[0479] Метилмагній бромід (3М розчин в гексані, 300 мкл, 0,892 ммоль) додавали до розчину сполуки 3-1 (185 мг, 0,297 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували 1М вод. розчином HCl і додавали EtOAc. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 3-2 (201 мг), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

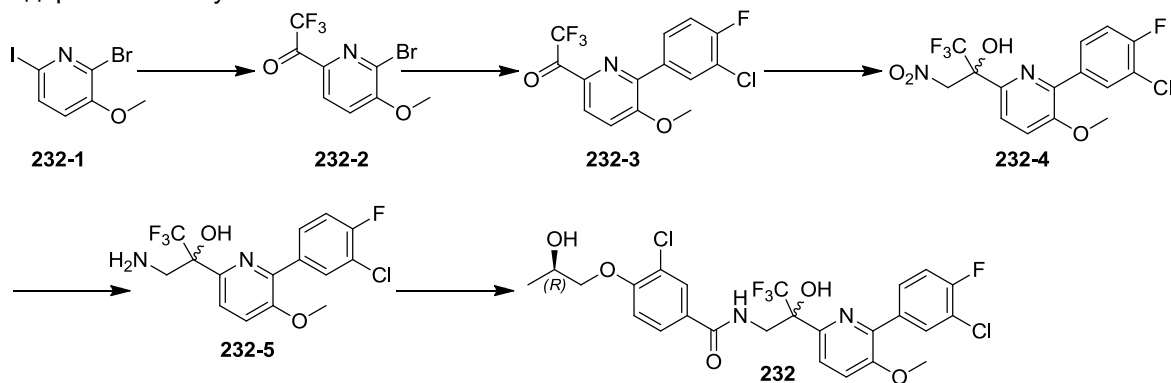
10

[0480] Розчин 3-2 (201 мг) в суміші 10: 1 ДХМ: ТФУК (3 мл) перемішували при к.т. протягом 40 хв. Реакційну суміш нейтралізували 1М вод. розчином NaOH і перемішували суміш при к.т. протягом 10 хв. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (EtOAc: MeOH від 100: 0 до 80: 20) давала два розділених діастереомера (кожні у вигляді рацемічної суміші, відносна стереометрія привласнена довільно). 230: біла тверда речовина (10 мг, 7% заг.) і СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 519,30 [M+H]<sup>+</sup>. 231: біла тверда речовина (37 мг, 24% заг.) і СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 519,30 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## ПРИКЛАД 97

Одержання сполуки 232



25

[0481] До розчину сполуки 232-1 (21,8 г, 69,9 ммоль) і етил-2,2,2-трифторацетат (12,9 г, 90,8 ммоль) в ТГФ (500 мл) додавали ізопропіл-магнію хлорид (46,0 мл, 2,3 N в ТГФ) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над безводним MgSO<sub>4</sub> і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат, 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 232-2 у формі масла (16,5 г, 83,8%).

30

[0482] До розчину сполуки 232-2 (16,5 г, 58,5 ммоль), (3-хлор-4-фторфеніл) боронової кислоти (10,51 г, 58,6 ммоль), KF (7,1 г, 117 ммоль) в диоксані (300 мл) і H<sub>2</sub>O (30 мл) додавали Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (4,7 г, 5,8 ммоль). Суміш дегазовували, а потім насичували азотом (3х). Суміш перемішували при 70 °С на масляній бані протягом 6 год в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш охолоджували

35

до к.т., розводили етилацетатом і відокремлювали від водяного шару. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат, 10: 1), в результаті чого одержували 232-3 у формі білої твердої речовини (17,0 г, 87,2%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням:  $m/z$  351,8  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ .

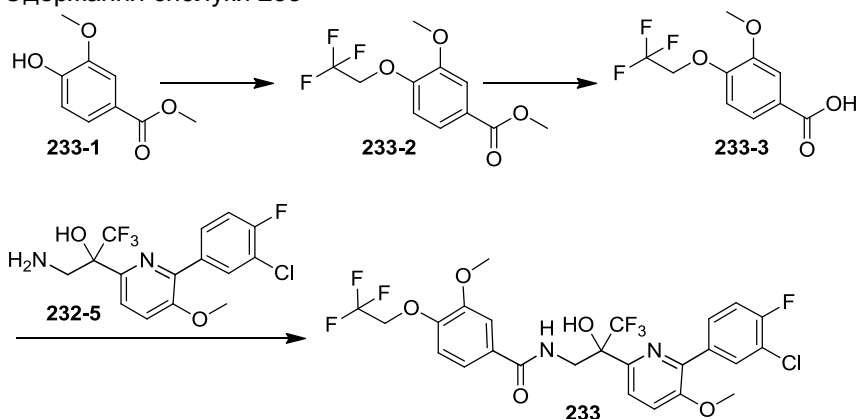
[0483] Суміш 232-3 (17,0 г, 51,1 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (13,8 г, 100 ммоль) в нітрометані (100 мл) перемішували при к.т. протягом 10 год. Розчин екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні фази сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$  і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі з використанням 15% етилацетату в петролейному ефірі, в результаті чого одержували сполуку 232-4 у формі білої твердої речовини (16,0 г, 80,0%).

[0484] До розчину сполуки 232-4 (16,0 г, 40,6 ммоль) і  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (9,5 г, 40,4 ммоль) в безводному  $\text{MeOH}$  (150 мл) і безводному ТГФ (150 мл) порціями додавали  $\text{NaBH}_4$  (15,2 г, 400,6 ммоль) при 0 °С. Після завершення додавання розчин перемішували при 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували водою а потім екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням етилацетату, в результаті чого одержували 232-5 у формі масла (11,0 г, 74,8%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням:  $m/z$  365  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0485] До розчину (R)-3-хлор-4-(2-гідроксипропокси) бензойної кислоти (115 мг, 0,5 ммоль), НАТУ (260 мг, 0,7 ммоль) і DIPEA (320 мг, 2,5 ммоль) в безводному ДХМ (5 мл) додавали сполуку 232-5 (180 мг, 0,5 ммоль) при 25 °С. Розчин перемішували протягом 1 год при 25 °С. Суміш розводили 1,0 н. водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували дихлорметаном (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуки 232 у формі білої твердої речовини (80 мг, 27,5%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням:  $m/z$  576,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 98

##### Одержання сполуки 233



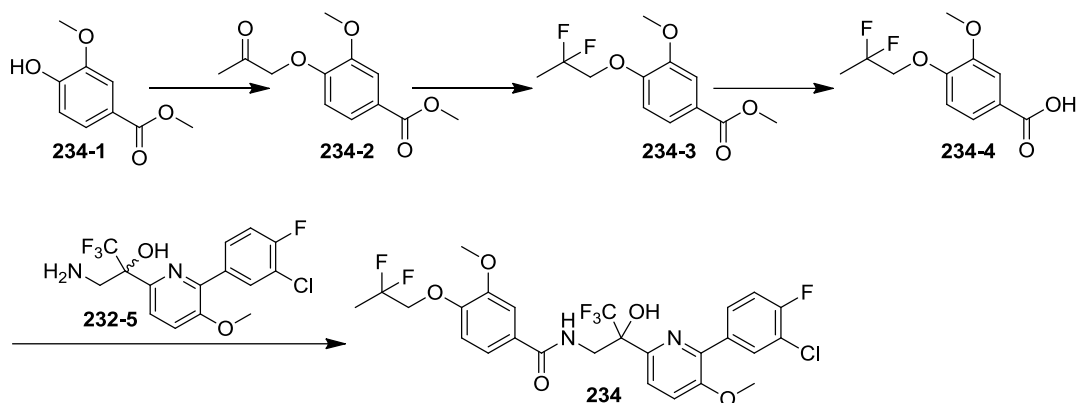
[0486] До розчину сполуки 233-1 (1,8 г, 10,0 ммоль) і  $\text{F}_3\text{CCH}_2\text{I}$  (2 г, 10,0 ммоль) в ДМФ (100 мл) додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,6 г, 20,0 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 3 год. Суміш концентрували при низькому тиску, залишок розчиняли в етилацетаті (50 мл). Суміш промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували до сухості. Неочищений продукт очищували колонковою хроматографією з використанням 10% етилацетату в петролейному ефірі, в результаті чого одержували 233-2 (1,6 г, 60%).

[0487] До розчину сполуки 233-2 (1,5 г, 5,7 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  і води (120 мл і 30 мл) додавали  $\text{LiOH}$  (270 мг, 11,3 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С протягом 2 год, а потім охолоджували до к.т. Суміш екстрагували етилацетатом, залишок нейтралізували з використанням 2,0 н. розчину  $\text{HCl}$ . Суміш екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином і сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчин концентрували при низькому тиску, в результаті чого одержували 233-3 у формі білої твердої речовини (1,3 г, 85%).

[0488] Сполуку 233 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 232 з використанням сполук 233-3 і 232-5. Сполуку 233 одержували у формі білої твердої речовини. (100 мг, 67%) мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  596,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 99

##### Одержання сполуки 234



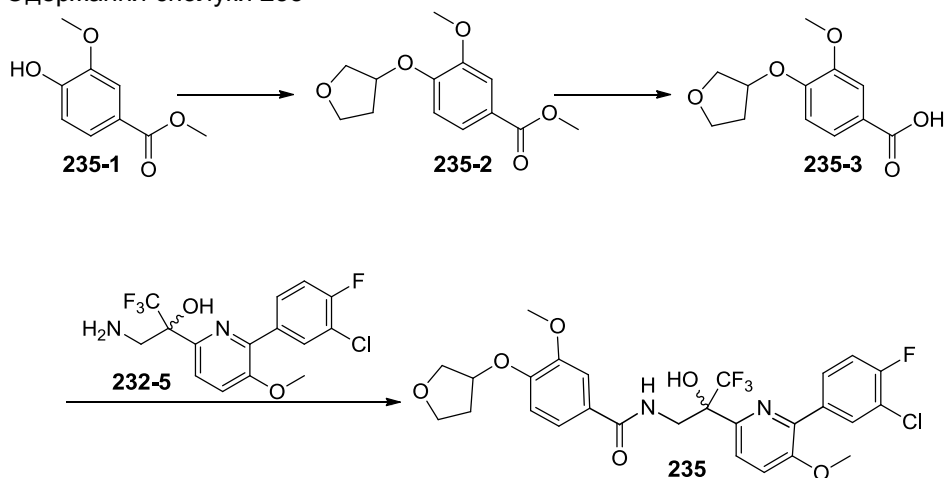
[0489] До розчину сполуки 234-1 (1,0 г, 5,4 ммоль) в MeCN (10 мл) додавали 1-хлор-2-пропанон (1,0 г, 10,0 ммоль) і  $K_2CO_3$  (3,5 г, 20,0 ммоль). Суміш перемішували при 80 °C протягом 1 год. Після фільтрації фільтрат концентрували при низькому тиску. Залишок очищували хроматографією, в результаті чого одержували 234-2 (850 мг, 65,4%).

[0490] Суміш сполуки 234-2 (500 мг, 2,1 ммоль) і трифториду диметиламіносірки (DAST) (5 мл) перемішували при 50 °C протягом 12 год. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $NaHCO_3$  і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували до сухості. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням 10% етилацетату в петролейному ефірі, в результаті чого одержували сполуку 234-3 (310 мг, 56,8%).

[0491] Сполуку 234-4 одержували по суті як описано в процедурі одержання 233-3. Сполуку 234 одержували по суті як описано в процедурі одержання 232 з використанням сполук 234-4 і 232-5. Сполуку 234 одержували у вигляді білої твердої речовини (58 мг, 24,1%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  593,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 100

##### Одержання сполуки 235

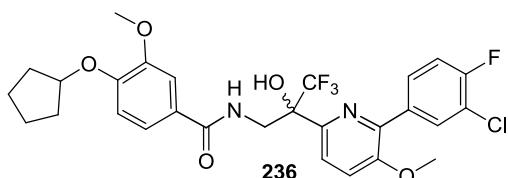


[0492] До розчину сполуки 235-1 (1,82 г, 10,0 ммоль), тетрагідрофуран-3-олу (880 мг, 10,0 ммоль) і  $PPh_3$  (2,62 г, 10,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0 °C по краплях додавали DIAD (2,02 г, 10,0 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год, а потім реакцію гасили насиченим розчином  $NaHCO_3$ . Водний шар екстрагували дихлорметаном (3х). Об'єднані органічні шари сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували 235-2 (2,4 г, 89,6%).

[0493] Сполуку 235-3 одержували по суті як описано в процедурі одержання 233-3. Сполуку 235 одержували по суті як описано в процедурі одержання сполуки 232 з використанням 235-3 і 232-5. Сполуку 235 одержували у вигляді білої твердої речовини (75 мг, 62,3%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  585,2  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 101

##### Одержання сполуки 236

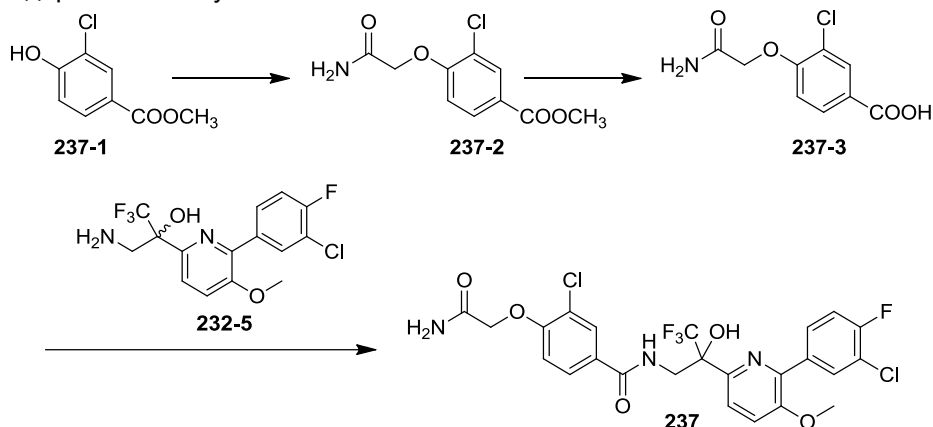


[0494] Сполуку 236 одержували по суті як описано в процедурі одержання сполуки 235 з використанням метил 4-гідрокси-3-метоксибензоат. Сполуку 236 одержували у вигляді білої твердої речовини (56 мг, 22,7 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  583,1  $[M+H]^+$ .

5

## ПРИКЛАД 102

Одержання сполуки 237



[0495] До розчину сполуки 237-1 (0,93 г, 5 ммоль) в ацетоні (30 мл) додавали  $K_2CO_3$  (2,08 г, 15 ммоль) і 2-йодацетамід (1,39 г, 7,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом (4×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували у вакуумі, в результаті чого одержували неочищену сполуку 237-2, яку потім очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат= 2: 1) з одержанням 237-2 (1,01 г, 83,1%) у формі білої твердої речовини.

10

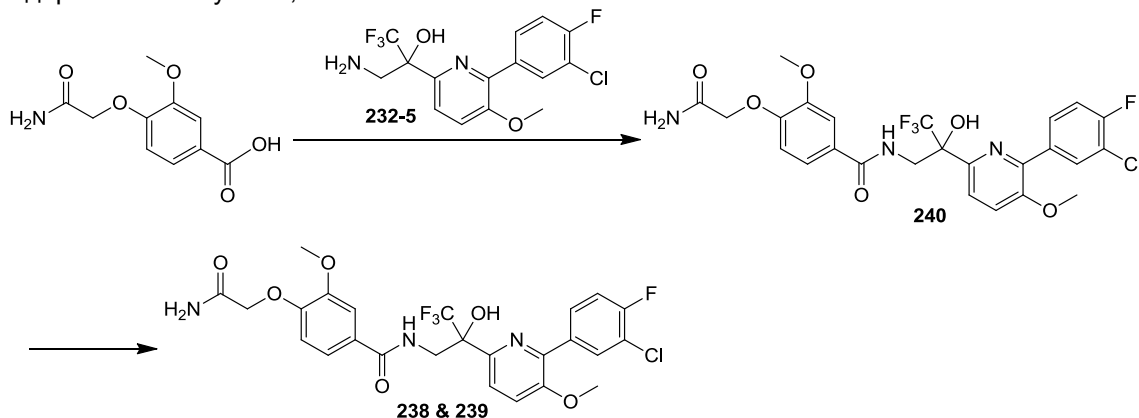
15

[0496] Сполуку 237-3 одержували по суті як описано в процедурі одержання 233. Сполуку 237 одержували по суті як описано в процедурі одержання 236 з використанням 237-3 і 232-5. Сполуку 237 одержували у вигляді білої твердої речовини (32 мг, 22,2%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  576,1  $[M+H]^+$ .

20

## ПРИКЛАД 103

Одержання сполук 238, 239 і 240



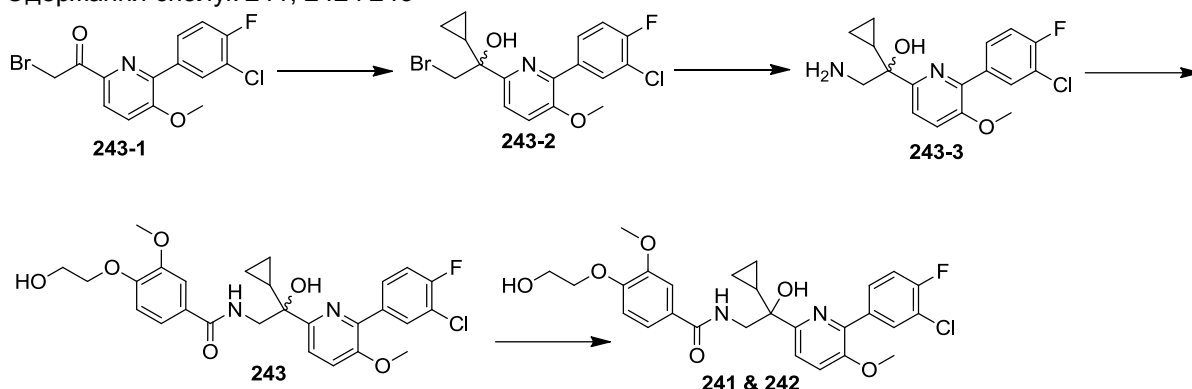
[0497] Сполуку 240 одержували по суті як описано в процедурі одержання 232 з використанням 4-(2-аміно-2-оксоетокси)-3-метоксибензойної кислоти і сполуки 232-5. Сполуку 240 одержували у формі білої твердої речовини (300 мг, 52,5%).

25

[0498] Сполуку 240 (300 мг, 0,53 ммоль) розділяли методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два енантіомери: 238 (140 мг, 93,3%) і 239 (100 мг, 66,7%). Сполуку 238: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  572,1  $[M+H]^+$ . Сполуку 239: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  572,0  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 104

Одержання сполук 241, 242 і 243



[0499] До розчину сполуки 243-1 (714 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (4 мл) додавали циклопропілмагнію бромід (4 мл, 0,5 М в ТГФ). Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при низькому тиску. Неочищену сполуку 243-2 використовували на наступному етапі без додаткової обробки. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 399,0 [M+H]<sup>+</sup>.

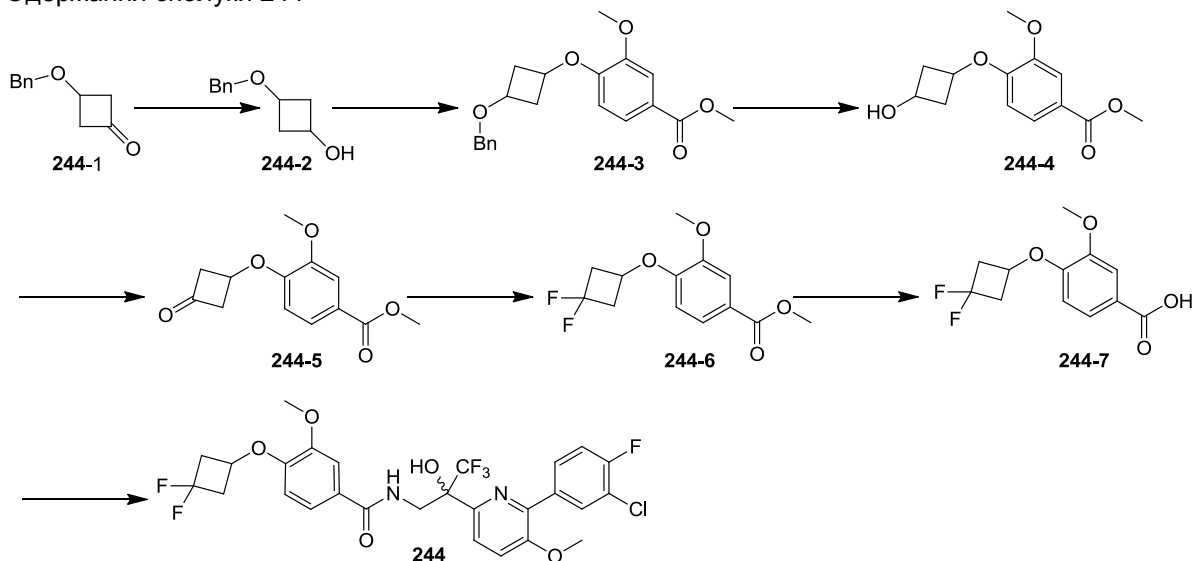
[0500] Сполуку 243-2 (600 мг), NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (10 мл) і етанол (10 мл) розміщували в автоклаві. Після герметизації реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 год. Суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл), сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при низькому тиску, в результаті чого одержували сполуку 243-3, яку використовували без подальшого очищення. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 336,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0501] Сполуку 243 одержували по суті як описано в процедурі одержання 232 з використанням 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензойної кислоти і сполуки 243-3. Сполуку 243 одержували у формі білої твердої речовини (152 мг, 23%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 531,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0502] Сполуку 243 (152 мг, 0,28 ммоль) розділяли методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два ізомери: 242 (40,0 мг, 26%) і 241 (43,0 мг, 26%). 241: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 531,1 [M+H]<sup>+</sup>. 242: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 531,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 105

Одержання сполуки 244



[0503] Сполуку 244-2 одержували як описано в статті Franck із співавт., Bioorganic & Medicinal Chemistry, (2013) 21(3): 643-652. Сполуку 244-3 одержували по суті як описано в процедурі одержання сполуки 235 з використанням сполуки 244-4 і метил-4-гідрокси-3-

метоксибензоату. Сполуку 244-3 одержували у формі білої твердої речовини (2,8 г, 73,7%).

[0504] До розчину сполуки 244-3 (2,8 г, 8,2 ммоль) в метанолі (15 мл) додавали  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  на вугіллі (10%, 500 мг) в атмосфері  $\text{N}_2$ . Суспензію дегазовували під вакуумом і продували  $\text{H}_2$  (3х). Суміш перемішували в атмосфері  $\text{H}_2$  (40 фунтів/кв. дюйм при к.т. протягом 3 год. Суспензію  
5 фільтрували через шар цілиту і промивали осад на фільтрі метанолом. Об'єднані фільтрати концентрували, в результаті чого одержували неочищену сполуку 244-4 (1,7 г, 84,5%), яку використовували на наступному етапі без очищення.

[0505] До розчину сполуки 244-4 (1,3 г, 5,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали DMP (диметилфталат) (3,4 г, 8,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40  
10 хв. Реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сольовим розчином і сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчин концентрували до сухості, а залишок очищували колонковою хроматографією на колонці з силікагелем (петролейний ефір: етилацетат, 5: 1), в результаті чого одержували 244-5 у формі білої твердої речовини (0,8 г, 61,6%).

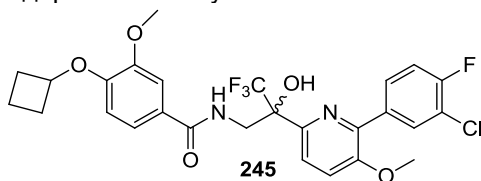
[0506] Сполуку 244-5 (500 мг, 2,0 ммоль) обробляли трифторидом диметиламіносірки (DAST) (5 мл) і перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  при 0 °C, а потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували до  
20 сухості. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат, 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 244-6 у формі білої твердої речовини (605 мг, 81,2%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  273,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0507] До розчину сполуки 244-6 (300 мг, 1,1 ммоль) в MeOH (35 мл) додавали розчин NaOH (2 N, 35 мл). Реакційну суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 1 год. Суміш нейтралізували 2,0 н. розчином HCl, і екстрагували етилацетатом (3×20  
25 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$  і випаровували при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 244-7 у формі білої твердої речовини (250 мг, 88,1%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  259  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0508] Сполуку 244 одержували по суті як описано в процедурі одержання сполуки 232 з використанням сполук 244-7 і 232-5. Сполуку 244 одержували у формі білої твердої речовини  
30 (60 мг, 25,5%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  606,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 106

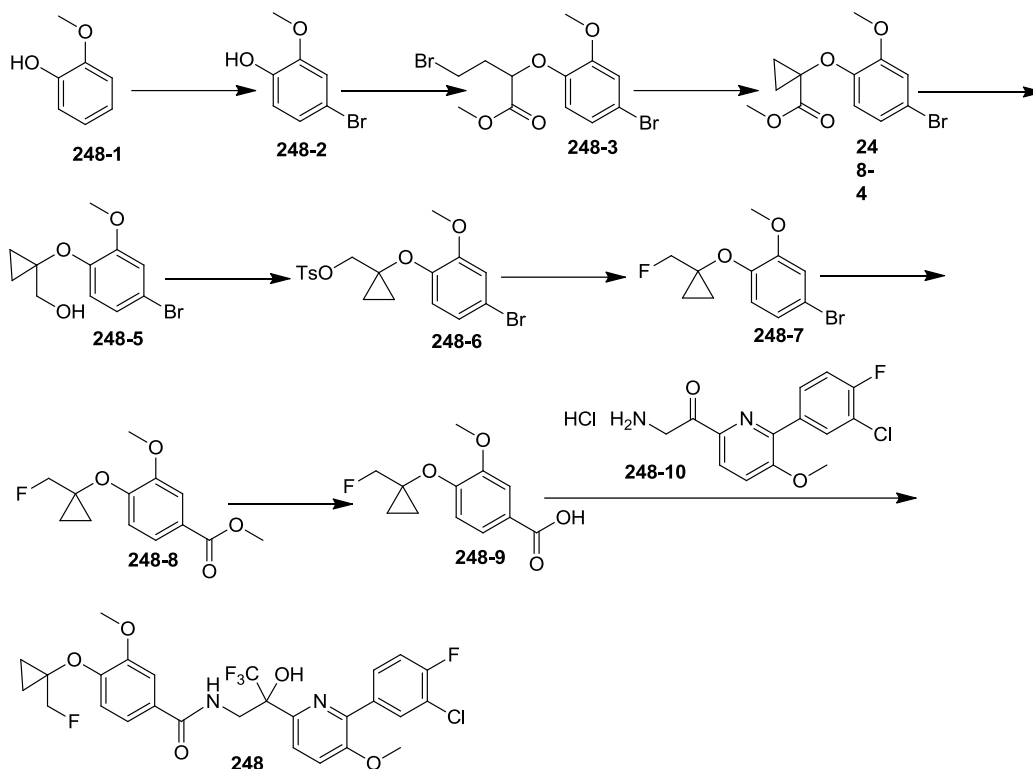
##### Одержання сполуки 245



[0509] Сполуку 245 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 235. Сполуку 245  
35 одержували у формі білої твердої речовини (70 мг, 54,8%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  569,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 107

##### Одержання сполуки 248



[0510] Сполуку 248-2 одержували як описано в статті Rye із співавт., Eur. J. Med. Chem. (2013) 60: 240-248. До розчину сполуки 248-2 (6,0 г, 29,41 ммоль) і  $K_2CO_3$  (5,28 г, 38,23 ммоль) в ДМФ (50 мл) додавали метил 2,4-дибромбутаноат (9,86 г, 38,23 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 12 год, а потім розводили водою і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі, получаючи неочищений 248-3 (9,8 г).

[0511] До розчину сполуки 248-3 (9,8 г, 25,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) додавали т-бутоксид калію (28,37 мл, 28,37 ммоль, 1 н. в ТГФ) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом (3×60 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 248-4 (6,0 г, 78,0%).

[0512] До розчину сполуки 248-4 (6,0 г, 20,0 ммоль) в EtOH (20 мл) додавали  $NaBH_4$  (2,10 г, 30,0 ммоль) при к.т. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Суміш нагрівали до температури дефлегмації протягом 10 год, а потім охолоджували до к.т. Суміш розводили етилацетатом (60 мл) і промивали сольовим розчином. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 248-5 (4,5 г) у формі білої твердої речовини.

[0513] До розчину сполуки 248-5 (500 мг, 1,84 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали порціями  $Et_3N$  (370 мг, 3,68 ммоль) і 4-диметиламінопіридин (N,N-диметилацетамід (DMAP) (10,0 мг, 0,082 ммоль).  $TsCl$  (459 мг, 2,41 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 248-6 у формі білої твердої речовини (730 мг, 93,1%).

[0514] До розчину сполуки 248-6 (730 мг, 1,80 ммоль) в безводному ТГФ (10 мл) додавали тетрабутиламонію фторид (ТБФАФ) (1М в ТГФ) (5,0 мл, 5,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили етилацетатом (20 мл) і промивали сольовим розчином. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 248-7 у формі білої твердої речовини (330 мг, 67,0%).

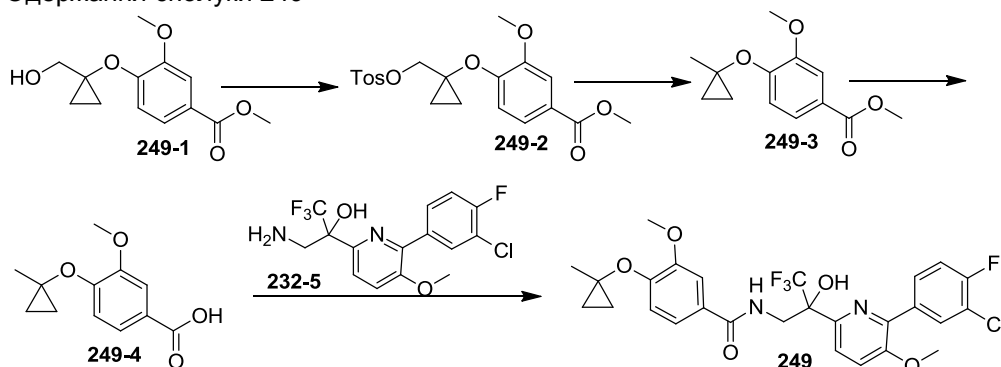
[0515] До розчину сполуки 248-7 (330 мг, 1,2 ммоль) в безводному ТГФ (10 мл) додавали н-бутиллітій (0,63 мл, 1,6 ммоль) при -78 °С по краплях. Суміш перемішували при -78 °С протягом

0,5 год.  $\text{ClCOOCH}_3$  (0,69 г, 7,2 ммоль) додавали однією порцією і перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом (20 мл) і промивали сольовим розчином. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 248-8 у формі білої

твердої речовини (203 мг, 66,0%).  
[0516] Сполуку 248-9 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 233. Сполуку 248 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 232 з використанням сполук 248-9 і 248-10. Сполуку 248 одержували у формі білої твердої речовини (12 мг, 3,7%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  587,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 108

## Одержання сполуки 249

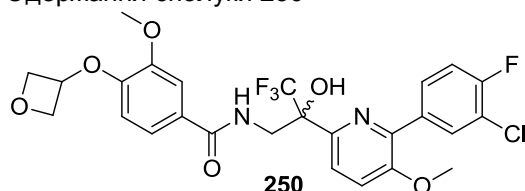


[0517] Сполуку 249-2 одержували по суті як описано в процедурі одержання 248. до розчину сполуки 249-2 (1,02 мг, 2,5 ммоль) в ДМСО (10 мл) додавали  $\text{NaBH}_4$  (285 мг, 7,5 ммоль) при к.т. в атмосфері  $\text{N}_2$ . Розчин нагрівали до  $80^\circ\text{C}$  і перемішували протягом 1 год. Розчин охолоджували до к.т. Реакційну суміш нейтралізували водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом ( $2 \times 20$  мл). Органічну фазу концентрували при низькому тиску, а залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат=20: 1), в результаті чого одержували сполуку 249-3 у вигляді безбарвного масла (280 мг, 47,4%)

[0518] Сполуку 249-4 одержували по суті як описано в процедурі одержання 233. Сполуку 249 одержували по суті як описано в процедурі одержання 232 з використанням 249-4 і 232-5. Сполуку 249 одержували у формі білої твердої речовини (7 мг, 13,7%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  569,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 109

## Одержання сполуки 250

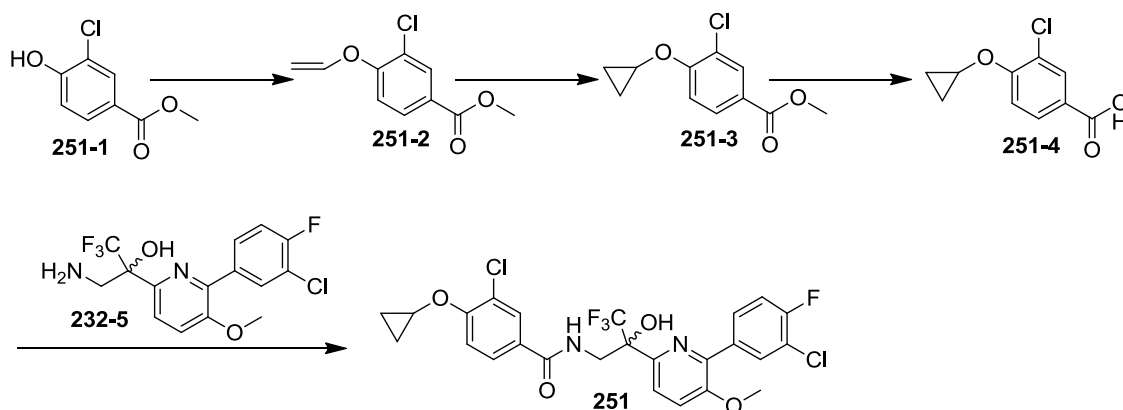


[0519] Сполуку 250 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 235 з використанням метил 4-гідрокси-3-метоксибензоату і сполуки 232-5. Сполуку 250 одержували у вигляді білої твердої речовини (19,8 мг, 8,7%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  571,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 110

## Одержання сполуки 251





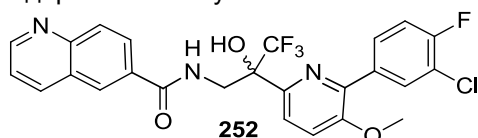
[0520] До суспензії  $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$  (18 мг, 0,03 ммоль) і карбонату натрію (171 мг, 1,6 ммоль) в толуолі (10 мл) додавали сполуку 251-1 (500 мг, 2,68 ммоль) і вінілацетат (457 мг, 5,38 ммоль) в атмосфері  $\text{Ar}$ . Суміш перемішували при  $100^\circ\text{C}$  протягом 2 год. Суміш охолоджували до к.т. і обробляли петролейним ефіром. Осад видаляли фільтрацією, а органічну фазу концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат = 30: 1), в результаті чого одержували сполуку 251-2 (410 мг, 72%).

[0521] ТФУК (468 мг, 4,1 ммоль) повільно додавали до безводного ДХМ (5 мл) і  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (4,2 мл, 4,2 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 10 хв, після чого додавали  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (1,9 г, 7,1 мл). Одержаний розчин перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 10 хв, а потім додавали сполуку 251-2 (300 мг, 1,42 ммоль). Суміші давали нагрітися до к.т. і перемішували при к.т. протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом ( $3 \times 20$  мл). Органічні шари сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат=20: 1), в результаті чого одержували сполуку 251-3 (210 мг, 65,8%).

[0522] Сполуку 251-4 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 233. Сполуку 251 одержували по суті як описано в процедурі одержання 232 з використанням сполук 251-4 і 232-5. Сполуку 251 одержували у вигляді білої твердої речовини (23 мг, 10,1%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  559,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 111

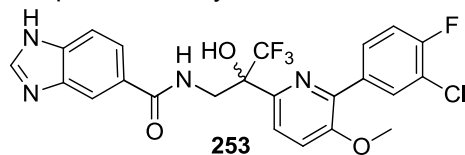
##### Одержання сполуки 252



[0523] Сполуку 252 одержували по суті як описано в процедурі одержання 232 з використанням хінолініл-6-карбонової кислоти і сполуки 232-5. Сполуку 252 одержували у формі білої твердої речовини (70 мг, 33%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням:  $m/z$  520,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 112

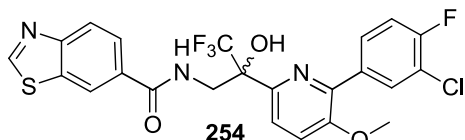
##### Одержання сполуки 253



[0524] Сполуку 253 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 232 з використанням 1H-бензо[d]імідазол-5-карбонової кислоти і сполуки 232-5. Сполуку 253 одержували у формі білої твердої речовини (70 мг, 28%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  509,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 113

##### Одержання сполуки 254

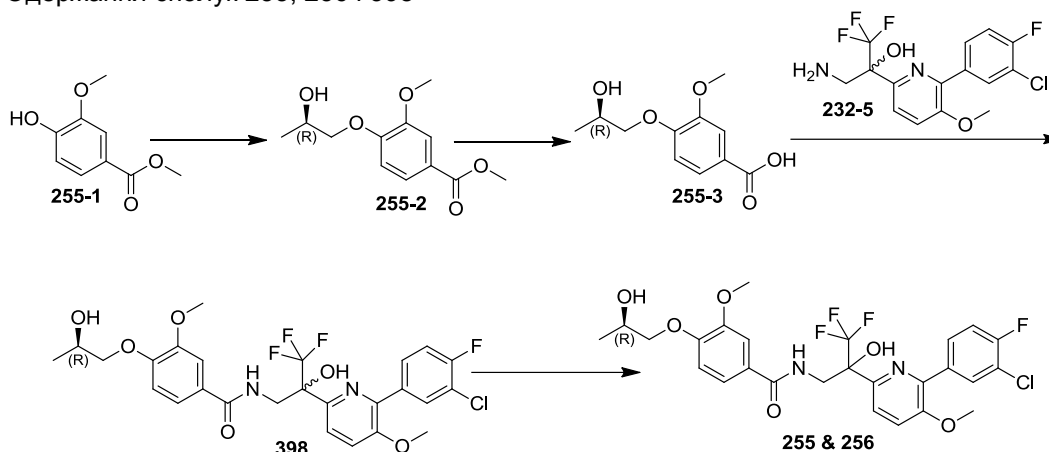


[0525] Сполуку 254 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 232 з використанням бензо[d]тіазол-6-карбонової кислоти і сполуки 232-5. Сполуку 254 одержували у формі білої твердої речовини (38 мг, 33%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  525,9  $[M+H]^+$ .

5

## ПРИКЛАД 114

Одержання сполук 255, 256 і 398



[0526] До розчину сполуки 255-1 (5 г, 27 ммоль) і (R)-2-метилоксирану (4,7 г, 82 ммоль) в ДМФ (100 мл) додавали  $K_2CO_3$  (7,4 г, 54 ммоль). Суміш перемішували при 80 °C протягом 3 год. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 255-2 (6,5 г, 95%).

10

[0527] Сполуку 255-3 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 233. Сполуку 398 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 232 з використанням сполук 255-3 і 232-5. Сполуку 398 одержували у формі білої твердої речовини (687 мг, 68%).

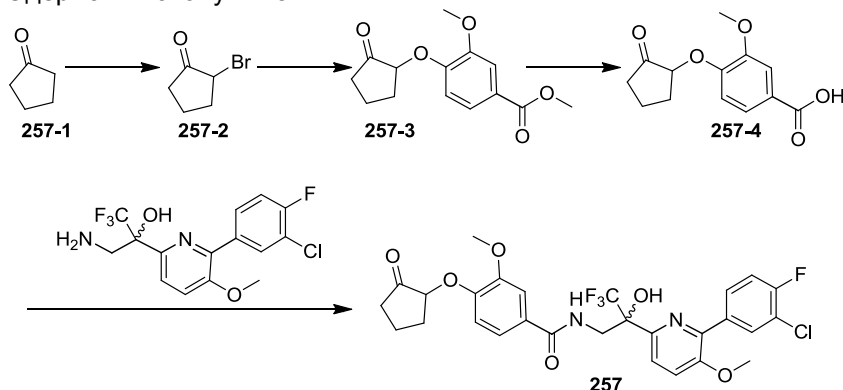
15

[0528] Сполуку 398 (350 мг, 1,14 ммоль) відокремлювали методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два діастереомери: 255 (113 мг) і 256 (107 мг). 255: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  573,1  $[M+H]^+$ . 256: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  573,1  $[M+H]^+$ .

20

## ПРИКЛАД 115

Одержання сполуки 257



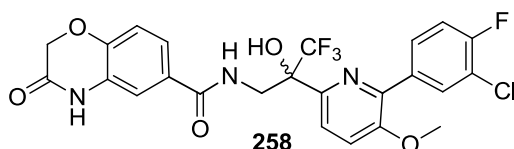
[0529] Сполуку 257-2 одержували у відповідності з процедурою, що описана в статті Xu із співавт., Angew. Chem. Int. Ed. (2011) 50(51): 12249-12252. Сполуку 257 одержували по суті як описано в процедурі одержання 234 з використанням сполук 257-2 і 232-5. Сполуку 257 одержували у формі білої твердої речовини (51 мг, 23,8%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  597,1  $[M+H]^+$ .

25

## ПРИКЛАД 116

Одержання сполуки 258

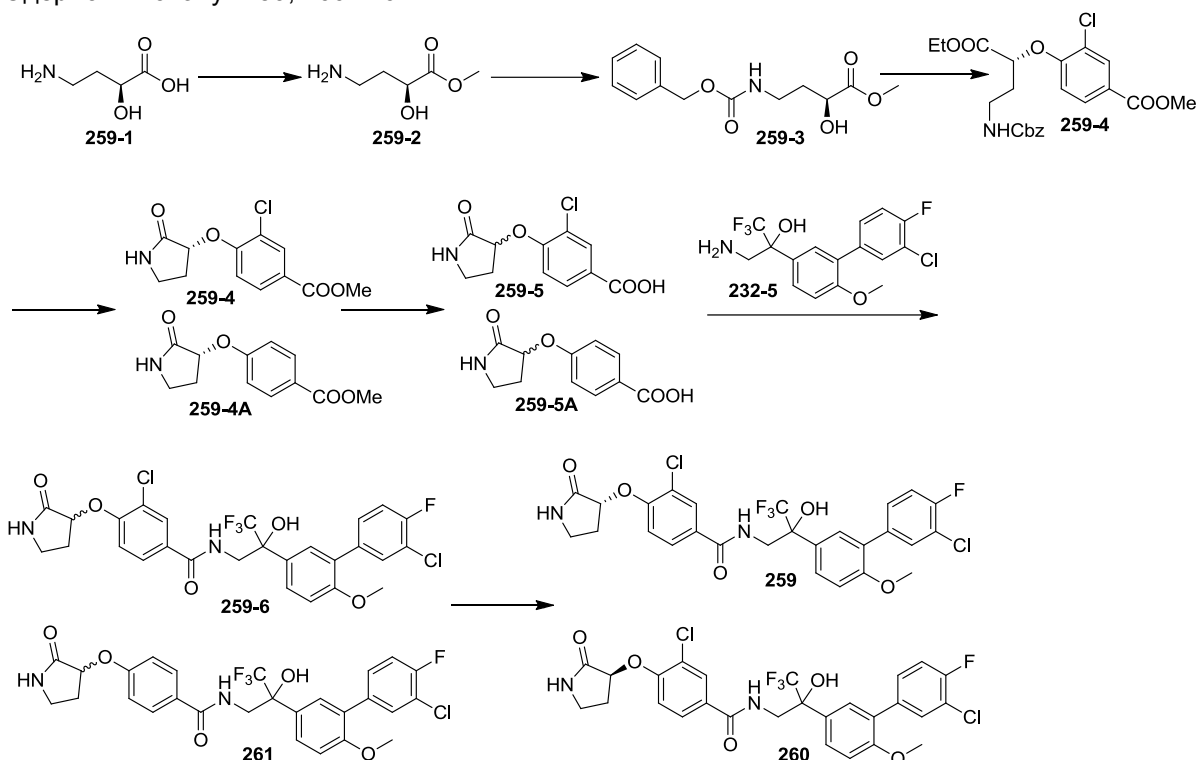
30



[0530] Сполуку 258 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 232 з використанням 3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбонової кислоти і сполуки 232-5. Сполуку 258 одержували у формі білої твердої речовини (80 мг, 41%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  540,0  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 117

Одержання сполук 259, 260 і 261



[0531] Сполуку 259-2 одержували у відповідності з процедурою, що описана в патенті Китаю № CN 1869008, який опублікований 29 листопада 2006 р., який включений в даний текст за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 259-2, що міститься в цьому патенті. Сполуку 259-3 одержували у відповідності з процедурою, що описана у джерелі Barbayanni із співавт., J. Org. Chem. (2005) 70(22): 8730-8733, який включений в даний текст за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 259-3, що міститься в цьому патенті. Сполуку 259-4 одержували по суті як описано в процедурі одержання 235 з використанням сполуки 259-3 і метил-3-хлор-4-гідроксибензоату. Сполуку 259-4 одержували у формі білої твердої речовини (4 г, 90%).

[0532] В атмосфері  $H_2$  суміш сполуки 259-4 (4г, 9 ммоль) і Pd/C (200 мг) в MeOH (45 мл) перемішували при 30 °C протягом 10 год. Очищення колонковою хроматографією на силікагелі давало сполуку 259-4 (2 г, 80%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  269,8  $[M+H]^+$ .

[0533] До розчину сполук 259-4 і 259-4A (2 г, 7,4 ммоль) в ТГФ/ $H_2O$  (10 мл/1 мл) порціями додавали NaOH (400 мг, 10 ммоль) до повного поглинання початкового матеріалу. Суміш нейтралізували додаванням 2 н. розчину HCl. Суміш екстрагували етилацетатом (3×40 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $MgSO_4$  і концентрували при низькому тиску, в результаті чого одержували сполуки 259-5 і 259-5A.

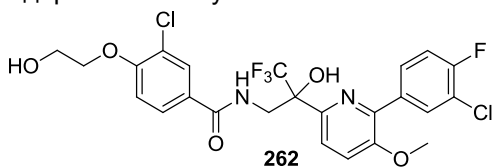
[0534] Сполуки 259-6 і 261 одержували по суті як описано в процедурі одержання 232 з використанням сполук 259-5 і 232-5. Кожну зі сполук 259-6 (100 мг) і 261 (30 мг) одержували у формі білої твердої речовини. 261: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  568,1  $[M+H]^+$ .

[0535] Сполуку 259-6 (100 мг, 0,16 ммоль) розділяли методом SFC (надкритичної рідинної

хроматографії), в результаті чого одержували сполуки 259 (80 мг, 80%) і 260 (20 мг, 20%). 259: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  602,1  $[M+H]^+$ . 260: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  602,1  $[M+H]^+$ .

### ПРИКЛАД 118

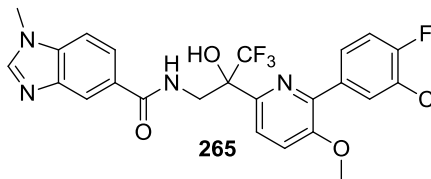
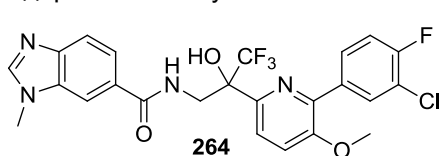
5 Одержання сполуки 262



[0536] Сполуку 262 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 237 з використанням 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбонової кислоти і сполуки 232-5. Сполуку 262 одержували у формі білої твердої речовини (58 мг, 24,5%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  563.0  $[M+H]^+$ .

### ПРИКЛАД 119

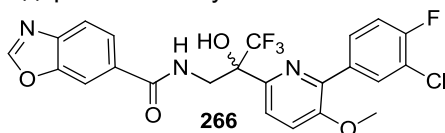
Одержання сполук 264 і 265



[0537] Сполуки 264 і 265 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 232 з використанням 1-метил-1Н-бензо[d]імідазол-6-карбонової кислоти або 1-метил-1Н-бензо[d]імідазол-5-карбонової кислоти і сполуки 232-5, відповідно. Кожну зі сполук 264 (47 мг, 26%) і 265 (51 мг, 28%) одержували у формі білої твердої речовини. 264: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 522,9 [M+H]<sup>+</sup>. 265: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 523,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### ПРИКЛАД 120

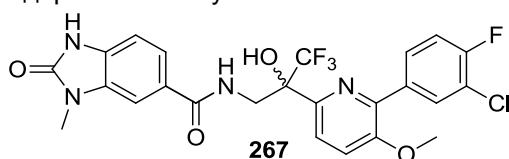
### Одержання сполуки 266



[0538] Сполуку 266 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 232 з використанням бензо[*d*]оксазол-6-карбонової кислоти і сполуки 232-5. Сполуку 266 одержували у формі білої твердої речовини (60 мг, 23%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  509.9 [M+H]<sup>+</sup>.

### ПРИКЛАД 121

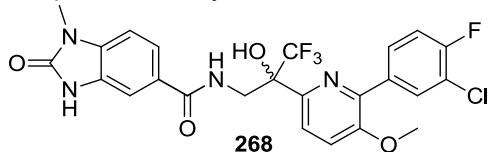
### Одержання сполуки 267



[0539] Сполуку 267 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 232 з використанням 3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбонової кислоти і сполуки 232-5 в якості початкового матеріалу. Сполуку 267 одержували у формі білої твердої речовини (10,7 мг, 7,6%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 539,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### ПРИКЛАД 122

### Одержання сполуки 268

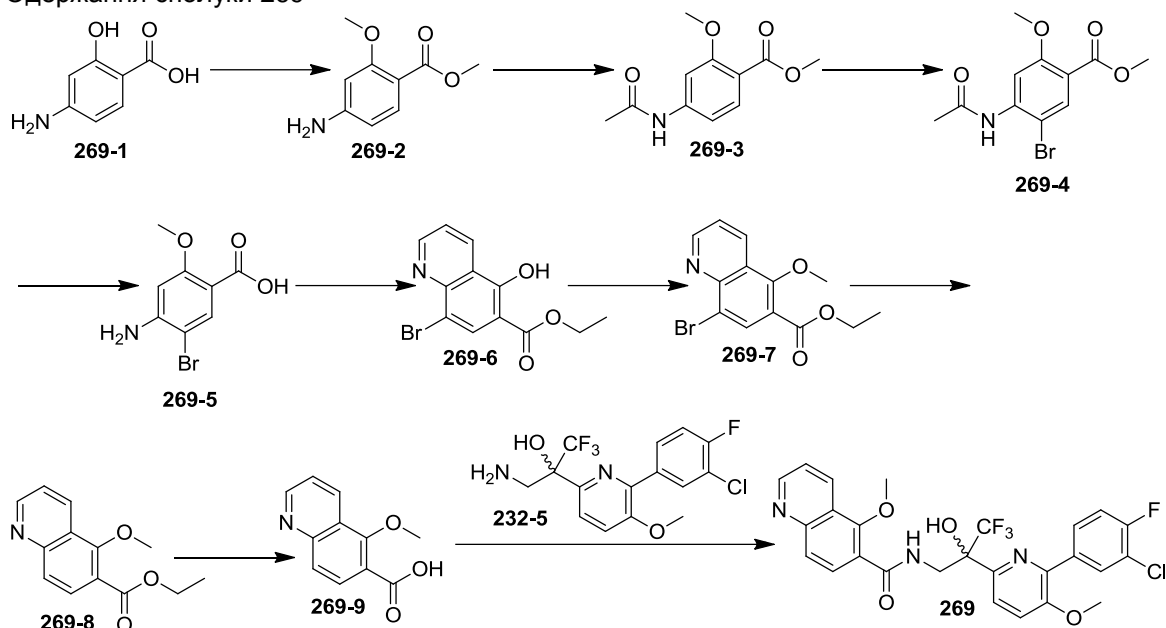


[0540] Сполуку 268 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 232 з використанням 1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбонової кислоти і сполуки 232-5. Сполуку 268 одержували у формі білої твердої речовини (14 мг, 8,4%). Мас-

спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  539,0  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 123

Одержання сполуки 269



5

[0541] До перемішаного розчину сполуки 269-1 (20,0 г, 130,68 ммоль) в ацетоні (400 мл) додавали KOH (18,4 г, 15 ммоль) і  $(CH_3)_2SO_4$  (29,4 мл, 318,9 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випаровували при низькому тиску, а залишок розчиняли в гарячій воді. рН доводили до 9 1 н. розчином NaOH. Після охолодження до к.т. відфільтровували осад і ретельно промивали холодним EtOAc, в результаті чого одержували сполуку 269-2 у формі світло-жовтої порошку (23,66 г, 63,4%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  181,8  $[M+H]^+$ .

10

[0542] До розчину сполуки 269-2 (14,4 г, 8 ммоль) в EtOH (120 мл) додавали оцетний ангідрид (9,0 г, 88 ммоль). Суміш залишали перемішуватися при 50 °C протягом 2 год. Суміш охолоджували до к.т. і нейтралізували водним розчином  $NaHCO_3$ . Суміш екстрагували етилацетатом (3×60 мл). Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 1: 1), в результаті чого одержували 269-3 (15,0 г, 84,1%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  223,9  $[M+H]^+$ .

15

[0543] До розчину сполуки 269-3 (4,46 г, 20 ммоль), PdOAc (0,45 г, 2 ммоль) і  $Cu(OAc)_2$  (7,26 г, 40 ммоль) в 1,2-дихлоретані (150 мл) додавали безводний  $CuBr_2$  (8,93 г, 40 ммоль) в атмосфері  $N_2$ . Суміш перемішували при 90 °C протягом 72 год. Після охолодження до к.т. реакційну суміш нейтралізували водою і фільтрували через шар цілиту. Розчин промивали сольовим розчином, сушили безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 1: 1), в результаті чого одержували сполуку 269-4 (6,04 г, 51,3%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  303,7  $[M+H]^+$ .

20

[0544] До розчину сполуки 269-4 (4,53 г, 15 ммоль) в етанолі (60 мл) і воді (60 мл) додавали NaOH (6,0 г, 150 ммоль) і перемішували суміш при 70 °C протягом ночі. Після охолодження до 0 °C, суміш нейтралізували 5% водним розчином HCl. Осад фільтрували і концентрували, в результаті чого одержували сполуку 269-5 у формі світло-жовтого порошку (3,1 г, 82,0%), яку використовували без подальшого очищення. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  247,6  $[M+H]^+$ .

30

[0545] Суміш 269-5 (2,44 г, 10 ммоль), гліцерину (1,5 мл, 20 ммоль) і 3-нітробензолсульфонату (10 г, 45 ммоль) обробляли концентрованою  $H_2SO_4$  (25 мл) і водою (8,3 мл). Суміш нагрівали при 100 °C протягом 3 год, а потім перемішували при 140 °C протягом 1 год. Суміш повільно охолоджували до 60 °C. Додавали етанол (15 мл) і перемішували суміш протягом ночі. Суміш нейтралізували аміаком з водою і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Розчин сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 269-6 (0,50 г, 16,9%). Мас-спектрометрія з іонізацією

35

40

електророзпиленням (+):  $m/z$  295,9  $[M+H]^+$ .

[0546] До перемішаного розчину сполуки 269-6 (0,295 г, 1 ммоль) в ДМФ (3 мл) додавали  $K_2CO_3$  (145 мг, 1,05 ммоль) і  $CH_3I$  (149 мг, 1,05 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували при низькому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (20 мл). Розчин промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат= 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 269-7 (216 мг, 70,0%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  311,9  $[M+H]^+$ .

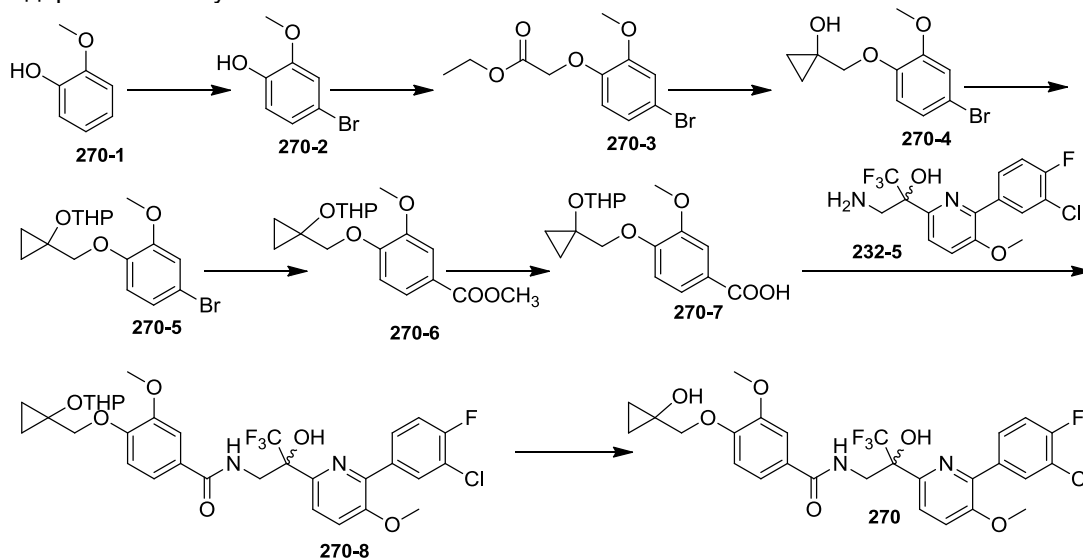
[0547] До перемішаного розчину сполуки 269-7 (240 г, 0,77 ммоль) в метанолі (30 мл) додавали Pd/C (15 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $H_2$  (балон) протягом 1 год. Суміш фільтрували, і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат= 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 269-8 (101 мг, 56,0%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  231,9  $[M+H]^+$ .

[0548] До розчину сполуки 269-8 (0,1 г, 0,44 ммоль) в  $CH_3OH$  (2 мл) і воді (2 мл) додавали NaOH (80 мг, 2 ммоль) і перемішували суміш при 50 °C протягом 0,5 год. Суміш охолоджували до 0 °C і доводили pH до 5 з використанням 5% розчин HCl. Суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 269-9 (66 мг, 75,8%) у формі білої твердої речовини, яку використовували без подальшого очищення.

[0549] До розчину сполуки 269-9 (66 мг, 0,325 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали ДМФ (1 краплю) і  $(COCl)_2$  (0,23 мл, 1,3 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год, а потім концентрували при низькому тиску. Залишок обробляли розчином сполуки 232-5 (117 мг, 0,325 ммоль) і триетаноламіну (0,28 мл) в ДХМ (5 мл) при 50 °C. Суміш залишали перемішуватися при к.т. протягом ночі. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували методом ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 269 у формі білої твердої речовини (25 мг, 14,0%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  550,0  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 124

##### Одержання сполуки 270



[0550] Сполуку 270-2 одержували у відповідності з процедурою, що описана у джерелі Rye із співавт., Eur. J. Med. Chem. (2013) 60: 240-248, який включений в даний текст за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 270-2, що міститься у ньому. До перемішаного розчину сполуки 270-2 (18,0 г, 89,1 ммоль) в ацетоні (200 мл) додавали етил-2-бромацетат (29,6 г, 178,2 ммоль) і  $K_2CO_3$  (36,9 г, 270 ммоль). Суміш перемішували при 80 °C протягом 12 год. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували неочищену сполуку 270-3 (25 г. Вихід: 98%).

[0551] До розчину сполуки 270-3 (11 г, 38,2 ммоль) в безводному ТГФ (100 мл) додавали  $Ti(i-$

PrO)<sub>4</sub> (10,85 г, 38,2 ммоль) в атмосфері N<sub>2</sub> при 0 °С, а потім додавали по краплях EtMgBr (34,4 мл, 103,14 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (3×60 мл). Органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 270-4 (4,2 г, 40,4%).

[0552] До розчину сполуки 270-4 (2,5 г, 9,19 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали дигідропіран (1,54 г, 18,38 ммоль) і TsOH (158,2 мг, 0,92 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували дихлорметаном. Органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 270-5 у формі білої твердої речовини (2,6 г, Вихід: 74,0%).

[0553] До розчину сполуки 270-5 (1,5 г, 4,21 ммоль) в безводному ТГФ (15 мл) додавали н-бутиллітій (2,0 мл, 5,0 ммоль) при -78 °С по краплях. Після перемішування суміші при -78 °С протягом 0,5 год ClCOOCH<sub>3</sub> (2,39 г, 25,28 ммоль) однією порцією. Суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год, а потім розводили етилацетатом (50 мл) і промивали сольовим розчином. Органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували хроматографією, в результаті чого одержували 270-6 у формі білої твердої речовини (820 мг, Вихід: 58%).

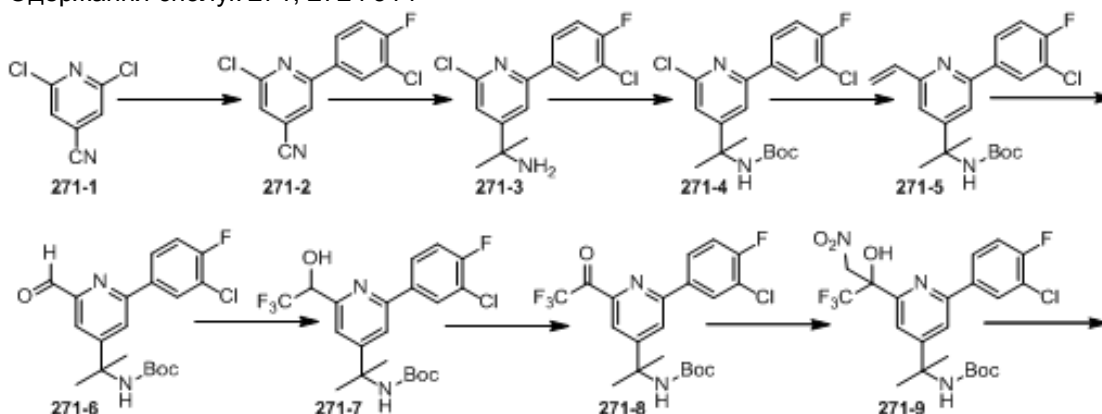
[0554] До перемішаного розчину сполуки 270-6 (410 мг, 1,22 ммоль) в EtOH/H<sub>2</sub>O (3: 1, 10 мл) додавали NaOH (195 мг, 4,88 ммоль) і перемішували суміш при 50 °С протягом 1 год. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом. рН водних шарів доводили до 4,0 шляхом додавання 5% розчину HCl. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, в результаті чого одержували неочищену сполуку 270-7 (198 мг).

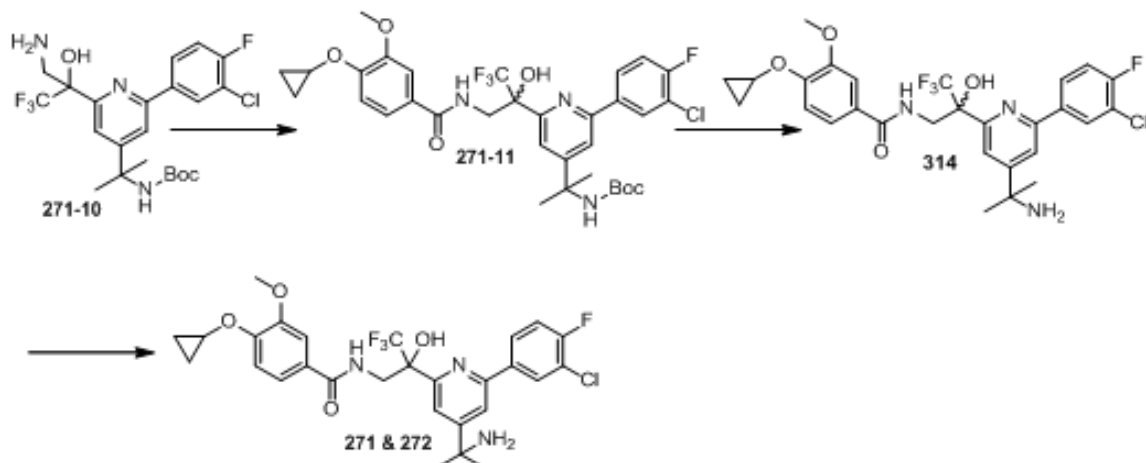
[0555] До розчину сполуки 270-7 (200 мг, 0,62 ммоль) в ДМФ (15 мл) додавали DIPEA (240 мг, 1,86 ммоль) і NATU (236 мг, 0,62 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, а потім додавали 232-5 (226 мг, 0,62 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год, а потім розводили водою і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 270-8 (250 мг, 60,4%).

[0556] До розчину сполуки 270-8 (250 мг, 0,37 ммоль) в EtOH (10 мл) додавали PPTS (19,4 мг, 0,075 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С протягом 2 год, а потім розводили етилацетатом (50 мл) і промивали сольовим розчином. Органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 270 у формі білої твердої речовини (80 мг, 37,0%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 585,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 125

Одержання сполук 271, 272 і 314





[0557] В круглодонну колбу об'ємом 1 л розміщували суміш сполуки 271-1 (15 г, 86,71 ммоль), (3-хлор-4-фторфеніл)боронової кислоти (15 г, 86,03 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпалладія (II) (1,0 г, 1,37 ммоль) і  $K_2CO_3$  (23,7 г, 172 ммоль) в суміші диоксан/ $H_2O$  (450 мл/50 мл) в атмосфері  $N_2$ . Суміш нагрівали до 100 °С протягом 2 год. Суміш охолоджували до к.т. і випаровували диоксан при зниженому тиску. Залишок розводили етилацетатом і водою. Органічні шари сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (петролейний ефір: EtOAc від 100: 1 до 40: 1) давала сполуку 271-2 у формі білої твердої речовини (11 г, 47,8%).

[0558] До розчину сполуки 271-2 (7,2 г, 26,9 ммоль) в толуолі (200 мл) додавали  $MeMgBr$  (27 мл, 81 ммоль) протягом 5 хв. Розчин перемішували протягом 30 хв при к.т. Повільно додавали  $Ti(OiPr)_4$  (8 мл, 27,3 ммоль) при к.т. Розчин розміщували на масляній бані при температурі 100 °С і перемішували протягом 20 хв. Суміш охолоджували до к.т. і гасили реакцію насич. вод. розчином  $Na_2CO_3$ . Суміш відокремлювали фільтрацією, а залишок на фільтрі промивали етилацетатом. Органічну фазу концентрували до сухості, неочищену 271-3 (7,0 г, коричневе масло) використовували без додаткової обробки на наступному етапі.

[0559] До розчину сполуки 271-3 (7,0 г, 23,4 ммоль) в толуолі (100 мл) додавали  $Et_3N$  (7,09 г, 70,2 ммоль) і  $VOs_2O$  (5,6 г, 25,7 ммоль) при к.т. Розчин розміщували на масляній бані при 100 °С і перемішували протягом 3 год. Розчин охолоджували до к.т. і розділяли між етилацетатом (300 мл) і водою (200 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином і сушили над  $Na_2SO_4$ . Органічну фазу концентрували, залишок очищували хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 20: 1-10: 1), в результаті чого одержували сполуку 271-4 у вигляді жовтої твердої речовини (7,05 г, 75,5%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  398,9  $[M+H]^+$ .

[0560] До розчину сполуки 271-4 (7,0 г, 17,5 ммоль) в EtOH (70 мл) додавали  $K_2CO_3$  (3,62 г, 26,2 ммоль) і трифтор(вініл)борату калію (2,8 г, 21,0 ммоль) при к.т.  $Pd(dppf) Cl_2$  (256 г, 0,35 ммоль) в атмосфері  $N_2$ . Суміш розміщували в масляній бані при 100 °С і перемішували протягом 3 год. Розчин концентрували при низькому тиску, залишок розділяли між етилацетатом (100 мл) і водою (50 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 20: 1-10: 1), в результаті чого одержували сполуку 271-5 у вигляді жовтого масла (6,1 г, 89,3%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  391,0  $[M+H]^+$ .

[0561] Розчин сполуки 271-5 (6,1 г, 15,6 ммоль) в ДХМ (150 мл) барботували азотом  $O_3$  при -78 °С до набуття розчину синього кольору. Розчин барботували азотом до зникнення синього забарвлення. Додавали  $PPh_3$  (4,9 г, 18,72 ммоль) при -78 °С і перемішували протягом 2 год при -78 °С. Суміш концентрували при низькому тиску, залишок очищували хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 10: 1-5: 1), в результаті чого одержували сполуку 271-6 у формі білої твердої речовини (4,8 г, 78,4%).

[0562] До розчину сполуки 271-6 (4,86 г, 12,38 ммоль) в сухому ДМФ (25 мл) додавали  $TMSCF_3$  (4,4 г, 31,0 ммоль). Суміш охолоджували до -78 °С і додавали по краплях тетрабутиламонію фторид (TBAF) (1М в ТГФ, 7,3 мл, 7,3 ммоль). Суміші давали поступово нагрітися до к.т. і перемішували протягом 0,5 год. Суміш розводили водою і EtOAc. Органічні шари сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (петролейний ефір: EtOAc від 100: 0 до 80: 20) давала сполуку 271-7 (4,1 г, 72%).

[0563] До перемішаного розчину сполуки 271-7 (4,1 г, 8,86 ммоль) в сухому ДХМ (45 мл)



додавали періодинан Деса-Мартіна (4,96 г, 17,7 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 год. Суміш концентрували при зниженому тиску і після хроматографії залишку (петролейний ефір: EtOAc від 100: 0 до 70: 30) одержували сполуку 271-8 (3,8 г, 93%).

[0564] До розчину сполуки 271-8 (3,8 г, 8,25 ммоль) в MeNO<sub>2</sub> (10 мл) додавали Et<sub>3</sub>N (2 мл, 14 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 30 хв. Суміш концентрували при зниженому тиску, залишок розчиняли в суміші розчинників EtOH: H<sub>2</sub>O (50 мл: 5 мл). Суміш обробляли порошковим залізом (1,85 г, 33 ммоль) і NH<sub>4</sub>Cl (1,8 г, 33 ммоль), а потім нагрівали до 80 °C протягом 2 год. Після фільтрації розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 271-10 (2,5 г, 61,7%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 491,9 [M+H]<sup>+</sup>.

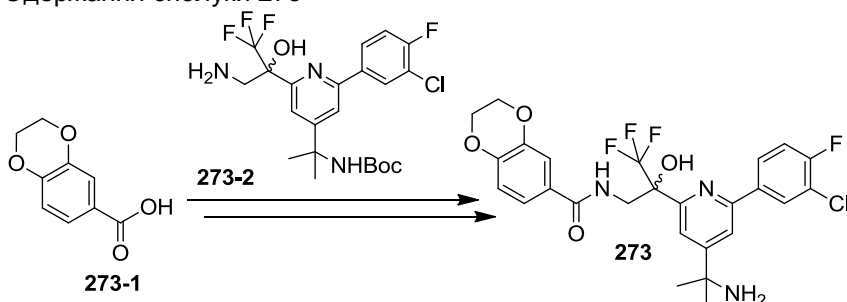
[0565] В круглодонну колбу об'ємом 100 мл розміщували розчин 4-циклопропокси-3-метоксибензойної кислоти (208 мг, 1,0 ммоль), DIPEA (193 мг, 1,5 ммоль) і HATU (380 мг, 1,0 ммоль) в безводному ДМФ (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали однією порцією сполуку 271-10 (490 мг, 1,0 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 2~3 год. Суміш розводили етилацетатом і водою, органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 1: 1), в результаті чого одержували сполуку 271-11 у вигляді блідо-жовтого масла (610 мг, 88%).

[0566] В круглодонній колбі об'ємом 50 мл розміщували розчин сполуки 271-11 (610 мг, 0,88 ммоль) в етилацетаті (10 мл). Розчин обробляли HCl в етилацетаті (10 мл, 4,0 M). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1~2 год. Суміш концентрували при низькому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 314 (550 мг).

[0567] Сполуку 314 (550 мг) розділяли методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два енантіомери. Ці два енантіомери обробляли 2 M HCl в етилацетаті, а потім концентрували, в результаті чого одержували сполуку 271 (120 мг) і 272 (124 мг). 271: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 582,1 [M+H]<sup>+</sup>. 272: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 582,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 126

##### Одержання сполуки 273



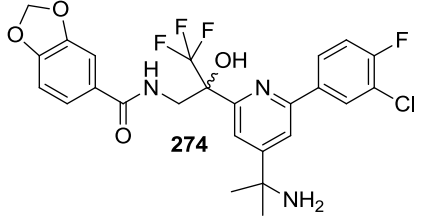
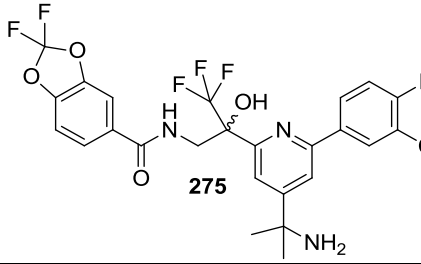
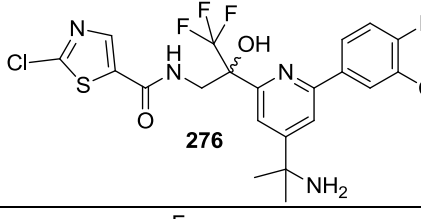
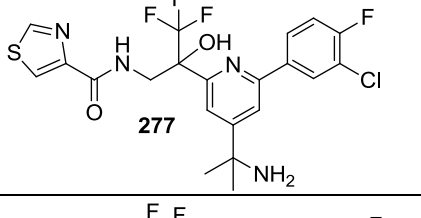
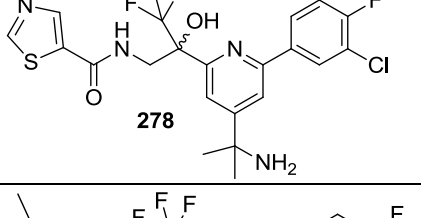
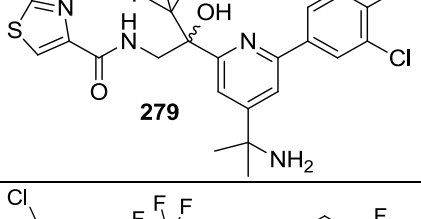
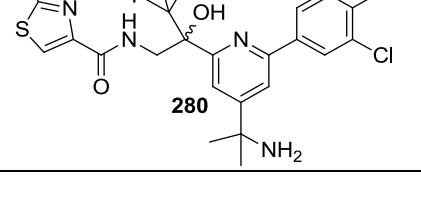
[0568] Сполуку 273 одержували по суті як описано в процедурі одержання сполуки 272 з використанням 273-1 і 273-2. Сполуку 273 одержували у формі білої твердої речовини (41 мг, 52,2%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 554,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 127

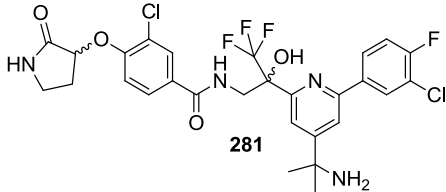
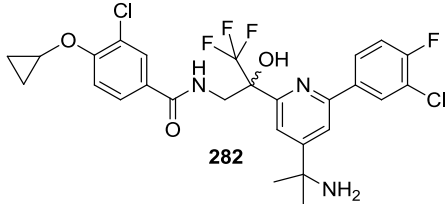
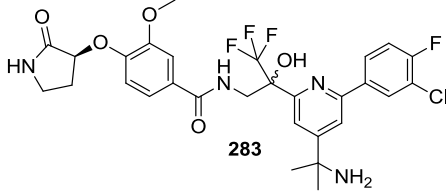
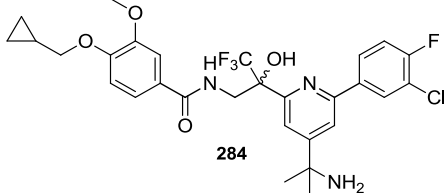
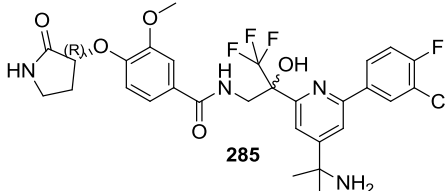
##### Одержання сполук 274-

[0569] Наведені нижче в Таблиці 1 сполуки одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 272 з використанням наведеної кислоти і аміну.

Таблиця 1

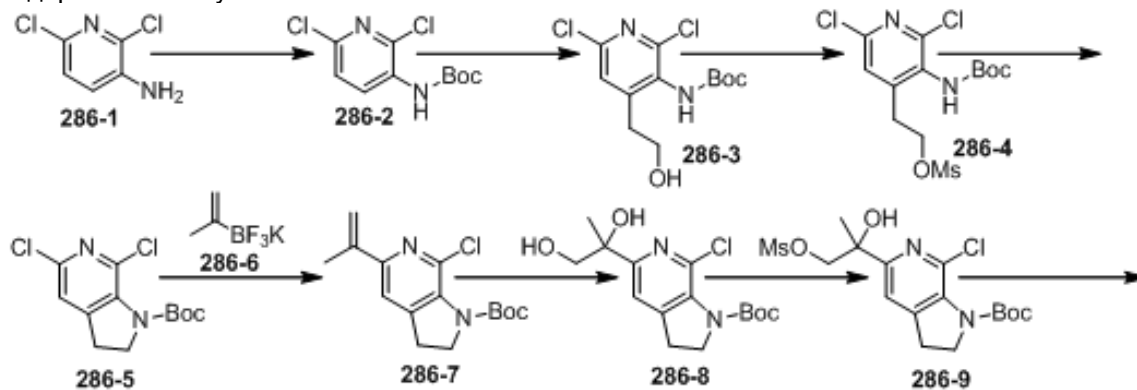
Сполука	Кислота	Амін	Вихід і результати Мас-спектрометрії з іонізацією електророзпиленням (+): m/z
 <p>274</p>	бензо[d][1,3]диоксол-5-карбонова кислота	273-2	32 мг, 58,8% 539,9 [M+H] <sup>+</sup>
 <p>275</p>	2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонова кислота	273-2	38 мг, 46,5% 576,0 [M+H] <sup>+</sup>
 <p>276</p>	2-хлортіазол-5-карбонова кислота	273-2	30 мг, 54,5% 536,9 [M+H] <sup>+</sup>
 <p>277</p>	тіазол-4-карбонова кислота	273-2	32 мг, 64,0% 502,9 [M+H] <sup>+</sup>
 <p>278</p>	тіазол-5-карбонова кислота	273-2	18 мг, 36,0% 502,9 [M+H] <sup>+</sup>
 <p>279</p>	2-метилтіазол-4-карбонова кислота	273-2	23 мг, 45 % 517,0 [M+H] <sup>+</sup>
 <p>280</p>	2-хлортіазол-4-карбонова кислота	273-2	24 мг, 45 % 537,0 [M+H] <sup>+</sup>

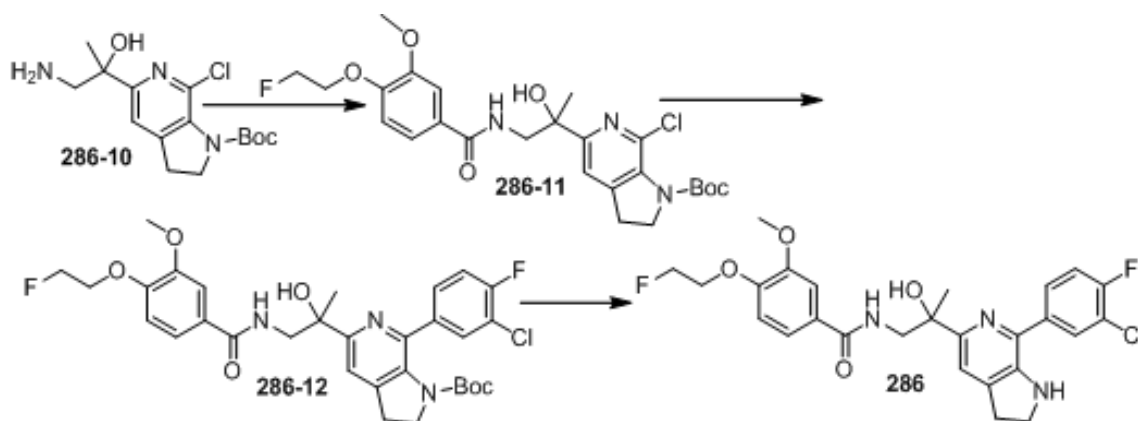
Таблиця 1

Сполука	Кислота	Амін	Вихід і результати Мас-спектрометрії з іонізацією електророзпиленням (+): m/z
 281	3-хлор-4-((2-оксопіролідин-3-іл) окси)бензойна кислота	273-2	28 мг, 45 % 629,0 [M+H] <sup>+</sup>
 282	3-хлор-4-циклопропоксибензойна кислота	273-2	20 мг, 34 % 585,9 [M+H] <sup>+</sup>
 283	(S)-3-метокси-4-((2-оксопіролідин-3-іл) окси)бензойна кислота	273-2	28 мг, 45 % 625,1 [M+H] <sup>+</sup>
 284	4-(циклопропілметокси)-3-метоксибензойна кислота	273-2	30 мг, 68,2% 596,1 [M+H] <sup>+</sup>
 285	(R)-3-метокси-4-((2-оксопіролідин-3-іл) окси)бензойна кислота	273-2	28 мг, 45 % 625,0 [M+H] <sup>+</sup>

## ПРИКЛАД 128

Одержання сполуки 286





[0570] Сполуку 286-2 одержували у відповідності з процедурою, що описана в публікації РСТ № WO 2009/005638, опублікованій 8 січня 2009 р., яка включена в даний текст за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 286-2, що міститься в ній.

[0571] До розчину сполуки 286-2 (1,83 г, 7 ммоль) в ТГФ (15 мл) додавали н-бутиллітій (7 мл, 2,5 М в ТГФ) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Через 5 хв додавали TMEDA (1,624 г, 14 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Розчин повільно нагрівали до  $-30^{\circ}\text{C}$  і перемішували протягом 30 хв при  $-30^{\circ}\text{C}$ . Розчин охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  і додавали оксиран (0,7 мл, 14 ммоль). Розчин перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 2 год і перемішували протягом ночі при к.т. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом (2×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 286-3 (0,7 г, 32,7 %).

[0572] До розчину сполуки 286-3 (4,5 г, 14,7 ммоль) в ДХМ (100 мл) додавали триетаноламін (4,45 г, 44,1 ммоль). Після охолодження до  $0^{\circ}\text{C}$  повільно додавали  $\text{MsCl}$  (3,36 г, 29,4 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували дихлорметаном (3×100 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 286-4 (5,6 г, 99,2%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  384,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0573] До розчину сполуки 286-4 (5,6 г, 14,5 ммоль) в ДМФ (50 мл) додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,02 г, 29,2 ммоль). Суміш нагрівали до  $50 - 60^{\circ}\text{C}$ , і перемішували протягом 1 год. Розчин охолоджували до к.т., вливали в холодну воду і екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 286-5 (3,1 г, 74,3%).

[0574] До розчину сполуки 286-5 (1,68 г, 5,83 ммоль), сполуки 286-6 (860 мг, 5,83 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,61 г, 11,66 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (50 мл) додавали  $\text{Pd(dppf)} \text{Cl}_2$  (426 мг, 0,583 ммоль). Суміш дегазовували, а потім знову заповнювали  $\text{N}_2$  (3 рази). Суміш перемішували в атмосфері азоту при  $70^{\circ}\text{C}$  протягом 15 год, а потім охолоджували до к.т. і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 286-7 у формі білої твердої речовини (1,2 г, 70%).

[0575] До розчину сполуки 286-7 (2,94 г, 10 ммоль) в ДХМ (50 мл) додавали N-метилморфоліну N-оксид (2,4 г, 20 ммоль) і  $\text{OsO}_4$  (500 мг, 0,2 ммоль) при к.т. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували насич. вод.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , і перемішували протягом 2 год. Суміш екстрагували дихлорметаном (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 3: 1), в результаті чого одержували сполуку 286-8 (2,94 г, 89,6%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  328,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0576] До розчину сполуки 286-8 (3,28 г, 10 ммоль) і триетаноламіну (4,45 г, 44,1 ммоль) в ДХМ (20 мл) повільно додавали  $\text{MsCl}$  (2,2 г, 20 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Розчин перемішували протягом 30 хв, а потім розводили дихлорметаном (20 мл). Розчин промивали сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію. +

[0578] До розчину сполуки 4-(2-фторетокси)-3-метоксибензойної кислоти (214 мг, 1 ммоль),

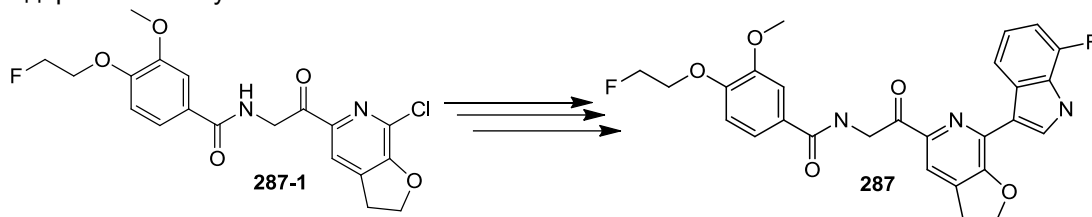
HATU (456 мг, 1,2 ммоль) і DIPEA (258 мг, 2 ммоль) в безводному ДМФ (5 мл) додавали сполуку 286-10 (327 мг, 1 ммоль) при 25 °С. Розчин перемішували протягом 2 год при 25 °С. Реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином вод. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл), а потім екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 3: 1), в результаті чого одержували сполуку 286-11 (201 мг, 38,2%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  524,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0579] До розчину сполуки 286-11 (150 мг, 0,3 ммоль), (3-хлор-4-фторфеніл)боронової кислоти (105 мг, 0,6 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (84 мг, 0,6 ммоль) в диоксані (6 мл) додавали  $\text{Pd}(\text{dppf}) \text{Cl}_2$  (22 мг, 0,03 ммоль). Суміш дегазовували, а потім знову заповнювали  $\text{N}_2$  (3 рази). Суміш нагрівали до 120 °С під дією мікрохвильового випромінювання в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 2 год. Розчин охолоджували до к.т. і розводили етилацетатом (20 мл). Розчин промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 1: 1), в результаті чого одержували сполуку 286-12 (123 мг, 65%).

[0580] До розчину сполуки 286-12 (123 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФУК (4 мл) при к.т. Суміш перемішували протягом 30 хв, концентрували до сухості і розчиняли в етилацетаті (20 мл). Розчин промивали насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 286 (80 мг, 77,6%) у вигляді жовтої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  518,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 129

Одержання сполуки 287

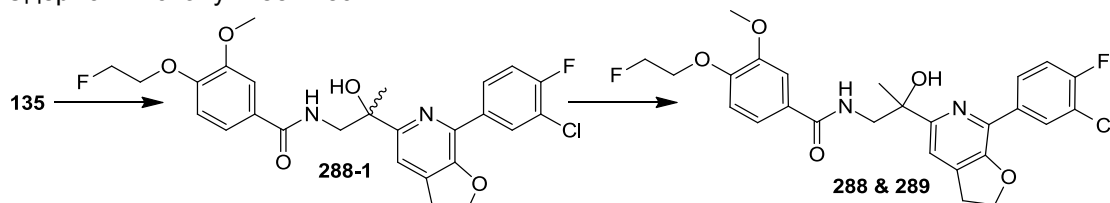


[0581] Сполуку 287 одержували по суті як описано в процедурі одержання сполуки 286 з використанням

7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-іл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-індолу і сполуки 287-1. Сполуку 287 одержували у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  507,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 130

Одержання сполук 288 і 289

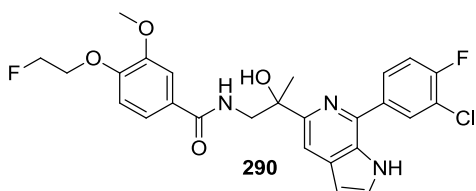


[0582] До розчину сполуки 135 (400 мг, 0,80 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали  $\text{MeMgBr}$  (3 мл, 1,3 N в ТГФ) в атмосфері  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год в атмосфері  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш нейтралізували насич. вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 288-1 (150 мг).

[0583] Сполуки 288 (39 мг) і 289 (41 мг) одержували шляхом поділу методом SFC (надкритичної рідинної хроматографії) сполуки 288-1. 288: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  519,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 289: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  519,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 131

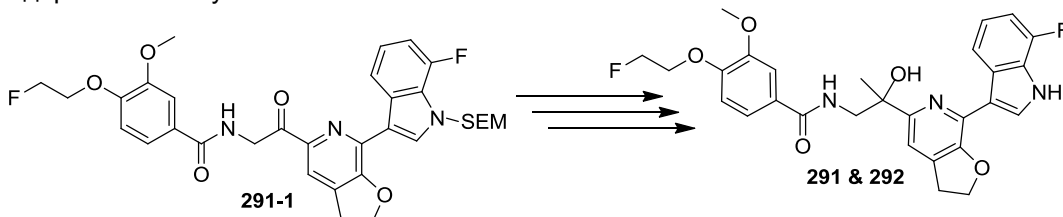
Одержання сполуки 290



[0584] До розчину сполуки 286 (400 мг, 0,77 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали  $\text{MnO}_2$  (336 мг, 3,86 ммоль) при к.т. Суміш перемішували протягом 2 год. Осад видаляли фільтрацією, фільтрат концентрували при низькому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 290 (150 мг, 37,5%) у вигляді жовтої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  515,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 132

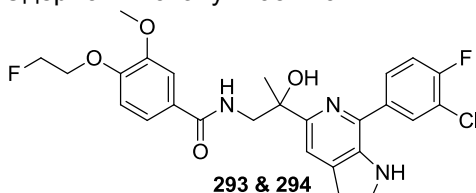
Одержання сполук 291 і 292



[0585] Сполуки 291 і 292 одержували по суті як описано в процедурі одержання 288 і 289 з використанням 291-1. Сполуку 291 (31 мг) і 292 (30 мг) одержували у вигляді білих твердих речовин. 291: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  524,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 292: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  524,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 133

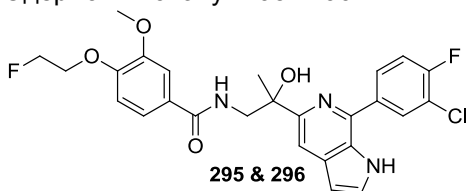
Одержання сполук 293 і 294



[0586] Сполуку 286 (60 мг) розділяли методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два енантіомери: 293 (24 мг) і 294 (22 мг). 293: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  517,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 294: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  517,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 134

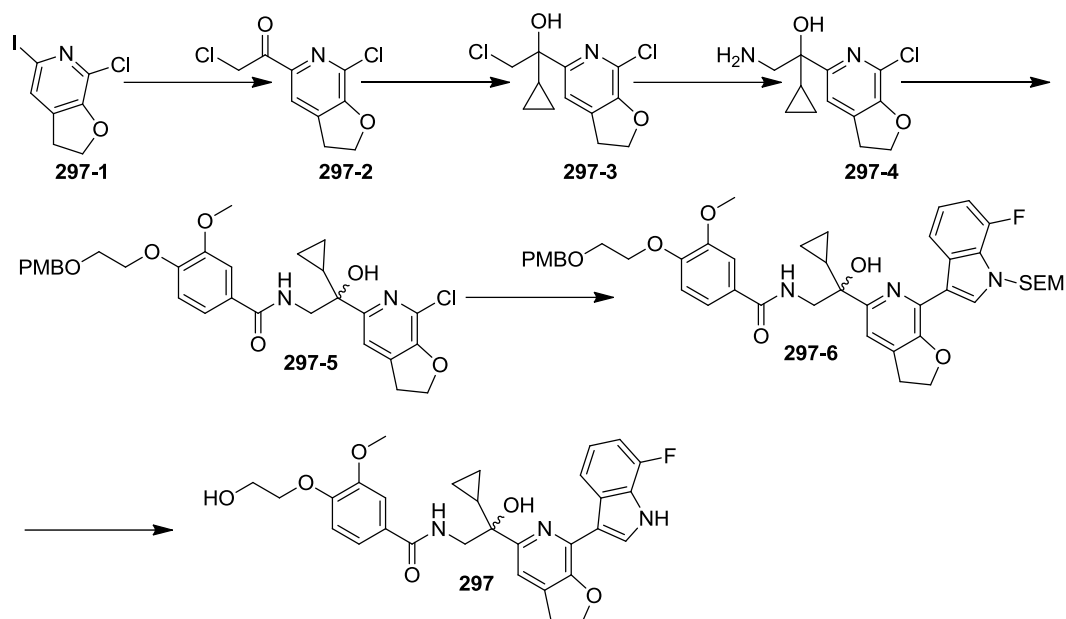
Одержання сполук 295 і 296



[0587] Сполуку 290 (65 мг) розділяли методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два енантіомери: 295 (21 мг) і 296 (18 мг). 295: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  515,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 296: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  515,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 135

Одержання сполуки 297



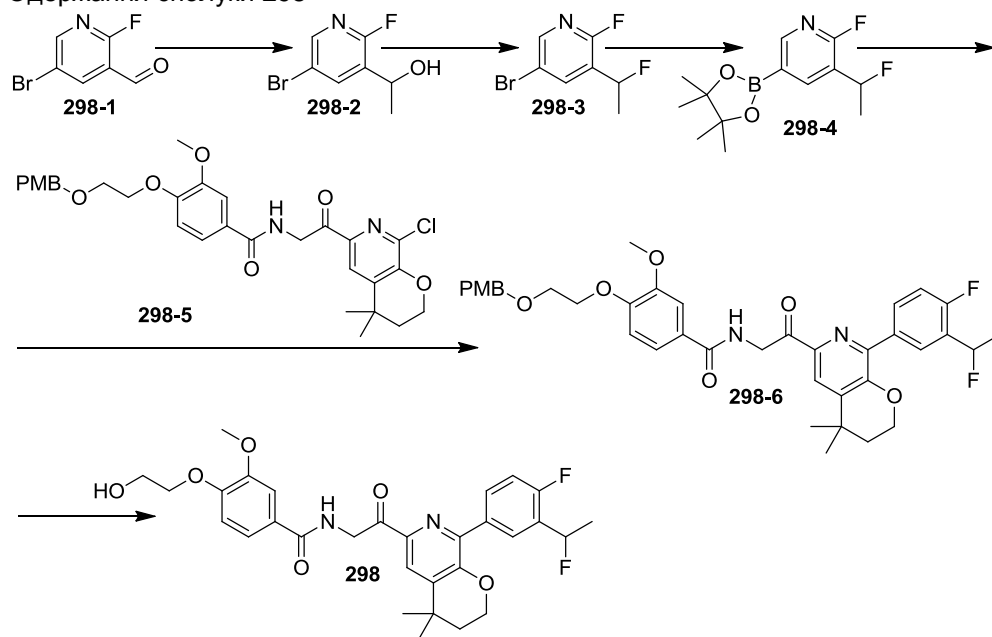
[0588] До розчину сполуки 297-1 (1,4 г, 5,0 ммоль) і 2-хлор-N-метокси-N-метилацетамідині (700 мг, 5,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) по краплях додавали i-PrMgCl (3 мл, 2,0 М в ТГФ) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 297-2 (1,0 г, 87%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 232,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0589] До розчину сполуки 297-2 (460 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (4 мл) по краплях додавали циклопропілмагнію бромід (4 мл, 0,5 М в ТГФ) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку 297-3 використовували без подальшого очищення.

[0590] Сполуку 297 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 286 з використанням 297-3. Сполуку 297 одержували у вигляді білої твердої речовини (98 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 548,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 136

##### Одержання сполуки 298



[0591] Сполуку 298-2 одержували у відповідності з процедурою, що описана в публікації РСТ № WO 2009/016460, опублікованій 5 лютого 2009 р, яка включена в даний текст за допомогою

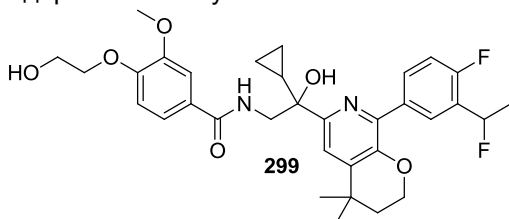
посилення з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 298-2, що міститься в ній. До розчину сполуки 298-2 (1,8 г, 8,3 ммоль) в ДХМ (10 мл) по краплях додавали трифторид диметиламіносірки (DAST) (2 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$  при 0 °С і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією на колонці з силікагелем (петролейний ефір: етилацетат 30: 1), в результаті чого одержували сполуку 298-3 у формі білої твердої речовини (1,4 г, 77,8%).

[0592] До розчину сполуки 298-3 (1,4 г, 6,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) по краплях додавали *n*-бутиллітій (3,3 мл, 2,5 N в гексані) при -78 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв. Додавали 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,6 г, 9,4 ммоль) при -78 °С і давали суміші нагрітисся до к.т. і перемішували 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні розчини промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 50: 1), в результаті чого одержували сполуку 298-4 у формі масла (1,0 г, 58,9%).

[0593] Сполуку 298 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 286 з використанням сполуки 298-4. Сполуку 298 одержували у формі білої твердої речовини (70 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  555.1  $[M+H]^+$ .

### ПРИКЛАД 137

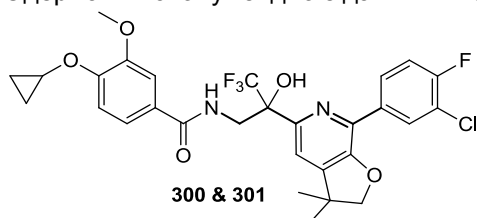
### Одержання сполуки 299



[0594] Сполуку 299 одержували по суті як описано в процедурі одержання сполук 288 і 289 з використанням сполуки 298 і циклопропілмагнію броміду. Сполуку 299 (30 мг) одержували у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  597.2  $[M+H]^+$ .

### ПРИКЛАД 138

Одержання сполук згідно з даним винаходом 300 і 301

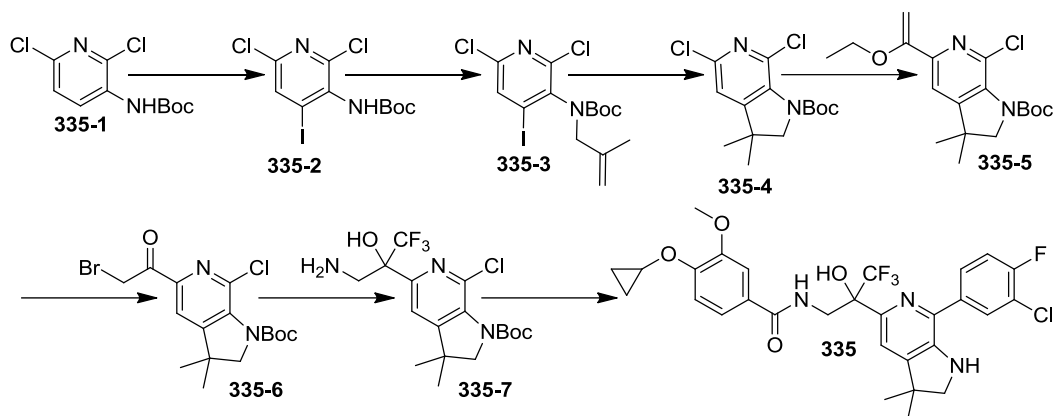


[0595] Сполуку 229 (28 мг, 0,047 ммоль) розділяли методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два енантіомери: 300 (3,8 мг) і 301 (4,5 мг) у вигляді білих твердих речовин. 300: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 595,0 [M+H]<sup>+</sup>. 301: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 595,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### ПРИКЛАД 139

### Одержання сполуки 335





[0596] До розчину сполуки 335-1 (5,2 г, 20 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали н-бутиллітій (16 мл, 20 ммоль, 2,5М) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$ . Після перемішування при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 0,5 год. повільно додавали розчин  $\text{I}_2$  (5,1 г 20 ммоль) в ТГФ (25 мл). Суміш перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 335-2 (7,5 г, 95 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  388,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0597] До розчину сполуки 335-2 (3,88 г, 10,0 ммоль) в ДМФ (50 мл) додавали гідрид натрію (480 мг, 10 ммоль, 60% в мінеральному маслі) при к.т. Суміш перемішували протягом 0,5 год і по краплях додавали 3-хлор-2-метилпроп-1-ен (1,0 г, 11 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (2×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 335-3 (4,4 г, 99%), яку використовували без подальшого очищення.

[0598] В атмосфері  $\text{N}_2$  суміш сполуки 335-3 (4,4 г, 10 ммоль),  $\text{LiCl}$  (420 мг, 10 ммоль), формиату натрію (1,36 г, 20 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (111 мг, 0,1 ммоль) в ДМФ (95 мл) перемішували при  $100^{\circ}\text{C}$  протягом 2 год. Після охолодження до к.т. Суміш розводили етилацетатом (50 мл). Розчин промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 335-4 (1,5 г, 50%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  316,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0599] В атмосфері  $\text{N}_2$  суміш сполуки 335-4 (1,5 г, 5 ммоль), трибутил(1-етоксивініл)станнана (3,6 г, 10 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (180 мг, 0,25 ммоль) в толуолі (15 мл) перемішували при  $140^{\circ}\text{C}$  протягом 0,5 год. Після охолодження до к.т. Суміш концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 335-5 (1,5 г, 88%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  352,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

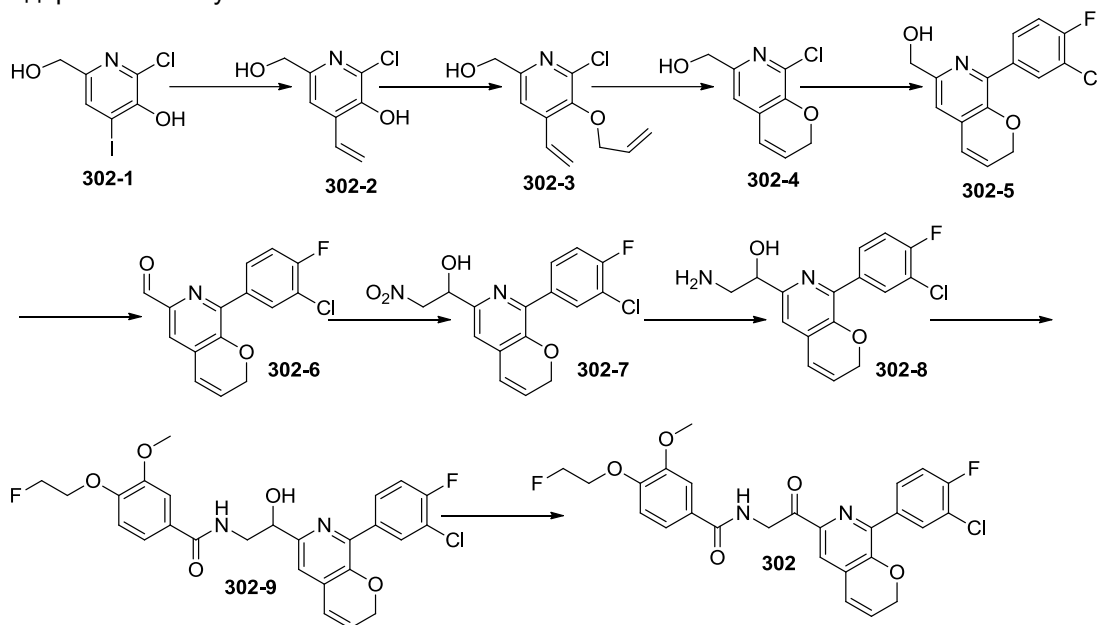
[0600] До розчину сполуки 335-5 (1,5 г, 1,35 ммоль) в ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$  (30мл/1 мл) порціями додавали N-бромсукцинімід (2,70 г, 15 ммоль). Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 335-6 (1,5 г, 75 %).

[0601] До розчину сполуки 335-6 (400 мг, 1,0 ммоль) в ДМФ (5 мл) додавали  $\text{CF}_3\text{TMS}$  (1 мл) і  $\text{LiOAc}$  (10 мг 0,02 екв.). Після додавання суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання 335-6. Суміш обробляли водою з аміаком (5 мл), а потім перемішували при к.т. протягом 0,5 год. Суміш розводили етилацетатом (50 мл). Розчин промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 1: 1), в результаті чого одержували сполуку 335-7 (205 мг, 50%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  410,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0602] Сполуку 335 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 286 з використанням 4-циклопропокси-3-метоксибензойної кислоти і сполуки 335-7. Сполуку 335 одержували у формі білої твердої речовини (25 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  594,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 140

## Одержання сполуки 302



[0603] До перемішуваної суміші сполуки 302-1 (460 мг, 1,6 ммоль) в ДМФ (2 мл, дезоксигенированого перед застосуванням) додавали  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (114 мг, 0,16 ммоль) і трибутил(вініл)станнан (500 мг, 1,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували під дією мікрохвильового випромінювання при 80 °C протягом 2 год. Суміш охолоджували до к.т. і розводили етилацетатом. Суміш промивали сумішшю сольовий розчин: вода:  $\text{NaHCO}_3$ . Суміш сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 302-2 очищували за допомогою колонки з силікагелем. РХ/МС:  $m/z$  186,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0604] До перемішуваної суміші сполуки 302-2 (170 мг, 0,915 ммоль) в ДМФ (3 мл) додавали  $\text{NaNH}$  (37 мг, 0,915 ммоль). Суміш перемішували протягом 10 хв, а потім додавали алілбромід (96 мкл, 1,09 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год при к.т., а потім розводили етилацетатом і 10% розчином  $\text{NaHCO}_3$  вод.. Суміш обробляли етилацетатом. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 302-3 у вигляді жовтого масла. РХ/МС:  $m/z$  226,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0605] До перемішуваної суміші сполуки 302-3 (100 мг, 0,44 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при к.т. (3,5 мл) додавали бензиліден-біс(трициклогексилфосфін) дихлоррутеній (12 мг, 0,014 ммоль). Суміш перемішували протягом 3 год, а потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 302-4 у вигляді темно-коричневої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  198,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0606] До перемішуваної суміші сполуки 302-4 (70 мг, 0,35 ммоль) в ДМЕ (2 мл, дезоксигенированої перед застосуванням) додавали (3-хлор-4-фторфеніл)боронову кислоту (74 мг, 0,43 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , розчин  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,4 мл, 2,65 М). Перемішували під впливом мікрохвильового випромінювання при 110 °C протягом 1 год, а потім розводили етилацетатом і водою. Після цього йшла звичайна процедура виділення продукту у водному середовищі. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 302-5 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  292,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0607] До перемішуваної суміші сполуки 302-5 (70 мг, 0,24 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) при к.т. Додавали  $\text{NaHCO}_3$  (114 мг, 1,7 ммоль) і періодинан Деса-Мартіна (509 мг, 1,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання спирту. Реакційну суміш нейтралізували 5%-им  $\text{NaHSO}_3$  і насич. Розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували етилацетатом (2×25 мл). Органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 302-6. РХ/МС:  $m/z$  290,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0608] До перемішуваної суміші сполуки 302-6 (40 мг, 0,138 ммоль) в ТГФ (2 мл) додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і нітрометан (25 мг, 0,42 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при к.т. Реакційну суміш розводили етилацетатом і нейтралізували водою і сольовим розчином. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×25 мл). Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 302-7 у формі білої твердої речовини; РХ/МС:  $m/z$  351,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0609] До перемішуваної суміші сполуки 302-7 (55 мг, 0,158 ммоль) в EtOAc (0,5 мл)

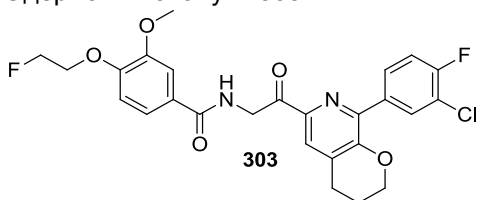
додавали  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (106 мг, 0,47 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Суміш охолоджували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 302-8 у вигляді безбарвного масла. РХ/МС:  $m/z$  321,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 [0610] До перемішуваної суміші 4-(2-фторетокси)-3-метоксибензойної кислоти (33,8 мг, 0,156 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) додавали НАТУ (59,3 мг, 0,156 ммоль) і DIPEA (40 мг, 0,26 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Додавали сполуку 302-8 (50 мг, 0,156 ммоль) в ДМФ (0,5 мл), а потім перемішували суміш протягом 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували 10% вод. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Суміш розводили дихлорметаном, після чого йшла звичайна процедура добування продукту у водному середовищі з дихлорметаном. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 302-9 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  517,10  $[\text{M}+\text{H}]$ .

10 [0611] До перемішуваної суміші сполуки 302-9 (30 мг, 0,058 ммоль) в ДХМ (1 мл) при к.т. додавали періодинан Деса-Мартіна (172 мг, 0,41 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год і гасили реакцію 5%  $\text{NaHSO}_3$  і насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували етилацетатом (2×25 мл). Органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували методом ВЕРХ, в результаті чого одержували 302 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  515,05  $[\text{M}+\text{H}]$ .

#### ПРИКЛАД 141

20 Одержання сполуки 303



[0612] Сполуку 303 синтезували шляхом здійснення реакції 302 в умовах реакції гідрування з використанням  $\text{Pd/C}$  в  $\text{EtOAc/EtOH}$ . РХ/МС:  $m/z$  517,1  $[\text{M}+\text{H}]$ .

#### ПРИКЛАД 142

25 Одержання сполуки 304

[0613] До перемішуваної суміші сполуки 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил)окси)етокси)бензойної кислоти (40 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) додавали НАТУ (36 мг, 0,096 ммоль) і DIPEA (25 мг, 0,192 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Додавали сполуку 304-1 (31 мг, 0,096 ммоль) в ДМФ (0,5 мл), суміш перемішували протягом 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували 10% розчином  $\text{NaHCO}_3$  (3 мл). Суміш розводили дихлорметаном, після чого йшла звичайна процедура виділення продукту у водному середовищі з дихлорметаном. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 304-2 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  635,1  $[\text{M}+\text{H}]$ .

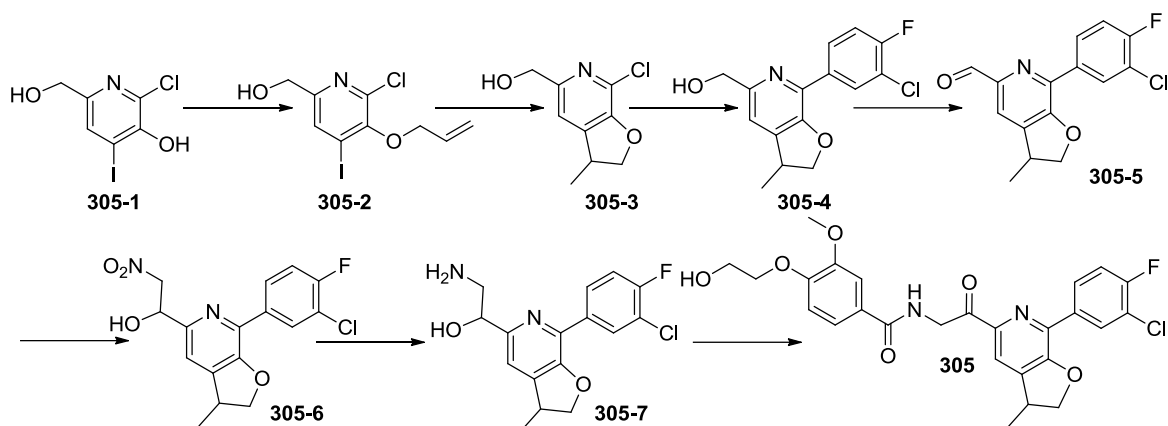
35 [0614] До перемішуваної суміші сполуки 304-2 (30 мг, 0,047 ммоль) в ДХМ (1 мл) при к.т. додавали періодинан Деса-Мартіна (200 мг, 0,47 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год і нейтралізували реакційну суміш 5%  $\text{NaHSO}_3$  і насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували етилацетатом (2×25 мл). Органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували методом ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 304-3 у формі білої твердої речовини; РХ/МС:  $m/z$  633,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40 [0615] До перемішуваної суміші сполуки 304-3 (20 мг, 0,031 ммоль) в  $\text{EtOH/EtOAc}$  (1: 1, 10 мл) додавали  $\text{Pd/C}$  (10 мг). Реакцію суміші здійснювали в атмосфері  $\text{H}_2$  (балон). Суміш фільтрували через пробку з цілиту, а фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 304-4 використовували без подальшого очищення; РХ/МС:  $m/z$  635,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45 [0616] До перемішуваної суміші сполуки 304-4 в ДХМ (1 мл) при 0 °C по краплях додавали ТФУК (0,3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв, а потім розводили етилацетатом. Реакційну суміш нейтралізували насич.  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 304 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  515,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 143

Одержання сполуки 305



[0617] До перемішуваної суміші сполуки 305-1 (500 мг, 1,75 ммоль) в ДМФ (8,8 мл) при 0 °С додавали NaH (144 мг, 3,6 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хв. Додавали алілбромід (222 мг, 1,75 ммоль) і перемішували суміш при 0 °С протягом 20 хв. Суміш нагрівали до к.т. і перемішували протягом 5 хв. Суміш розводили етилацетатом і нейтралізували водою. Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 305-2. РХ/МС: m/z 325,9 [M+H]<sup>+</sup>.

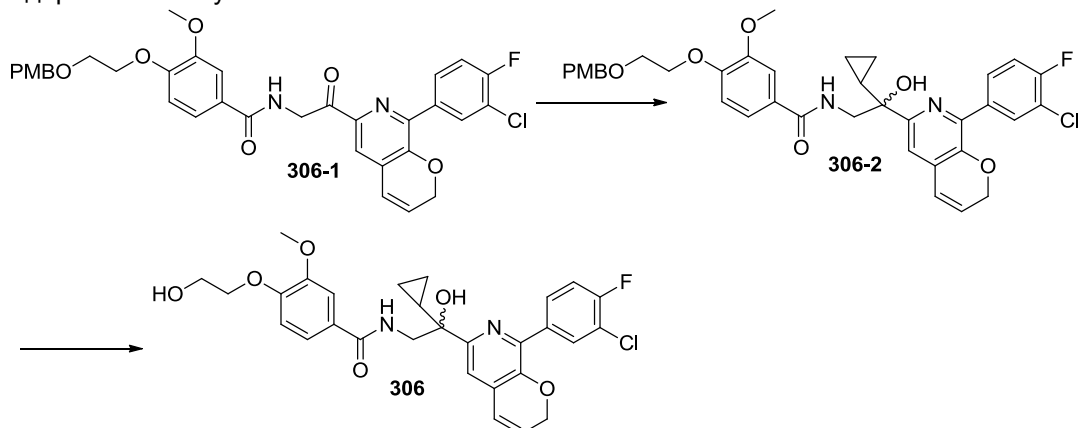
[0618] До перемішуваної суміші сполуки 305-2 (280 мг, 1,4 ммоль) і AIBN (23 мг, 0,14 ммоль) в толуолі (3,5 мл) в атмосфері Ar і при нагріванні зі зворотним холодильником по краплях додавали розчин гідрид трибутилолова (407 мг, 1,4 ммоль) в толуолі (1 мл) протягом 5 хв. Суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 305-3 у вигляді безбарвного масла. РХ/МС: m/z 200,05 [M+H]<sup>+</sup>.

[0619] До перемішуваної суміші сполуки 305-3 (170 мг, 0,85 ммоль) в ДМЕ (2,4 мл, дезоксигенированої перед застосуванням) додавали (3-хлор-4-фторфеніл) боронову кислоту (163 мг, 0,94 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (93 мг, 0,13 ммоль) і розчин Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,6 мл, 4,25 М). Реакційну суміш перемішували під впливом мікрохвильового випромінювання при 110 °С протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 305-4 у формі білої твердої речовини. РХ/МС: m/z 294,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0620] Сполуку 305-7 одержували в три етапи, аналогічно до способів, що описані для синтезу сполуки 302. Реакція поєднання сполуки 305-7 з 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил)окси)етокси)бензойною кислотою з наступним окисненням спирту і видаленням захисту давала сполуку 305. РХ/МС: m/z 515,10 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 144

Одержання сполуки 306



[0621] До перемішуваної суміші сполуки 306-1 (30 мг, 0,047 ммоль) в ТГФ (0,45 мл) при к.т. в атмосфері Ar додавали циклопропілмагнію бромід (1,9 мл, 0,95 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хв, а потім розводили етилацетатом. Реакційну суміш нейтралізували насич.

розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Після цього відбувалася звичайна процедура виділення продукту у водному середовищі з етилацетатом. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 306-2. РХ/МС:  $m/z$  675,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0622] До перемішуваної суміші сполуки 306-2 (30 мг, 0,052 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали ТФУК (0,2 мл) при к.т. Суміш перемішували протягом 10 хв, а потім нейтралізували холодним насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний розчин екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 306 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  555,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 145

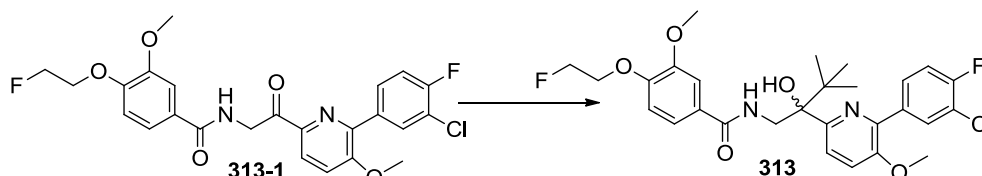
Одержання сполук 307-312

Таблиця 2

Приклад способу	№	Структура	РХ/МС: $m/z$
Сполука 306	307		529,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Сполука 306	308		557,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Сполука 306	309		557,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Сполука 306	310		543,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Сполука 298	311		543,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Сполука 306	312		585,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$

## ПРИКЛАД 146

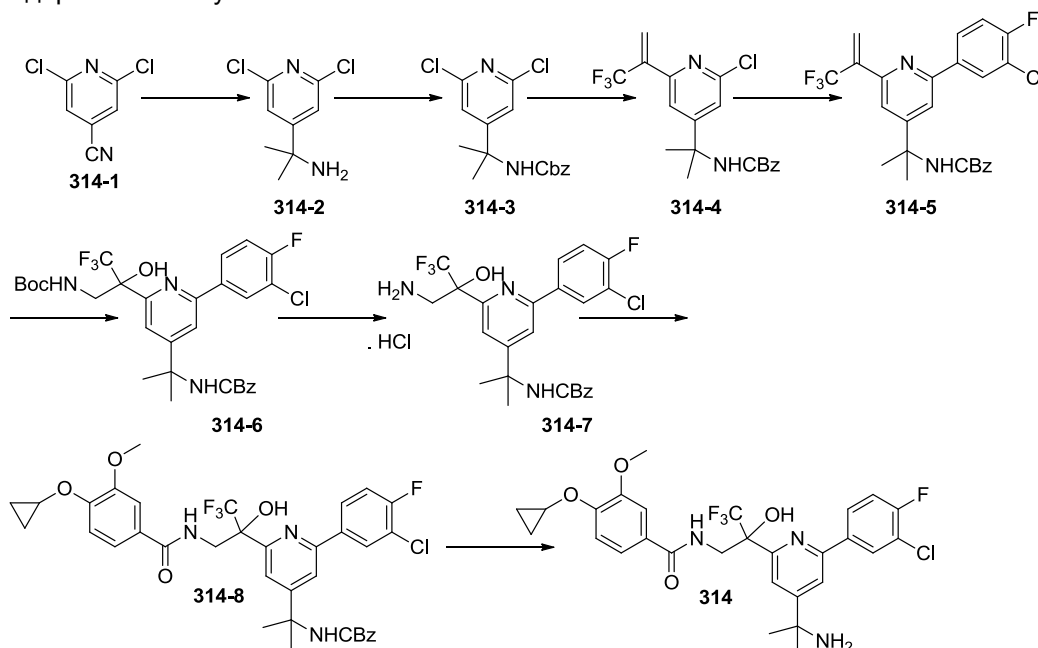
Одержання сполуки 313



[0623] До перемішуваної суміші сполуки 313-1 (45 мг, 0,092 ммоль) в ТГФ (1 мл) при к.т. в атмосфері Ar додавали розчин *t*-BuMgCl в ТГФ (0,91 мл, 0,91 ммоль). Суміш охолоджували до к.т., промивали етилацетатом і нейтралізували насич. розчином NH<sub>4</sub>Cl. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв і розділяли шари. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували на колонці з силікагелем, а потім очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 313 у формі білої твердої речовини. РХ/МС: *m/z* 549,15 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 147

## Одержання сполуки 314



[0624] Метилмагнію бромід (27 мл, 3,2 М в ТГФ, 87 ммоль) додавали до розчину сполуки 314-1 (5,0 г, 29 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (80 мл) при 0 °С. Після перемішування протягом 1 год додавали ізопропоксид титану (8,2 мл, 29 ммоль) і нагрівали реакційну суміш при 50 °С протягом 2 год. До суміші додавали велику кількість цілиту і охолоджували її до к.т. Суміш підлугували 2-нормальним NaOH і фільтрували через цілит і промивали дихлорметаном. Розділяли шари, органічний шар концентрували. Суміш знову розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і екстрагували 1 н. розчином HCl (3х). Водні екстракти підлугували твердим K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і піддавали зворотній екстракції етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили і концентрували з одержанням неочищеної сполуки 314-2 (3,25 г).

[0625] Неочищену сполуку 314-2 (3,28 г, 16 ммоль) розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Додавали бензилхлорформіат (2,3 мл, 16 ммоль) і DIPEA (3,0 мл, 18 ммоль) і перемішували реакційну суміш при к.т. протягом 3 год. Суміш промивали 1 н. HCl, сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 314-3 у формі білої твердої речовини.

[0626] До перемішуваної суміші сполуки 314-3 (2 г, 5,9 ммоль) в ДМЕ (10 мл, дезоксигенированої перед використанням) додавали 4,4,6-триметил-2-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-іл)-1,3,2-диоксаборинан (1,32 г, 5,9 ммоль) і розчин Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6М, 3 мл), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (461 мг, 0,59 ммоль). Суміш перемішували при 110 °С в умовах обробки мікрохвильовим випромінюванням протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом і водою. Після цього відбувалася звичайна процедура виділення продукту у водному середовищі з етилацетатом. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі (EtOAc: гексан 0-20%), в результаті чого одержували сполуку 314-4 (1,3 г), яку використовували без подальшого очищення.

[0627] До перемішуваної суміші сполуки 314-4 (1,3 г, 3,2 ммоль) в ДМЕ (5 мл, дезоксигенированої перед використанням) додавали 3-хлор-4-фторфенілборонову кислоту (550 мг, 3,2 ммоль), розчин  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6М, 1,5 мл) і  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (230 мг, 0,32 ммоль). Суміш перемішували при 110 °С в умовах обробки мікрохвильовим випромінюванням протягом 1 год.

5 Суміш розводили етилацетатом і водою. Після цього відбувалася звичайна процедура виділення продукту у водному середовищі з етилацетатом. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі ( $\text{EtOAc}$ : гексан 0-20%), в результаті чого одержували сполуку 314-5. РХ/МС:  $m/z$  493,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 [0628] До перемішуваної суміші трет-бутилгідроксикарбамату (2 г, 15 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С додавали  $\text{TsCl}$  (2,8 г, 15 ммоль) і триетаноламіну (2,2 мл, 15,8 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 20 хв, а потім нагрівали до к.т. протягом 5 хв. Суміш розводили дихлорметаном і промивали водою. Після цього відбувалася звичайна процедура виділення продукту у водному середовищі з дихлорметаном. Неочищений продукт очищували за допомогою силікагелю, в результаті чого одержували трет-бутил тозиліоксикарбамат у формі білої твердої речовини.

15 [0629] До перемішуваної суміші сполуки 314-5 (950 мг, 1,9 ммоль) в суміші  $t\text{-BuOH}$ : вода (3:1, загальний об'єм 3 мл) при к.т. додавали дигідрат осмату калію (105 мг, 0,3 ммоль) і трет-бутил тозиліоксикарбамат (1 г, 3,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили водою і ДХМ. Після цього відбувалася звичайна процедура виділення продукту у водному середовищі з дихлорметаном. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували 314-6 (1,3 г, чистота 80%). РХ/МС:  $m/z$  626,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 [0630] Сполуку 314-6 розчиняли в розчині  $\text{HCl}$  (4н.) в диоксані (10 мл) при к.т. Суміш перемішували при кімнатній температурі. Суміш концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 314-7, яку використовували без подальшого очищення. РХ/МС:  $m/z$  526,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

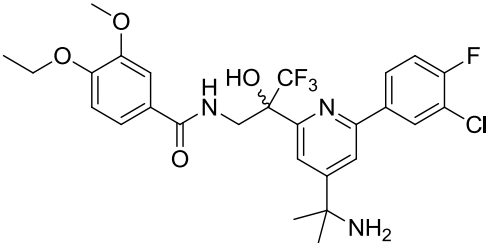
25 [0631] До перемішуваної суміші 4-циклопропокси-3-метоксибензойної кислоти (350 мг, 1,69 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) додавали  $\text{NATU}$  (642 мг, 1,69 ммоль) і  $\text{DIPEA}$  (735 мл, 4,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Додавали сполуку 314-7 в ДМФ (2 мл), а потім перемішували протягом 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували 10% водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл), а потім розводили дихлорметаном. Після цього відбувалася звичайна процедура виділення продукту у водному середовищі з дихлорметаном. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 314-8 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  716,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 [0632] До перемішуваної суміші сполуки 314-8 (602 мг, 0,84 ммоль) в  $\text{AcCN}$  (3 мл) при к.т. додавали  $\text{NaI}$  (630 мг, 4,2 ммоль) і триметилсилілхлорид (453 мг, 4,2 ммоль). Суміш нагрівали до 60 °С до зникнення початкового матеріалу. Суміш охолоджували до к.т. і очищували хроматографією на силікагелі ( $\text{EtOAc}$ : гексан 0-50% і потім  $\text{MeOH}$ : ДХМ 0-20%). Продукт потім очищували препаративною ВЕРХ, а потім перетворювали на сіль  $\text{HCl}$ , в результаті чого одержували 314. РХ/МС:  $m/z$  582,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 148

Одержання сполук 315-317

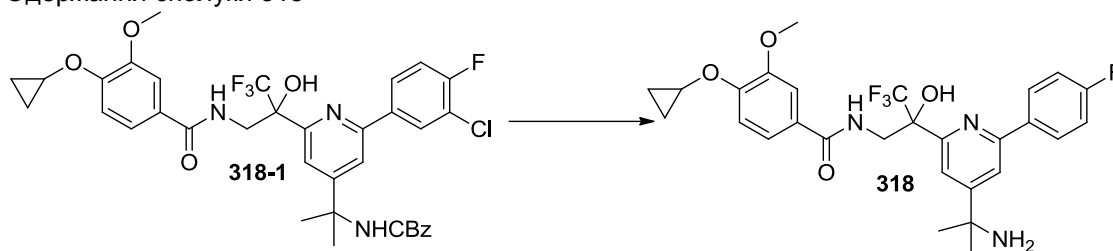
Таблиця 3

ПРИКЛАД способу	№	Структура	РХ/МС: $m/z$
Сполука 314	315		570,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Таблиця 3

ПРИКЛАД способу	№	Структура	PX/MC: m/z
Сполука 314	316		556,10 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 314	317		600,15 [M+H] <sup>+</sup>

ПРИКЛАД 149  
Одержання сполуки 318



- 5 [0633] До перемішаного розчину сполуки 318-1 (40 мг, 0,028 ммоль) в суміші EtOAc: EtOH: HOAc (5 мл: 1,0 мл: 0,1 мл) додавали Pd/C (20 мг). Суміш розміщували в атмосфері водню під тиском. Суміш перемішували протягом декількох годин до поглинання початкового матеріалу. Суміш фільтрували через пробку з цілиту і промивали пробу етилацетатом (2×10 мл). Суміш концентрували при зниженому тиску і очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого
- 10 одержували 318 у формі білої твердої речовини. PX/MC: m/z 548,15 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 150  
Одержання сполук 319-322

Таблиця 4

Приклад способу	№	Структура	PX/MC: m/z
Сполука 318	319		591,15 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 318	320		522,15 [M+H] <sup>+</sup>

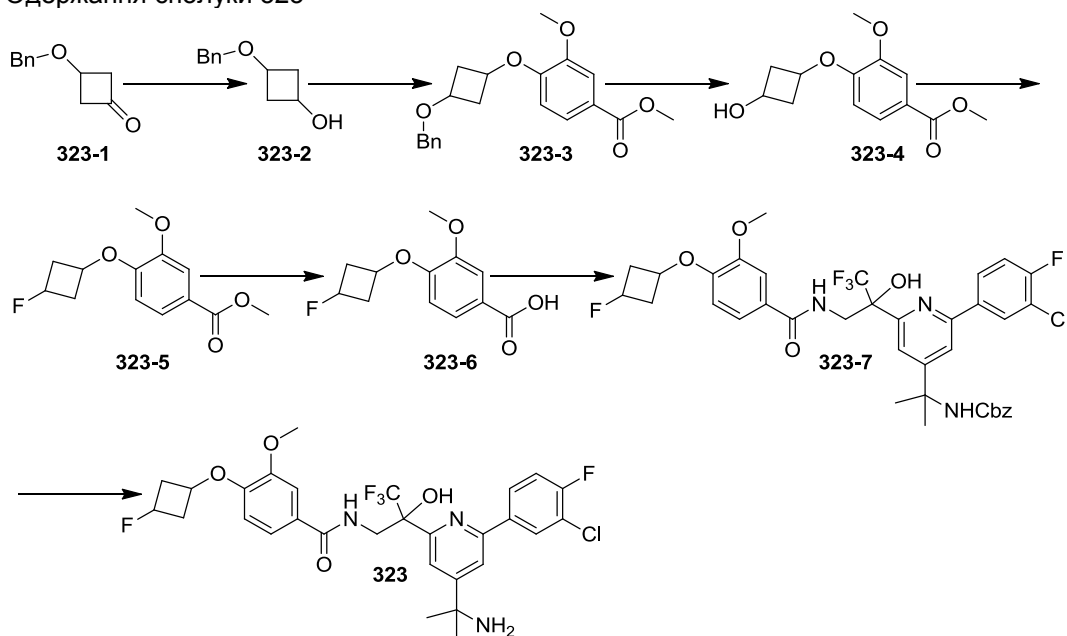


Таблиця 4

Приклад способу	№	Структура	PX/MC: m/z
Сполука 318	321		577,15 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 318	322		599,10 [M+H] <sup>+</sup>

## ПРИКЛАД 151

## Одержання сполуки 323



5 [0634] До розчину сполуки 323-1 (2,5 г, 14,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) і MeOH (10 мл) додавали NaBH<sub>4</sub> (1,6 г, 42,1 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували 1,0 н. розчином HCl і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні розчини сушили (MgSO<sub>4</sub>) і випаровували при зниженому тиску. Залишок очищували на колонці з силікагелем (петролейний ефір: етилацетат 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 323-2 у вигляді безбарвного масла (2,0 г, 79,1%).

10 [0635] Розчин сполуки 323-2 (2,0 г, 11,2 ммоль), метил-4-гідрокси-3- метоксибензоату (2,1 г, 11,5 ммоль) і PPh<sub>3</sub> (4,5 г, 17,3 ммоль) перемішували в сухому ТГФ (40 мл) при 0 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. По краплях додавали DIAD (3,5 г, 17,5 ммоль) на протязенні 5 хв і залишали розчин перемішуватися при 50 °С протягом 3 год. Після зникнення початкового матеріалу розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 323-3 у формі білої твердої речовини (2,8 г, 73,7%), <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц), δ = 7,62-7,60 (dd, J = 1,6 Гц, J = 10,0 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 5H), 6,66 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,59-2,54 (m, 4H).

20 [0636] До суміші сполуки 323-3 (2,8 г, 8,2 ммоль) в MeOH (15 мл) додавали Pd(OH)<sub>2</sub> на вугіллі (10%, 500 мг) в атмосфері N<sub>2</sub>. Суспензію дегазовували під вакуумом і продували H<sub>2</sub> (3х). Суміш перемішували в атмосфері H<sub>2</sub> (40 фунтів/кв. дюйм при к.т. протягом 3 год. Суспензію фільтрували через шар цілиту, а залишок на фільтрі промивали метанолом (MeOH). Об'єднані

фільтрати концентрували, в результаті чого одержували неочищену сполуку 323-4 (1,7 г, 84,5%) яку використовували без очищення.

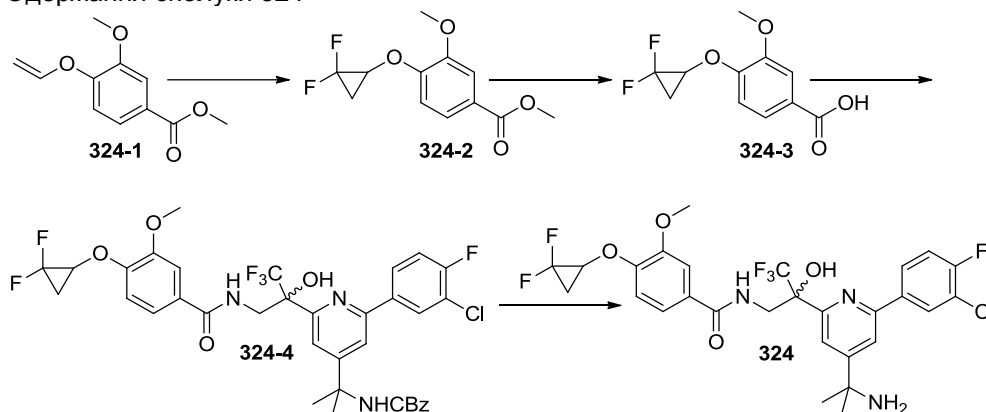
[0637] До суміші сполуки 323-4 (1,7 г, 6,7 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали трифторид диметиламіносірки (DAST) (3 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували насиченим вод.  $\text{NaHCO}_3$  при 0 °С, а потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували до сухості. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 15: 1), в результаті чого одержували сполуку 323-5 у формі білої твердої речовини (800 мг, 47,1%).

[0638] Розчин 323-5 (254 мг, 1,0 ммоль) і вод. гідроксиду літію (2 N, 1 мл) в ТГФ (5 мл) перемішували при к.т. протягом 1 год. Суміш нейтралізували з використанням 2н.  $\text{HCl}$  і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні розчини сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і випаровували при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 323-6 у формі білої твердої речовини (100 мг, 41,6%).

[0639] Сполуку 323 одержували аналогічно до отримання 314. РХ/МС:  $m/z$  614,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 152

Одержання сполуки 324



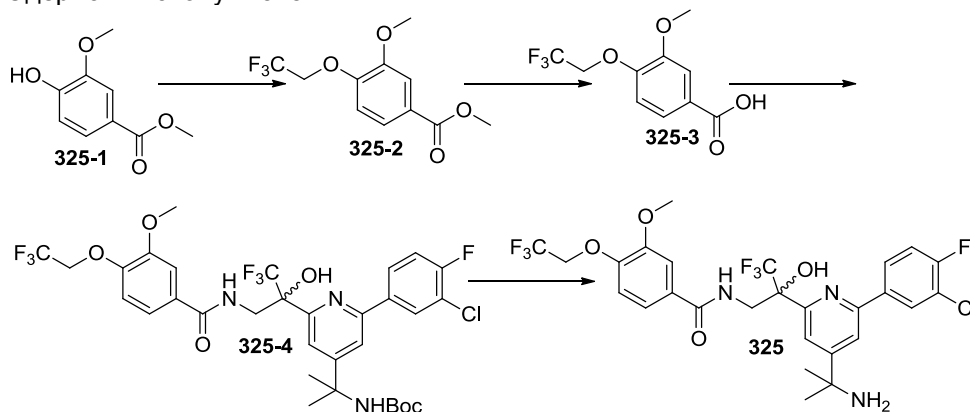
[0640] До перемішуваної суміші сполуки 324-1 (360 мг, 1,73 ммоль) і  $\text{NaF}$  (7,3 мг, 0,173 ммоль) в толуолі (2 мл) при нагріванні зі зворотним холодильником по краплях додавали триметилсиліл-2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетат протягом 1 год. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год, а потім охолоджували до к.т. Суміш концентрували при зниженому тиску і завантажували в колонку з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 324-2. РХ/МС:  $m/z$  259,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0641] До перемішуваної суміші сполуки 324-2 (320 мг, 1,24 ммоль) в суміші ТГФ: вода (1,0 мл: 0,2 мл) при к.т. Додавали вод.  $\text{LiOH}$  (155 мг, 3,7 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 днів. Суміш розводили етилацетатом і підкислювали 10% водним розчином  $\text{HCl}$ . Після цього відбувалася звичайна процедура виділення продукту етилацетатом у водному середовищі. Неочищену сполуку 324-3 використовували без подальшого очищення.

[0642] Сполуку 324 одержували аналогічно до отримання 314. РХ/МС:  $m/z$  618,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 153

Одержання сполуки 325



[0643] До перемішуваної суміші сполуки 325-1 (0,5 г, 2,75 ммоль) в ДМФ (7 мл) додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,35 г, 4,12 ммоль) і 2,2,2-трифторетил 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат

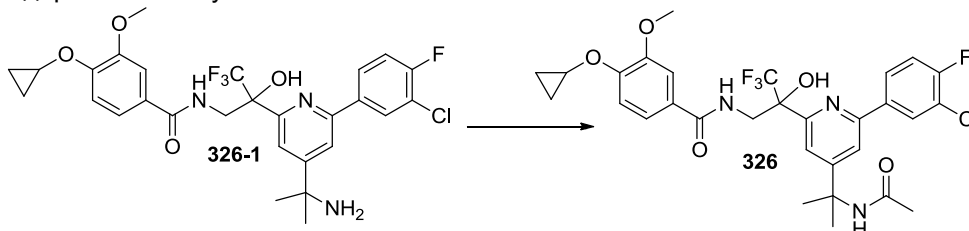
(837 мг, 2,2 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °С протягом ночі, а потім розводили етилацетатом і промивали водою. Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 325-2 у формі білої твердої речовини; PX/MS: m/z 265,05 [M+H]<sup>+</sup>.

[0644] До перемішуваної суміші сполуки 325-2 (300 мг, 1,13 ммоль) в суміші ТГФ: вода (1 мл: 0,1 мл) додавали вод. розчин LiOH. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили етилацетатом і підкислювали 1н. водним розчином HCl. Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 325-3 використовували без подальшого очищення.

[0645] Сполуку 325 одержували аналогічно до отримання 314. PX/MS: m/z 624,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 154

Одержання сполуки 326



[0646] До перемішуваної суміші оцтової кислоти (5 мг, 0,083 ммоль) в ДМФ (0,2 мл) додавали НАТУ (3,1 мг, 0,083) і DIPEA (17 мг, 0,13 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. розчин 326-1 в ДМФ (0,8 мл) додавали і перемішували суміш протягом 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували 10% вод. розчином NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Суміш розводили дихлорметаном, після чого відбувалася звичайна процедура добування продукту у водному середовищі з дихлорметаном. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 326 у формі білої твердої речовини. PX/MS: m/z 624,15 [M+H]<sup>+</sup>.

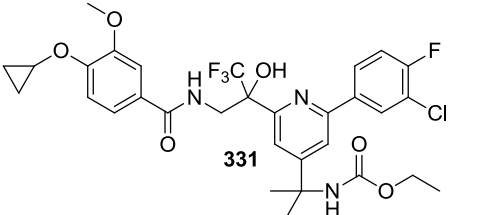
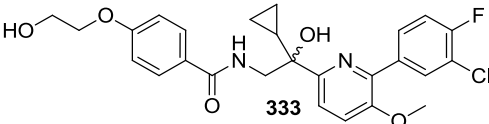
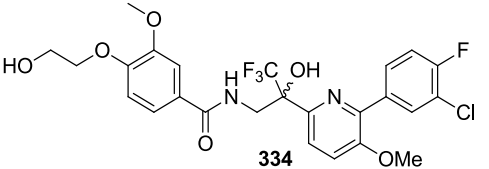
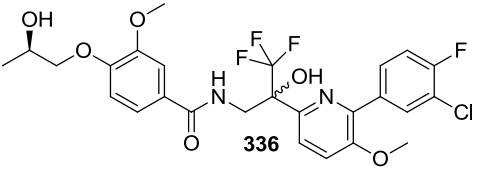
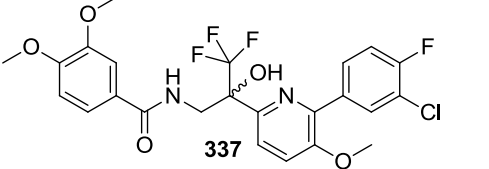
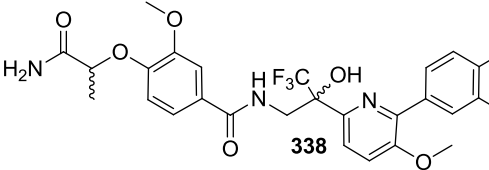
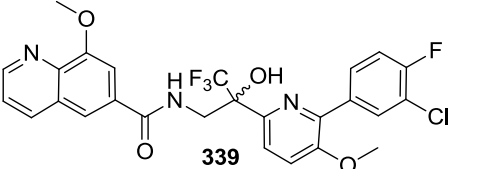
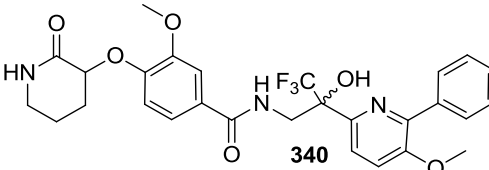
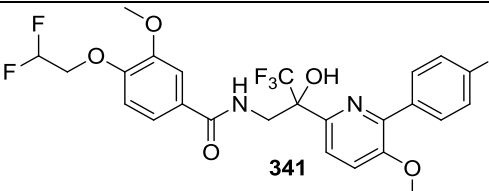
#### ПРИКЛАД 155

Одержання сполук 327-329

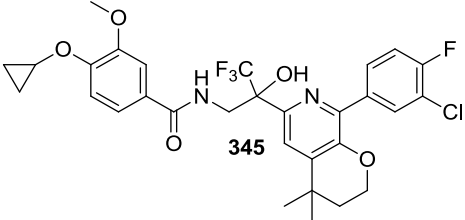
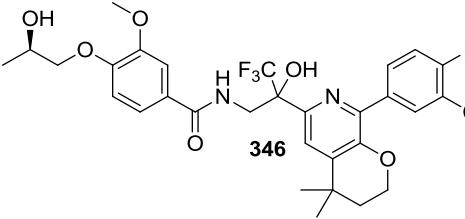
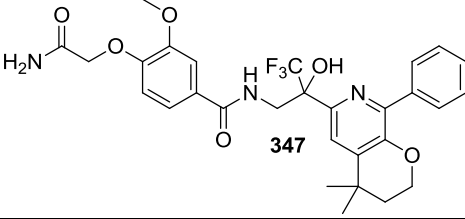
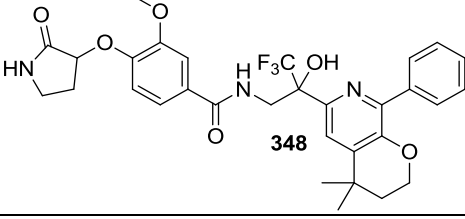
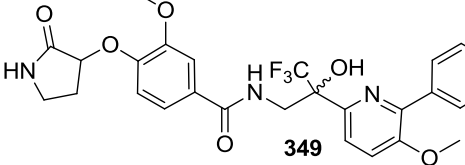
Таблиця 5

Приклад способу	Структура	PX/MS: m/z
Сполука 314		554,10 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 326		596,1 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 326		562,15 [M+H] <sup>+</sup>

Таблица 5

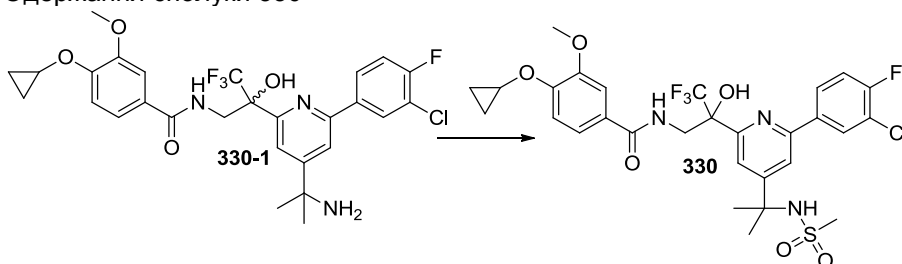
Приклад способу	Структура	PX/MC: m/z
Сполука 330	 331	654,15 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 306	 333	501,10 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 314	 334	559,10 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 334	 336	573,15 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 334	 337	529,1 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 334	 338	586,05 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 334	 339	550,05 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 334	 340	612,1 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 334	 341	545,15 [M+H] <sup>+</sup>

Таблиця 5

Приклад способу	Структура	PX/MC: m/z
Сполука 334		609,10 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 334		627,15 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 334		626,15 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 334		652,2 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 334		598,1 [M+H] <sup>+</sup>

## ПРИКЛАД 156

Одержання сполуки 330



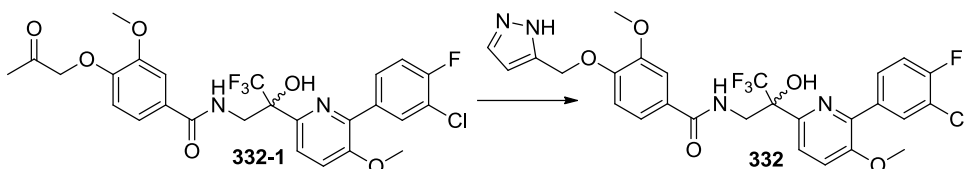
5

[0647] До перемішуваної суміші сполуки 330-1 (20 мг, 0,034 ммоль) в ДХМ (0,4 мл) додавали триетаноламін (7 мг, 0,069 ммоль) і MsCl (1 крапля). Суміш перемішували протягом 20 хв і повільно нагрівали до к.т. Суміш розводили дихлорметаном і гасили реакцію насич. розчином NaHCO<sub>3</sub>. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 330 у формі білої твердої речовини. РХ/MC: m/z 660,10 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 157

Одержання сполуки 332

10

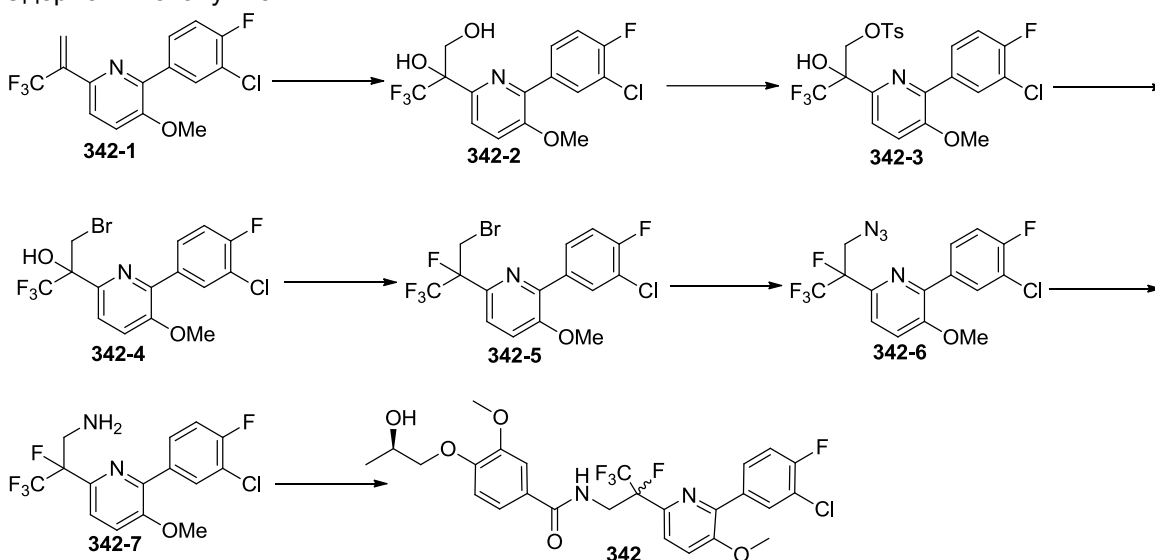


[0648] До перемішуваної суміші сполуки 332-1 (8 мг, 0,014 ммоль) в ДМФ (0,2 мл) додавали ДМФ·DMA (N,N-диметилацетамід 0,2 мл). Суміш перемішували при 90 °С до поглинання початкового матеріалу. Неочищену суміш концентрували при зниженому тиску і використовували без подальшого очищення.

[0649] До перемішуваної суміші неочищеного продукту попереднього етапу в ДХМ (0,5 мл) при 0 °С додавали гідазин моногідрат (0,1 мл) і НОАс (0,05 мл). Суміш нагрівали до к.т., а потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Суміш охолоджували до к.т. і гасили реакцію насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 332 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  595,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### ПРИКЛАД 158

### Одержання сполуки 342



[0650] До перемішуваної суміші сполуки 342-1 (50 мг, 0,15 ммоль) в суміші t-BuOH: вода (3: 1, 1,3 мл) при 0 °C додавали N-метилморфолін N-оксид - NMO (26 мг, 0,23 ммоль) і дигідрат осмату калію (5,5 мг, 0,016 ммоль). Суміш нагрівали до к.т. протягом ночі, а потім розводили дихлорметаном і водою. Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували на колонці з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 342-2 у вигляді коричневатого масла (50 мг, 91% вихід). PX/MC: m/z 366,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0651] До перемішуваної суміші сполуки 342-2 (50 мг, 0,136 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0 °C додавали TsCl (52 мг, 0,273 ммоль), триетаноламін (60 мкл, 0,41 ммоль) і 4-диметиламінопіридин (DMAP) (2 кристали). Суміш нагрівали до к.т. протягом 1 год, а потім розводили дихлорметаном. Реакцію нейтралізували насич. розчином NaHCO<sub>3</sub>. Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 342-3 (65 мг, 92% вихід). PX/MC: m/z 520,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0652] До перемішуваної суміші сполуки 342-3 (128 мг, 0,246 ммоль) в ацетоні (1 мл) додавали LiBr (64 мг, 0,74 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 год і завантажували в колонку з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 342-4 у вигляді безбарвного масла (75 мг, 71% вихід). PX/MC: m/z 427,95 [M+H]<sup>+</sup>.

[0653] До перемішуваної суміші сполуки 342-4 в ДХМ (1 мл) при 0 °С додавали трифторид диметиламіносірки (DAST) (58 мл, 0,44 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, а потім нагрівали до к.т. протягом 5 хв. Реакційну суміш нейтралізували холодним вод. розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і

концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 342-5 (56 мг, 74% вихід). РХ/МС:  $m/z$  429,95  $[M+H]^+$ .

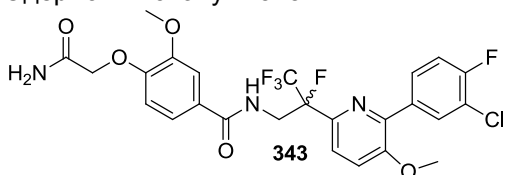
5 [0654] До перемішуваної суміші сполуки 342-5 (50 мг, 0,116 ммоль) в ДМФ (2 мл) додавали тетрабутиламонію азид (330 мг, 1,2 ммоль) і тетрабутиламонію йодид (5 мг). Суміш перемішували при 95 °С протягом 4 год. Суміш завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю гексан: EtOAc, в результаті чого одержували сполуку 342-6 у вигляді безбарвного масла. РХ/МС:  $m/z$  393,0  $[M+H]^+$ .

10 [0655] До перемішуваної суміші сполуки 342-6 (25 мг, 0,064 ммоль) в ТГФ: вода (10: 1, 1,1 мл) додавали трифенілфосфін (зв'язаний з полімером, 167 мг, 0,64 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С протягом 30 хв, охолоджували до к.т. і фільтрували через пробку з цілиту. Пробку декілька разів промивали етилацетатом. Суміш концентрували при зниженому тиску і використовували 342-7 без подальшого очищення. РХ/МС:  $m/z$  367,0  $[M+H]^+$ .

15 [0656] До перемішуваної суміші (R)-4-(2-гідроксипропокси)-3-метоксибензойної кислоти (18 мг, 0,079 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) додавали НАТУ (36 мг, 0,095 ммоль) і DIPEA (35 мкл, 0,191 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. додавали розчин сполуки 342-7 в ДМФ (0,5 мл) і перемішували суміш при 70 °С протягом 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували 10 % вод. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Суміш розводили дихлорметаном, після чого відбувалася процедура виділення продукту у водному середовищі з дихлорметаном.  
20 Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 342 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  575,15  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 159

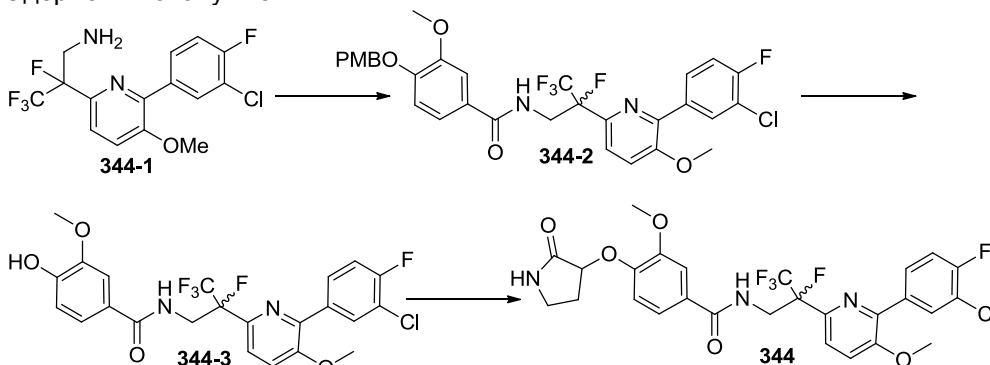
Одержання сполуки 343



25 [0657] Сполуку 343 у відповідності зі способом, описаним для 342. РХ/МС:  $m/z$  574,10  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 160

Одержання сполуки 344



30 [0658] До перемішуваної суміші 3-метокси-4-((4-метоксибензил) окси)бензойної кислоти (35 мг, 0,095 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) додавали НАТУ (45 мг, 0,114 ммоль) і DIPEA (35 мкл, 0,19 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Додавали розчин 344-1 в ДМФ (0,5 мл) і перемішували суміш протягом 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували 10% вод. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Суміш розводили дихлорметаном, після чого відбувалася звичайна  
35 процедура виділення продукту у водному середовищі з дихлорметаном. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 344-2 у вигляді безбарвного масла. РХ/МС:  $m/z$  637,15  $[M+H]^+$ .

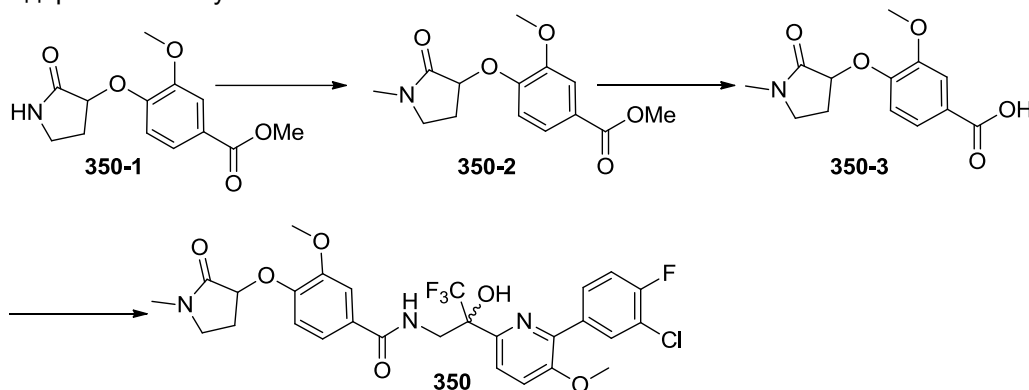
40 [0659] До перемішуваної суміші сполуки 344-2 в ДХМ (1 мл) додавали ТФУК (0,4 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання 344-2. Реакційну суміш нейтралізували холодним насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 344-3 у вигляді безбарвного масла. РХ/МС:  $m/z$  517,1  $[M+H]^+$ .

[0660] До перемішуваної суміші сполуки 344-3 (30 мг, 0,058 ммоль) в ДХМ додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$

(47 мг, 0,145 ммоль) і 3-бромпіролідин-2-он (11,4 мг, 0,07 ммоль). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 70 °С протягом 1 год. Суміш фільтрували через пробку з цілиту і промивали декілька разів дихлорметаном. Суміш концентрували при зниженому тиску, а потім очищували методом ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 344 у формі білої твердої речовини. РХ/МС: m/z 600,15 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 161

Одержання сполуки 350



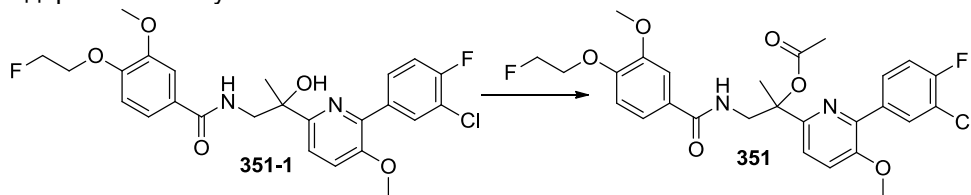
[0661] До перемішуваної суміші сполуки 350-1 (57 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0 °С додавали NaH (17 мг, 0,43 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хв, після чого додавали йодометил (61 мг, 0,43 ммоль). Суміш нагрівали до к.т., а потім розводили етилацетатом. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином NH<sub>4</sub>Cl. Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 350-2. РХ/МС: m/z 280,05 [M+H]<sup>+</sup>.

[0662] До перемішуваної суміші сполуки 350-2 (50 мг, 0,17 ммоль) в суміші ТГФ: MeOH: вода (1: 0,4: 0,1) при к.т. Додавали вод. LiOH (36 мг, 0,86 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при к.т. Суміш розводили етилацетатом і підкислювали 1н. розчином HCl. Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 350-3 використовували без подальшого очищення. РХ/МС: m/z 266,05 [M+H]<sup>+</sup>.

[0663] Сполуку 350 одержували способом, аналогічним до описаного для 349. РХ/МС: m/z 612,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 162

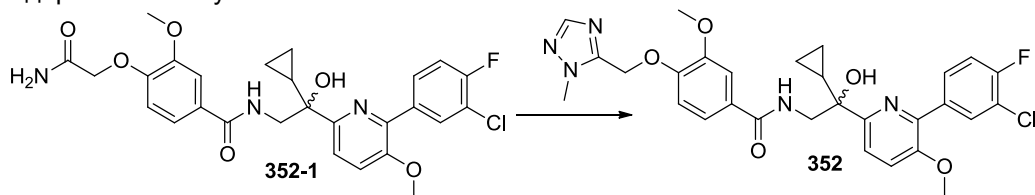
Одержання сполуки 351



[0664] До перемішуваної суміші сполуки 351-1 (15 мг, 0,0295 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0 °С додавали оцетний ангідрид (10 мг, 0,09 ммоль), триетаноламін (20 мкл) і 4-диметиламінопіридин (DMAP) (1 кристалл). Суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання спирту. Реакційну суміш нейтралізували насиченим NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували шляхом ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 352 у формі білої твердої речовини. РХ/МС: m/z 549,10 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 163

Одержання сполуки 352



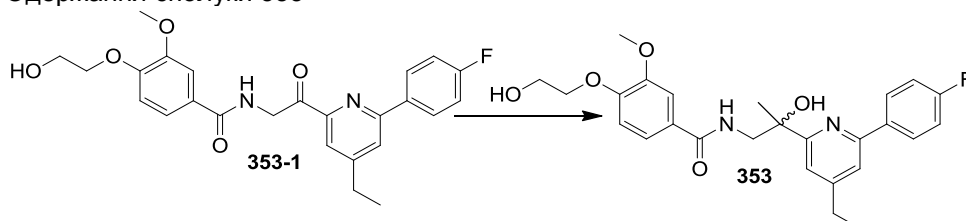
[0665] До перемішуваної суміші сполуки 352-1 (25 мг, 0,047 ммоль) в ДМФ (0,1 мл) додавали ДМФ. N,N-диметилацетамід (DMA) (0,1 мл). Суміш перемішували при 60 °С до поглинання



початкового матеріалу. Суміш охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт використовували без подальшого очищення. До перемішаного неочищеного продукту в ДХМ при 0 °С додавали НОАс (3 краплі) метилгідрозин (3 краплі). Суміш нагрівали до к.т. протягом 20 хв і нагрівали до температури дефлегмації. Суміш охолоджували до к.т., розводили дихлорметаном і нейтралізували холодним насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували дихлорметаном (3×10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 352 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  582,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 164

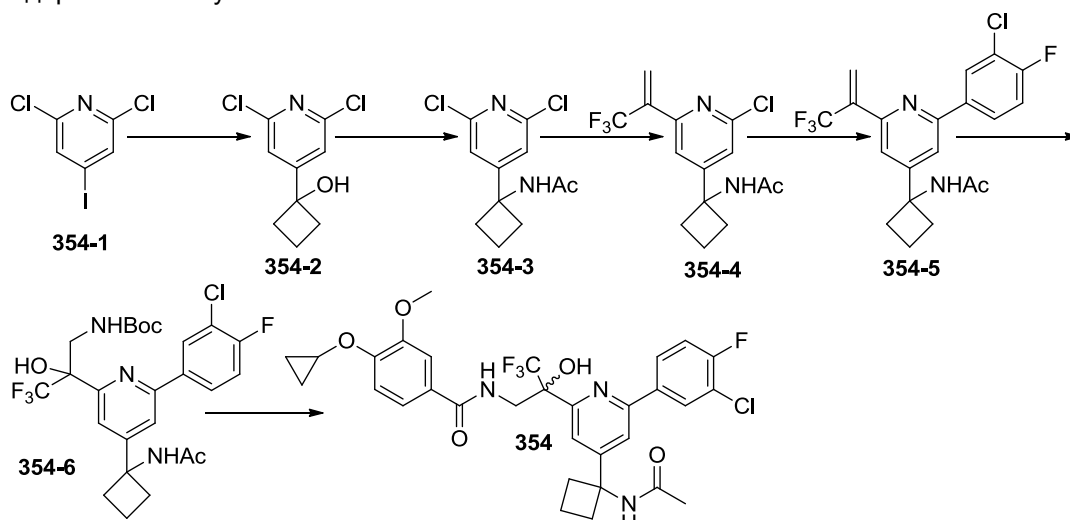
Одержання сполуки 353



[0666] До розчину сполуки 353-1 (53 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (4 мл) додавали  $\text{MeMgCl}$  (1 мл). Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 353 (20 мг, 40%) у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  469,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 165

Одержання сполуки 354



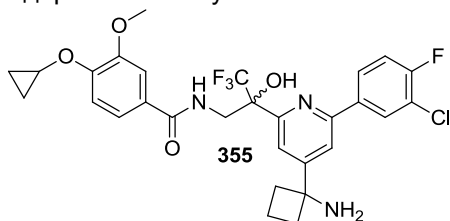
[0667] Розчин  $i\text{-PrMgCl}$  (2,75 мл, 3,84 ммоль) в ТГФ додавали по краплях до перемішаної суміші сполуки 354-1 (1 г, 3,66 ммоль) при -45 °С протягом 5 хв. Суміш перемішували протягом 1 год, а потім додавали циклобутанон (256 мг, 3,66 ммоль) в ТГФ (1 мл). Суміш нагрівали до к.т. і перемішували протягом ночі. Суміш розводили етилацетатом і гасили реакцію насич. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 354-2 у вигляді безбарвного масла. РХ/МС:  $m/z$  218  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0668] До перемішаної суміші сполуки 354-2 (0,4 г, 1,83) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 мл) при 0 °С додавали по краплях  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.) (490 мкл, 9,2 ммоль) протягом 5 хв. Суміш нагрівали до к.т. протягом 1 год, а потім нагрівали до 80 °С протягом 30 хв. Суміш охолоджували до к.т., а потім розводили етилацетатом. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 354-3 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  258,95  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0669] Етапи 3-6 здійснювали аналогічно до одержання сполуки 314 з одержанням сполуки 354. РХ/МС:  $m/z$  636,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 166

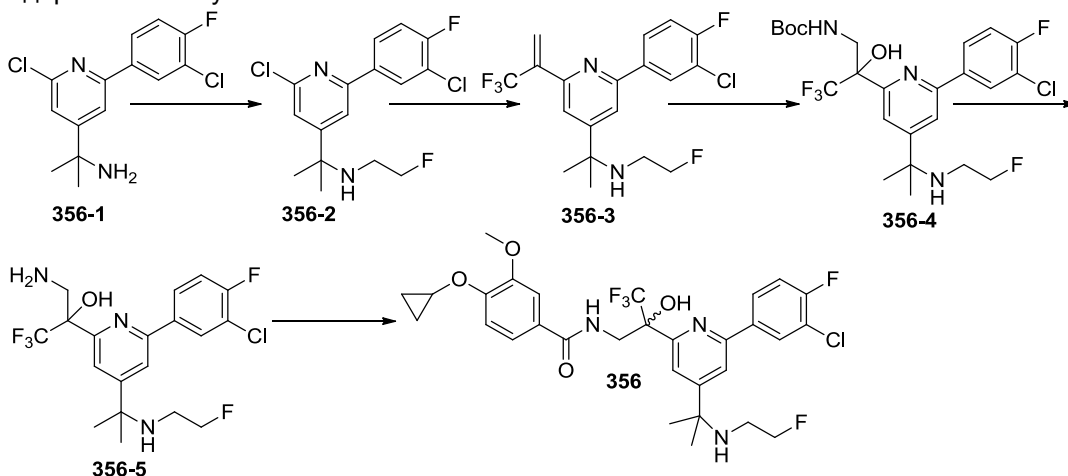
## Одержання сполуки 355



[0670] До перемішуваної суміші сполуки 354 (16 мг, 0,025 ммоль) в 4н. HCl в диоксані (2 мл) додавали 6н. водний розчин HCl. Суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 120 °C протягом 1 год. Суміш охолоджували до к.т., розводили дихлорметаном і нейтралізували холодним насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 355 у формі білої твердої речовини. РХ/МС: m/z 594,10 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 167

## Одержання сполуки 356



[0671] До перемішуваної суміші сполуки 356-1 (0,3 г, 1 ммоль) в ДМФ при к.т. додавали Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (488 мг, 1,5 ммоль), NaI (15 мг) і 1-бром-2-фторетан (127 мг, 1 ммоль). Суміш нагрівали до 45 °C протягом ночі. Суміш розводили етилацетатом і нейтралізували водою. Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували 356-2. РХ/МС: m/z 345,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0672] Сполуку 356 одержували в 4 етапи з використанням способів, які аналогічні до процедури одержання 314. РХ/МС: m/z 628,15 [M+H]<sup>+</sup>.

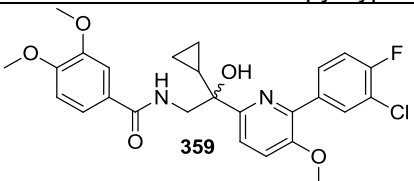
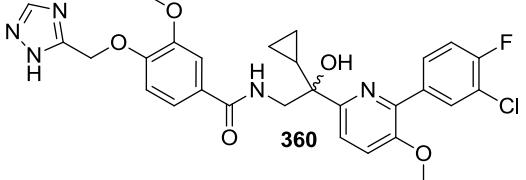
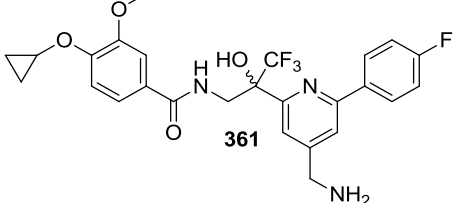
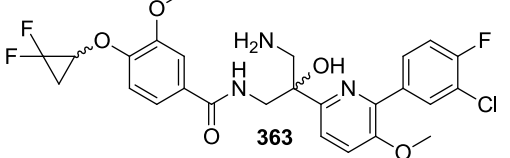
## ПРИКЛАД 168

## Одержання сполук 357-361 і 363

Таблиця 6

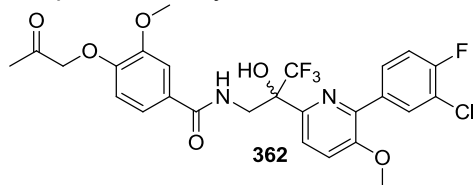
Приклад способу	Структура	РХ/МС: m/z
Сполука 327		572,15 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 334		591,10 [M+H] <sup>+</sup>

Таблиця 6

Приклад способу	Структура	PX/MC: m/z
Сполука 306		501,10 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 352		568,15 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 327		520,15 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 383		553,10 [M+H] <sup>+</sup>

## ПРИКЛАД 169

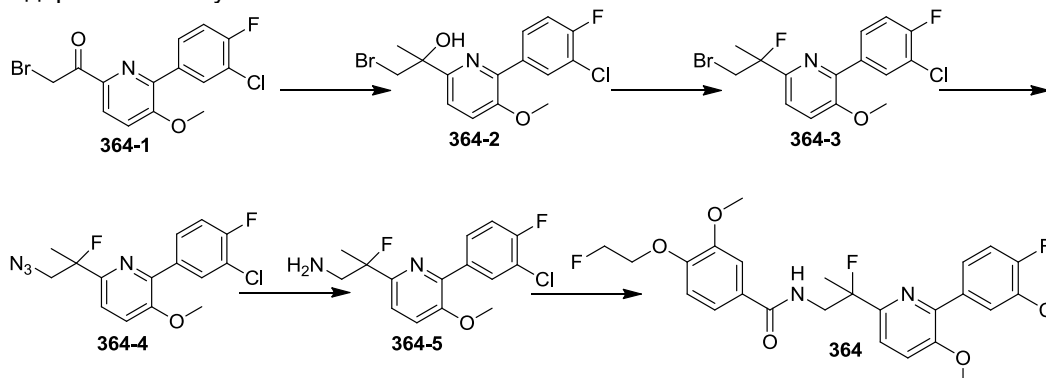
Одержання сполуки 362



- 5 [0673] До перемішуваної суміші сполуки 336 (20 мг, 0,035 ммоль) в ДХМ (1 мл) при к.т. додавали періодинан Деса-Мартіна (150 мг, 0,175 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, а потім нейтралізували 5% NaHSO<sub>3</sub> і насич. розчином NaHCO<sub>3</sub>. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×25 мл). Органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували шляхом
- 10 ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 362 у формі білої твердої речовини. PX/MC: m/z 571,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 170

Одержання сполуки 364



- 15 [0674] Метилмагнію бромід (1,4 М в ТГФ, 0,50 мл, 0,68 ммоль) додавали до розчину

бромкетону (0,163 г, 0,45 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0 °С. Через 30 хв реакційну суміш нейтралізували за допомогою  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 364-2 (0,115 г, 68%). РХ/МС:  $m/z$  375,95  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 [0675] До розчину сполуки 364-2 (0,115 г, 0,31 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) при 0 °С додавали трифторид диметиламіносірки (DAST) (81мкл, 0,61 ммоль). Розчин перемішували протягом 1 год. Суміш розводили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 364-3 (0,071 г, 61%). РХ/МС:  $m/z$  377,95  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

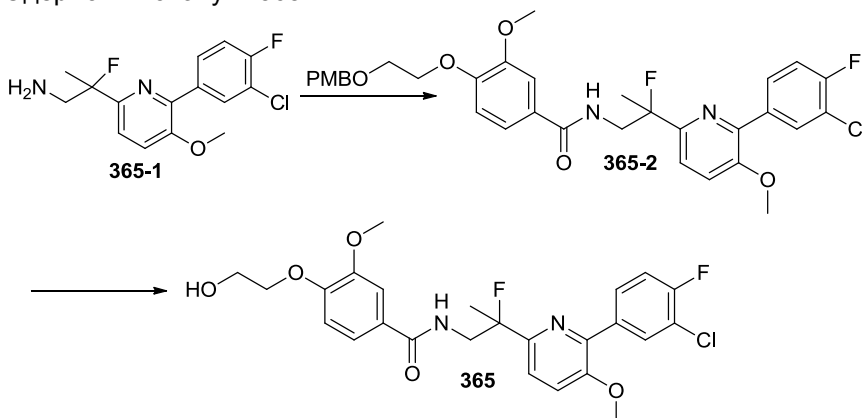
10 [0676] До розчину сполуки 364-3 (0,071 г, 0,19 ммоль) в ДМФ (1 мл) додавали тетрабутиламонію азид (0,7 г, 0,94 ммоль). Розчин перемішували протягом 3 год при 90 °С, а потім розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 364-4 (0,054 г, 84%). РХ/МС:  $m/z$  339,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 [0677] До розчину сполуки 364-4 (0,054 г, 0,16 ммоль) в ТГФ (1 мл) і воді (1 капля) додавали трифенілфосфін на полімерному носії (0,5 г, 1,5 ммоль). Розчин перемішували протягом 2 год при 60 °С. Суміш розводили етилацетатом і фільтрували, для того, щоб видалити смолу. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували з одержанням неочищеної сполуки 364-5 (0,032г, 63%), яку використовували без подальшого очищення. РХ/МС:  $m/z$  313,00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 [0678] Диізопропілетиламін (52 мкл, 0,31 ммоль) додавали до розчину сполуки 4-(2-фторетокси)-3-метоксибензойної кислоти (33 мг, 0,15 ммоль), сполуки 364-5 (32 мг, 0,10 ммоль) і НВТУ (62 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (1 мл). Розчин перемішували при к.т. протягом 3 год. Суміш розводили етилацетатом і промивали 1 н.  $\text{HCl}$ , насич.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували обернено-фазовою ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 364 (10,4 мг, 20%). РХ/МС:  $m/z$  509,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 ПРИКЛАД 171

Одержання сполуки 365

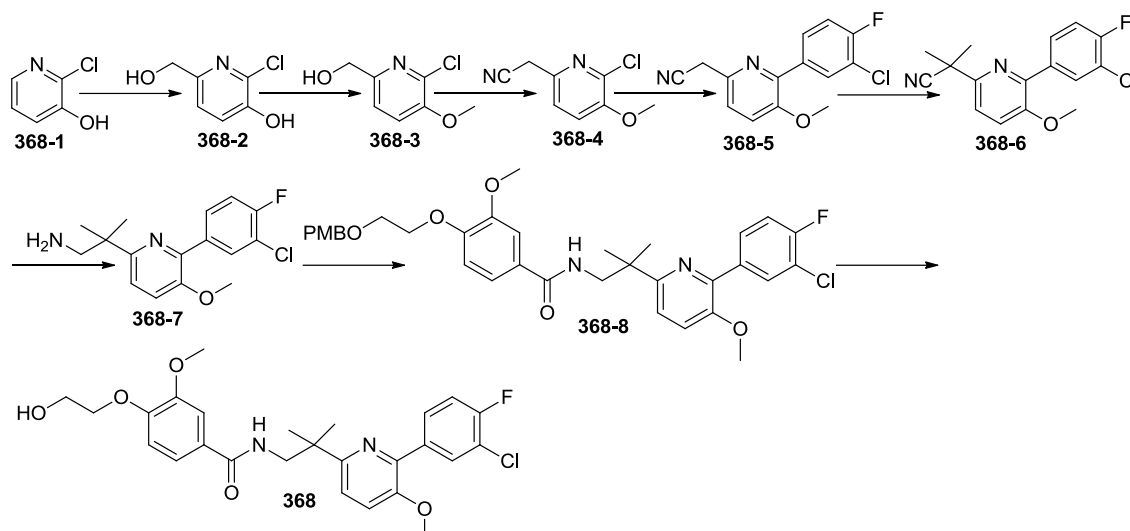


35 [0679] Диізопропілетиламін (0,13 мл, 0,75 ммоль) додавали до розчину 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил) окси) етокси)бензойної кислоти (33 мг, 0,15 ммоль), сполуки 365-1 (78 мг, 0,25 ммоль) і НАТУ (0,15 г, 0,40 ммоль) в ДМФ (1 мл). Розчин перемішували при к.т. протягом 3 год. Суміш розводили етилацетатом і промивали 1 н.  $\text{HCl}$ , насич.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 365-2. РХ/МС:  $m/z$  627,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40 [0680] Сполуку 365-2 вивільняли від захисту за допомогою ТФУК (0,25 мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 мл) при к.т. протягом 8 хв. Реакційну суміш гасили холодним  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували дихлорметаном. Неочищений продукт очищували обернено-фазовою ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 365 (10,4 мг, 8%). РХ/МС:  $m/z$  507,01  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 172

45 Одержання сполуки 368



[0681] Сполуку 368-1 (5,0 г, 39 ммоль) і твердий  $\text{NaHCO}_3$  (5,0 г, 60 ммоль) суспендували у воді (40 мл) і нагрівали до 90 °С. Додавали порціями формальдегід (10 мл) протягом 8 год і нагрівали реакційну суміш при 90 °С протягом ночі. Суміш охолоджували до 0 °С і підкислювали до 1 бн. розчином  $\text{HCl}$ . Розчин перемішували при 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували, і екстрагували фільтрат етилацетатом з одержанням сполуки 368-2 (4,9 г, 79%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,21 (d, J = 4,6, 1H), 7,20 (d, J = 4,6, 1H), 4,4 (s, 2H).

[0682] Йодометан (4,5 мл, 72 ммоль) додавали до розчину сполуки 368-2 (7,7 г, 48 ммоль) і карбонату калію (13 г, 144 ммоль) в ДМФ (60 мл). Суміш перемішували при 50 °С протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 368-3 (2,57 г, 31%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,20 (s, 2H), 4,6 (d, J = 6,0, 2H).

[0683] Метансульфонілхлорид (1,4 мл, 0,18 ммоль) додавали до розчину сполуки 368-3 (2,57 г, 15 ммоль) і диізопропілетиламіну (3,9 мл, 22 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) при 0 °С. Через 30 хв суміш розводили дихлорметаном, промивали 1 н.  $\text{HCl}$  і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок розчиняли в ДМФ (10 мл) і обробляли ціанідом натрію (2,2 г, 44 ммоль) при 80 °С протягом 3 год. Суміш розводили етилацетатом, і промивали органічну фазу водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 368-4 (1,13 г, 41%). РХ/МС: m/z 183,03  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0684]  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,45 г, 0,61 ммоль) додавали до розчину сполуки 368-4 (0,56 г, 3,1 ммоль), 3-хлор-4-фторфенілборонової кислоти (0,80 г, 4,6 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) і 1М  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5 мл). Реакційний посуд нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання протягом 3 год при 120 °С. Суміш розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 368-5 (0,70 г, 81%). РХ/МС: m/z 277,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

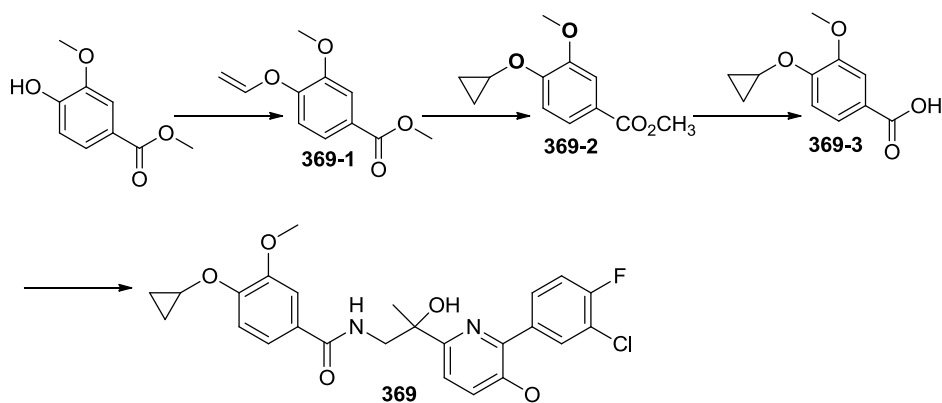
[0685] Гідрид натрію (76 мг, 1,9 ммоль) додавали до розчину сполуки 368-5 (0,21 г, 0,76 ммоль) в ДМФ (1 мл). Через 5 хв додавали йодометан (0,14 мл, 2,3 ммоль) і перемішували суміш протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 368-6 (0,19 г, 81%). РХ/МС: m/z 305,00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0686] Алюмогідрид літію (1,8 мл, 1М в ТГФ, 1,8 ммоль) додавали до розчину сполуки 368-6 (0,19 г, 0,61 ммоль) в ТГФ (5 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували шляхом додавання твердого декагідрату сульфату натрію і перемішували протягом 10 хв. Тверді речовини фільтрували і концентрували фільтрат, в результаті чого одержували сполуку 368-7 (0,16 г, 85%). РХ/МС: m/z 309,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0687] Сполуки 368-8 і 368 одержували аналогічно до сполуки 365. Сполуку 368-8: РХ/МС: m/z 624,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Сполуку 368: РХ/МС: m/z 503,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 173

Одержання сполуки 369



[0688] Метилвалінат (0,25г, 1,4 ммоль) і вінілацетат (0,25 мл, 2,7 ммоль) додавали до  $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$  (9 мг, 0,014) і карбонату натрію (52 мг, 0,49 ммоль) в толуолі (1 мл). Суміш продували аргоном і перемішували при 110 °С протягом 1,5 год, а потім розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 369-1 (0,159 г, 55%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,61 (dd,  $J = 1,6, 8,0, 1\text{H}$ ), 7,0 (d,  $J = 8,4, 1\text{H}$ ), 6,63 (dd,  $J = 6,0, 14, 1\text{H}$ ), 4,87 (dd,  $J = 2,4, 14, 1\text{H}$ ), 4,55 (dd,  $J = 2,0, 6,0, 1\text{H}$ ), 2,92 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

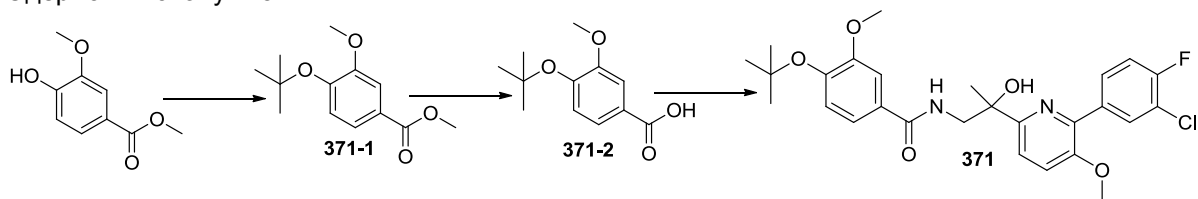
[0689] Диетидцинк (9 мл, 9,0 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 369-1 (0,234 г, 1,1 ммоль) і дийодоетану (0,72 мл, 9,0 ммоль) в дихлоретані (3 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 369-2 (0,121 г, 55%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,61 (dd,  $J = 1,6, 8,0, 1\text{H}$ ), 7,0 (d,  $J = 8,4, 1\text{H}$ ), 6,63 (dd,  $J = 6,0, 14, 1\text{H}$ ), 4,87 (dd,  $J = 2,4, 14, 1\text{H}$ ), 4,55 (dd,  $J = 2,0, 6,0, 1\text{H}$ ), 3,92 (s, 3H).

[0690] 2н. гідроксид натрій (1 мл) додавали до розчину сполуки 369-2 (58 мг) в метанолі (3 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом ночі. Суміш підкислювали 1 н.  $\text{HCl}$  і екстрагували етилацетатом, в результаті чого одержували сполуку 369-3 (50 мг, 86%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,78 (d,  $J = 1,95, 1\text{H}$ ), 7,58 (s, 1H), 7,30 (d,  $J = 1,95, 1\text{H}$ ), 3,91 (s, 3H), 3,80-3,83 (m, 1H), 0,85-0,89 (m, 4H).

[0691] Сполуку 369 одержували аналогічно до сполуки 364. PX/MC:  $m/z$  501,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 174

#### Одержання сполуки 371

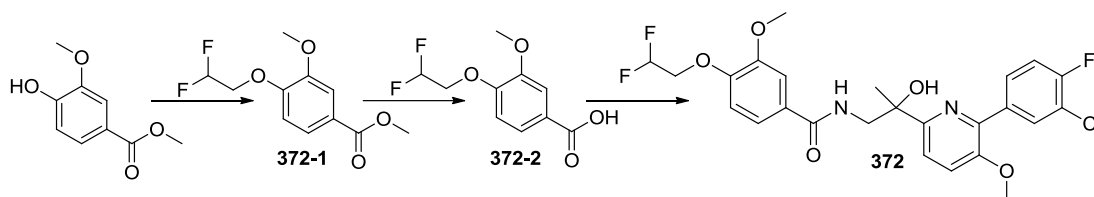


[0692] Ізобутилен (10 мл, 105 ммоль) додавали до розчину метилвалінату (1 г, 5,5 ммоль) і  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3 краплі) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) в запечатаному посуді при -40 °С. Суміш нагрівали до к.т. і перемішували протягом 2-3 днів. Суміш розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 371-2 (0,161 г, 12%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,71 (d,  $J = 6,26, 1\text{H}$ ), 7,63 (d,  $J = 1,96, 1\text{H}$ ), 7,09 (d,  $J = 8,26, 1\text{H}$ ), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

[0693] Сполуку 371 одержували аналогічно до сполуки 364. PX/MC:  $m/z$  517,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 175

#### Одержання сполуки 372

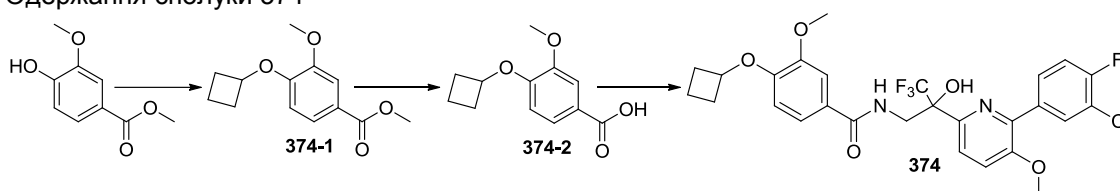


[0694] Фторид калію (0,10 г, 1,7 ммоль) і метилвалінат (0,31 г, 1,7 ммоль) змішували в метанолі (5 мл) протягом 15 хв. Суміш концентрували, випаровували з диетиловим ефіром (2х). Залишок розчиняли в ДМСО (2,0 мл) і додавали до дифторйодетану (0,36 г, 1,9 ммоль) в  
 5 сосуді. Сосуд продували аргонном, запечатували і нагрівали при 120 °С протягом ночі. Суміш розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 372-1 (0,060 г, 14%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,66 (dd, J = 1,95, 8,41, 1H), 7,59 (d, J = 1,95, 1H), 6,92 (d, J = 8,41, 1H), 6,00-6,30 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

[0695] Сполуку 372 одержували аналогічно 364. РХ/МС: m/z 525,10 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 176

##### Одержання сполуки 374

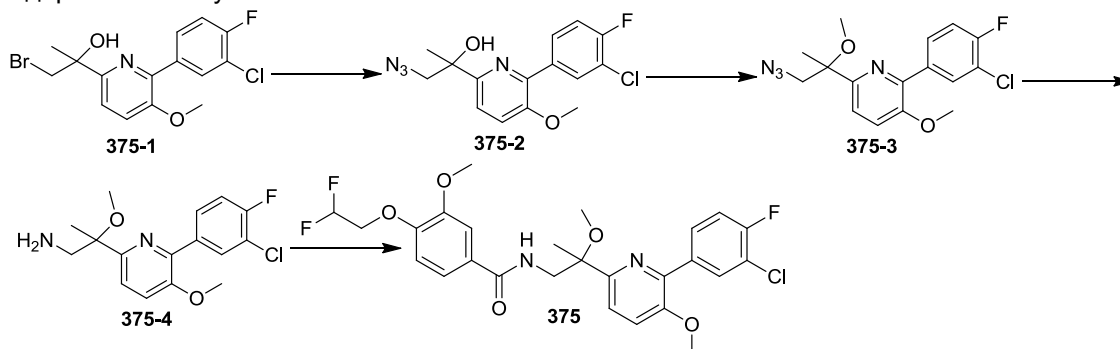


[0696] Йодид натрію (1 мг) додавали до розчину метилвалінату (0,26 г, 1,4 ммоль), бромциклобутану (0,40 мл, 4,3 ммоль), карбонату калію (0,98 г, 4,3 ммоль) в N-метил-2-піролідоні (NMP) (1,5 мл). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 180 °С протягом 1,5 год, а потім розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і  
 15 сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 374-1 (0,18 г, 54%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,3 (d, J = 8,41, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,41, 1H), 4,4-4,7 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

[0697] Сполуку 372-2 гідролізовували аналогічно 369, сполуку 372 одержували аналогічно 364. РХ/МС: m/z 568,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 177

##### Одержання сполуки 375



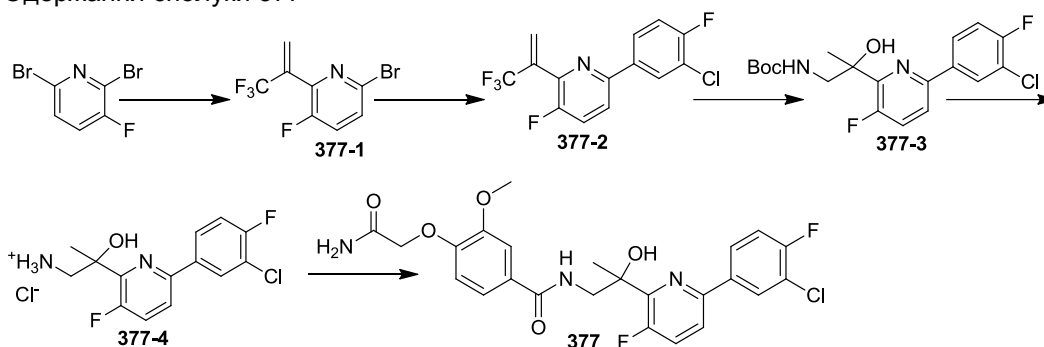
[0698] Тетрабутиламонію азид (0,33 г, 0,57 ммоль) додавали до сполуки 375-1 (60 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (1 мл) і нагрівали суміш при 80 °С протягом 5 год. Суміш розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 375-2 (0,052 г, 96%). РХ/МС: m/z 337,05 [M+H]<sup>+</sup>.

[0699] NaN (12 мг, 0,31 ммоль) додавали до сполуки 375-2 (52 мг, 0,15 ммоль) в ДМФ (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. додавали йодометан (30 мкл, 0,46 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 год. Суміш розводили етилацетатом, промивали органічну фазу водою і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в  
 35 результаті чого одержували сполуку 375-3 (0,052 г, 98%). РХ/МС: m/z 351,05 [M+H]<sup>+</sup>.

[0700] Сполуку 375 одержували аналогічно до сполуки 364. РХ/МС: m/z 539,15 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 178

## Одержання сполуки 377



[0701] Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (20 мг, 0,02 ммоль) додавали до розчину 2,6-дихлор-3- фторпіридину (0,20 г, 0,78 ммоль) і 1-(трифторметил)вінілборонової кислоти гексенгліколевого ефіру (0,18 г, 0,86 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (0,5 мл) і 1М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,25 мл). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання протягом 1 год при 110 °С. Реакційну суміш розводили етилацетатом, органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 377-1 (0,10 г, 47%). РХ/МС: m/z 271,90 [M+H]<sup>+</sup>.

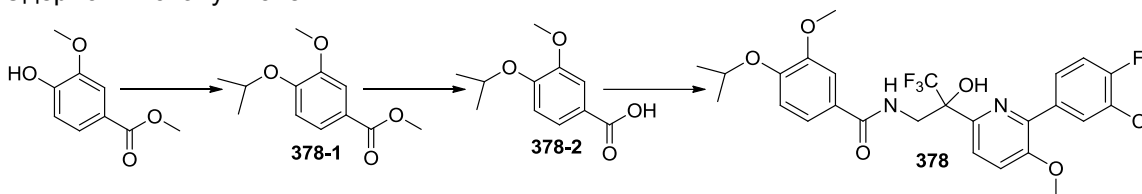
[0702] Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (75 мг, 0,091 ммоль) додавали до сполуки 377-1 (0,493 г, 1,8 ммоль) і 3-хлор-4-фторфенілборонової кислоти (0,38 г, 2,7 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) і 1М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 мл). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 110 °С протягом 30 хв. Суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання протягом 1 год при 110 °С. Суміш розводили етилацетатом, органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 377-2 (0,286 г, 33%). РХ/МС: m/z 319,95 [M+H]<sup>+</sup>.

[0703] Осмат калію (50 мг, 0,13 ммоль) додавали до суспензії сполуки 377-2 (0,286г, 0,89 ммоль) і трет-бутил(тозилокси)карбамату (0,36 г, 1,3 ммоль) в т-бутанолі (2 мл) і воді (0,6 мл) і перемішували суміш протягом ночі при к.т. Неочищений продукт виливали без додаткової обробки на колонку з силікагелем і хроматографіювали (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 377-3. (0,162 г, 40%). РХ/МС: m/z 398,83 [M+H]<sup>+</sup>.

[0704] 4н. HCl в диоксані (2 мл) додавали до сполуки 377-3 (0,16 г) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Суміш концентрували, в результаті чого одержували сполуку 377-4, яку використовували без подальшого очищення. Сполуку 377 одержували аналогічно до сполуки 364. РХ/МС: m/z 506,20 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 179

## Одержання сполуки 378



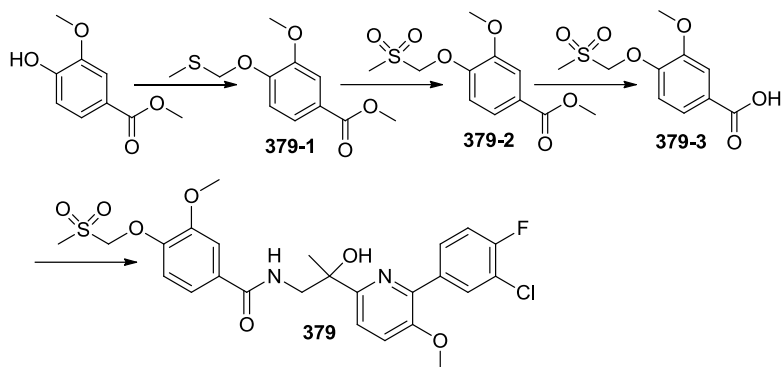
[0705] NaN (0,13 г, 3,1 ммоль) додавали до розчину метилвалінату (0,44 г, 2,4 ммоль) і 2-йодопропану (1,2 мл, 12 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) і нагрівали суміш при 65 °С протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом, органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 378-1 (0,50 г, 93%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,65 (dd, J = 1,95, 8,6, 1H), 7,55 (d, J = 1,96, 1H), 6,90 (d, J = 8,6, 1H), 4,61-4,66 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

[0706] Сполуку 378-1 гідролізовували аналогічно сполуки 369, в результаті чого одержували 378-2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74 (dd, J = 1,95, 8,6, 1H), 7,60 (d, J = 1,96, 1H), 6,92 (d, J = 8,6, 1H), 4,65-4,68 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H). Сполуку 378 одержували аналогічно 364. РХ/МС: m/z 557,10 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 180

## Одержання сполуки 379





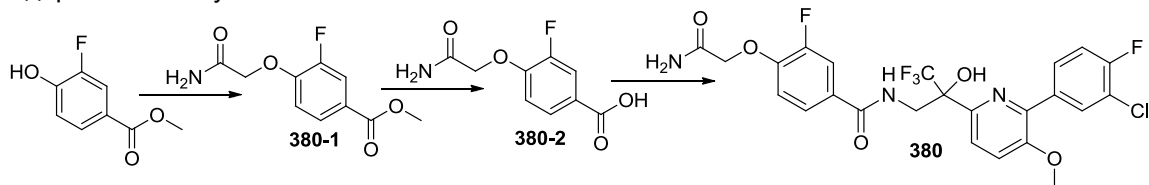
[0707] NaH (0,13 г, 3,1 ммоль) додавали до розчину метилвалінату (0,44 г, 2,4 ммоль) і хлорметилметилсульфіду (0,24 мл, 2,8 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) і перемішували суміш протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом, органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 379-1 (0,57 г, 92%).

[0708] МСРВА (0,9 г, 5,2 ммоль) додавали до сполуки 379-1 (0,576 г, 2,4 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Суміш промивали  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 379-2 (0,40 г, 70%).

[0709] Сполуку 379-2 гідролізовували аналогічно сполуки 369, в результаті чого одержували сполуку 379-3. Сполуку 379 одержували аналогічно 364. РХ/МС:  $m/z$  553,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 181

##### Одержання сполуки 380

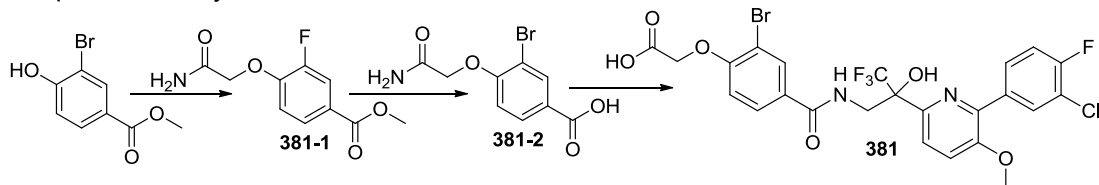


[0710] 2-бромацетамід (0,46 г, 3,4 ммоль) додавали до метил-3-фтор-4-гідроксибензоату (0,29 г, 1,7 ммоль) і карбонату калію (0,70 г, 5,0 ммоль) в ДМФ (1 мл) і нагрівали суміш нагрівали до  $65^\circ\text{C}$  протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом, органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Сполуку 380-1 кристалізували з етилацетату і збирали фільтрацією (0,27 г, 71%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7,67-7,42 (m, 2H), 7,50 (br. s, 1H), 7,38 (br. s, 1H), 7,11 (t,  $J = 8,62$ , 1H), 4,62 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

[0711] Сполуку 380-1 гідролізовували аналогічно сполуки 369, в результаті чого одержували сполуку 380-2.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7,63-7,69 (m, 2H), 7,49 (br. s, 1H), 7,38 (br. s, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 4,61 (s, 2H). Сполуку 380 одержували аналогічно 364. РХ/МС:  $m/z$  560,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 182

##### Одержання сполуки 381



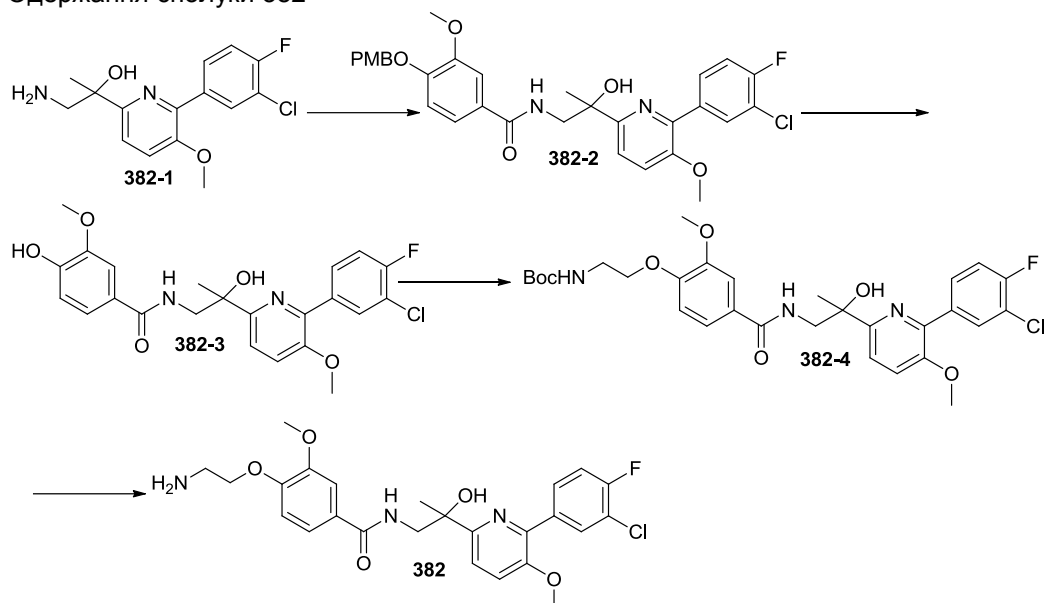
[0712] 2-бромацетамід (0,46 г, 3,4 ммоль) додавали до метил-3-бром-4-гідроксибензоату (0,46 г, 1,7 ммоль) і карбонату калію (0,70 г, 5,0 ммоль) в ДМФ (1 мл) і нагрівали суміш до  $65^\circ\text{C}$  протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом, органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 381-1 (0,091 г, 24%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7,95 (d,  $J = 2,34$ , 1H), 7,90 (dd,  $J = 2,34$ , 8,61, 1H), 7,45 (br. s, 1H), 7,34 (br. s, 1H), 7,06 (d,  $J = 8,61$ , 1H), 4,65 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

[0713] Сполуку 381-1 гідролізовували аналогічно 369-2, в результаті чого одержували сполуку 381-2.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,12 (d,  $J = 2,34$ , 1H), 7,87 (dd,  $J = 2,35$ , 6,0, 1H), 7,15 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 4,87 (s, 2H).

[0714] Сполуку 381 одержували аналогічно 364. РХ/МС:  $m/z$  621,76  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 183

Одержання сполуки 382



5 [0715] Диізопропілетиламін (0,15 мл, 0,84 ммоль) додавали до розчину сполуки 382-1 (0,10 г, 0,34 ммоль), 3-метокси-4-(2-((метосибензил)окси)етокси) бензойної кислоти (0,15 г, 0,51 ммоль) і НАТУ (0,25 г, 0,67 ммоль) в ДМФ (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш розводили етилацетатом, органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували. Залишок очищували  
10 хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 382-2 (0,15 г, 76%). РХ/МС:  $m/z$  581,15  $[M+H]^+$ .

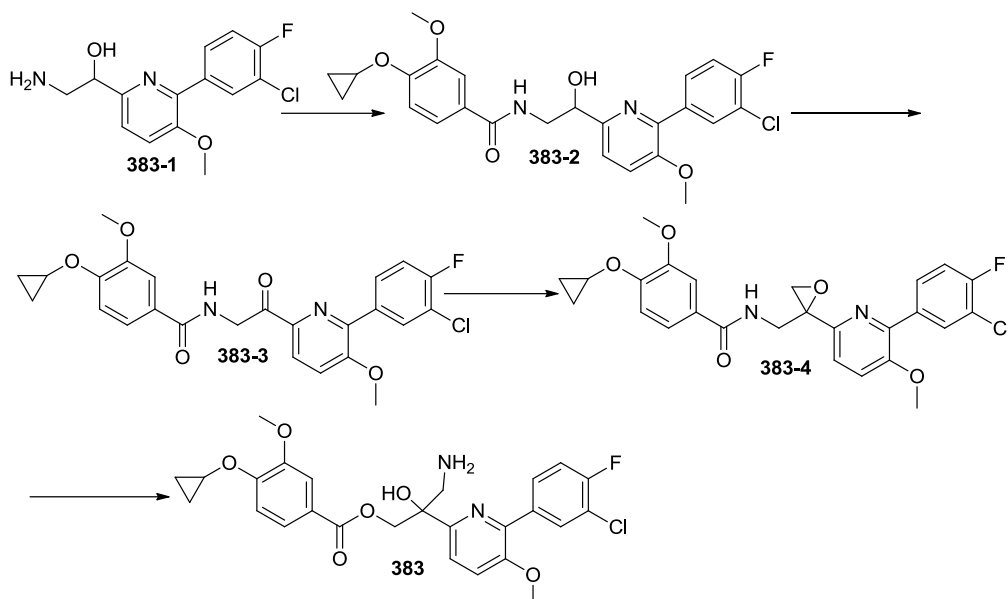
[0716] Сполуку 382-2 вивільняли від захисту аналогічно сполуки 368, в результаті чого одержували сполуку 382-3 РХ/МС:  $m/z$  461,10  $[M+H]^+$ .

15 [0717] Карбонат цезію (0,11 г, 0,33 ммоль) додавали до розчину сполуки 382-3 (0,050 г, 0,11 ммоль) і 2-(Вос-аміно)етилброміду (0,048 г, 0,22 ммоль) в ДМФ (1 мл). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 70 °С протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом, органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 382-4 (39 мг, 60%). РХ/МС:  $m/z$  604,20  $[M+H]^+$ .

20 [0718] Хлороводневу кислоту в диоксані (1,5 мл, 4н.) додавали до сполуки 382-4 (39 мг, 0,077 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, а потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували обернено-фазовою ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 382 (8 мг, 25%). РХ/МС:  $m/z$  503,95  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 184

Одержання сполуки 383



[0719] Сполуку 383-1 одержували аналогічно до сполуки 364 з одержанням 383-2. РХ/МС:  $m/z$  487,10  $[M+H]^+$ .

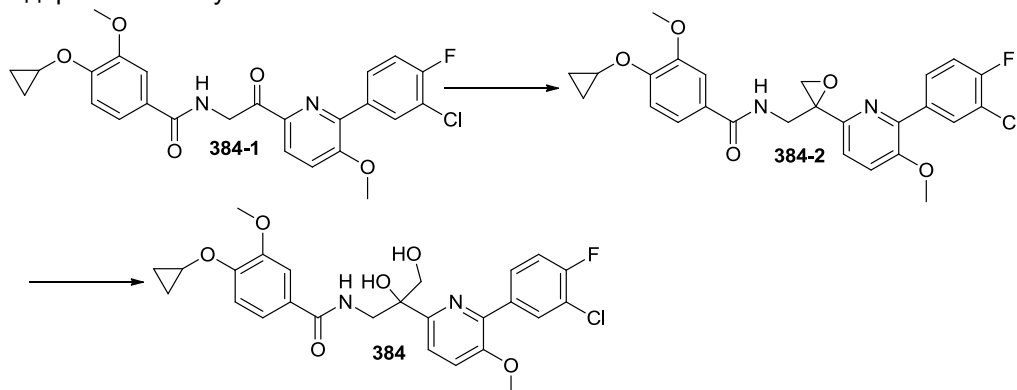
5 [0720] Періодинан Деса-Мартіна (0,58 г, 1,4 ммоль) додавали до сполуки 383-2 (0,337 г, 0,69 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (10 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Суміш розводили дихлорметаном, промивали  $Na_2CO_3$  і сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан) з одержанням сполуки 383-3 (0,144 г, 43%). РХ/МС:  $m/z$  485,10  $[M+H]^+$ .

10 [0721] Трет-бутоксид калію (40 мг, 0,36 ммоль) додавали до триметилсульфоксонія йодиду (65 мг, 0,30 ммоль) в ДМСО (1 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 30 хв. Додавали сполуку 383-3 (0,144 г, 0,30 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) і перемішували суміш протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом, органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 383-4 (0,050 г, 33%). РХ/МС:  $m/z$  499,15  $[M+H]^+$ .

15 [0722] Сполуку 383-4 (0,050 г, 0,10 ммоль) розчиняли в 6 н.  $HCl$  (1 мл) і  $MeOH$  (1 мл) і нагрівали при 60 °С протягом 2 год. Суміш концентрували і очищували неочищений продукт обернено-фазовою ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 383 (14 мг, 28%). РХ/МС:  $m/z$  517,10  $[M+H]^+$ .

#### 20 ПРИКЛАД 185

Одержання сполуки 384



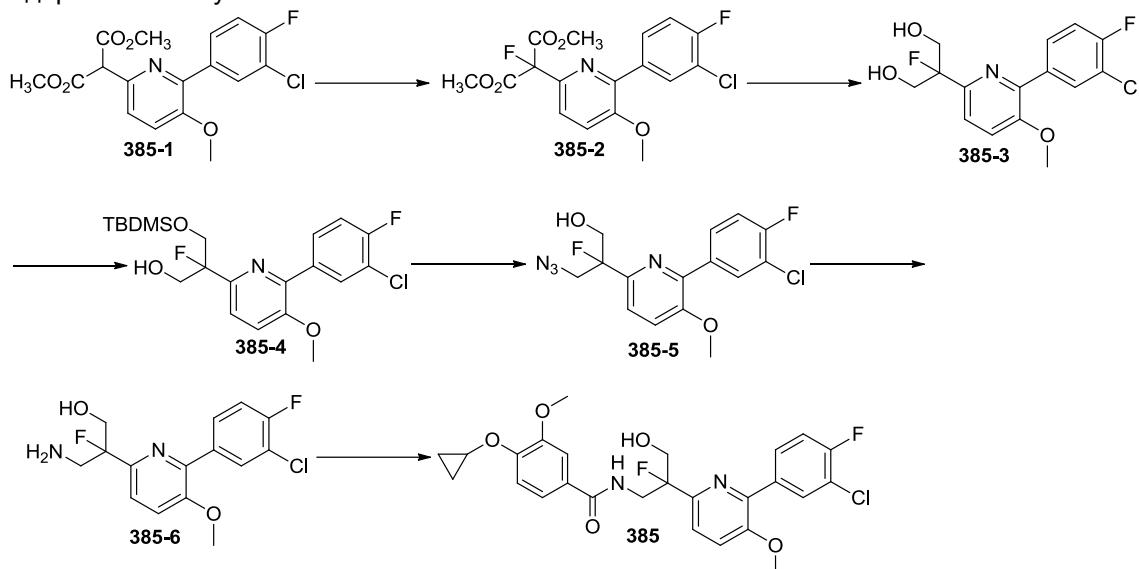
25 [0723] Трет-бутоксид калію (81 мг, 0,72 ммоль) додавали до триметилсульфоксонія йодиду (0,13 г, 0,60 ммоль) в ДМСО (1 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 30 хв. Додавали сполуку 384-1 (0,329 г, 0,60 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) і перемішували суміш протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом, органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 384-2 (0,11 г, 37%). РХ/МС:  $m/z$  499,15  $[M+H]^+$ .

30 [0724] Сполуку 384-2 (0,11 г, 0,22 ммоль) розчиняли в 6н.  $HCl$  (1 мл) і  $MeOH$  (1 мл) і

нагрівали при 60 °С протягом 2 год. Суміш концентрували і обробляли 2н. NaOH (2 мл) в MeOH (2 мл) протягом 2 год. Неочищений продукт очищували обернено-фазовою ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 384 (17 мг, 5%). РХ/МС: m/z 517,10 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 186

## 5 Одержання сполуки 385



[0725] Диізопропіламід літію (LDA) (2 М в ТГФ, 1,4 мл, 2,8 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 385-1 (0,93 г, 2,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78 °С і перемішували суміш при -78 °С протягом 15 хв. Додавали N-фторбензолсульфонімід (1,2 г, 3,8 ммоль) і перемішували суміш протягом 3 год. Суміш нагрівали до к.т. і нейтралізували реакційну суміш 1 н. соляною кислотою. Суміш екстрагували етилацетатом і промивали органічні екстракти сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 385-2 (0,57 г, 59%). РХ/МС: m/z 386,10 [M+H]<sup>+</sup>.

[0726] Борогідрид натрію (0,12 г, 3,1 ммоль) додавали до розчину сполуки 385-2 (0,14 г, 0,36 ммоль) в EtOH. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували 1 н. HCl і екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 385-3 (0,040 г, 33%). РХ/МС: m/z 330,00 [M+H]<sup>+</sup>.

[0727] Сполуку 385-3 (25 мг, 0,076 ммоль) в ТГФ (1 мл) додавали до NaN (3,0 мг, 0,076 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) і перемішували реакційний розчин протягом 30 хв. TBDMSCl (11 мг, 0,076 ммоль) додавали і перемішували суміш при к.т. протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували 1 н. HCl і екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 385-4 (0,014 г, 41%). РХ/МС: m/z 444,10 [M+H]<sup>+</sup>.

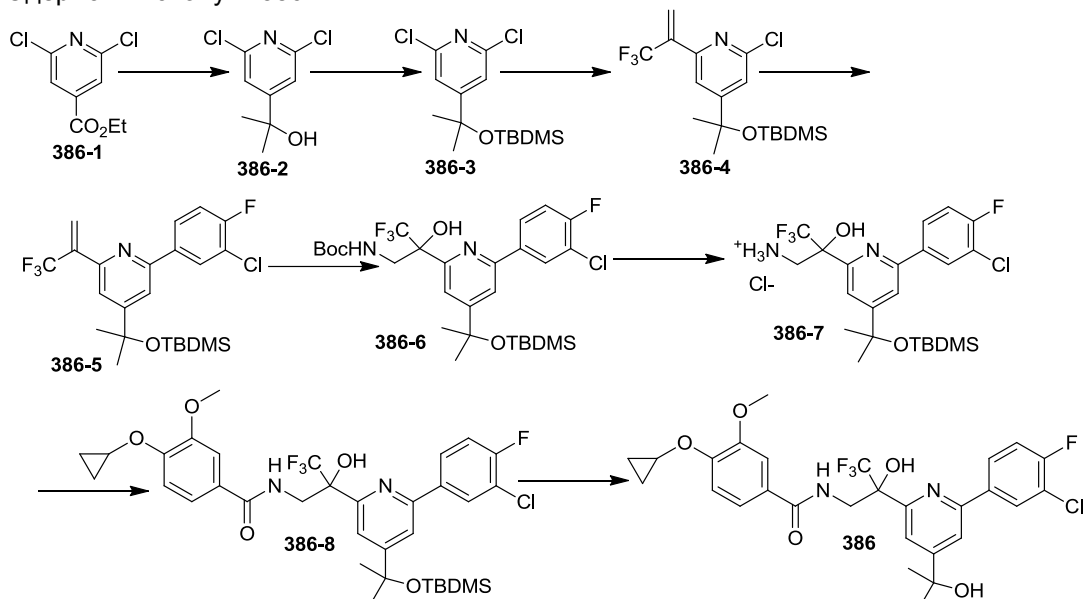
[0728] Ангідрид трифторметансульфонової кислоти (45 мкл, 0,27 ммоль) додавали до розчину сполуки 385-4 (60 мг, 0,14 ммоль) і 2,6-лутидину (47 мкл, 0,40 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) при -78 °С. Суміш нагрівали до к.т. Реакційну суміш нейтралізували 1н. соляною кислотою і екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищений трифлат відразу розчиняли в N-метил-2-піролідоні (0,5 мл) і додавали тетрабутиламонію азид (0,39 г, 1,4 ммоль) і нагрівали суміш при 65 °С протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом, органічні екстракти промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 385-5 (0,057 г, 114%). РХ/МС: m/z 355,05 [M+H]<sup>+</sup>.

[0729] Сполуку 385-5 відновлювали аналогічно до сполуки 364, в результаті чого одержували сполуку 385-6. РХ/МС: [M+H] 329,00. Диізопропілетиламін (62 мкл, 0,36 ммоль) додавали до розчину сполуки 385-6 (54 мг, 0,12 ммоль), 4-циклопропокси-3-метоксибензойної кислоти (37 мг, 0,18 ммоль) і HBTU (81 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (1 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом і промивали 1 н. соляною кислотою, бікарбонатом натрію, водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і

концентрували. Неочищений продукт очищували обернено-фазовою ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 385 (14 мг, 22%). РХ/МС:  $m/z$  520,15  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 187

Одержання сполуки 386



5

[0730] Метилмагнію бромід (1,4 М в ТГФ, 6,0 мл, 8,4 ммоль) додавали до розчину етил-2,6-дихлорізонікотинату (0,74 г, 3,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували 1 н. соляною кислотою і екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 386-2 (0,63 г, 88%). РХ/МС:  $m/z$  206,00  $[M+H]^+$ .

10

[0731] TBDMSOTf - трет-бутилдиметилсилілтрифторметансульфонат (2,6 мл, 12 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 386-2 (0,80 г, 3,9 ммоль) і 2,6-лутидину (2,3 мл, 19 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (20 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 3 год. Реакційну суміш нейтралізували 1 н. соляною кислотою і екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 386-3 (1,2 г, 96%). РХ/МС:  $m/z$  320,05  $[M+H]^+$ .

15

[0732] Сполуки 386-4, 386-5, 386-6, 386-7 і 386-8 одержували аналогічно до сполуки 377. 386-4: РХ/МС:  $m/z$  350,10  $[M+H]^+$ . 386-5: РХ/МС:  $m/z$  474,15  $[M+H]^+$ . 386-6: РХ/МС:  $m/z$  607,20  $[M+H]^+$ . 386-7: РХ/МС:  $m/z$  507,15  $[M+H]^+$ . 386-8: РХ/МС:  $m/z$  697,25  $[M+H]^+$ .

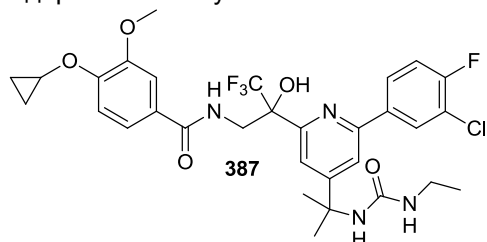
20

[0733] Тетрабутиламонію фторид (ТБАФ) (1М в ТГФ, 0,13 мл, 0,13 ммоль) додавали до розчину сполуки 386-8 (25, мг, 0,043 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Суміш концентрували і очищували 386 обернено-фазовою ВЕРХ (5 мг, 20%). РХ/МС:  $m/z$  583,20  $[M+H]^+$ .

25

## ПРИКЛАД 188

Одержання сполуки 387



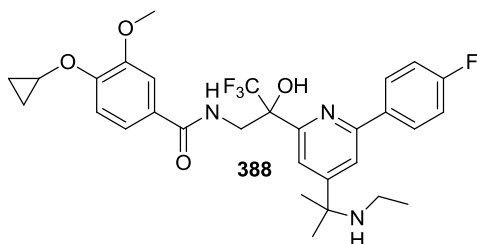
30

[0734] Сполуку 314 (10 мг, 0,021 ммоль) розчиняли в  $CH_2Cl_2$  (1 мл). додавали етилізоціанат (10 мкл, 0,12 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 5 год. Реакційну суміш нейтралізували метанолом (2 мл) і концентрували. Сполуку 314 очищували методом ВЕРХ (4,1 мг, 40%). РХ/МС:  $m/z$  653,20  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 189

Одержання сполуки 388

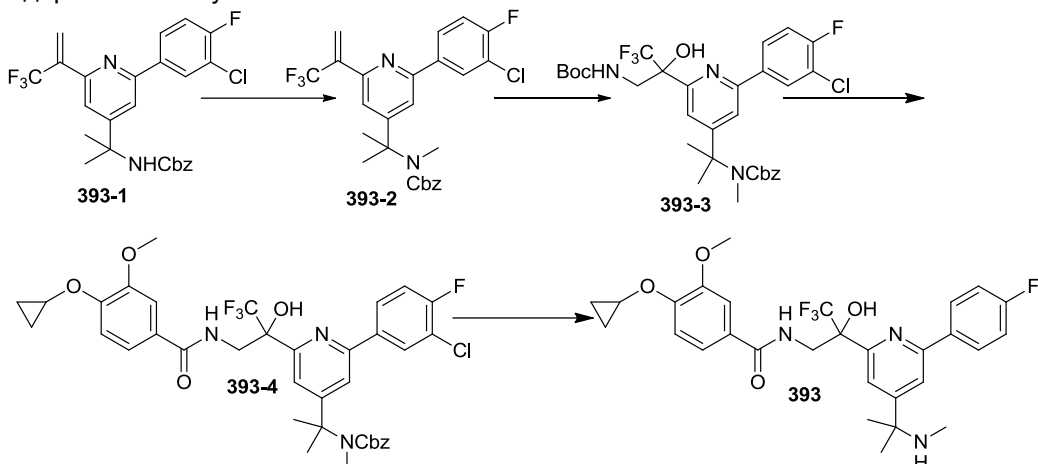
35



[0735] Триацетоксиборогідрид натрію (48 мг, 0,23 ммоль) додавали до розчину сполуки 318 (28 мг, 0,051 ммоль) і ацетальдегіду (9 мкл, 0,16 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл). Додаткові кількості ацетальдегіду і відновлюючого агента додавали кожні 30 хв протягом 5 год. Реакційну суміш нейтралізували хлоридом амонію і екстрагували дихлорметаном. Сполуку 388 очищували обернено-фазовою ВЕРХ (14 мг, 50%) РХ/МС:  $m/z$  576,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 190

Одержання сполуки 393



[0736] NaH (9 мг, 0,22 ммоль) додавали до розчину сполуки 393-1 (72 мг, 0,15 ммоль) в ДМФ (1 мл) і перемішували протягом 15 хв. Додавали йодометан (18 мкл, 0,29 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 3 год. Реакційну суміш нейтралізували насич.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 393-2 (51 мг, 66%). РХ/МС:  $m/z$  507,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

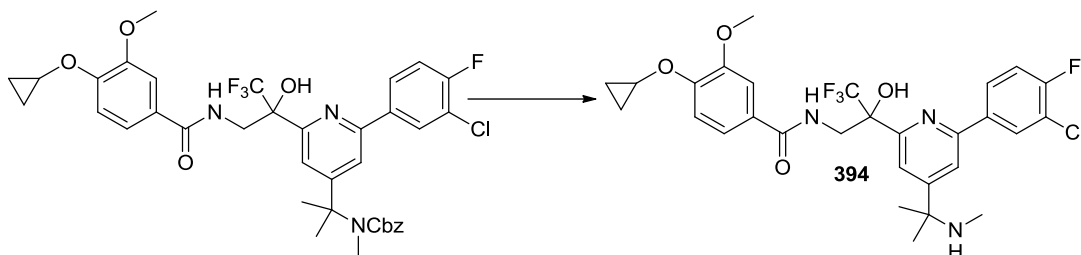
[0737] Осмат калію (6 мг, 0,015 ммоль) додавали до розчину сполуки 393-2 (51 мг, 0,10 ммоль) і трет-бутил (тозилокси)карбамату (41 мг, 0,15 ммоль) в т-бутанолі (1 мл) і воді (0,33 мл) і перемішували розчин протягом ночі при к.т. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 393-3 (0,025 г, 50%). РХ/МС:  $m/z$  640,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0738] HCl (4N в диоксані, 1 мл) додавали до сполуки 393-3 (0,025 г, 0,039 ммоль) і перемішували суміш протягом 1 год. Розчинник видаляли шляхом випарювання, і додавали 4-циклопропокси-3-метоксибензойну кислоту (24 мг, 0,12 ммоль), НАТУ (60 мг, 0,16 ммоль), і диізопропілетиламін (40 мкл, 0,23 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 1,5 год. Неочищений продукт розводили етилацетатом і промивали 1 н. HCl, бікарбонатом натрію і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищений продукт очищували обернено-фазовою ВЕРХ з одержанням сполуки 393-4 (12 мг, 41%). РХ/МС:  $m/z$  730,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0739] Pd/C (10%, 3 мг) додавали до розчину сполуки 393-4 (12 мг, 0,025 ммоль) в EtOH (3 мл) і перемішували суміш в атмосфері водню протягом 2 год. Каталізатор видаляли фільтрацією і очищували неочищений продукт обернено-фазовою ВЕРХ з одержанням сполуки 393 (2,5 мг, 28%) РХ/МС:  $m/z$  563,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 191

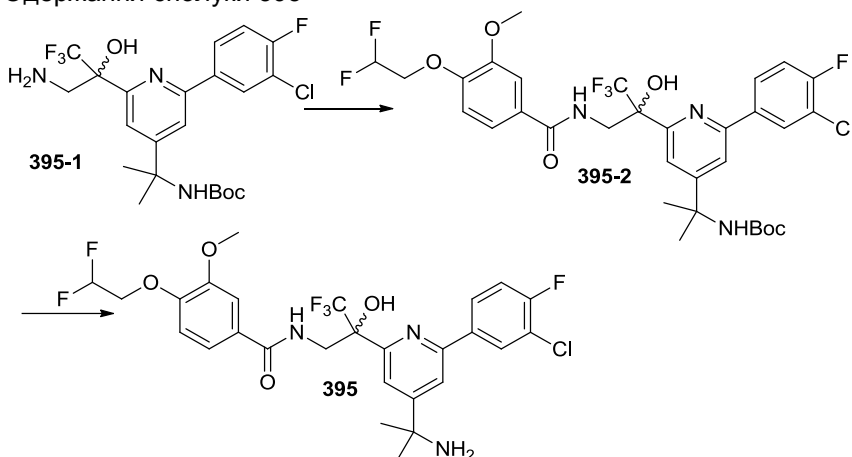
Одержання сполуки 394



- 5 [0740] Йодид натрію (40 мг, 0,27 ммоль) додавали до розчину сполуки 393-4 (40 мг, 0,55 ммоль) і хлортриметилсилану (35 мкл, 0,27 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 2 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом і промивали насиченим розчином  $\text{Na}_2(\text{SO}_2)$  з і сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Продукт очищували обернено-фазовою ВЕРХ з одержанням сполуки 394. РХ/МС:  $m/z$  597,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 192

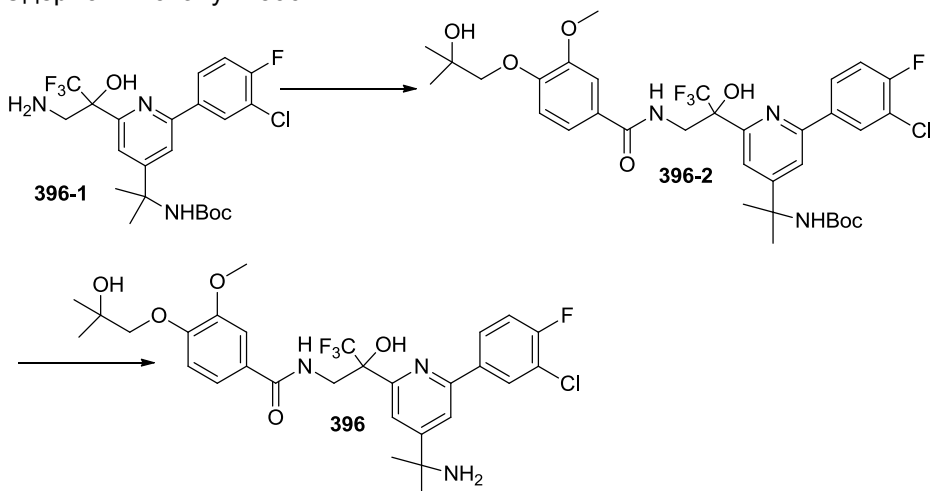
Одержання сполуки 395



- 10 [0741] Сполуку 395-2 одержували аналогічно до сполуки 364. РХ/МС:  $m/z$  706,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Сполуку 395 одержували аналогічно 396. РХ/МС:  $m/z$  607,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 193

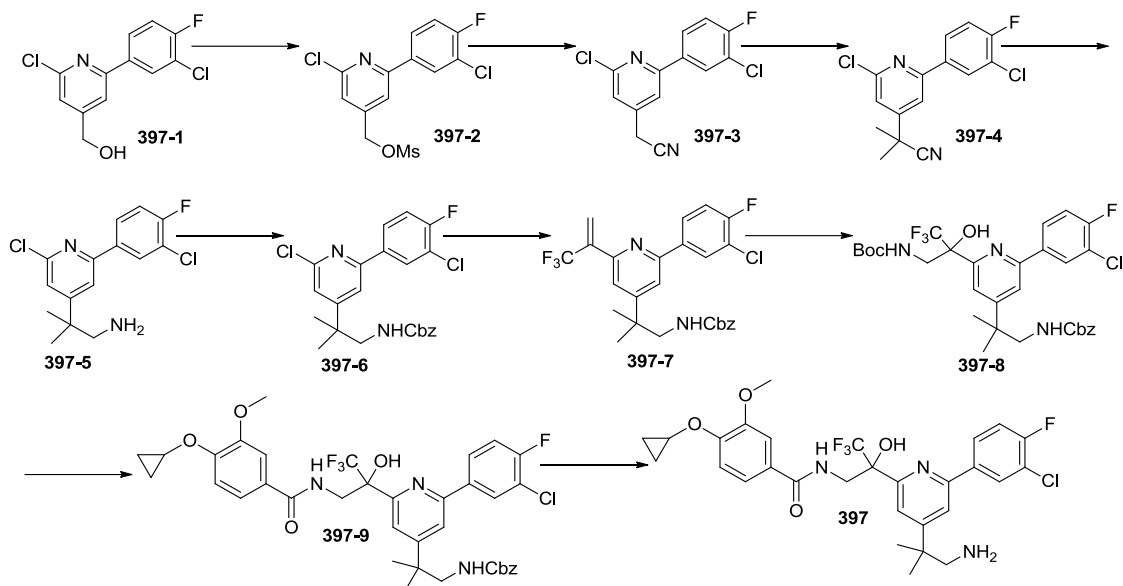
Одержання сполуки 396



- 15 [0742] Сполуку 396-2 одержували аналогічно до сполуки 364. РХ/МС:  $m/z$  714,20  $[\text{M}+\text{H}]$ .  $\text{HCl}$  (4N в діоксані, 2 мл) додавали до сполуки 396-2 (80 мг, 0,11 ммоль,) і перемішували суміш протягом 2 год. Суміш концентрували для видалення летких компонентів і очищували сполуку 396 обернено-фазовою ВЕРХ (11 мг, 15%). РХ/МС:  $m/z$  615,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 194

- 20 Одержання сполуки 397



[0743] Метансульфонілхлорид (0,30 мл, 4,0 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 397-1 (0,70 г, 2,7 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,93 мл, 5,3 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) при 0 °С протягом 30 хв. Суміш промивали 1 н. HCl і сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан) з одержанням сполуки 397-2 (0,59 г, 85%). РХ/МС: m/z 349,95 [M+H]<sup>+</sup>.

[0744] Ціанід натрію (0,14 г, 2,8 ммоль) додавали до розчину сполуки 397-2 (0,59 г, 2,3 ммоль) в етанолі (10 мл) і воді (2 мл). Суміш нагрівали при 50 °С протягом 30 хв. Суміш розводили етилацетатом і промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан) з одержанням сполуки 397-3 (0,15 г, 23%). РХ/МС: m/z 280,95 [M+H]<sup>+</sup>.

[0745] NaN (65 мг, 1,6 ммоль) додавали до розчину сполуки 397-3 (0,15 г, 0,54 ммоль) в ДМФ (1 мл) і перемішували протягом 5 хв. Додавали по краплях йодометан (0,16 мл, 3,0 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі (елюент: етилацетат: гексан) з одержанням сполуки 397-4 (0,123 г, 72%). РХ/МС: m/z 308,95 [M+H]<sup>+</sup>.

[0746] Боран-диметилсульфід (0,11 мл, 0,11 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 397-4 (0,123 г, 3,9 ммоль) в ТГФ (2 мл) і нагрівали суміш при 55 °С протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували 6н. розчином HCl і нагрівали при 55 °С протягом 15 хв. Леткі компоненти видаляли шляхом випарювання і використовували 397-5 без подальшого очищення. РХ/МС: m/z 313,00 [M+H]<sup>+</sup>.

[0747] Бензилхлорформіат (85 мкл, 0,59 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 397-5 (3,9 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,20 мл, 1,2 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом і промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан) з одержанням сполуки 397-6 (0,15 г, 87%). РХ/МС: m/z 447,05 [M+H]<sup>+</sup>.

[0748] Сполуку 397-7 одержували аналогічно до сполуки 364. РХ/МС: m/z 507,10 [M+H]<sup>+</sup>. Сполуку 397-8 одержували аналогічно до сполуки 377. РХ/МС: m/z 640,15 [M+H]<sup>+</sup>. Сполуку 397-9 одержували аналогічно до сполуки 377. РХ/МС: m/z 730,15 [M+H]<sup>+</sup>. Сполуку 397 одержували аналогічно до сполуки 394. РХ/МС: m/z 597,20 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 195

Одержання сполук 366, 367, 370, 373, 376, 389, 390, 391 і 392



Таблиця 7

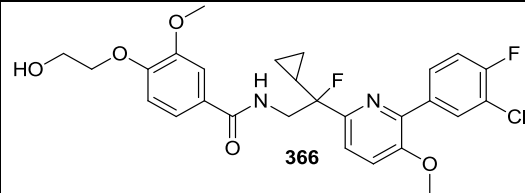
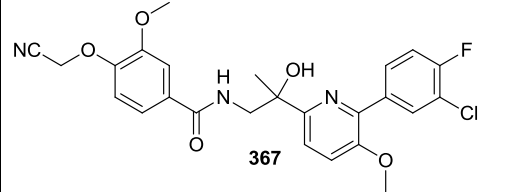
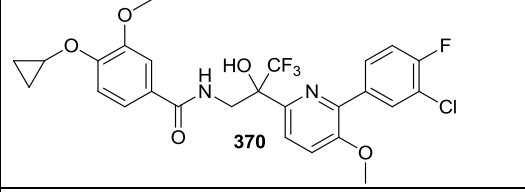
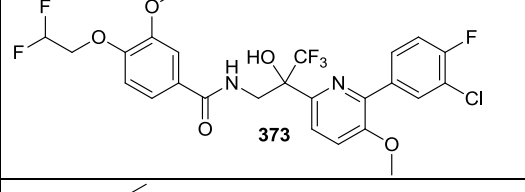
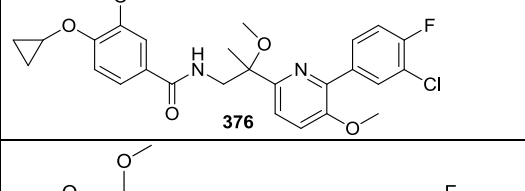
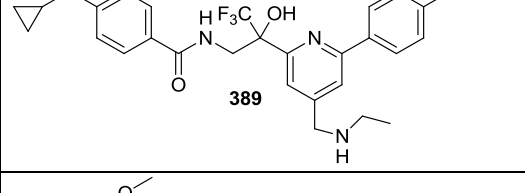
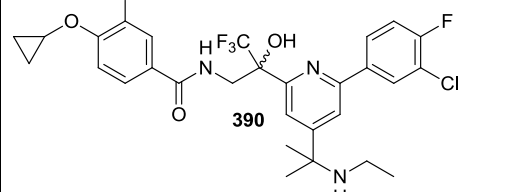
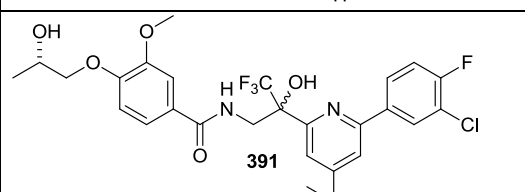
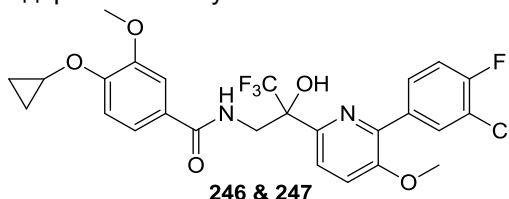
Приклад способу	Структура	PX/MC: m/z
Сполука 365	 366	533,10 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 424	 367	500,1 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 369	 370	555,10 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 364	 373	579,05 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 364	 376	515,05 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 388	 389	548,20 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 388	 390	611,10 [M+H] <sup>+</sup>
Сполука 388	 391	628,20 [M+H] <sup>+</sup>

Таблица 7

Приклад способу	Структура	PX/MC: m/z
Сполуку 388	<p>388</p>	625,15 [M+H] <sup>+</sup>

### ПРИКЛАД 196

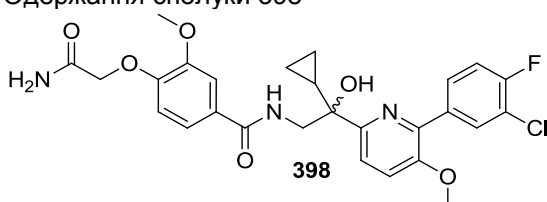
Одержання сполук 246 і 247



5 [0749] Сполуку 370 (270 мг, 0,49 ммоль) відокремлювали методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два енантіомери: 246 (100 мг, 74,0%) і 247 (110 мг, 81,5%). 246: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  555,1  $[M+H]^+$ . 247: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  555,1  $[M+H]^+$ .

### ПРИКЛАД 197

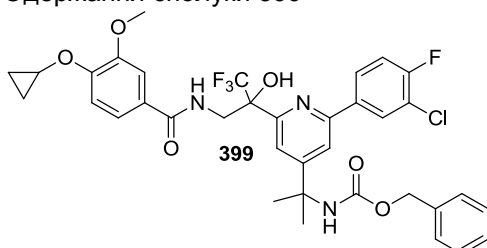
### Одержання сполуки 398



[0750] До перемішуваної суміші сполуки 4-(2-аміно-2-оксоетокси)-3-метоксибензойної кислоти (70 мг, 0,31 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) додавали НАТУ (90 мг, 0,237 ммоль) і DIPEA (84 мкл, 0,474 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Додавали 2-аміно-1-(6-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-метоксипіридин-2-іл)-1-циклопропілетан-1-ол в ДМФ (0,5 мл). Суміш перемішували протягом 10 хв, а потім нейтралізували 10% вод. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Суміш розводили дихлорметаном, після чого відбувалася звичайна процедура добування продукту у водному середовищі з дихлорметаном. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 398 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  544,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### ПРИКЛАД 198

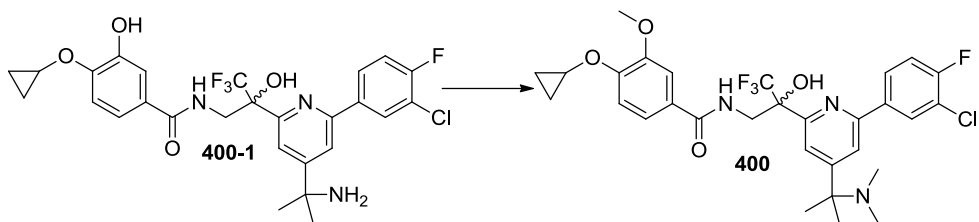
### Одержання сполуки 399



[0751] Сполуку 399 одержували аналогічно до сполуки 398. PX/MC:  $m/z$  716,2  $[M+H]^+$ .

### ПРИКЛАД 199

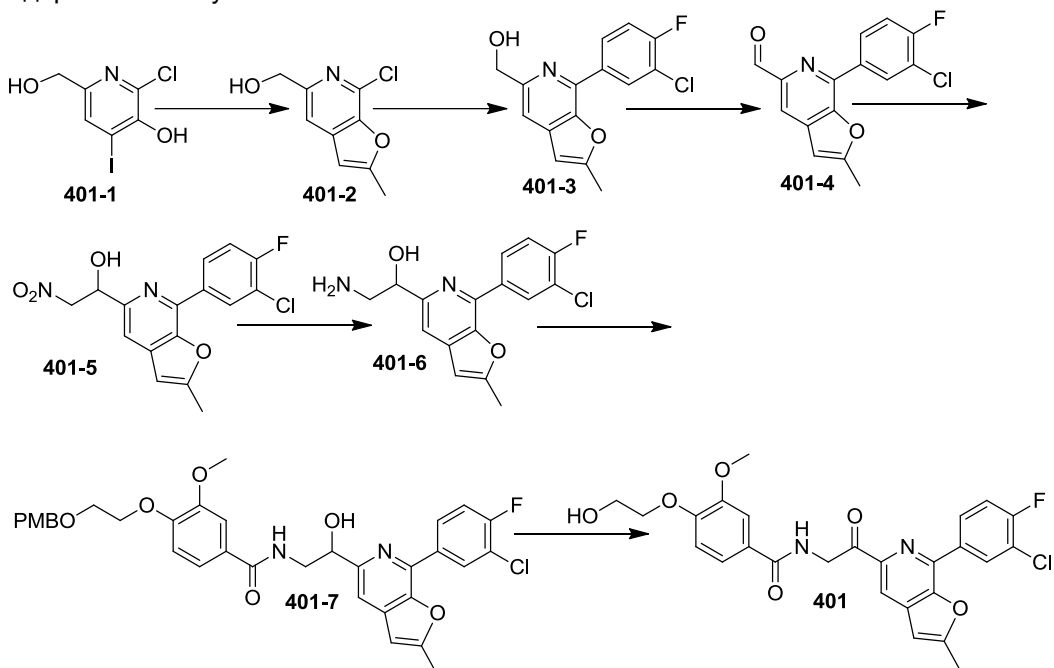
Одержання сполуки 400



[0752] До перемішуваної суміші сполуки 400-1 (50 мг, 0,088 ммоль, отриманої в процесі одержання 314) в ДМФ (2,0 мл) додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (143 мг, 0,44 ммоль) і MeI (38 мг, 0,264 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання початкового матеріалу. Неочищений продукт розводили EtOAc і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сполуку 400 очищували шляхом ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 400 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  610,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### ПРИКЛАД 200

### Одержання сполуки 401



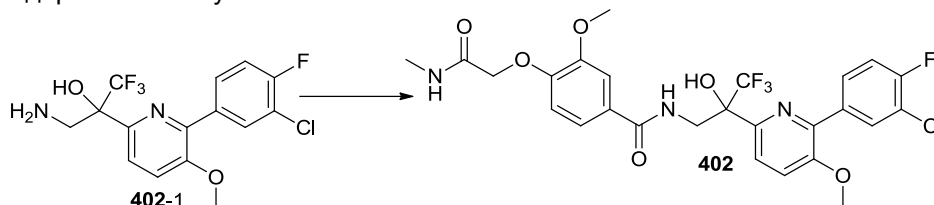
[0753] До перемішуваної суміші сполуки 401-1 (460 мг, 1,6 ммоль) в ДМФ (2,5 мл, дезоксигенованої) додавали  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (32 мг, 0,045 ммоль),  $\text{CuI}$  (26 мг, 0,136 ммоль), піперидин (0,35 мл) і триметил(проп-2-ін-1-іл)силан (180 мг, 1,6 ммоль). Суміш обробляли мікрохвильовим випромінюванням при 60 °C протягом 3 год. Суміш охолоджували до к.т. і розводили етилацетатом. Суміш промивали сольовим розчином, водою і  $\text{NaHCO}_3$ . Суміш сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 401-2 у вигляді жовтої твердої речовини. PX/MC:  $m/z$  198.05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0754] До перемішуваної суміші сполуки 401-2 (110 мг, 0,56 ммоль) в ДМЕ (3 мл, дезоксигенированої) додавали (3-хлор-4-фторфеніл)боронову кислоту (191 мг, 1,1 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  і розчин  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,6 мл, 3,7 М). Суміш обробляли мікрохвильовим випромінюванням при 110 °С протягом 4 год. Суміш розводили етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 401-3 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  292,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0755] Сполуку 401-6 одержували в 3 етапу з використанням способів, які аналогічні до застосовуваних для одержання 302. РХ/МС:  $m/z$  321,0 [M+H]<sup>+</sup>. Сполуку 401-6 піддавали поєднанню з 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил)окси)етокси)бензойною кислотою з наступним окисненням спиртової групи і видаленням захисту, в результаті чого одержували сполуку 401. РХ/МС:  $m/z$  513. 05 [M+H]<sup>+</sup>.

### ПРИКЛАД 201

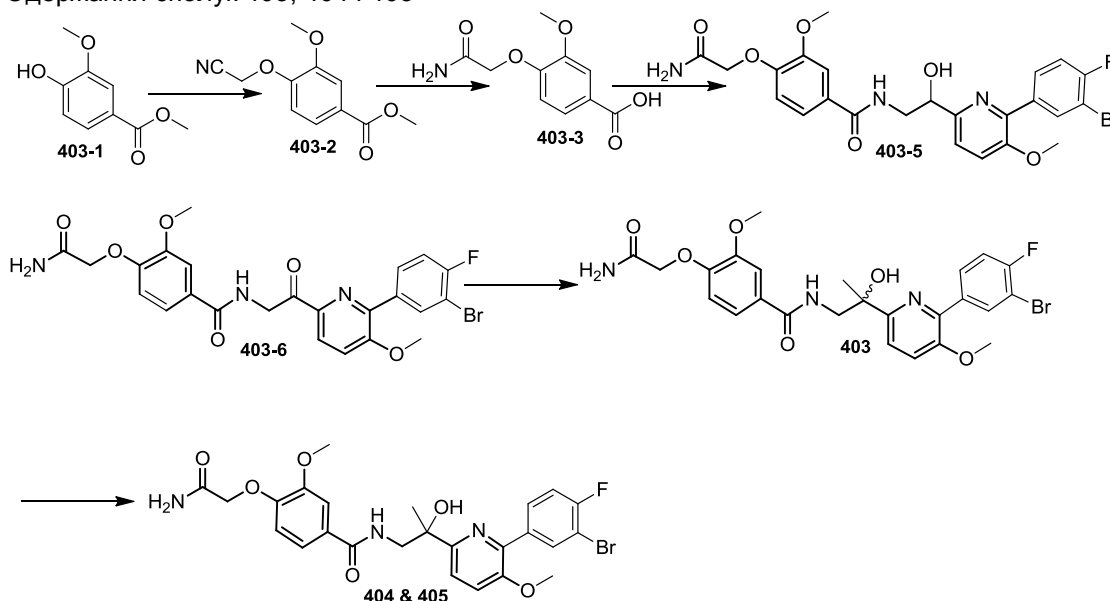
## Одержання сполуки 402



[0756] Диізопропілетиламін (24 мкл, 0,14 ммоль) додавали до розчину сполуки 402-1 (21 мг, 0,045 ммоль), 3-метокси-4-[(метилкарбамоїл) метокси]бензойної кислоти (22 мг, 0,090 ммоль) і НАТУ (38 мг, 0,099 ммоль) в ДМФ (1 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 2 год. Суміш розводили етилацетатом, промивали 1 н. HCl, водою і сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Неочищений продукт очищували обернено-фазовою ВЕРХ з одержанням сполуки 402 (7,5 мг). РХ/МС: m/z 586,05 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 202

## Одержання сполук 403, 404 і 405



[0757] До розчину сполуки 403-1 (6,0 г, 32,97 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,12 г, 66,1 ммоль) в ДМФ (50 мл) по краплях додавали 2-бромацетонітрил (4,98 г, 39,52 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 4 год. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (5~10% етилацетат: петролейний ефір), в результаті чого одержували сполуку 402-2 у вигляді безбарвного масла (5,1 г, 70 %).

[0758] До розчину сполуки 402-2 (8,0 г, 36,2 ммоль) в MeOH: H<sub>2</sub>O (2: 1, 90 мл) додавали NaOH (2,9 г, 72,4 ммоль) і перемішували суміш при 50 °С протягом 1 год. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Водний шар підкислювали до pH 4,0 з використанням 2,0 М розчину HCl. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×150 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску, в результаті чого одержували сполуку 403-3 (5,6 г, 70%).

[0759] До розчину сполуки 403-3 (530 мг, 2,35 ммоль) в ДМФ (15 мл) додавали DIPEA (590 мг, 7,04 ммоль) і НАТУ (885 мг, 2,35 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 30 хв. Суміш обробляли 2-аміно-1-(6-(3-бром-4-фторфеніл)-5-метоксипіридин-2-іл)етанолом (403-4, 800 мг, 2,35 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 2 год. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 1: 1), в результаті чого одержували сполуку 403-5 (1,0 г, 77,5%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 547,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0760] До розчину сполуки 403-5 (600 мг, 1,10 ммоль) в ДХМ (20 мл) порціями додавали DMP (диметилфталат) (948 мг, 2,2 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Суміш промивали насиченим розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і сольовим розчином. Органічну фазу сушили над

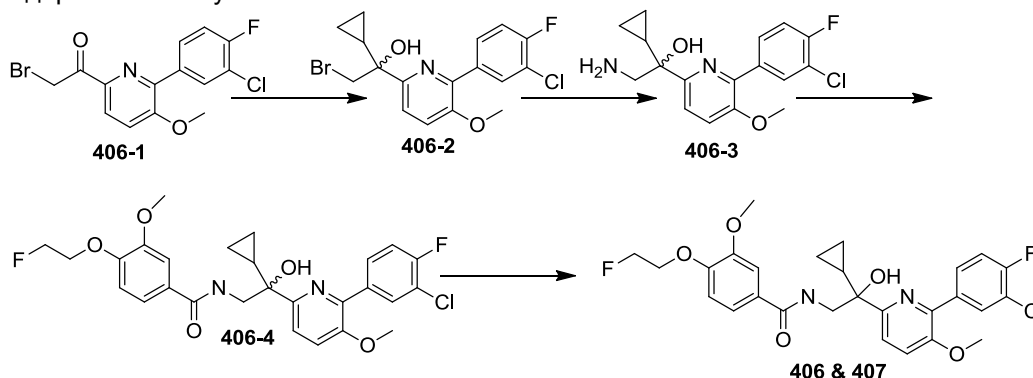
безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 403-6 у формі білої твердої речовини (400 мг, 66,7%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  546,1  $[M+H]^+$ .

[0761] До розчину сполуки 403-6 (400 мг, 0,73 ммоль) в ТГФ (20 мл) по краплях додавали  $CH_3MgBr$  (2,4 мл, 7,3 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 403 (60 мг) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  562,1  $[M+H]^+$ .

[0762] Сполуку 403 (~ 45 мг) відокремлювали методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два ізомери: 404 (10,0 мг) і 405 (12,5 мг). 404: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  562,1  $[M+H]^+$ . 405: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  562,0  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 203

Одержання сполук 406 і 407



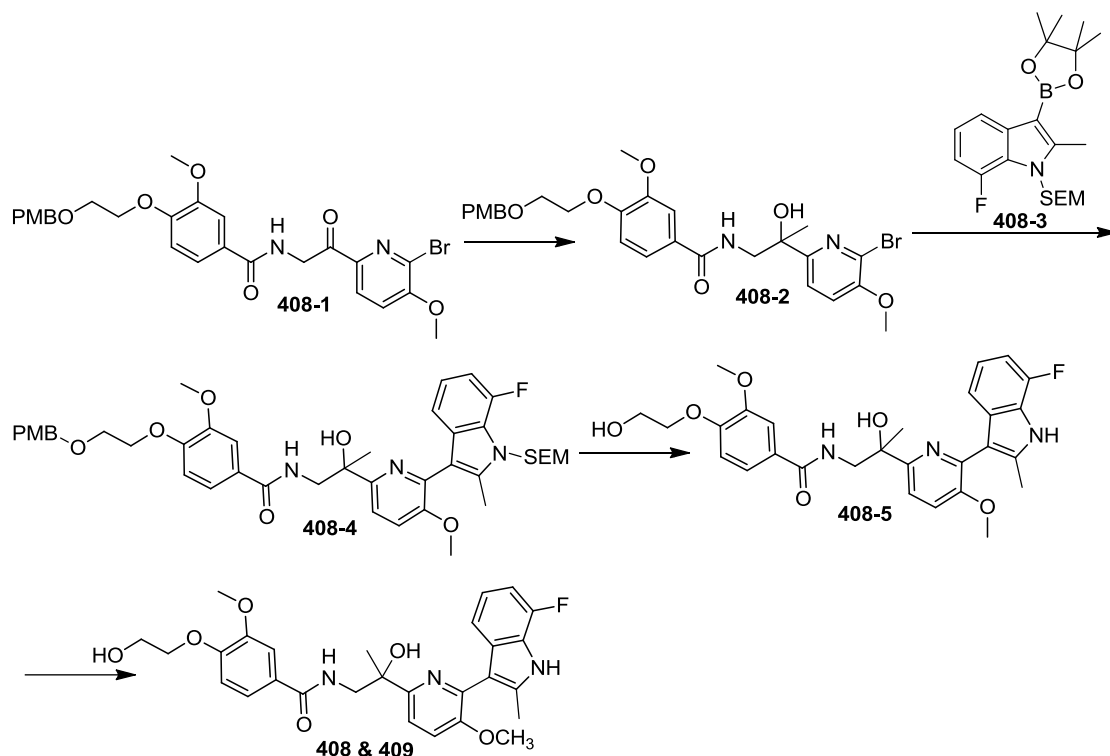
[0763] До розчину сполуки 406-1 (540 мг, 1,53 ммоль) в ТГФ (4 мл) по краплях додавали циклопропілмагнію бромід (4 мл, 0,5М в ТГФ) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 406-2 (400 мг, 70%).

[0764] Сполуку 406-2 (400 мг, 1,0 ммоль) обробляли концентрованим розчином аміаку у воді (10 мл) і етанолом (10 мл) в автоклаві. Після запечатування суміш нагрівали до 80 °С протягом 10 год при перемішуванні. Суміш охолоджували до к.т. і розводили етилацетатом (30 мл). Суміш промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при низькому тиску, в результаті чого одержували сполуку 406-3, яку використовували без подальшого очищення. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  337,1  $[M+H]^+$ .

[0765] Сполуку 406-6 одержували по суті як описано в процедурі одержання сполуки 403 з використанням 4-(2-фторетокси)-3-метоксибензойної кислоти і сполуки 406-3. Неочищений продукт очищували колонковою хроматографією (етилацетат: петролейний ефір 1: 1), в результаті чого одержували сполуку 406-4 у формі білої твердої речовини (201 мг, 73%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  533,1  $[M+H]^+$ . Сполуку 406-4 відокремлювали методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два ізомери: 406 (60 мг) і 407 (65 мг). 406: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  533,1  $[M+H]^+$ . 407: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  533,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 204

Одержання сполук 408 і 409



[0766] До розчину сполуки 408-1 (560 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (4 мл) додавали MeMgCl (1 мл, 3 М в Et<sub>2</sub>O). Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували CBr<sub>4</sub> (5 г) в ТГФ (10 мл). Суміш розводили етилацетатом (50 мл). Розчин промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували силікагелем, в результаті чого одержували 408-2 (402 мг, 70%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 577,1 [M+H]<sup>+</sup>.

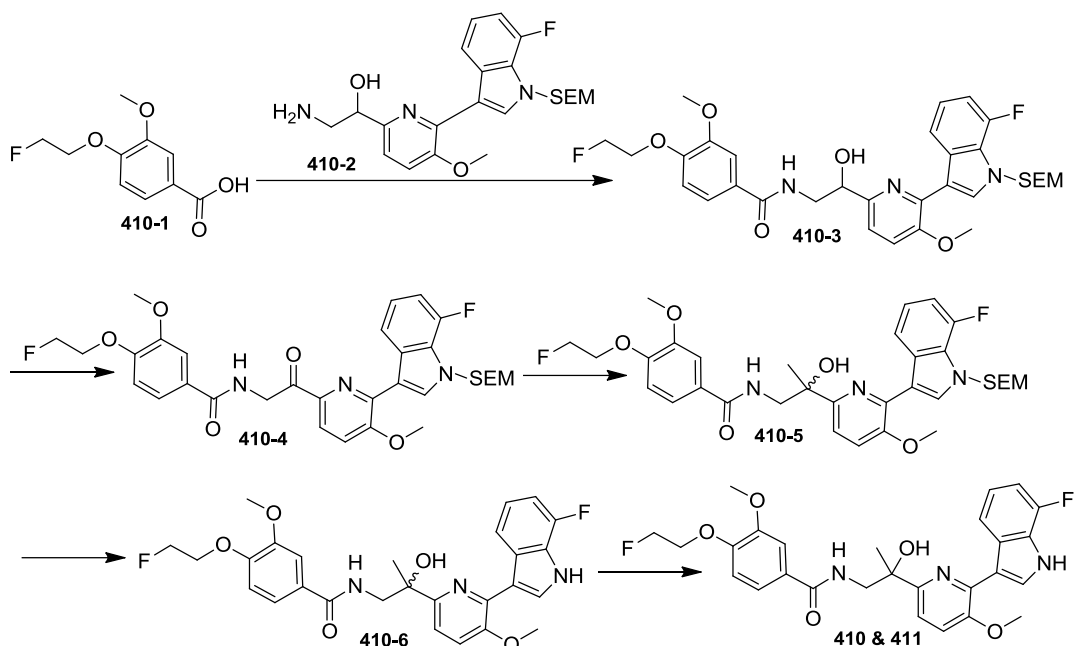
[0767] В атмосфері N<sub>2</sub>, в колбу об'ємом 50 мл з магнітною мішалкою розміщували сполуки 208-3 (300 мг, 0,75 ммоль), 408-2 (290 мг, 0,5 ммоль), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (8 мг, 1 ммоль%), KF (180 мг, 3,0 ммоль) і суміш діоксан: H<sub>2</sub>O (20 мл: 5 мл). Суміш перемішували протягом 10 год при 100 °С. Суміш охолоджували до к.т. і розводили водою (50 мл) і етилацетатом (50 мл). Відокремлювали органічний шар і екстрагували водну фазу етилацетатом (2×20 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 408-3 у вигляді твердої речовини (280 мг, 70%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 774,5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0768] До розчину сполуки 408-3 (280 мг, 0,36 ммоль) в діоксані (8 мл) додавали конц. HCl (2 мл). Суміш перемішували при 80 °С протягом 1 год. Суміш охолоджували до к.т. і розводили водою (15 мл) і етилацетатом (20 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 408-4 (189 мг).

[0769] Сполуку 408-4 (189 мг) відокремлювали методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два енантіомери: 408 (60 мг) і 409 (65 мг). 408: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 524,1 [M+H]<sup>+</sup>. 409: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 524,1 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 205

Одержання сполук 410 і 411

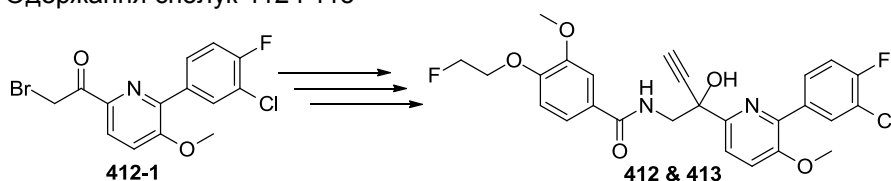


[0770] Сполуку 410-3 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 403 з використанням сполук 410-1 і 410-2. Неочищений продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: ацетон 5: 1), в результаті чого одержували 410-3 (1,8 г, 89 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  628,1  $[M+H]^+$ .

[0771] Сполуку 410-4 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 403. Одержували неочищену сполуку 410-4 (0,8 г, 52,3%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  626,1  $[M+H]^+$ . Сполуку 410-5 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 403. Неочищену сполуку 410-5 очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: ацетон 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 410-5 (496 г, 51 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  642,1  $[M+H]^+$ . Сполуку 410-5 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 403. Неочищену сполуку 410-6 очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 410-6 (302 мг, 70 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  512,1  $[M+H]^+$ . Сполуку 410-5 відокремлювали методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували 410 (30 мг) і 411 (28 мг). 410: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  512,1  $[M+H]^+$ . 411: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  512,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 206

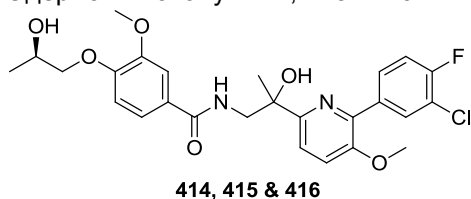
Одержання сполук 412 і 413



[0772] Сполуки 412 і 413 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 403 з використанням сполуки 412-1 і етинілмагній броміду. Продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ і поділу методом надкритичної рідинної хроматографії (SFC). Сполуки 412 (30 мг) і 413 (32 мг) одержували у вигляді білих твердих речовин. 412: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  516,9  $[M+H]^+$ . 413: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  516,9  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 207

Одержання сполук 414, 415 і 416

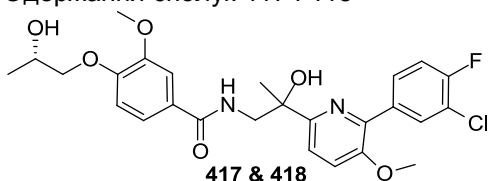


[0773] Рацемічну сполуку 414 одержували по суті, як описано в процедурі одержання

сполуки 403 з використанням сполуки 412-1 і (R)-4-(2-гідроксипропокси)-3-метоксибензойної кислоти. Сполуку 414 одержували у формі білої твердої речовини (150 мг). Сполуку 414 відокремлювали методом надкритичної рідинної хроматографії (SFC), в результаті чого одержували два енантиомери: 415 (35 мг) і 416 (38 мг). 415: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  519,1  $[M+H]^+$ . 416: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  519,0  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 208

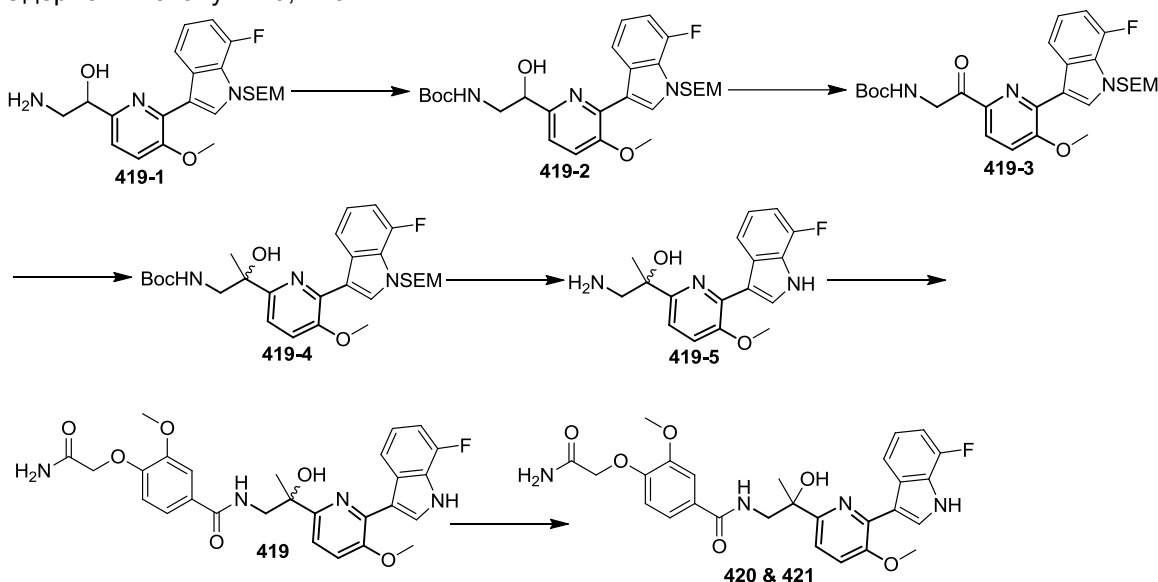
Одержання сполук 417 і 418



[0774] Сполуки 417 і 418 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 403 з використанням сполуки 412-1 і (S)-4-(2-гідроксипропокси)-3-метоксибензойної кислоти. Сполуки 417 (36 мг) і 418 (39 мг). 417: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  518,9  $[M+H]^+$ . 418: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  518,9  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 209

Одержання сполук 419, 420 і 421



[0775] До розчину сполуки 419-1 (1,0 г, 2,32 ммоль) в суміші діоксан:  $H_2O$  (4: 1, 20 мл) додавали однією порцією  $NaHCO_3$  (584,6 мг, 6,96 ммоль) і порціями  $VOCl_2$  (657,5 мг, 3,02 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год, а потім розводили водою (50 мл) і етилацетатом (50 мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 4: 1), в результаті чого одержували сполуку 419-2 (1,2 г, 97%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  532,3  $[M+H]^+$ .

[0776] До розчину сполуки 419-2 (1,2 г, 2,26 ммоль) в ДХМ (20 мл) порціями додавали DMP (диметилфталат) (1,95 г, 4,52 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $Na_2SO_3$  (50 мл) і екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 419-3 у формі білої твердої речовини (1,0 г, 83,3%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  530,3  $[M+H]^+$ .

[0777] До розчину сполуки 419-3 (1,0 г, 1,89 ммоль) в ТГФ (15 мл) по краплях додавали  $CH_3MgBr$  (6,30 мл, 18,90 ммоль) при 0 °C і перемішували суміш при к.т. протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Неочищений продукт очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 3: 1~2: 1), в результаті чого одержували сполуку 419-4 у формі білої твердої речовини (605 мг,



58,3%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  546,2  $[M+H]^+$ .

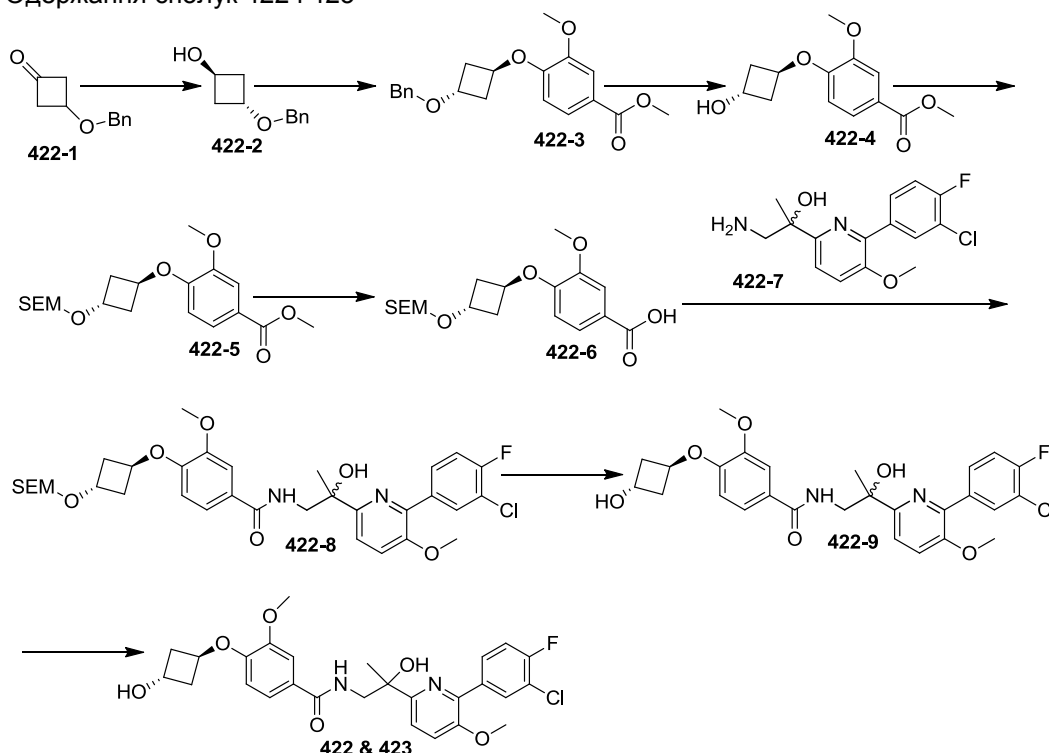
[0778] До розчину сполуки 419-4 (600 мг, 1,1 ммоль) в диоксані (16 мл) додавали конц. HCl (8 мл). Суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Після охолодження до к.т. суміш нейтралізували насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску, в результаті чого одержували сполуку 419-5 (301 мг, 87%).

[0779] Сполуку 419 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 403 з використанням сполуки 419-5 і 4-(2-аміно-2-оксоетокси)-3-метоксибензойної кислоти. Сполуку 491 одержували у формі білої твердої речовини (90 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  523,1  $[M+H]^+$ .

[0780] Сполуку 419 (90 мг, 0,172 ммоль) відокремлювали методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два енантіомери: 420 (15,0 мг) і 421 (22,0 мг). 420: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  523,1  $[M+H]^+$ . 421: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  523,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 210

Одержання сполук 422 і 423



[0781] До розчину сполуки 422-1 (100 мг, 0,575 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали  $\text{NaBH}_4$  (44 мг, 1,1 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при низькому тиску. Неочищений продукт очищували хроматографією (петролейний ефір: етилацетат від 20: 1 до 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 422-2 (90 мг, 89,1 %).

[0782] До розчину сполуки 422-2 (534 мг, 3,0 ммоль), метил-4-гідрокси-3-метоксибензоату (546 мг, 3,0 ммоль) і  $\text{PPh}_3$  (786 мг, 3,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °C по краплях додавали DIAD (606 мг, 3,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Суміш екстрагували дихлорметаном (3×20 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 422-3 (667 мг, 66%).

[0783] Розчин сполуки 422-3 (2,0 г, 5,85 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (0,2 г) в MeOH (20 мл) перемішували в атмосфері  $\text{H}_2$  (50 фунтів/кв. дюйм) при к.т. протягом ночі. Суміш фільтрували, фільтрат випаровували, в результаті чого одержували неочищену сполуку 422-4 (1,5 г), яку використовували без подальшого очищення.

[0784] До розчину сполуки 422-4 (150 мг, 0,597 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °C додавали NaH (47,8 мг, 1,195 ммоль) і перемішували суміш при 0 °C протягом 0,5 год. Суміш обробляли SEMCl

(149 мг, 0,896 ммоль) і давали суміші нагрітисся до к.т. протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (2×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 20: 1), в результаті чого одержували сполуку 422-5 (110 мг, 48,2 %).

[0785] До розчину сполуки 422-5 (600 мг, 1,57 ммоль) в суміші розчинників ТГФ: H<sub>2</sub>O (1: 1, 10 мл) додавали NaOH (126 мг, 3,14 ммоль в 2 мл води). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Органічний розчинник випаровували при зниженому тиску, водний шар підкислювали до pH 4~5 1М розчином HCl. Суміш екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску, в результаті чого одержували сполуку 422-6 (480 мг, 83,0 %).

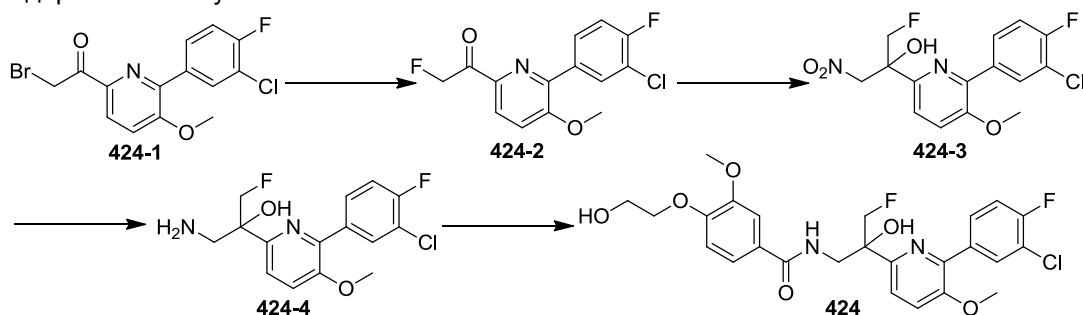
[0786] Сполуку 422-8 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 403 з використанням сполук 422-6 і 422-7. Сполуку 422-8 одержували у формі білої твердої речовини (180 мг, 66,9 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 661,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0787] Суспензію сполуки 422-8 (180 мг, 0,273 ммоль) в суміші HCl: диоксан (4М, 15 мл) перемішували при к.т. протягом 30 хв. Суміш концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 422-9. Залишок розводили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) і екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат від 5: 1 до 1: 1), в результаті чого одержували сполуку 422-9 (90 мг, 62,3 %).

[0788] Сполуку 422-9 (90 мг) розділяли методом SFC (надкритичної рідинної хроматографії), в результаті чого одержували два енантіомери: 422 (25 мг) і 423 (27 мг). 422: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 531,0 [M+H]<sup>+</sup>. 423: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 531,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 211

##### Одержання сполуки 424



[0789] До розчину сполуки 424-1 (1,05 г, 3,0 ммоль) і 18-краун-6 (800 мг, 3,1 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (50 мл) додавали CsF (900 мг, 6,0 ммоль). Суміш нагрівали до температури дефлегмації протягом 1 год і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 10: 1) з одержанням сполуки 424-2 у формі білої твердої речовини (360 мг, 40 %).

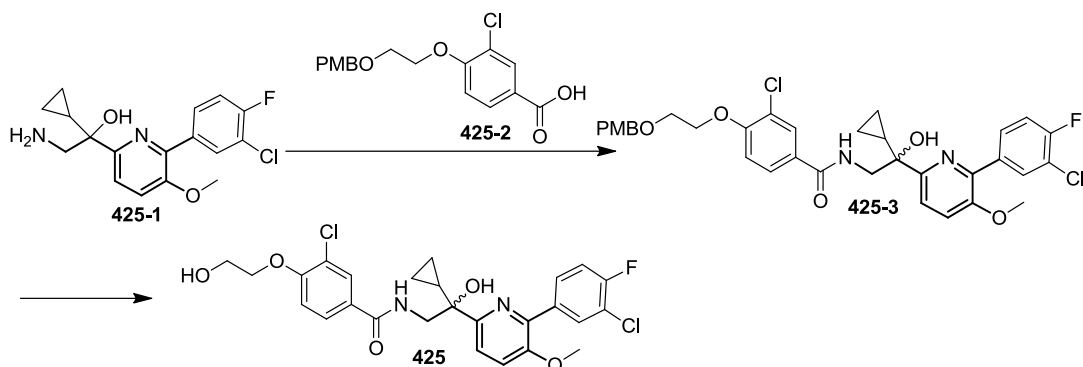
[0790] В 50 мл круглодонну колбу з магнітною мішалкою розміщували 424-2 (360 мг, 1,2 ммоль), MeNO<sub>2</sub> (5 мл) і Et<sub>3</sub>N (303 мг, 3,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 год, а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: ДХМ 2: 1), в результаті чого одержували сполуку 424-3 (270 мг, 63%).

[0791] До перемішуваної суміші сполуки 424-3 (271 мг, 0,75 ммоль) і NiCl<sub>2</sub> (127 мг, 1 ммоль) в MeOH (10 мл) порціями додавали NaBH<sub>4</sub> (380 мг, 1,0 ммоль) до поглинання початкових матеріалів. Суміш концентрували при зниженому тиску, а залишок очищували колонковою хроматографією (етилацетат: EtOH 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 424-4 у вигляді безбарвного масла (130 мг, 50%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 328,8 [M+H]<sup>+</sup>.

[0792] Сполуку 424 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 403 з використанням сполуки 424-4 і 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензойної кислоти. Продукт очищували препаративною ВЕРХ. Сполуку 424 одержували у формі білої твердої речовини (180 мг, 66,9 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 523,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 212

##### Одержання сполуки 425

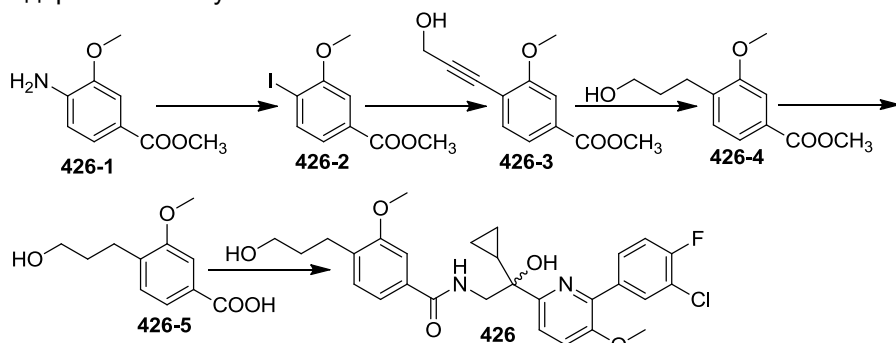


[0793] Сполуку 425-3 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 403 з використанням сполук 425-1 і 425-2. Неочищений продукт очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 1: 1), в результаті чого одержували 425-3 (190 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  654,9  $[M+H]^+$ .

[0794] До розчину сполуки 425-3 (190 мг, 0,29 ммоль) в діоксані (15 мл) додавали конц. HCl (5,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, нейтралізували насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 425 (21 мг, 13,5%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  534,9  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 213

#### Одержання сполуки 426



[0795] До перемішаного розчину сполуки 426-1 (16,2 г, 90 ммоль) в HCl (6 N, 300 мл) при 0 °C додавали розчин  $\text{NaNO}_2$  (6,90 г, 99 ммоль) у воді (15 мл) по краплях. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год, а потім обробляли розчином KI (75 г, 450 ммоль) у воді (150 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв, а потім екстрагували етилацетатом (4×100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 426-2 (21,2 г, 80,5%) у формі світло-жовтої твердої речовини.

[0796] До суспензії of 426-2 (8,77 г, 30 ммоль), CuI (1,14 г, 6 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (1,05 г, 1,5 ммоль) і  $\text{NEt}_3$  (21 мл, 150 ммоль) в ТГФ (150 мл) додавали пропіловий спирт (3,36 г, 60 ммоль) в атмосфері  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім фільтрували через шар цілиту. Фільтрат концентрували до сухості і розводили залишок етилацетатом (200 мл). Розчин промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 1: 1), в результаті чого одержували 426-3 (5,1 г, 77,3%) у формі світло-жовтої твердої речовини.

[0797] До розчину сполуки 426-3 (2,2 г, 10 ммоль) в MeOH (100 мл) додавали Pd/C (0,5 г) в атмосфері  $\text{N}_2$ . Суміш дегазовували і знову заповнювали воднем (3х). Суміш перемішували в атмосфері  $\text{H}_2$  (40 фунтів/кв. дюйм протягом ночі. Суміш фільтрували через шар цілиту і концентрували фільтрат у вакуумі, в результаті чого одержували неочищену сполуку 426-4. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 1: 1), в результаті чого одержували сполуку 426-4 (1,62 г, 72,3%) у вигляді світло-жовтого масла.

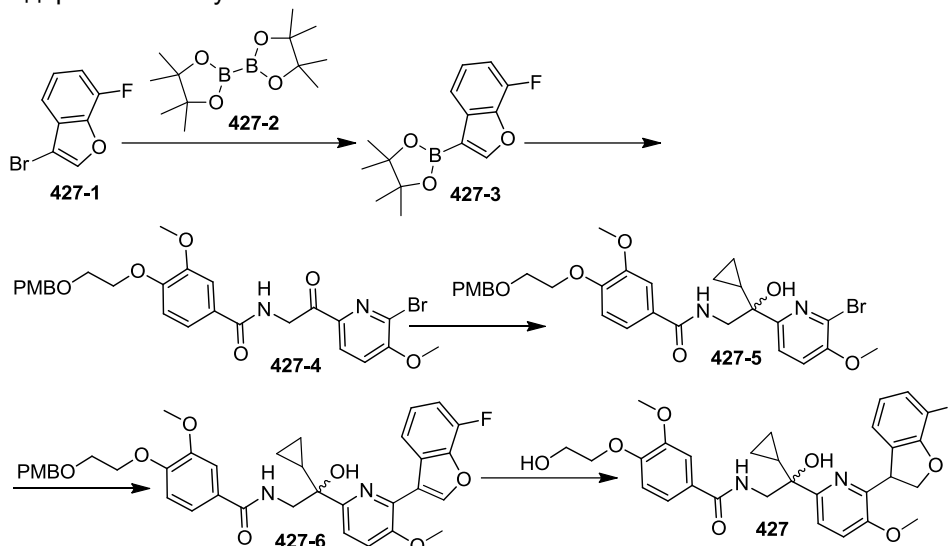
[0798] До розчину сполуки 426-4 (0,67 г, 3 ммоль) в EtOH (7,5 мл) і воді (2,5 мл) додавали NaOH (0,48 г, 12 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C протягом 1 год, охолоджували до 0 °C і підкислювали до 5 розчином HCl (2 M). Суміш екстрагували етилацетатом (4×50 мл).

Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, в результаті чого одержували сполуку 426-5 (0,50 г, 80,0%) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували без подальшого очищення.

[0799] Сполуку 426 одержували по суті як описано в процедурі одержання 403 з використанням сполуки 426-5 і 2-аміно-1-(6-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-метоксипіридин-2-іл)-1-циклопропілетанолу. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 426 (35 мг, 13,3%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  529,0  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 214

Одержання сполуки 427



[0800] До суспензії сполуки 427-1 (1,0 г, 4,67 ммоль) в диоксані (30 мл) додавали 427-2 (2,37 г, 9,346 ммоль),  $AsOK$  (1,37 г, 14,0 ммоль) і  $Pd(dppf) Cl_2$  (0,346 г, 0,467 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С в атмосфері  $N_2$  протягом 16 год. Суміш охолоджували до к.т., вливали у воду (100 мл) і екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 50: 1), в результаті чого одержували сполуку 427-3 (1,4 г, містить 0,3-0,4 г сполуки 427-2).

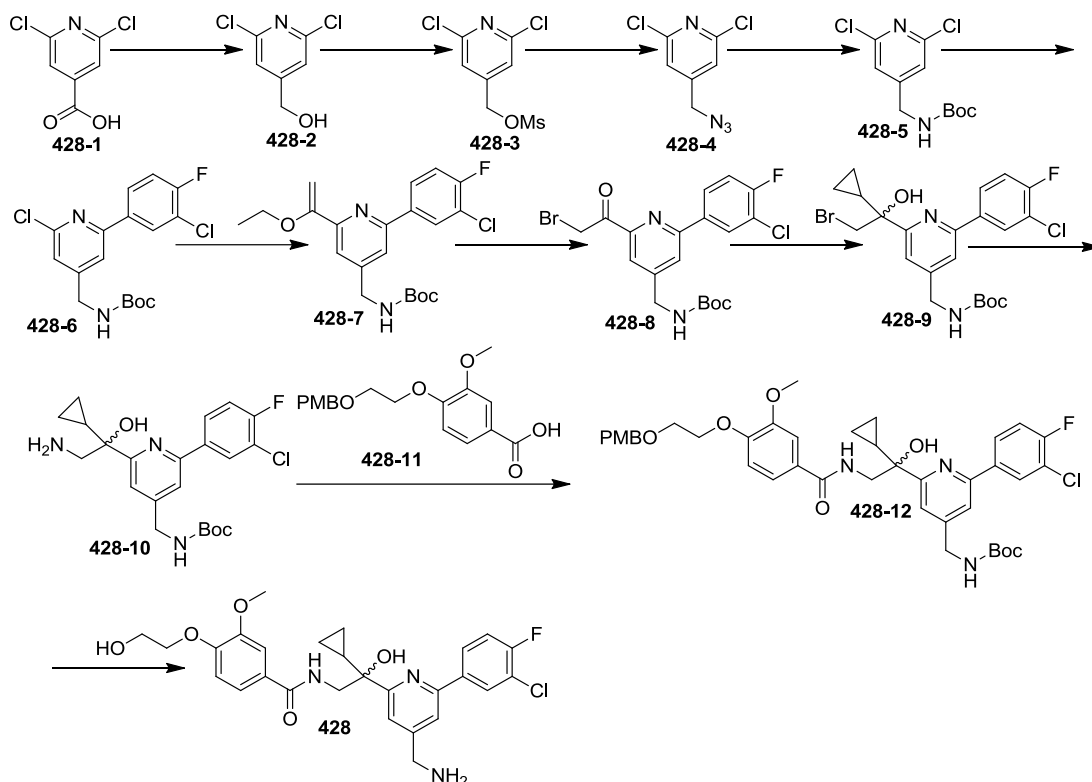
[0801] До розчину сполуки 427-4 (310 мг, 0,554 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С додавали по краплях циклопропілмагній бромід (11 мл, 0,5 М в ТГФ). Суміш перемішували протягом 1 год, а потім нагрівали до к.т. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $NH_4Cl$  (10 мл) і екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднану органічну фазу промивали насиченим розчином  $NaHCO_3$  і сольовим розчином. Органічні шари сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (30% етилацетату в петролейному ефірі), в результаті чого одержували сполуку 427-5 (170 мг, 51,0 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  601,1  $[M+H]^+$ .

[0802] До суспензії сполуки 427-5 (120 мг, 0,2 ммоль) в суміші диоксану і  $H_2O$  (9: 1, 10 мл) додавали  $CS_2CO_3$  (195,6 мг, 0,6 ммоль), сполуку 427-3 (108,6 мг, 0,3 ммоль) і  $Pd(dppf) Cl_2$  (16,3 мг, 0,02 ммоль) в атмосфері  $N_2$ . Суміш перемішували при 70 °С протягом 2 год. Суміш охолоджували до к.т., вливали у воду (50 мл) і екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (10 ~ 30% етилацетату в петролейному ефірі), в результаті чого одержували сполуку 427-6 (121 мг, 92,2 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  657,1  $[M+H]^+$ .

[0803] Суспензію сполуки 427-6 (121 мг, 0,184 ммоль) і  $Pd/C$  (20 мг) в  $MeOH$  (20 мл) перемішували в атмосфері  $H_2$  (балон) при к.т. протягом ночі. Розчин фільтрували, а фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 427 (17 мг, 10,1%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  539,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 215

Одержання сполуки 428



[0804] Сполуку 428-2 одержували, як описано у джерелі Mello із співавт., J. Am. Chem. Soc. (2005) 127(29): 10124-10125, яке включене в даний текст за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 428-2, що міститься в цьому джерелі. Сполуку 428-3 одержували, як описано в публікації РСТ № WO 2002/034745, опублікованій 2 травня 2002 р., яка включена в даний текст за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 428-3, що міститься в цій публікації.

[0805] До розчину сполуки 428-3 (8 г, 38 ммоль) в ДМФ (100 мл) додавали  $K_2CO_3$  (9,5 г, 69 ммоль) і  $NaN_3$  (3 г, 46 ммоль) при к.т. Розчин перемішували протягом 2 год, вливали в  $H_2O$  (100 мл) і екстрагували етилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 428-4 (5,1 г, 66,1%).

[0806] До розчину сполуки 428-4 (5 г, 23,4 ммоль) в EtOH (50 мл) додавали  $Woc_2O$  (6,11 г, 28 ммоль) і Pd/C (1 г) при к.т. в атмосфері  $N_2$ . Розчин дегазовували і знову наповнювали  $H_2$  (3х). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $H_2$  (балон) протягом 18 год. Розчин фільтрували, а фільтрат концентрували до сухості. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 428-5 (2,2 г, 34,4%).

[0807] До розчину сполуки 428-5 (2,2 г, 7,9 ммоль) і (3-хлор-4-фторфеніл) боронової кислоти (1,39 г, 7,9 ммоль) в суміші диоксану і  $H_2O$  (20 мл/5 мл) додавали Pd(dppf)  $Cl_2$  (289 г, 0,395 ммоль) і  $K_2CO_3$  (1,63 г, 11,85 ммоль). Суміш дегазовували і знову наповнювали  $N_2$  (3х). Суміш перемішували в атмосфері  $N_2$  при 40 °C протягом 3 год. Суміш охолоджували до к.т. і розводили етилацетатом (100 мл) і водою (100 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 428-6 (2,923 г, 100%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  370,8  $[M+H]^+$ .

[0808] До розчину сполуки 428-6 (1,2 г, 3,24 ммоль), трибутил(1-етоксивініл)станнану (2,34 г, 6,48 ммоль) і KF (751 мг, 12,96 ммоль) в ДМФ (15 мл) додавали Pd(dppf)  $Cl_2$  (237 мг, 0,324 ммоль) в атмосфері  $N_2$ . Суміш перемішували при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження до к.т. Суміш розводили етилацетатом (100 мл) і водою (50 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 428-7 (1,35 г, неочищену), яку використовували на наступному етапі без додаткової обробки. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  407,1  $[M+H]^+$ .

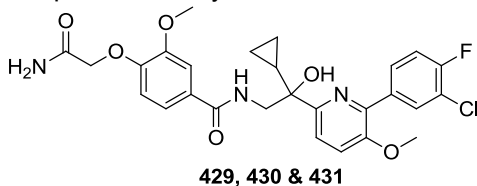
[0809] Сполуку 428-7 (1,315 г, 3,24 ммоль) розчиняли в ТГФ (20 мл) і H<sub>2</sub>O (2 мл). Розчин обробляли N-бромсукцинімідом (NBS) (1,13 г, 6,4 ммоль) при к.т. і перемішували протягом 20 хв. Суміш концентрували при низькому тиску, а залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 428-8 (1,4 г, 94,5%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 459,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0810] Сполуку 428-9 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 406 з використанням сполуки 428-8. Неочищену сполуку 428-9 (410 мг, 63%) використовували без додаткової обробки на наступному етапі. Сполуку 428-10 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 406 з використанням неочищеної 428-9. Неочищену сполуку 428-10 (205 мг, 57,6%) використовували без додаткової обробки на наступному етапі. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 436,3 [M+H]<sup>+</sup>. Сполуку 428-11 одержували по суті як описано в процедурі одержання сполуки 406 з використанням неочищеної 428-10 і 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил)окси)етокси)бензойної кислоти. Неочищену сполуку 428-11 очищували колонковою хроматографією на силікагелі (50% етилацетату в петролейному ефірі), в результаті чого одержували очищену 428-11 (106 мг, 30,1%).

[0811] До розчину сполуки 428-11 (100 мг, 0,13 ммоль) в диоксані (2 мл) додавали конц. HCl (2 мл) при к.т. і перемішували суміш протягом 30 хв. Суміш нейтралізували з використанням насич. розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 428 (15 мг, 21,2%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 530,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 216

Одержання сполук 429, 430 і 431

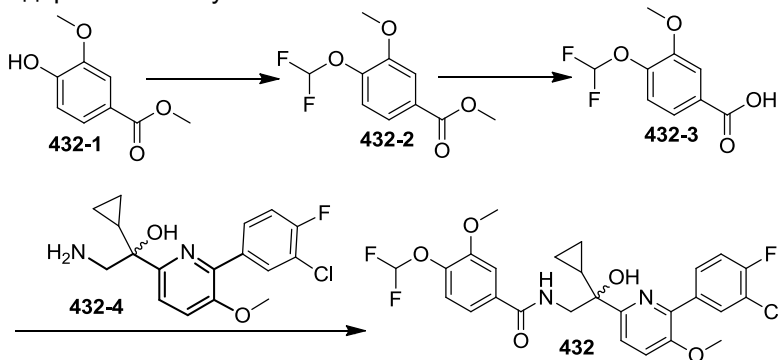


[0812] Сполуку 429 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 403 з використанням сполук 403-3 і 406-3. Сполуку 429 одержували у формі білої твердої речовини (50 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 544,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0813] Сполуку 429 розділяли методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два енантіомери: 430 (3,22 мг, 12,9%) і 431 (3,45 мг, 13,8%). 430: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 544,1 [M+H]<sup>+</sup>. 431: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 544,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 217

Одержання сполуки 432



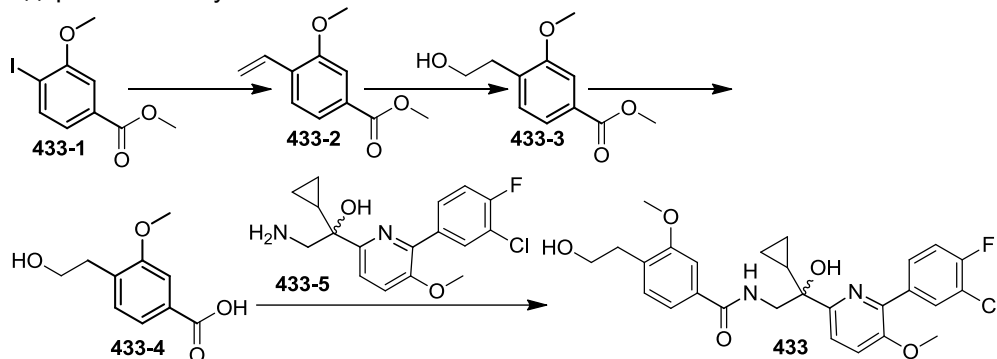
[0814] До розчину сполуки 432-1 (2,0 г, 10,99 ммоль) в ДМФ (20 мл) додавали ClCF<sub>2</sub>COONa (3,0 г, 19,74 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,4 г, 31,88 ммоль). Суміш перемішували при 95 °C протягом 5 год. Після охолодження до к.т. суміш вливали у воду (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (5~20% етилацетату в петролейному ефірі), в результаті чого одержували сполуку 432-2 (1,3 г, 51,0%).

[0815] Сполуку 432-3 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 426 з

використанням сполуки 432-2. Сполуку 432-3 одержували у формі білої твердої речовини (1,19 г, 97,5%). Сполуку 432 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 406 з використанням сполук 432-3 і 432-4. Сполуку 432 одержували після очищення препаративною ВЕРХ у формі білої твердої речовини (70 мг, 21,7%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  537,1  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 218

## Одержання сполуки 433



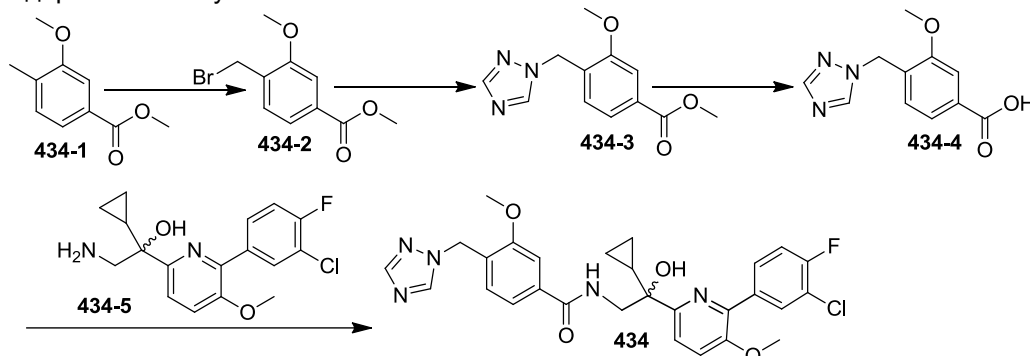
[0816] До розчину сполуки 433-1 (2 г, 6,8 ммоль), калійтрифтор(вініл)борату (0,917 мг, 6,8 ммоль) і  $Et_3N$  (1,73 г, 17,12 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали  $Pd(dppf)Cl_2$  (497 мг, 0,68 ммоль) в атмосфері  $N_2$ . Суміш перемішували в атмосфері  $N_2$  при 70 °C протягом 15 год. Розчин охолоджували до к.т. і розводили етилацетатом (100 мл) і водою (50 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (3% етилацетату в петролейному ефірі), в результаті чого одержували сполуку 433-2 у вигляді безбарвного масла (1,1 г, 84,6%).

[0817] До розчину сполуки 433-2 (730 мг, 3,84 ммоль) в ТГФ (15 мл) додавали  $NH_3$ -ТГФ (4 мл, 1 М) при 0 °C і перемішували реакційну суміш при 0 °C протягом 1 год. Розчин обробляли NaOH (10 мл, 1 М в воді) і  $H_2O_2$  (3 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 433-3 (320 мг, 40,4%).

[0818] Сполуку 433-4 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 426 з використанням сполуки 433-3. Сполуку 433-4 одержували у формі білої твердої речовини (210 мг, 70,7%). Сполуку 433 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 406 з використанням 433-4 і 433-5. Сполуку 433 одержували після очищення препаративною ВЕРХ у формі білої твердої речовини (32 мг, 8,2%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  515,0  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 219

## Одержання сполуки 434



[0819] Сполуку 434-2 одержували як описано в публікації РСТ № WO 2009/055077, опублікованої 30 апреля 2009 р., яка включена в даний текст за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 434-2, що міститься в цій публікації.

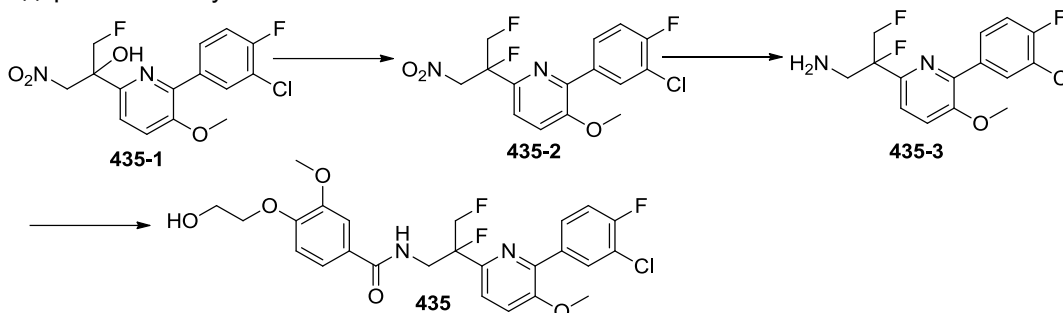
[0820] До суспензії 1, 2, 4-триазолу (0,52 г, 7,51 ммоль) і  $K_2CO_3$  (2,57 г, 20,49 ммоль) в ДМФ (15 мл) додавали сполуку 434-2 (1,77 г, 6,83 ммоль) при 0 °C, і перемішували при к.т. протягом ночі. Суміш вливали у воду (100 мл) і екстрагували етилацетатом (4×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і

концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією

[0821] Сполуку 434-4 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 426 з використанням сполуки 434-3. Сполуку 434-4 одержували у формі білої твердої речовини (0,4 г, 57,2%). Сполуку 434 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 406 з використанням сполуки 434-4 і 434-5. Сполуку 434 одержували після очищення препаративною ВЕРХ у формі білої твердої речовини (135 мг, 27,2%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  552,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 220

Одержання сполуки 435



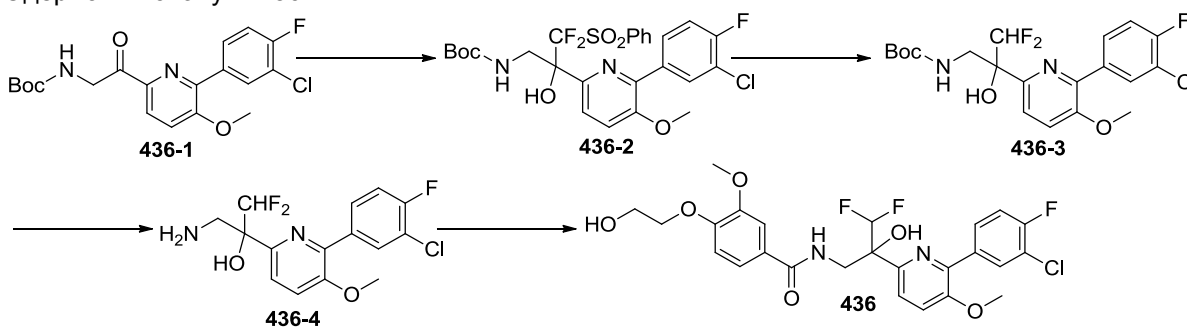
[0822] До розчину сполуки 435-1 (270 мг, 0,75 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали BAST (220 мг, 1,0 ммоль) при к.т. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл), екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 435-2 (271 мг, 99 %) використовували без подальшого очищення.

[0823] До розчину сполуки 435-2 (271 мг, 0,75 ммоль) і  $\text{NiCl}_2$  (127 мг, 1 ммоль) в MeOH (10 мл) порціями додавали  $\text{NaBH}_4$  (380 мг, 1,0 ммоль) до поглинання початкових матеріалів. Реакційну суміш нейтралізували водою (10 мл), і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (10% EtOH в етилацетаті), в результаті чого одержували сполуку 435-3 у вигляді безбарвного масла (130 мг, 50%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  331,1  $[M+H]^+$ .

[0824] Сполуку 435 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 406 з використанням сполук 435-4 і 435-5. Сполуку 435 одержували після очищення препаративною ВЕРХ у формі білої твердої речовини (85 мг, 47%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  525,2  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 221

Одержання сполуки 436



[0825] До перемішаного розчину сполуки 436-1 (800 мг, 2,02 ммоль) і  $\text{PhSO}_2\text{CHF}_2$  (465 мг, 2,42 ммоль) в ТГФ (10 мл) по краплях додавали діізопропіламід літію (LDA) (2 мл, 4 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 2 год і нагрівали до  $0^\circ\text{C}$  протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 3: 1), в результаті чого одержували сполуку 436-2 (610 мг, 51,6%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  587,1  $[M+H]^+$ .

[0826] До розчину сполуки 436-2 (610 мг, 1,04 ммоль) в ДМФ (5 мл) додавали HOAc (1 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) при к.т. До суміші порціями додавали магній (250 мг, 10,4 ммоль). Після



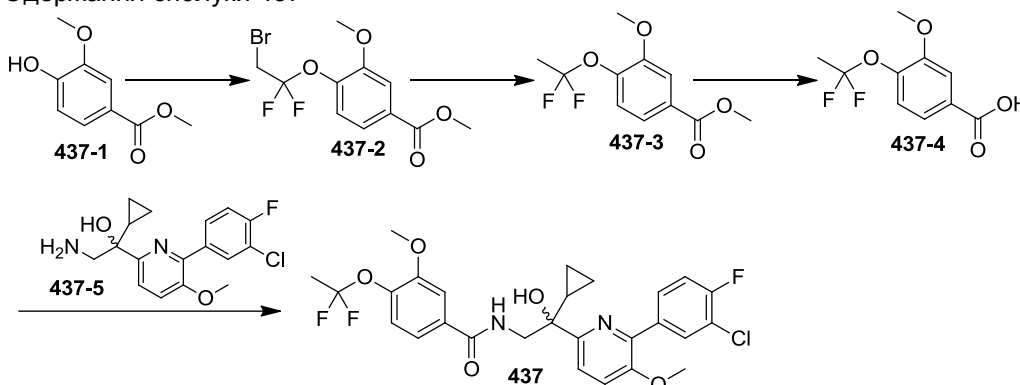
перемішування при кімнатній температурі протягом 6 год суміш виливали на суміш лід-вода (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 436-3 (320 мг, 68,9 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  446,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0827] До розчину сполуки 436-3 (320 мг, 0,72 ммоль) в етилацетаті (3 мл) додавали  $\text{HCl}$ /етилацетат (3 мл, 4М). Розчин перемішували при к.т. протягом 30 хв, а потім концентрували до сухості. Неочищену сполуку 436-4 (220 мг, 90,9%) використовували без очищення.

[0828] Сполуку 436 одержували по суті як описано в процедурі одержання 406 з використанням сполуки 436-4 і 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензойної кислоти. Сполуку 436 одержували після очищення препаративною ВЕРХ у вигляді білої твердої речовини (40 мг, 11,7%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  541,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 222

##### Одержання сполуки 437



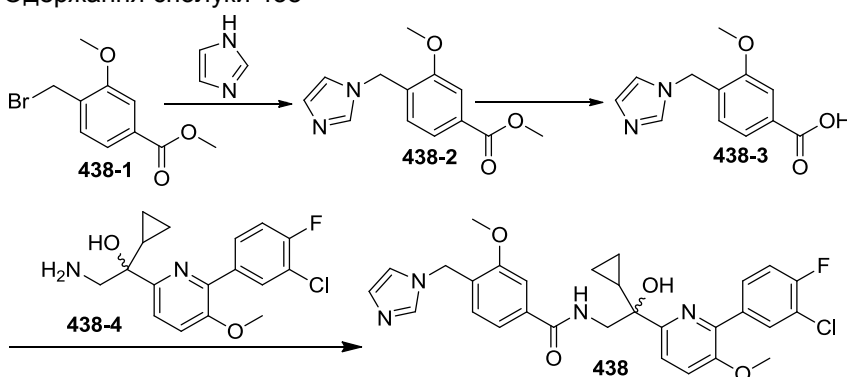
[0829] До розчину сполуки 437-1 (1,0 г, 5,5 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,0 г, 7,3 ммоль) в суміші  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) додавали 2-бром-1,1-дифторетен (10,0 мл, ~2 М в ацетонітрилі) при 0 °С. Суміш перемішували при 50 °С протягом 10 год. Після охолодження до к.т. суміш вливали у воду (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 437-2 у формі масла (0,4 г, неочищеного).

[0830] До розчину сполуки 437-2 (0,4 г, 1,2 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (20 мл) додавали  $\text{Pd/C}$  (0,3 г) в атмосфері  $\text{N}_2$ . Суспензію дегазовували і перезалповнювали посуд  $\text{H}_2$  (3х). Суміш перемішували в атмосфері  $\text{H}_2$  (50 фунтів/кв. дюйм) при к.т. протягом 5 год. Суспензію фільтрували через шар цілиту і концентрували фільтрат до сухості. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 9: 1), в результаті чого одержували сполуку 437-3 у формі білої твердої речовини (250 мг, 84,7%).

[0831] Сполуку 437-4 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 426 з використанням сполуки 437-3. Сполуку 437-4 одержували у формі білої твердої речовини (201 мг, 85,1%). Сполуку 437 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 406 з використанням сполук 437-4 і 437-5. Сполуку 437 одержували після очищення препаративною ВЕРХ у вигляді білої твердої речовини (50 мг, 36,4%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  551,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 223

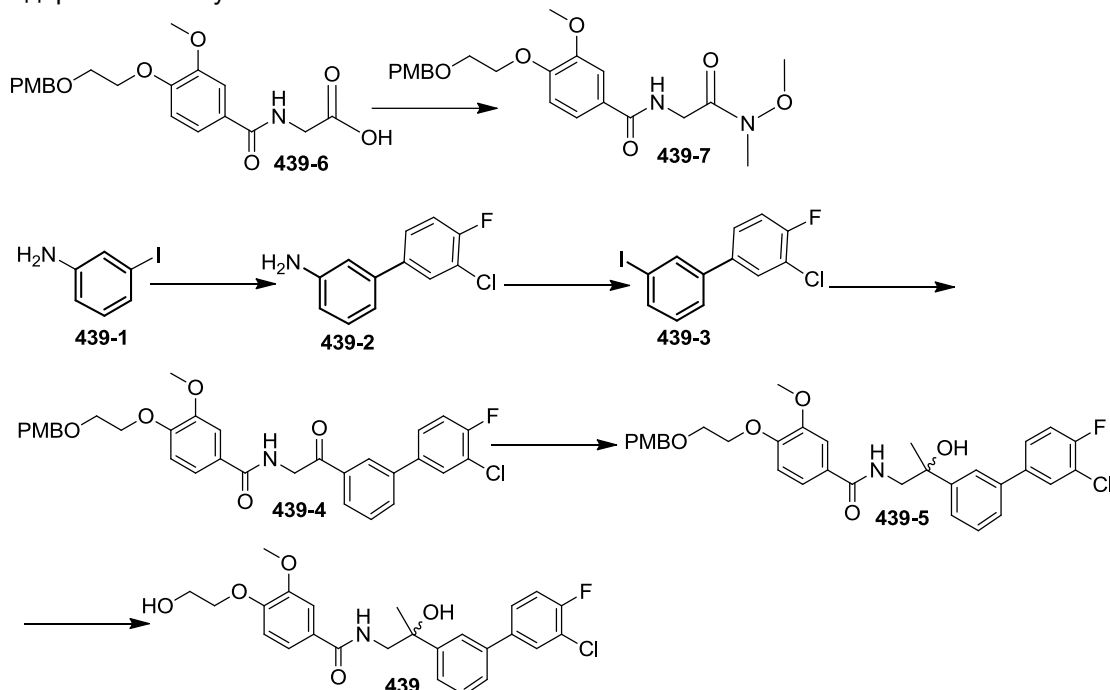
##### Одержання сполуки 438



[0832] Сполуку 438-1 одержували аналогічно 434. Сполуку 438-4 одержували аналогічно 406. Сполуку 438 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 434 з використанням 438-3 і 438-4. Сполуку 438 одержували після очищення препаративною ВЕРХ у вигляді білої твердої речовини (230 мг, 23%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  551,0  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 224

Одержання сполуки 439



[0833] До розчину сполуки 439-6 (2,334 г, 6 ммоль) в ДМФ (20 мл) додавали N,O-диметил-гідроксиламін гідрохлорид (873 мг, 9 ммоль), DIPEA (2,322 г, 18 ммоль) і HATU (3,42 г, 9 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Суміш вливали у воду (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (20~50% етилацетату в петролейному ефірі), в результаті чого одержували сполуку 439-7 (2,4 г, 92,7 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  433,1  $[M+H]^+$ .

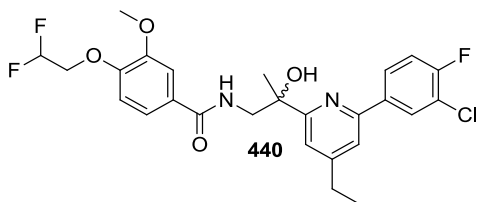
[0834] Сполуку 439-2 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 428 з використанням сполуки 439-1 і 3-хлор-4-фторфенілборонової кислоти. Сполуку 439-2 одержували у формі білої твердої речовини (0,61 г, 69,0 %). Сполуку 439-3 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 426 з використанням 439-2. Сполуку 439-3 одержували у формі білої твердої речовини (0,97 г, 58,8%).

[0835] До розчину сполук 439-3 (1,6 г, 4,8 ммоль) і 439-7 (2,1 г, 4,8 ммоль) в безводному ТГФ (20 мл) по краплях додавали ізопропілмагнію хлорид (18,5 мл, 24,1 ммоль) при 0 °C і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (10~50% етилацетату в петролейному ефірі), в результаті чого одержували 439-4 (1,2 г, 64 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  578,0  $[M+H]^+$ .

[0836] Сполуку 439-5 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 403 з використанням сполуки 439-4. Сполуку 439-5 одержували у формі білої твердої речовини (160 мг, 27,0 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  594,0  $[M+H]^+$ . Сполуку 439 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 425 з використанням сполуки 439-5. Сполуку 439 одержували у формі білої твердої речовини (101 мг, 79,2 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  473,8  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 225

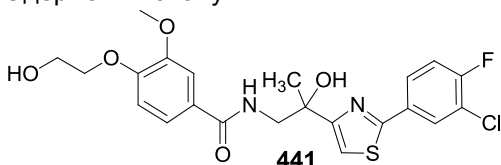
Одержання сполуки 440



[0837] Сполуку 440 одержували по суті як описано в процедурі одержання сполуки 406 з використанням 2-бром-1-(6-(3-хлор-4-фторфеніл)-4-етилпіридин-2-іл)етанону. Сполуку 440 одержували у формі білої твердої речовини (197 мг, 73%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  523,1  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 226

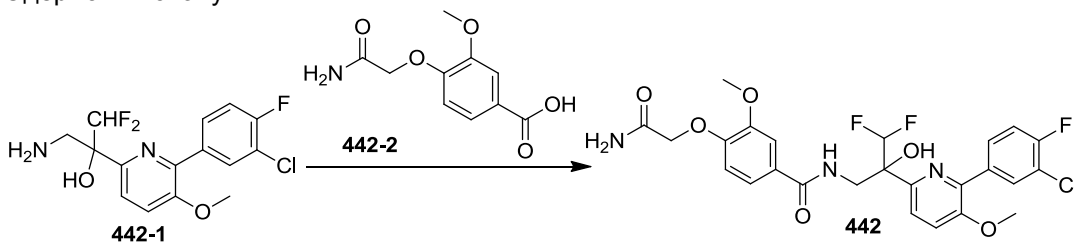
Одержання сполуки 441



[0838] Сполуку 441 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 428 з використанням 2,4-дибромтіазолу. Сполуку 441 одержували у формі білої твердої речовини (60 мг, 35,7 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  480,8  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 227

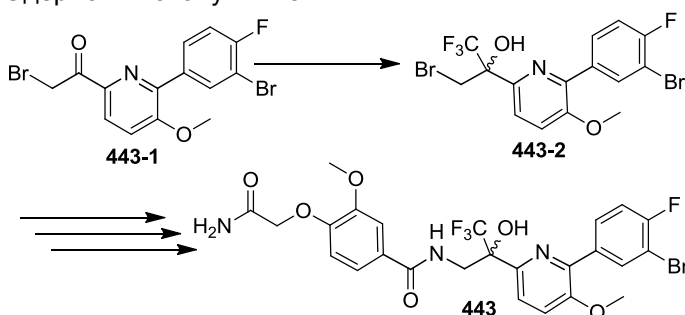
Одержання сполуки 442



[0839] Сполуку 442-1 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 436. Сполуку 442-2 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 403. Сполуку 442 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 406 з використанням сполук 442-1 і 442-2. Неочищену сполуку 442 очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 442 у формі білої твердої речовини (65 мг, 13,3%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  554,1  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 228

Одержання сполуки 443

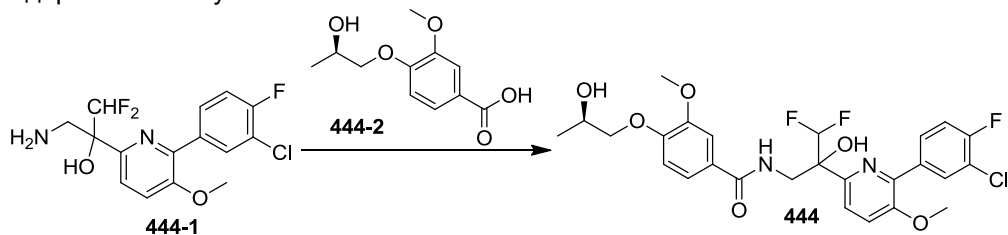


[0840] До розчину сполуки 443-1 (511 мг, 1,27 ммоль) в безводному ДМФ (5 мл) додавали  $\text{TMS-CF}_3$  (217 мг, 1,53 ммоль) і  $\text{LiOAc}$  (8,4 мг, 0,127 ммоль) при к.т. і перемішували суміш протягом 24 год. Суміш обробляли розчином  $\text{HCl}$  (1,5 мл, 1 М) і перемішували при к.т. протягом 1 год. Суміш розводили водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом ( $2 \times 40$  мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою флеш-хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 443-2 (131 мг, 21,8%).

[0841] Сполуку 443 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 428 з використанням сполук 443-2 і 442-2. Сполуку 443 одержували у формі білої твердої речовини (92 мг, 53,2%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  616,0  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 229

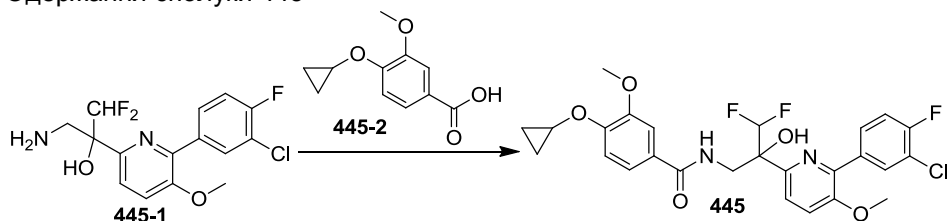
## Одержання сполуки 444



[0842] Сполуку 444 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 406 з використанням сполук 444-1 і 444-2. Сполуку 444 очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 444 у формі білої твердої речовини (55 мг, 25,4%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  555,0  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 230

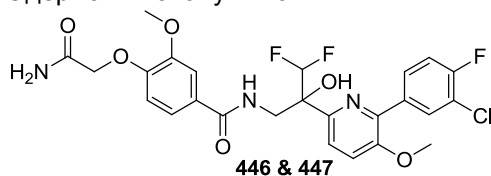
## Одержання сполуки 445



[0843] Сполуку 445 одержували по суті, як описано в процедурі одержання 406 з використанням сполук 445-1 і 445-2. Сполуку 445 очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 445 у формі білої твердої речовини (56 мг, 36,3%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  537,0  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 231

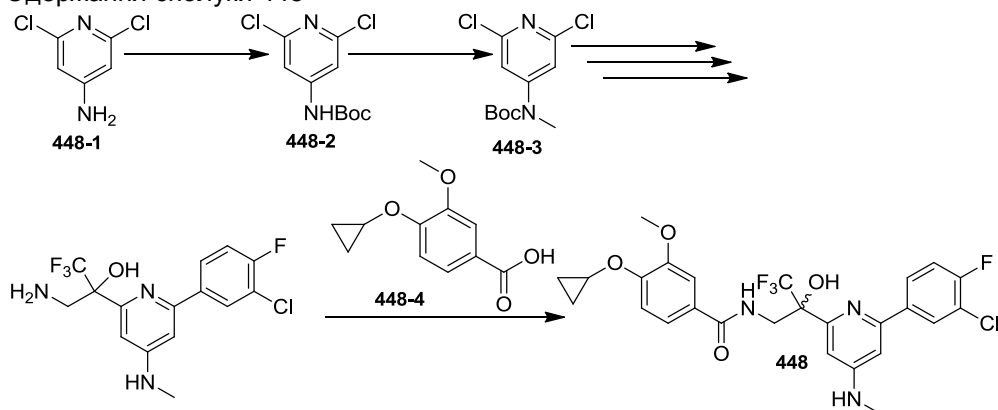
## Одержання сполук 446 і 447



[0844] Сполуку 442 (60 мг) розділяли методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два ізомери: 446 (25 мг) і 447 (25 мг). 446: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  554,0  $[M+H]^+$ . 447: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  554,1  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 232

## Одержання сполуки 448



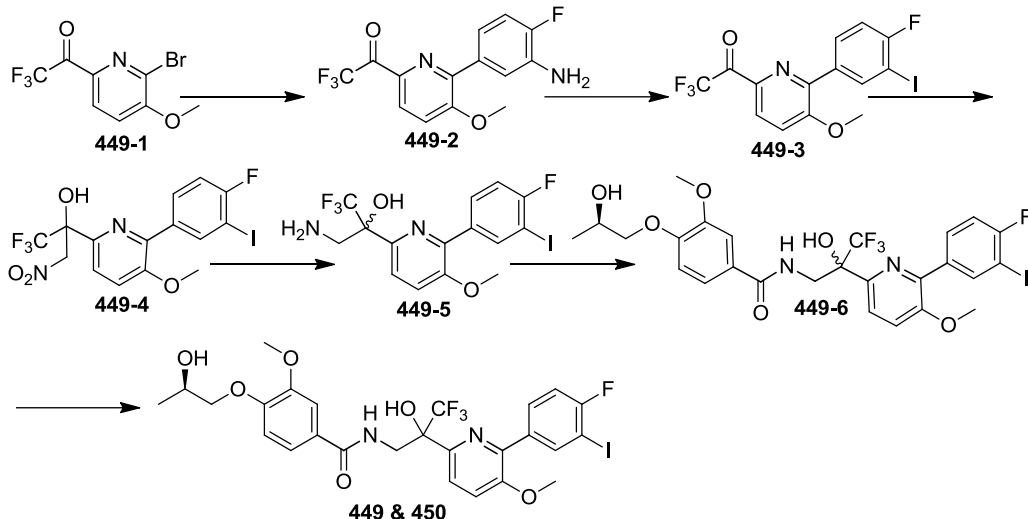
[0845] Сполуку 448-2 одержували по суті як описано у джерелі Jang із співавт., Tet. Lett. (2006) 47(50): 8917-8920, яке включене в даний текст за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 448-2, що міститься в даному джерелі. До суспензії сполуки 448-2 (6,0 г, 22,9 ммоль) і  $K_2CO_3$  (6,3 г, 45,6 ммоль) в  $CH_3CN$  (40 мл) додавали MeI (6,5 г, 45,6 ммоль) при к.т. Розчин нагрівали до 80 °C і перемішували протягом 8 год. Осад видаляли фільтрацією, органічний шар концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 20: 1), в результаті чого

одержували сполуку 448-3 (5,5 г, 87,3%) у формі білої твердої речовини.

[0846] Сполуку 448 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполук 428 і 443 з використанням сполук 448-3 і 448-4. Неочищену сполуку 448 очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 448 у формі білої твердої речовини (40 мг, 51,9%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  554,0  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 233

Одержання сполук 449 і 450

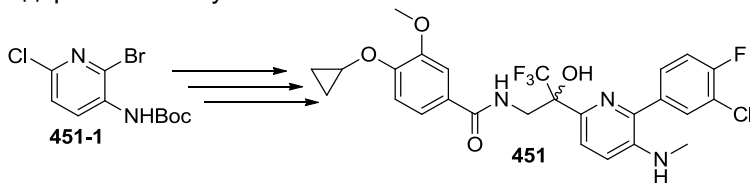


[0847] Етап 1 і Етап 3 здійснювали по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 232. Етап 2 здійснювали по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 426. до розчину сполуки 449-4 (1,0 г, 2,06 ммоль) в АсОН (10 мл) порціями додавали Fe (576 мг, 10,3 ммоль) в порошок. Суміш перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження до к.т. Суміш нейтралізували насиченим розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували на колонці (петролейний ефір: етилацетат 3: 1), в результаті чого одержували 449-5 (435 мг, 46,4%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  457,0  $[M+H]^+$ .

[0848] Сполуку 449-6 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 406 з використанням сполук 449-5 і (R)-4-(2-гідроксипропокс)-3- метоксибензойної кислоти. Неочищену сполуку 449-6 очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 449-6 (92 мг, 40,4%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  665,0  $[M+H]^+$ . Сполуку 449-6 (92 мг) розділяли методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два ізомери: 449 (32 мг) і 450 (33 мг). 449: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  665,0  $[M+H]^+$ . 450: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  665,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 234

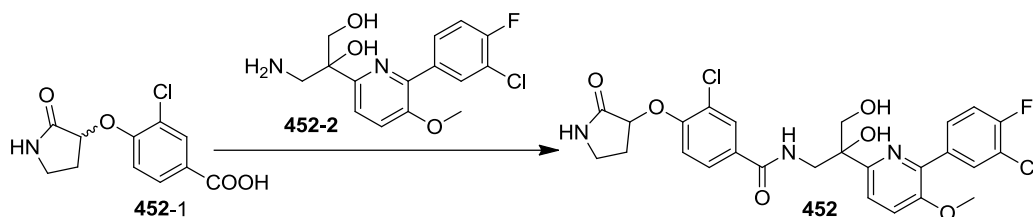
Одержання сполуки 451



[0849] Сполуку 451 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполук 443 і 448 з використанням 451-1. Неочищену сполуку 451 очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 451 у формі білої твердої речовини (42 мг, 16,0%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  553,9  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 235

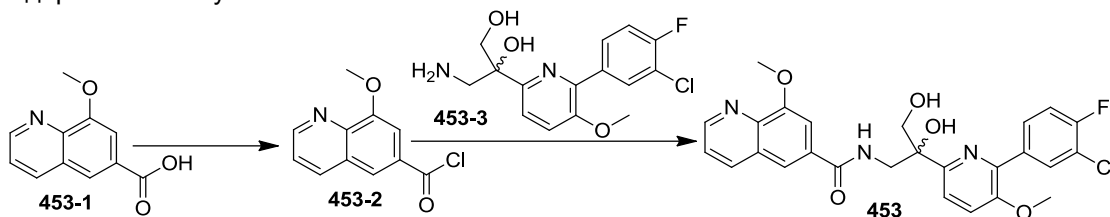
Одержання сполуки 452



[0850] Сполуку 452-1 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 259. Сполуку 452-2 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 471. Сполуку 452 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 406 з використанням сполук 452-1 і 452-2. Неочищену сполуку 452 очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 452 у формі білої твердої речовини (90 мг, 19 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  564,0  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 236

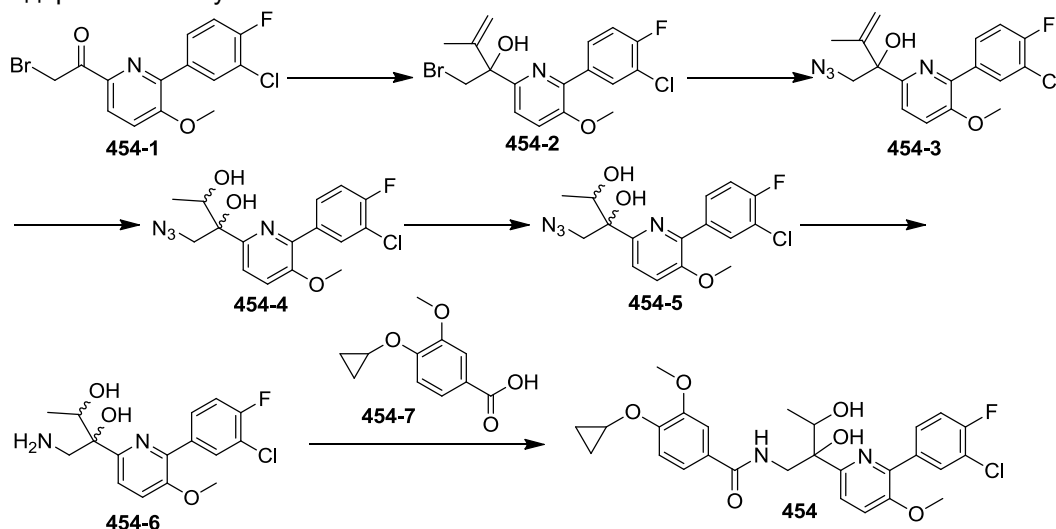
Одержання сполуки 453



[0851] До розчину сполуки 453-1 (100 мг, 0,493 ммоль) в  $\text{SOCl}_2$  (3 мл) додавали ДМФ (одну краплю) при 0 °C і перемішували при к.т. протягом 1 год. Суміш випаровували разом з толуолом (2х) і знову розчиняли в безводному ДХМ (5 мл). Розчин обробляли триетаноламіном (99,6 мг, 0,986 ммоль) і сполукою 453-3 (164,2 мг, 0,493 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш розводили дихлорметаном (20 мл) і промивали сольовим розчином (20 мл). Органічну фазу сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 453 (42 мг, Вихід: 16,7%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  512,1  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 237

Одержання сполуки 454



[0852] Сполуку 454-2 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 406 з використанням сполуки 454-1 і проп-1-ен-2-ілмагнійброміду. Неочищену сполуку 454-2 очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 8: 1), в результаті чого одержували сполуку 454-2 у вигляді твердої речовини (0,8 г). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  401,9  $[M+H]^+$ .

[0853] До розчину сполуки 454-2 (800 мг, 2,0 ммоль) в ДМСО (10 мл) додавали  $\text{NaN}_3$  (650 мг, 10,0 ммоль) при к.т. і перемішували суміш протягом 5 год. Реакційну суміш нейтралізували водою (30 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску.

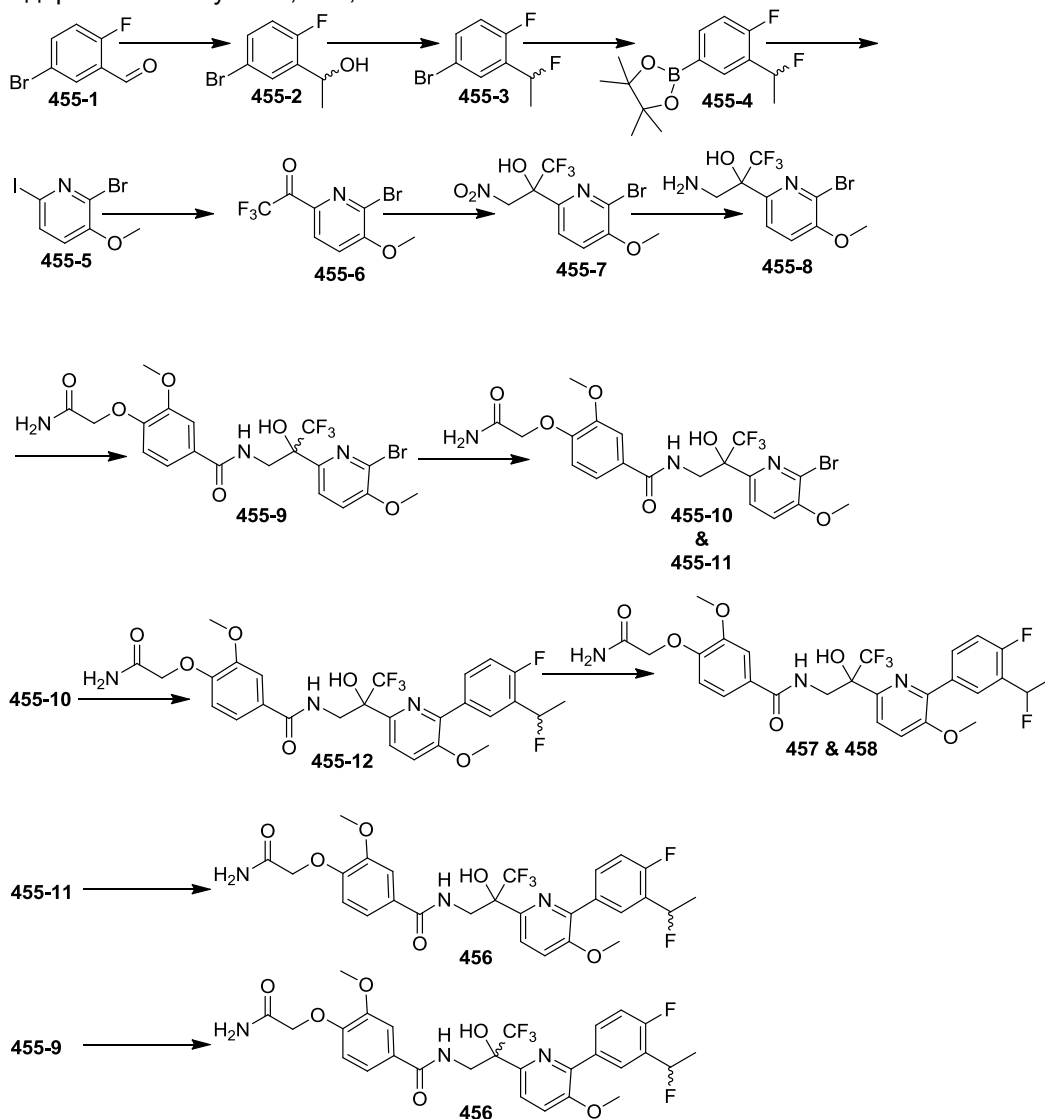
Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 6: 1), в результаті чого одержували сполуку 454-3 (402 мг, 55,1%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  362,9  $[M+H]^+$ .

[0854] Озон барботували в розчин сполуки 454-3 (402 мг, 1,1 ммоль) в безводному метанолі (20 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 10 хв. Після витиснення надлишку озону азотом додавали  $\text{NaBH}_4$  (125 мг, 3,3 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 454-4 у формі масла (303 мг, 74,6%).

[0855] Сполуку 454 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 428 з 454-4 і 454-7. Неочищену сполуку 454 очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 454 у формі білої твердої речовини (40 мг, 31,4%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  531,0  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 238

Одержання сполук 455, 456, 457 і 458



[0856] Сполуку 455-2 одержували по суті, як описано в публікації РСТ № WO 2012/057247, що опублікована 3 травня 2012 р., яка включена в даний текст за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 455-2, що міститься в даній публікації. До розчину сполуки 455-2 (2,0 г, 9,17 ммоль) в ДХМ (50 мл) додавали трифторид диметиламіносірки (DAST) (6,0 г, 36 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували водою (50 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 100: 1), в результаті

чого одержували сполуку 455-3 (1,2 г, 60%).

[0857] До розчину сполуки 455-3 (1,2 г, 5,4 ммоль) в безводному ТГФ (40 мл) по краплях додавали н-бутиллітій (3 мл, 2,5М в гексані) при -78 °С і перемішували розчин протягом 1 год. додавали по краплях 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2- диоксаборолан (1,5 г, 8,1 ммоль) і перемішували суміш при -78 °С протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували водою (50 мл) і екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 100: 1), в результаті чого одержували сполуку 455-4 (0,4 г, 28%).

[0858] Сполуки 455-5 - 455-7 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 449 з використанням сполуки 455-4. Неочищену сполуку 455-7 очищували на колонці з гелем, в результаті чого одержували сполуку 455-7 (0,9 г, 67%). Суспензію сполуки 455-7 (1,0 г, 2,9 ммоль) і SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (2,6 г, 12 ммоль) в етилацетаті (15 мл) перемішували при 70 °С протягом ночі. Після охолодження до к.т. додавали NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (5 мл) і перемішували суміш протягом 30 хв. Утворювався білий осад, який видаляли фільтрацією. Фільтрат промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Сполуку 455-8 (0,8 г) використовували без подальшого очищення.

[0859] Сполуку 455-9 одержували по суті як описано в процедурі одержання 406 з використанням сполук 455-8 і 4-(2-аміно-2-оксоетокси)-3-метоксибензойної кислоти. Неочищену сполуку 455-9 очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 455-9 у формі білої твердої речовини (570 мг, 41%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 521,8 [M+H]<sup>+</sup>. Сполуку 455-9 (570 мг, 1,09 ммоль) розділяли методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два енантіомери: 455-10 (230 мг) і 455-11 (220 мг, 42%).

[0860] До розчину сполук 455-10 (100 мг, 0,19 ммоль) і 455-4 (150 мг, 0,56 ммоль) в суміші розчинників: диоксан (4 мл) і H<sub>2</sub>O (0,5 мл) додавали Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (10 мг, 0,012 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55 мг, 0,4 ммоль). Суміш дегазовували, а потім знову заповнювали N<sub>2</sub> (3х). Суміш нагрівали до 150 °С під дією мікрохвильового випромінювання протягом 50 хв. Суміш охолоджували до к.т. і розводили етилацетатом (30 мл) і водою (30 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 455-12 у формі білої твердої речовини (80 мг, 70%).

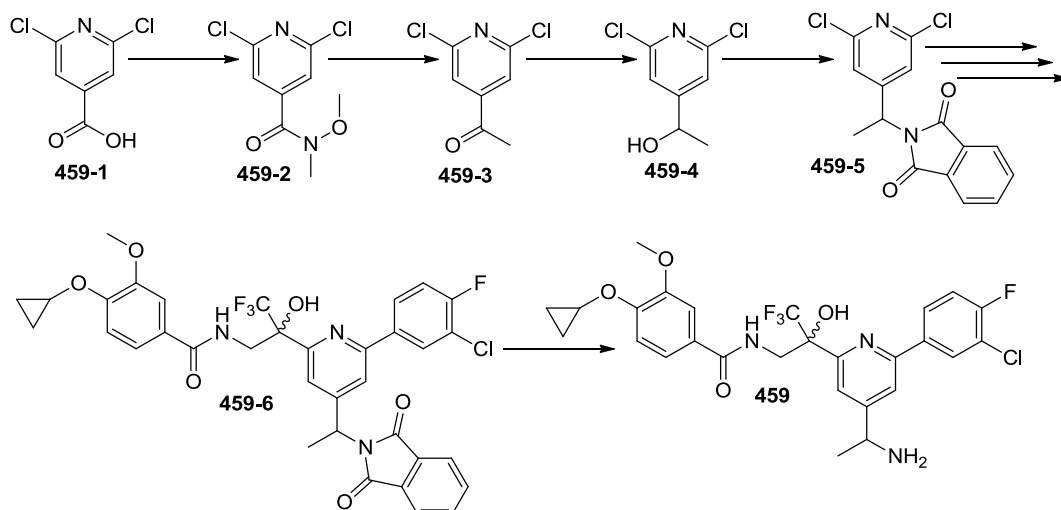
[0861] Сполуку 455-12 (80 мг, 0,15 ммоль) розділяли методом надкритичної рідинної хроматографії, в результаті чого одержували два ізомери: 457 (30 мг) і 458 (29 мг). 457: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 584,1 [M+H]<sup>+</sup>. 458: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 584,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0862] Сполуку 456 одержували з використанням сполук 455-11 і 455-4. Неочищену сполуку 456 очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 456 у формі білої твердої речовини (75 мг, 65%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 584,1 [M+H]<sup>+</sup>. Сполуку 455 одержували з використанням сполук 455-9 і 455-4. Неочищену сполуку 455 очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 455 у формі білої твердої речовини (40 мг, 23,3%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 584,1 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 239

Одержання сполуки 459





[0863] Сполуку 459-2 одержували по суті як описано у джерелі Нау із співавт., J. Med. Chem. (2010) 53(2): 787-797, яке включене в даний текст за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 459-2, що міститься у даному джерелі. Сполуку 459-3 одержували по суті як описано в публікації РСТ № WO 2012/020786, опублікованої 16 лютого 2012 г, яка включена в даний текст за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 459-3, що міститься в даній публікації.

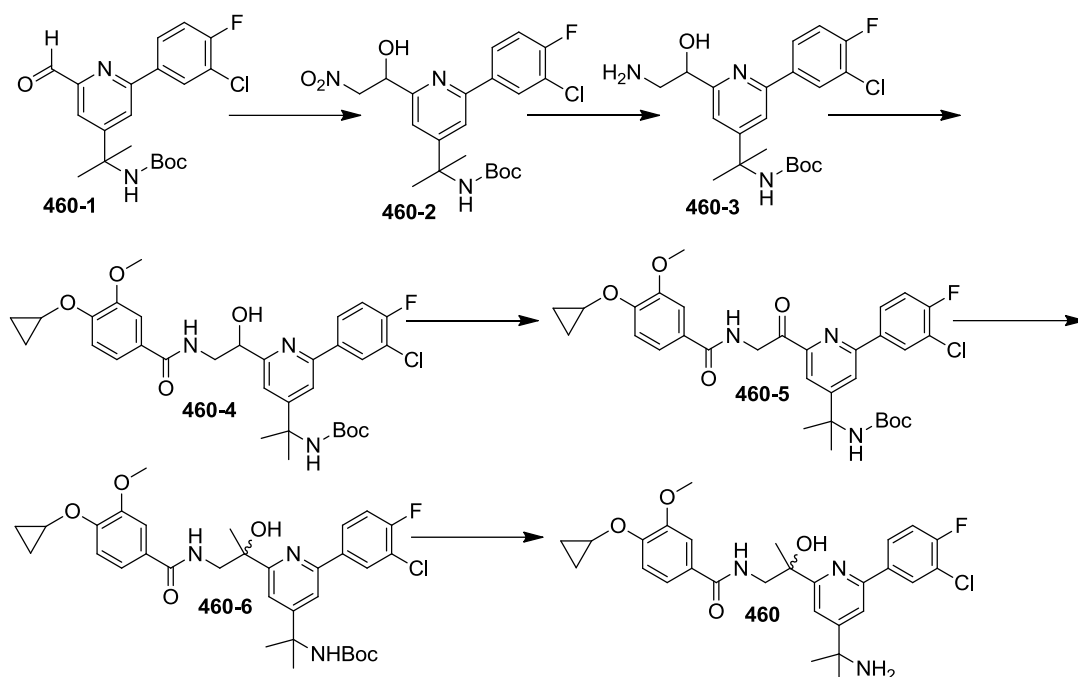
[0864] До розчину сполуки  $\text{NaBH}_4$  (60 мг, 1,58 ммоль) в суміші ТГФ (5 мл) і  $\text{MeOH}$  (1 мл) додавали 459-3 (150 мг, 0,794 ммоль) порціями. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували водою (10 мл) і екстрагували етилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (10~20% етилацетату в петролейному ефірі), в результаті чого одержували сполуку 459-4 (97 мг, 63,8 %).

[0865] До розчину сполуки 459-4 (573 мг, 3,0 ммоль), ізоіндолін-1,3-діону (441 мг, 3,0 ммоль) і  $\text{PPh}_3$  (943 мг, 3,0 ммоль) в безводному ТГФ (15 мл) по краплях додавали DIAD (727 мг, 3,0 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували протягом 2 год при к.т. Реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном ( $3 \times 20$  мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 459-5 (604 мг, 62,9%).

[0866] Сполуки 459-5 - 459-12 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 428. Неочищену сполуку 459-12 очищували колонковою флеш-хроматографією (10 ~ 20 % етилацетату в петролейному ефірі), в результаті чого одержували сполуку 459-12 (127 мг, 65,8%). Суспензію сполуки 459-12 (127 мг, 0,326 ммоль) в  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10 мл) перемішували при к.т. протягом 2 год. Суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 459 (35 мг, 33,9%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  568,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 240

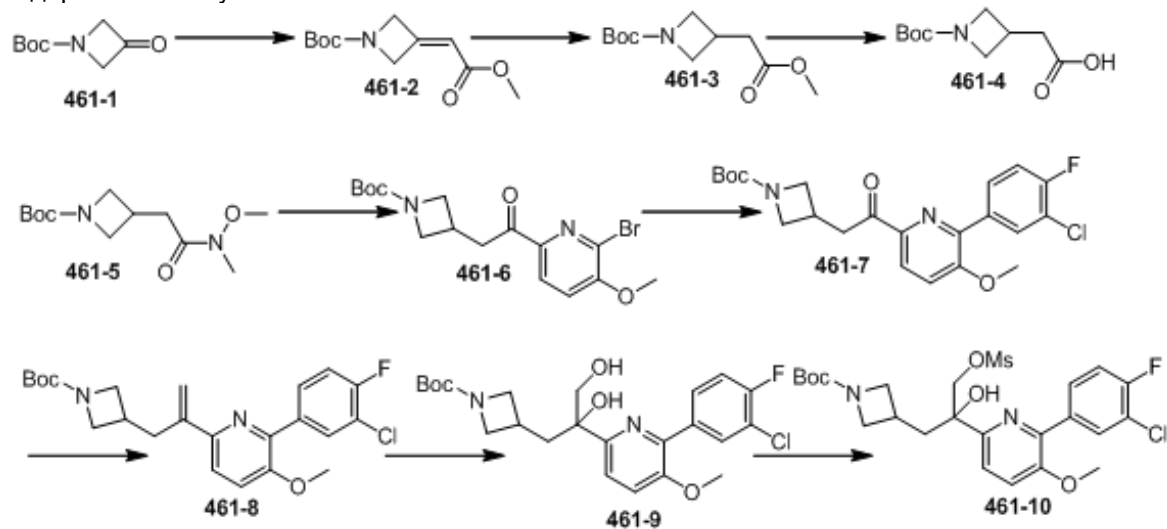
Одержання сполуки 460

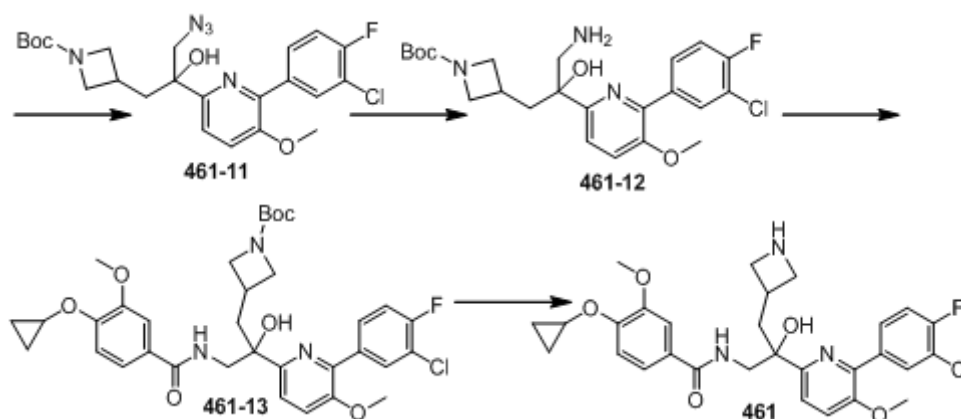


[0867] Сполуки 460-1 - 460-6 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполук 272 і 403. Неочищену сполуку 460-6 очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 460-6 у формі білої твердої речовини (67 мг, 50%). До розчину сполуки 460-6 (100 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали ТФУК (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 460 (30 мг, 60%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  528,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 241

Одержання сполуки 461





[0868] Сполуку 461-2 одержували по суті, як описано в публікації РСТ № WO 2013/055645, що опублікована 18 квітня 2013 р., яка включена в даний текст за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 461-2, що міститься в даній публікації. Сполуку 461-3 одержували по суті, як описано у джерелі Podlech із співавт., *Helv. Chimica Acta* (1995) 78(5): 1238-1246, яке включене в даний текст за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 461-3, що міститься в даному джерелі. Сполуку 461-4 одержували по суті як описано в публікації РСТ № WO 2009/154780, що опублікована 23 грудня 2009 р., яка включена в даний текст за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 461-4, що міститься в даній публікації.

[0869] До розчину сполуки 461-4 (9,0 г, 39,3 ммоль) в безводному ДМФ (50 мл) додавали DIPEA (15,2 г, 117,9 ммоль) і HATU (14,9 г, 39,3 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 30 хв. Додавали N,O-диметилгідроксиамін (3,85 г, 39,3 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 2 год. Суміш розводили водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 461-5 (8,5 г, 70,7%).

[0870] До розчину сполуки 461-5 (8,0 г, 31,0 ммоль) і 2-бром-6-йод-3-метоксипіридину (9,7 г, 31,0 ммоль) в безводному ТГФ (120 мл) по краплях додавали i-PrMgCl (23,5 мл, 46,51 ммоль) при 0 °C і перемішували суміш при к.т. протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували водою (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3×150 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 8: 1), в результаті чого одержували сполуку 461-6 (6,0 г, 49,6 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 385,01 [M+H]<sup>+</sup>.

[0871] Сполуку 461-7 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 428 з використанням сполуки 461-6. Сполуку 461-7 (4,2 г) одержували після очищення колонковою хроматографією.

[0872] До суспензії CH<sub>3</sub>P<sup>+</sup>Ph<sub>3</sub>Br<sup>-</sup> (2,46 г, 6,92 ммоль) в толуолі (20 мл) по краплях додавали NaHMDS (6,92 мл, 1 М в ТГФ) при 0 °C в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували протягом 30 хв. Суміш охолоджували до -78 °C і додавали 461-7 (2,0 г, 4,6 ммоль), а потім перемішували при -78 °C до температури дефлегмації протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували водою (30 мл) і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 461-8 (1,2 г, 61,0%).

[0873] До розчину сполуки 461-8 (1,3 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали N-метилморфолін N-оксид (NMO) (1,05 г, 9,0 ммоль) і OsO<sub>4</sub> (38,4 мг, 0,15 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 3: 1), в результаті чого одержували 461-9 (0,85 г, 60,7%).

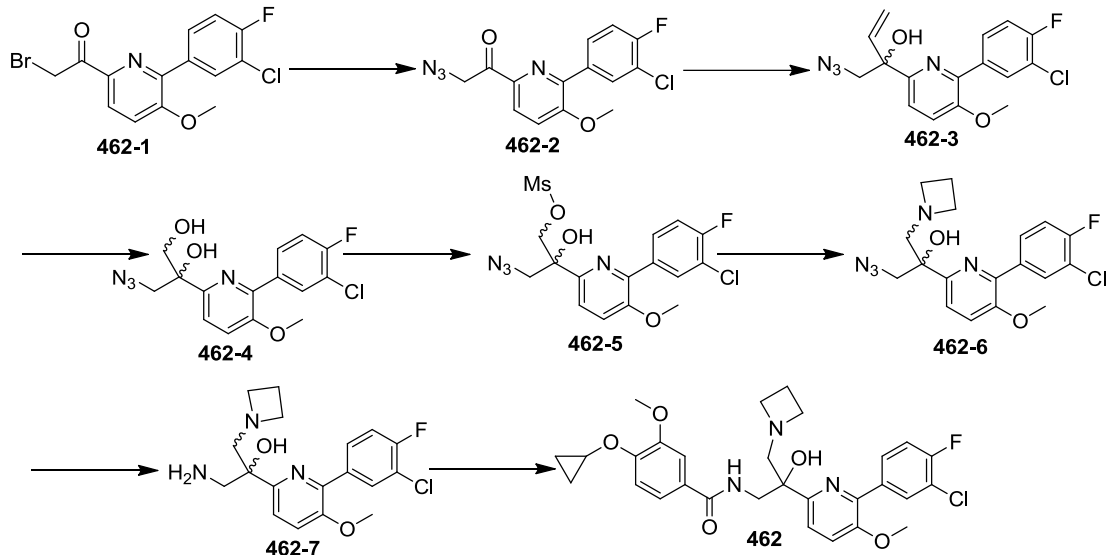
[0874] До льодяного розчину сполуки 461-9 (265 мг, 0,725 ммоль) і триетаноламіну (220 мг, 2,2 ммоль) в безводному ДХМ (20 мл) по краплях додавали MsCl (1,0 г, 8,7 ммоль) і

перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Суміш промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 461-10 (250 мг, 63,4%).

- 5 [0875] Сполуку 461 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 428 з 461-10. Неочищену сполуку 461 очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 461 у формі білої твердої речовини (36 мг, 20,2%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  556,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 242

- 10 Одержання сполуки 462



- 15 [0876] До розчину сполуки 462-1 (3,56 г, 10,0 ммоль) в ДМСО (30 мл) порціями додавали  $\text{NaN}_3$  (1,95 г, 30,0 ммоль) при 25 °С і перемішували суміш протягом 30 хв. Суміш вливали у воду (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 462-2 (2,4 г, 75,1%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  320,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 20 [0877] До розчину сполуки 462-2 (2,4 г, 7,5 ммоль) в безводному ТГФ (30 мл) по краплях додавали вінілмагній бромід (7,5 мл, 1,0М в ТГФ) при - 30 °С в атмосфері  $\text{N}_2$  і перемішували суміш протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл). Суміші давали нагрітися до к.т. і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 462-3 у формі білої твердої речовини (2,0 г, 76,9%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  349,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 30 [0878] Озон барботували в розчин сполуки 462-3 (2,0 г, 5,7 ммоль) в безводному  $\text{MeOH}$  (20 мл) при - 78 °С протягом 10 хв. Після витиснення надлишку озону азотом порціями додавали  $\text{NaBH}_4$  (800 мг, 21,1 ммоль) при к.т. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували водою (30 мл) і екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 1: 1), в результаті чого одержували сполуку 462-4 у формі масла (1,6 г, 80,1%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  352,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 35 [0879] До розчину сполуки 462-4 (1,6 г, 4,5 ммоль) і триетаноламіну (900 мг, 8,9 ммоль) в безводному ДХМ (20 мл) по краплях додавали  $\text{MsCl}$  (500 мг, 4,4 ммоль) при 0 °С. Розчин перемішували при к.т. протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили водою (30 мл) і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 4: 1), в результаті чого одержували сполуку 462-5 у вигляді твердої речовини (1,6 г, 84,2%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  431  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 40 [0880] До розчину сполуки 462-5 (1,6 г, 3,7 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) додавали азетидин

5

10

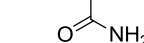
Одержання сп

$$\text{O} \quad \text{HN}$$


15

Одержання сп

## 20



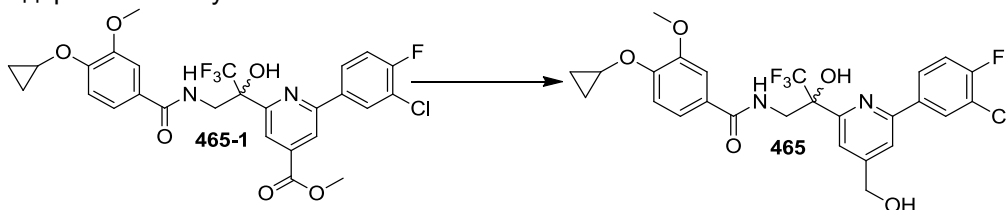
25

30

Після охолодження до к.т. Суміш концентрували до сухості, залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 464 (15 мг, 30,8%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  568,0  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 245

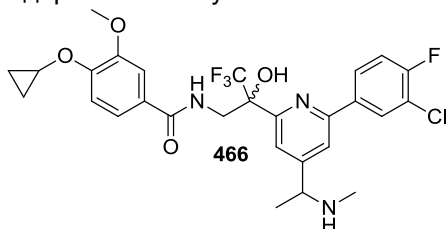
5 Одержання сполуки 465



[0885] До перемішаного розчину сполуки 465-1 (87,3 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °C додавали алюмогідрид літію (5,7 мг, 0,15 ммоль) в атмосфері  $N_2$ . Після перемішування при 0 °C протягом 1 год реакційну суміш нейтралізували водою (10 мл), і екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували до сухості. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 465 (50 мг, 60,2%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  555,0  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 246

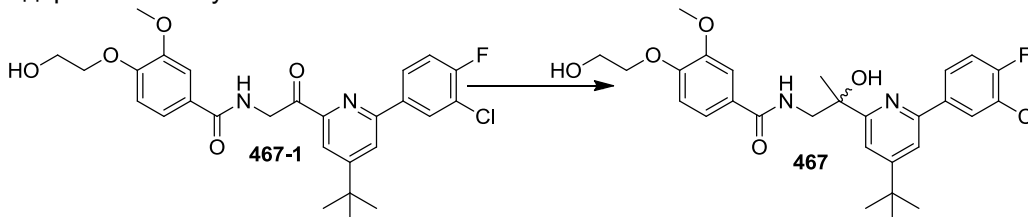
15 Одержання сполуки 466



[0886] Сполуку 466 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 459 з використанням 1-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)етанону. Сполуку 466 одержували у вигляді білої твердої речовини (20 мг, 18,5 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  582,1  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 247

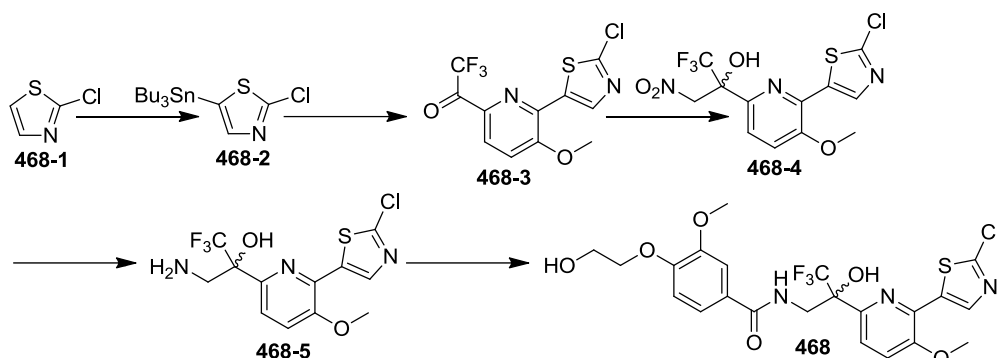
Одержання сполуки 467



[0887] До розчину сполуки 467-1 (60 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (4 мл) по краплях додавали  $MeMgCl$  (1 мл, 3 М в ефірі) при 0 °C і перемішували суміш протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $NH_4Cl$  і екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 467 (30 мг, 47%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  531,3  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 248

Одержання сполуки 468



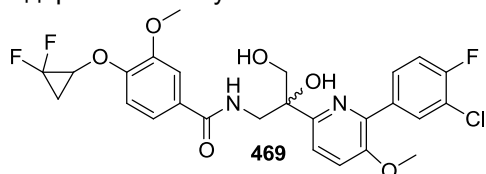
[0888] До розчину сполуки 468-1 (2,4 г, 20 ммоль) в безводному ТГФ (50 мл) додавали н-бутиллітій (8 мл, 2,5М в гексані) при -78 °С в атмосфері N<sub>2</sub> і перемішували суміш протягом 0,5 год. До суміші порціями додавали трибутилхлорстаннан (6,5 г, 20 ммоль) і перемішували при -78 °С протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували водою (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3х 50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 468-2 (6 г, 74 %).

[0889] Суміш 468-2 (2,02 г, 5,0 ммоль), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (90 мг, 2% екв.) і 1-(6-бром-5-метоксипіридин-2-іл)-2,2,2-трифторетанолу (1,5 г, 5 мл) розчиняли в сухому ДМФ (10 мл) в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш нагрівали до 130 °С під дією мікрохвильового випромінювання і перемішували протягом 0,5 год. Після охолодження до к.т. суміш вливали у воду (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3х30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 468-3 (1,4 г, 82 %).

[0890] Сполуку 468 одержували по суті, як описано в процедурі одержання сполуки 424 з використанням сполуки 468-3. Неочищену сполуку 468 очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 468 у формі білої твердої речовини (50 мг, 20 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 547,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 249

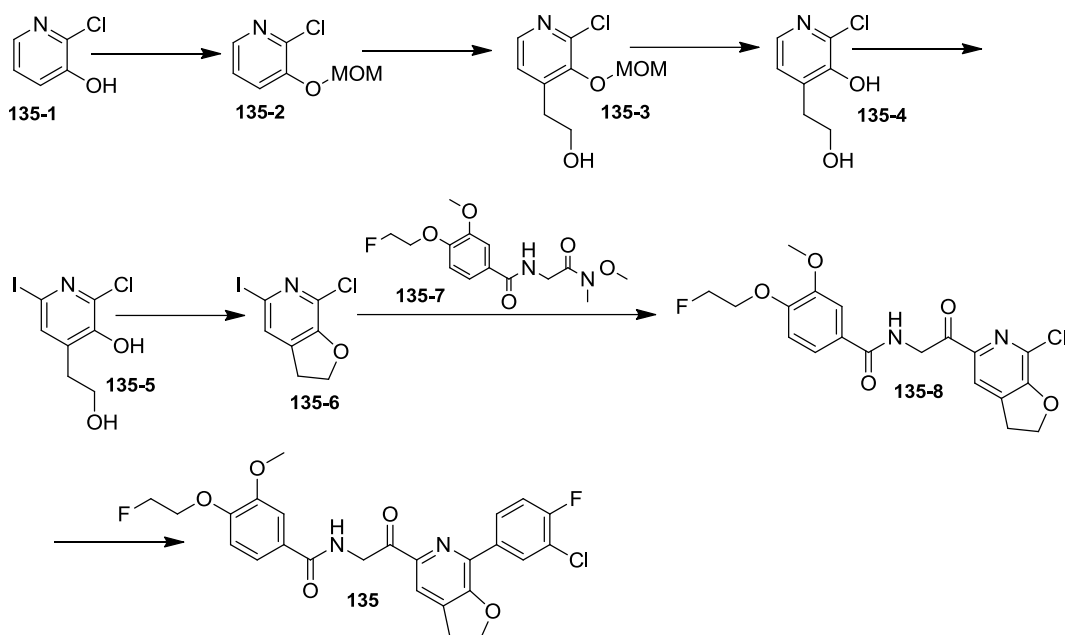
Одержання сполуки 469



[0891] Сполуку 469 одержували у відповідності зі способом, описаним для одержання сполуки 176. РХ/МС: m/z 553,10 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 250

Одержання сполуки 135



[0892] Сполуку 135-2 готували по суті, як описано в роботі Granzhan з співавт., Angew. Chem. Int'l Ed. (2010) 49(32): 5515-5518, S5515/1-S5515/30, яка включена в даний текст за допомогою посилання з обмеженою метою використання опису одержання сполуки 135-2, що міститься в даній роботі.

[0893] До розчину сполуки 135-2 (10,0 г, 57,8 ммоль) в безводному ТГФ (60 мл) по краплях при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$  додавали  $n\text{-BuLi}$  (35 мл, 2,5 М в гексані). Суміш перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хв в атмосфері  $\text{N}_2$ , після чого додавали оксиран (15,5 мл, 289 ммоль). Суміш нагрівали до к.т. і перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 3: 1), в результаті чого одержували сполуку 135-3 (3,5 г, 28%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  217,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0894] До розчину сполуки 135-3 (3,5 г, 16,1 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (60 мл) при к.т. додавали конц. розчин  $\text{HCl}$  (15 мл, 12 N) і перемішували при  $60^{\circ}\text{C}$  протягом 5 год. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 1: 1), в результаті чого одержували сполуку 135-4 (1,02 г, 36%).

[0895] До розчину сполуки 135-4 (1,02 г, 5,7 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,5 г, 11,5 ммоль) в суміші ТГФ (10 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) порціями додавали  $\text{I}_2$  (1,5 г, 6,0 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 2: 1), в результаті чого одержували сполуку 135-5 (1,1 г, 62,5%).

[0896] До розчину сполуки 135-5 (1,1 г, 3,7 ммоль) і  $\text{PPh}_3$  (1,5 г, 5,7 ммоль) в безводному ТГФ (10 мл) при к.т. в атмосфері  $\text{N}_2$  додавали DIAD (1,2 г, 5,7 ммоль). Суміш нагрівали до  $70^{\circ}\text{C}$  протягом 1 год, а потім охолоджували до к.т. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 2: 1), в результаті чого одержували сполуку 135-6 (0,8 г, 78%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  281,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0897] До розчину сполук 135-6 (0,8 г, 7,1 ммоль) і 135-7 (2,2 г, 7,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) по краплях в атмосфері  $\text{N}_2$  додавали  $i\text{-PrMgBr}$  (21 мл, 1,0 М в ТГФ) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 1: 1), в результаті чого одержували сполуку 135-8 (1,2 г, 77%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  408,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

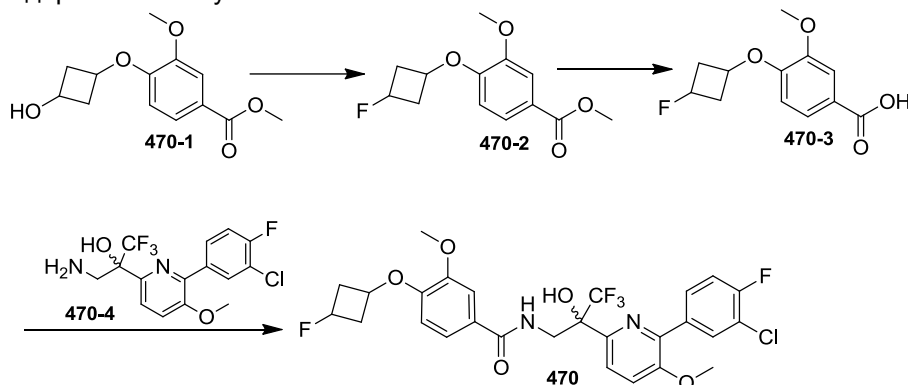
[0898] До розчину сполуки 135-8 (408 мг, 1,0 ммоль), (3-хлор-4-фторфеніл) боронової



кислоти (175 мг, 1,0 ммоль) і  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (276 мг, 2,0 ммоль) в диоксані (5 мл) і воді (1 мл) в атмосфері  $\text{N}_2$  додавали  $\text{Pd}(\text{dppf}) \text{Cl}_2$  (82 мг, 0,1 ммоль). Суміш нагрівали до  $120^\circ\text{C}$  під дією мікрохвильового випромінювання і перемішували протягом 30 хв. Суміш охолоджували до к.т., виливали в холодну  $\text{H}_2\text{O}$  і екстрагували етилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною РХВТ, в результаті чого одержували сполуку 135 (80 мг) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  502,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 251

Одержання сполуки 470



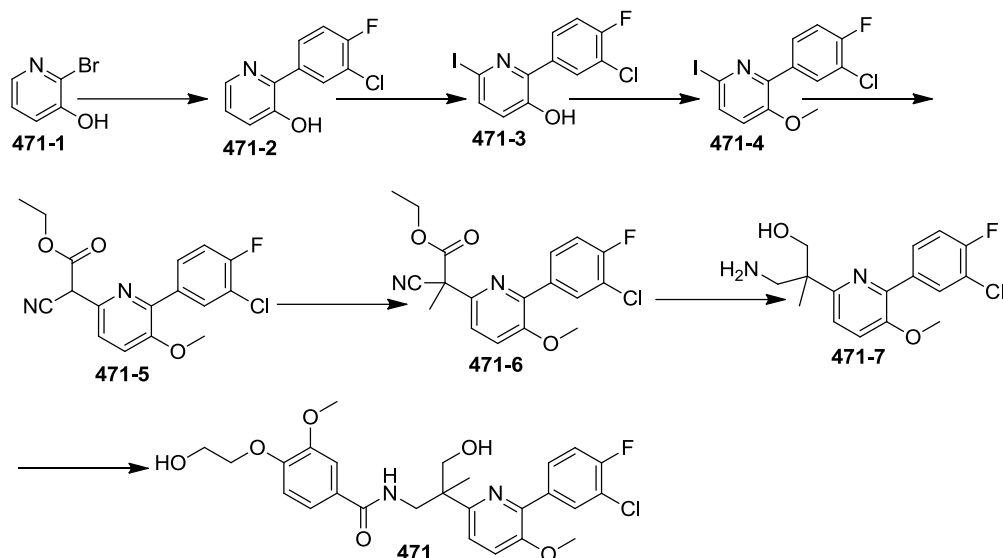
[0899] До розчину сполуки 470-1 (1,7 г, 6,7 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали трифторид диметиламіносірки (DAST) (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  і перемішували суміш при  $0^\circ\text{C}$  протягом 30 хв. Отриману речовину нейтралізували насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$  при  $0^\circ\text{C}$  і екстрагували етилацетатом ( $3 \times 20$  мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 15: 1), в результаті чого одержували сполуку 470-2 у формі білої твердої речовини (800 мг, 47,1%).

[0900] До розчину сполуки 470-2 (254 мг, 1,0 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) додавали  $\text{NaOH}$  (5 мл, 2н.) і перемішували суміш при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 1 год. Суміш охолоджували до к.т. і підкислювали до 4 ~ 5 з використанням  $\text{HCl}$  (2 М). Суміш екстрагували етилацетатом ( $3 \times 20$  мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 470-3 у формі білої твердої речовини (100 мг, 41,6%).

[0901] До розчину сполуки 470-3 (100 мг, 0,42 ммоль),  $\text{NATU}$  (190 мг, 0,5 ммоль) і  $\text{DIPEA}$  (129 мг, 1,0 ммоль) в безводному ДХМ (5 мл) при  $25^\circ\text{C}$  додавали сполуку 470-4 (140 мг, 0,39 ммоль). Розчин перемішували протягом 1 год, після чого гасили водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водну фазу екстрагували дихлорметаном ( $2 \times 10$  мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною РХВТ, в результаті чого одержували сполуку 470 у формі білої твердої речовини (60 мг, 24,5%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  586,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 252

Одержання сполуки 471



[0902] До розчину броміду сполуки 471-1 (5,0 г, 28,9 ммоль) і (3-хлор-4-фторфеніл) боронової кислоти (5,5 г, 31,8 ммоль) в диоксані (50 мл) в атмосфері  $N_2$  додавали  $Pd(dppf) Cl_2$  (816 мг, 1,0 ммоль) і свіжоприготований розчин  $Cs_2CO_3$  (11 г в 50 мл води). Суміш перемішували при 70 °C протягом 3 год. Розчин охолоджували до к.т., вливали в льодяну воду і екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 10: 1~5: 1), в результаті чого одержували сполуку 471-2 (5,5 г) у формі білої твердої речовини.

[0903] До розчину сполуки 471-2 (3,9 г, 17,4 ммоль) і  $K_2CO_3$  (3,0 г, 21,7 ммоль) в ДМФ (50 мл) порціями при к.т. додавали  $I_2$  (1,4 г, 5,5 ммоль) і перемішували суміш протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $Na_2S_2O_3$  і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводною  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 50: 1~25: 1), в результаті чого одержували сполуку 471-3 у формі білої твердої речовини (2,1 г, 50%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  349,8  $[M+H]^+$ .

[0904] До розчину сполуки 471-3 (2,0 г, 5,7 ммоль) і  $K_2CO_3$  (790 мг, 5,7 ммоль) в ДМФ (25 мл) по краплях при 0 °C додавали  $MeI$  (1,5 г, 11 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводною  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 50: 1), в результаті чого одержували сполуку 471-4 у формі білої твердої речовини (1,1 г, 55%).

[0905] До розчину сполуки 471-4 (1,1 г, 3,0 ммоль), гідрохлориду піколинової кислоти (240 мг, 1,5 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (2,8 г, 8,7 ммоль) і  $CuI$  (165 мг, 0,75 ммоль) в ДМФ (20 мл) в атмосфері  $N_2$  додавали етил-2-ціаноацетат (650 мг, 6,0 ммоль). Суміш нагрівали до 130 °C під дією мікрохвильового випромінювання і перемішували протягом 30 хв. Суміш охолоджували до к.т., вливали у воду і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводною  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 10: 1~5: 1), в результаті чого одержували сполуку 471-5 у вигляді твердої жовтої речовини (720 мг, 65%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  348,8  $[M+H]^+$ .

[0906] До розчину сполуки 471-5 (720 мг, 2,04 ммоль) в безводному ДМФ (15 мл) порціями при 0 °C додавали  $NaN$  (130 мг, 3,12 ммоль). Після перемішування протягом 30 хв. додавали  $MeI$  (840 мг, 6 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводною  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат 25: 1), в результаті чого одержували 471-6 у формі білої твердої речовини (468 мг, 65%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  362,8  $[M+H]^+$ .

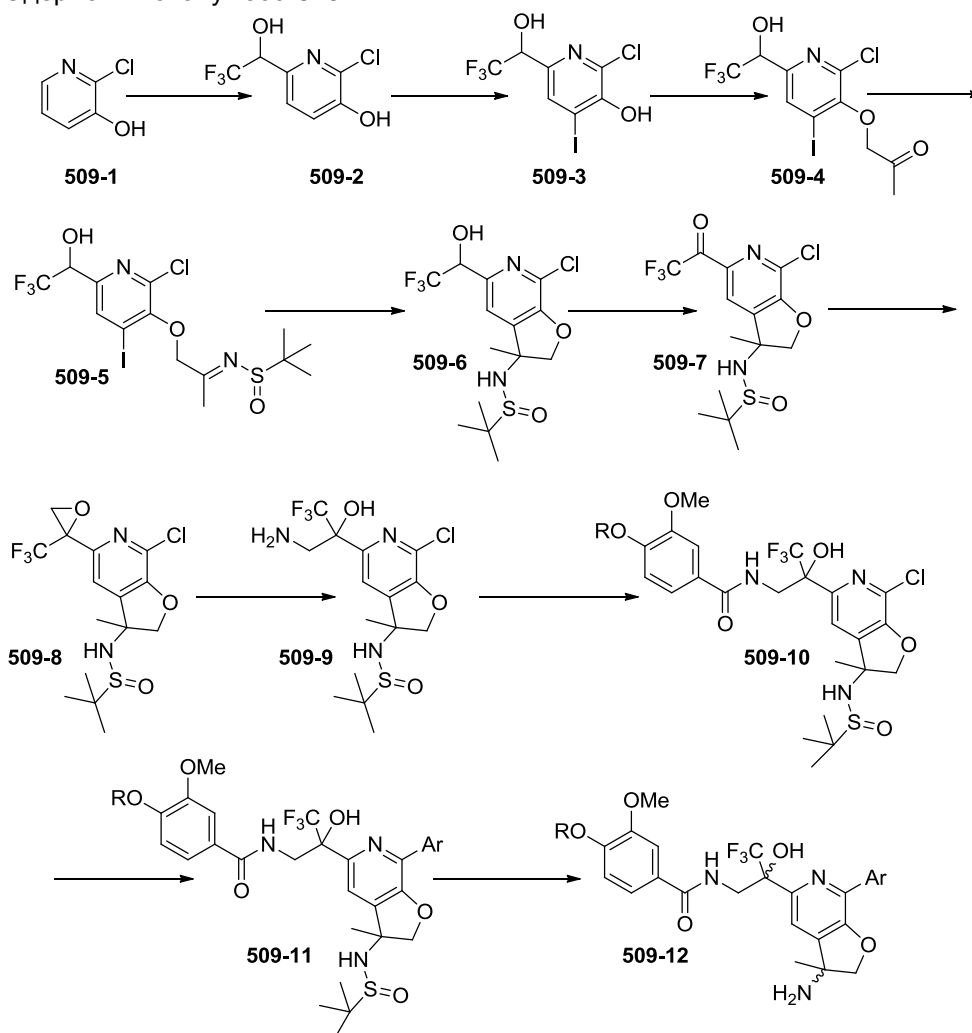
[0907] До розчину сполуки 471-6 (460 мг, 1,27 ммоль) в безводному ТГФ (15 мл) додавали алюмогідрид літію (250 мг, 5 ммоль) при 0 °C в атмосфері  $N_2$  і перемішували реакційну суміш

при 0 °С протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводною Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ТСХ, в результаті чого одержували сполуку 471-7 (150 мг, 36%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 324,8 [M+H]<sup>+</sup>.

[0908] До розчину 4-(2-гідроксietокси)-3-метоксибензойної кислоти (60 мг, 0,3 ммоль), НАТУ (70 мг, 0,5 ммоль) і DIEA (300 мг, 0,7 ммоль) в ДХМ (15 мл) додавали амін 471-7 (100 мг, 0,3 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хв реакційну суміш нейтралізували насич. розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували дихлорметаном (3×10 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводною Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною РХВТ, в результаті чого одержували сполуку 471 у формі білої твердої речовини (55 мг, 32%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 519,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 253

## Одержання сполук 509-513



[0909] Карбонат калію (29,8 г, 216 ммоль) і трифторацетальдегідетиловий полуацеталь (19 мл, 162 ммоль) послідовно додавали до суспензії сполуки 509-1 (14,0 г, 108 ммоль) у воді (210 мл). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Додавали додаткову кількість трифторацетальдегідетилового полуацеталю (19 мл, 162 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 7 год, після чого додавали ще трифторацетальдегідетиловий полуацеталь (19 мл, 162 ммоль). Після 16 год при 100 °С реакційну суміш охолоджували до 0 °С, нейтралізували 1М вод. розчином HCl і екстрагували етилацетатом. Органічну частину сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 70: 30) давала сполуку 509-2 (24,0 г, 80% чистота А/А УФ).

[0910] До розчину сполуки 509-2 (24,0 г) і карбонату калію (28,9 г, 210 ммоль) у воді (350 мл) додавали йод (40,1 г, 158 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

ночі. Додавали 1М вод. розчин тіосульфату натрію. Суміш обробляли 3н. вод. HCl до утворення білої твердої речовини. Додавали EtOAc і розділяли шари. Водну фазу екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували. Розчинники видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 70: 30) давала сполуку 509-3 у формі білої твердої речовини (21,0 г, 50% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення) m/z: 354,03 [M+H]<sup>+</sup>.

[0911] До розчину сполуки 509-3 (10,5 г, 29,8 ммоль) і карбонату калію (6,18 г, 44,8 ммоль) в ацетоні (170 мл) додавали хлорацетон (2,6 мл, 32,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом ночі. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, залишок розділяли між водою і EtOAc. Розділяли шари, сушили органічну фракцію з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали з дихлорметаном, залишок сушили, в результаті чого одержували сполуку 509-4 у формі білої твердої речовини (6,80 г, 55%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення) m/z: 409,92 [M+H]<sup>+</sup>. Надосадову рідину концентрували при зниженому тиску, залишок хроматографіювали (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 0: 100), в результаті чого одержували речовину 509-3, що не приймала участь у реакції (1,20 г, 11%).

[0912] Реакцію проводили у восьми партіях. Суміш сполуки 509-4 (841 мг, 2,05 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфінамід (273 мг, 2,26 ммоль) і етоксиду титану (IV) (1,03 г, 4,51 ммоль) в ТГФ (16 мл) нагрівали до 70 °С (в запечатаній колбі, дегазованій і продуктів N<sub>2</sub>). Суміш перемішували при 70 °С протягом 3 год. 8 партій об'єднували. Додавали EtOAc і воду. Суміш перемішували протягом 5 хв, а потім фільтрували через шар цілиту. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 50: 50 до 0: 100) давала сполуку 509-5 (5,36 г, 63%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 513,10 [M+H]<sup>+</sup>.

[0913] До розчину EtMgBr (1М в ТГФ, 5,23 мл, 5,23 ммоль) в ТГФ (15 мл), попередньо охолодженого до 0 °С, додавали н-бутиллітій (1,6М розчин в ТГФ, 6,60 мл, 10,5 ммоль). Через 10 хв суміш охолоджували до -78 °С. Додавали по краплях розчин сполуки 509-5 (2,68 г, 5,23 ммоль) в ТГФ (15 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 15 хв. Реакційну суміш гасили метанолом (MeOH) і розводили етилацетатом. Органічну частину промивали сольовим розчином і екстрагували водну частину етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 509-6 у вигляді жовтого воску (2,60 г, 64%).

[0914] До перемішаного розчину сполуки 509-6 (2,60 г, 6,73 ммоль) в ДХМ (36 мл) додавали періодинан Деса-Мартіна (3,14 г, 7,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 3 год. Реакційну суміш гасили сумішшю 1:1 2М вод. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і насич. вод. NaHCO<sub>3</sub>. Після 30 хв інтенсивного перемішування розділяли шари. Органічну частину промивали сольовим розчином, сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 509-7 у формі білої твердої речовини (2,11 г, 81%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 385,16 [M+H]<sup>+</sup>, 403,18 [M+H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>.

[0915] Реакцію проводили в 2 порціях. До суміші tBuOK (305 мг, 2,73 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (50 мл) однією порцією додавали попередньо дегазований йодид триметилсульфоксонію (601 мг, 2,73 ммоль). Потім суміш дегазовували і перемішували при к.т. протягом 30 хв. Розчин, що містить ілід, відфільтровували від твердої речовини і додавали до розчину сполуки 509-7 (1,05 г, 2,73 ммоль) в попередньо дегазованому CH<sub>3</sub>CN (50 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Дві партії об'єднували і видаляли леткі речовини при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 509-8 у вигляді безбарвного воску (1,45 г, 66%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 399,14 [M+H]<sup>+</sup>.

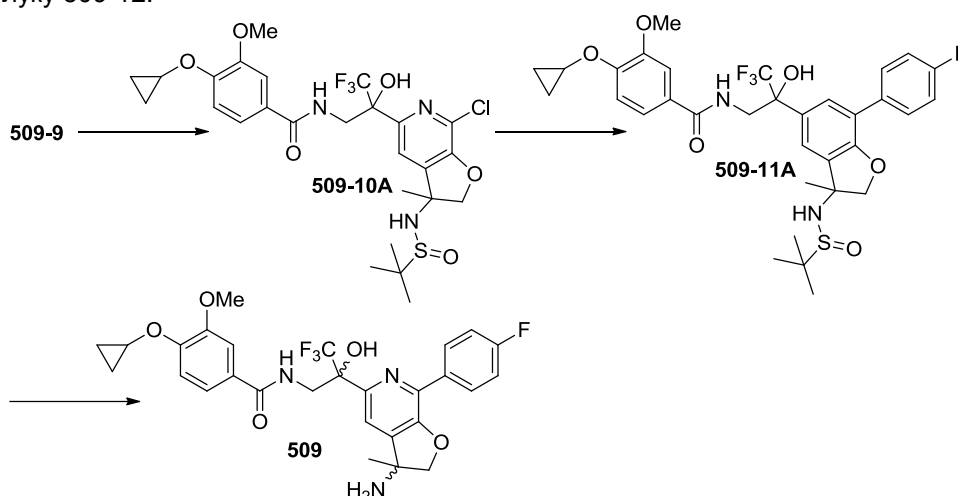
[0916] Розчин сполуки 509-8 (1,45 г, 3,64 ммоль) в 7М NH<sub>3</sub>-MeOH (800 мл) перемішували при к.т. протягом 2 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 509-9 (1,43 г), яку використовували на наступному етапі.

[0917] Спосіб А: суміш сполуки 509-9 (750 мг), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл) карбодіімід (448 мг, 2,35 ммоль), гідроксибензотриазолу (317 мг, 2,35 ммоль), триетаноламіну (500 мкл, 3,60 ммоль) і кислоти (1,80 ммоль) в ДХМ (18 мл) перемішували при к.т. протягом 2 год. Додавали воду і перемішували суміш протягом 10 хв. Розділяли шари і сушили органічну фракцію з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc) давала сполуку 509-10.

[0918] Спосіб В: розчин кислоти (0,120 ммоль), HATU (44 мг) і DIPEA (110 мкл) в ДМФ або ДХМ (1 мл) перемішували при к.т. протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали розчин сполуки 509-9 (50 мг) в ДМФ (или ДХМ, 1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Більшу частину летких речовин видаляли при зниженому тиску. Залишок обробляли етилацетатом і промивали органічну фракцію 1М вод. NaOH і 1М вод. HCl, потім сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 509-10.

[0919] Суміш сполуки 509-10 (0,582 ммоль), боронової кислоти (0,872 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (247 мг, 1,16 ммоль), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (158 мг, 1,16 ммоль) і Pd(dbpf) Cl<sub>2</sub> (13,8 мг, 0,029 ммоль) в суміші ДМЕ: EtOH: H<sub>2</sub>O (5: 3: 1, 9 мл) дегазовували і нагрівали до 50 °C протягом 6 год. Додавали ДХМ і воду. Розділяли шари і сушили органічну фракцію з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc) давала сполуку 509-11.

[0920] Розчин 4М HCl в диоксані (1 мл) додавали до розчину сполуки 509-11 (0,508 ммоль) в MeOH (5 мл). Через 15 хв. леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ. Органічну частину промивали 5% вод. розчином NaHCO<sub>3</sub> і воду сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 509-12.



[0921] Реакція поєднання сполуки 509-9 з 4-циклопропокси-3-метоксибензойною кислотою у відповідності зі Способом А давала сполуку 509-10А у формі білої твердої речовини (85%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 606,24 [M+H]<sup>+</sup>. Реакція поєднання Сузукі сполуки 509-10А з 4-фторфенілбороновою кислотою і подальший гідроліз сульфінаміду давали сполуку 509 у формі білої твердої речовини (53% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 562,20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0922] Сполуку 509 (53 мг) розчиняли в ДХМ. Розчин промивали насич. вод. розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Амін розділяли препаративною PXBT [Колонка Chiralpak AD-H (25×3 см, 5 мкм), рухома фаза: н-гексан/(етанол+0,1% ізопропілового спирту) 80: 20 % об./об., швидкість потоку: 32мл/хв, УФ-детекція на діодно-матричному детекторі, 220 нм]. Дві фракції визначали на підставі часу утримання: суміш 510, 512 і 513: t<sub>R</sub>= 21,0 хв; і 511: біла тверда речовина (7,3 мг, t<sub>R</sub>= 28,5 хв). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 562,20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0923] Суміш 510, 512 і 513 розділяли препаративною PXBT [Chiralpak IC (25×3 см, 5 мкм), рухома фаза: н-гексан/(етанол + 0,1% ізопропілового спирту) 70/30 % об./об., швидкість потоку: 32 мл/хв, УФ-детекція на діодно-матричному детекторі, 220 нм]. Дві фракції визначали на підставі часу утримання: суміш 512 і 513: t<sub>R</sub>= 8,2 хв; і 510: біла тверда речовина (7,1 мг, t<sub>R</sub>= 10,6 хв). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 562,20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0924] Суміш 512 і 513 розділяли препаративною PXBT [Chiralpak OJ-H (25×3 см, 5 мкм), рухома фаза: н-гексан/(етанол/MeOH 1/1 + 0,1% ізопропілового спирту) 65/35 % об./об., швидкість потоку: 38 мл/хв, УФ-детекція на діодно-матричному детекторі, 220 нм]. Дві фракції визначали на підставі часу утримання: сполука 512: біла тверда речовина (6,0 мг, t<sub>R</sub>= 7,2 хв). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 562,20 [M+H]<sup>+</sup>; і сполука 513: біла тверда речовина (6,0 мг, t<sub>R</sub>= 11,3 хв). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 562,20 [M+H]<sup>+</sup>.

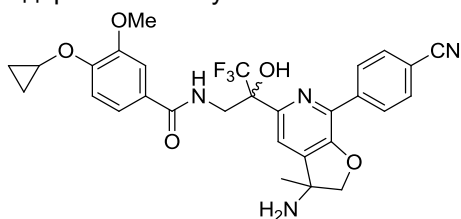
[0925] В альтернативному варіанті, сполуку 509 (220 мг) розділяли препаративною PXBT [Chiralpak IC (25×2 см, 5 мкм), рухома фаза: н-гексан/(етанол/метанол 1/1 +0,1% ізопропілового

спирту) 86/14% об./об., швидкість потоку: 16 мл/хв, УФ-детекція на діодно-матричному детекторі, 220 нм]. Три фракції визначали на підставі часу утримання: суміш 512 і 513: (104 мг,  $t_R$  = 13,4 хв) ; 511: (40 мг, 14%,  $t_R$  = 15,0 хв). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  562,20  $[M+H]^+$ ; і 510: (35 мг, 12%,  $t_R$  = 17,5 хв). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  562,20  $[M+H]^+$ .

- 5 [0926] Суміш 512 і 513: розділяли препаративною РХВТ [Chiralcel OJ-H (25×3 см, 5 мкм), рухома фаза: н-гексан/(етанол/метанол 1/1 +0,1% ізопропілового спирту) 65/35% об./об., швидкість потоку: 40 мл/хв, УФ-детекція на діодно-матричному детекторі, 220 нм]. Дві фракції визначали на підставі часу утримання: 512 (41 мг, 14%,  $t_R$  = 7,5 хв). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  562,20  $[M+H]^+$ ; і 513 (46,6 мг, 16%,  $t_R$  = 12,0 хв). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  562,20  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 254

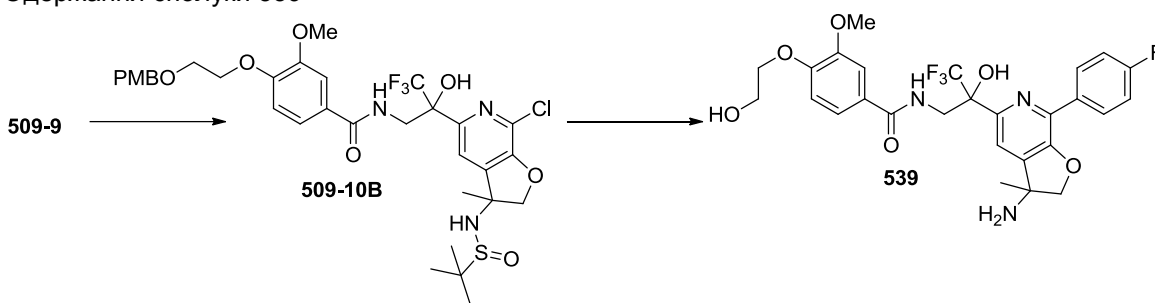
Одержання сполуки 542



- 15 [0927] Реакція поєднання Сузукі сполуки 509-10А з 4-ціанофенілбороновою кислотою і подальший гідроліз сульфінаміду давали сполуку 542 (78% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  569,40  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 255

Одержання сполуки 539



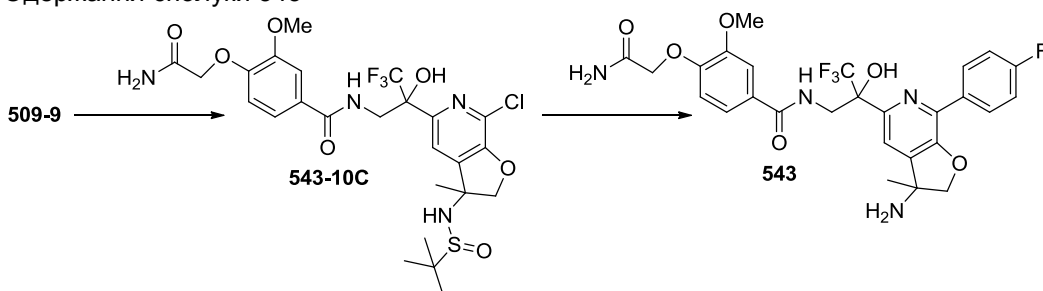
20

[0928] Реакція поєднання сполуки 509-9 (50 мг) з 4-(2-(4- метоксибензилокси) етокси)-3- метоксибензойною кислотою у відповідності зі Способом В давала сполуку 509-10В. Реакція поєднання Сузукі 509-10В з 4-фторфенілбороновою кислотою, подальший гідроліз сульфінаміду і видалення РМВ-групи давали сполуку 539 у вигляді білуватої твердої речовини (10 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  566,30  $[M+H]^+$ .

25

#### ПРИКЛАД 256

Одержання сполуки 543



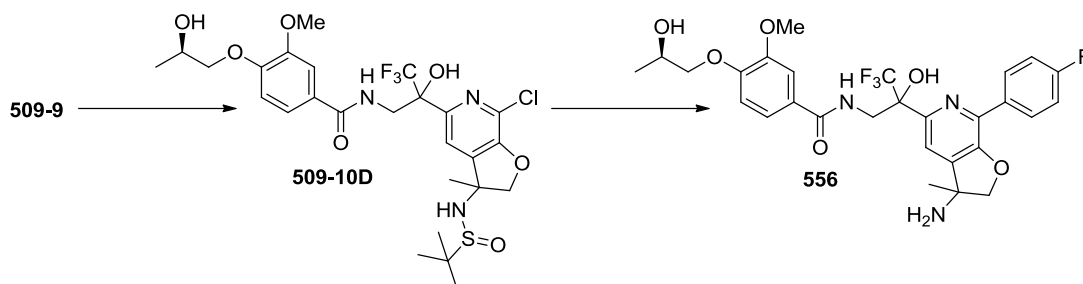
30

[0929] Реакція поєднання сполуки 509-9 (80 мг) з 4-(карбамоїлметокси)-3- метоксибензойною кислотою у відповідності зі Способом В давала сполуку 509-10 С. Реакція поєднання Сузукі 509-10 С з 4-фторфенілбороновою кислотою і подальший гідроліз сульфінаміду давали сполуку 543 у вигляді білуватої твердої речовини (8,7 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  579,40  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 257

35

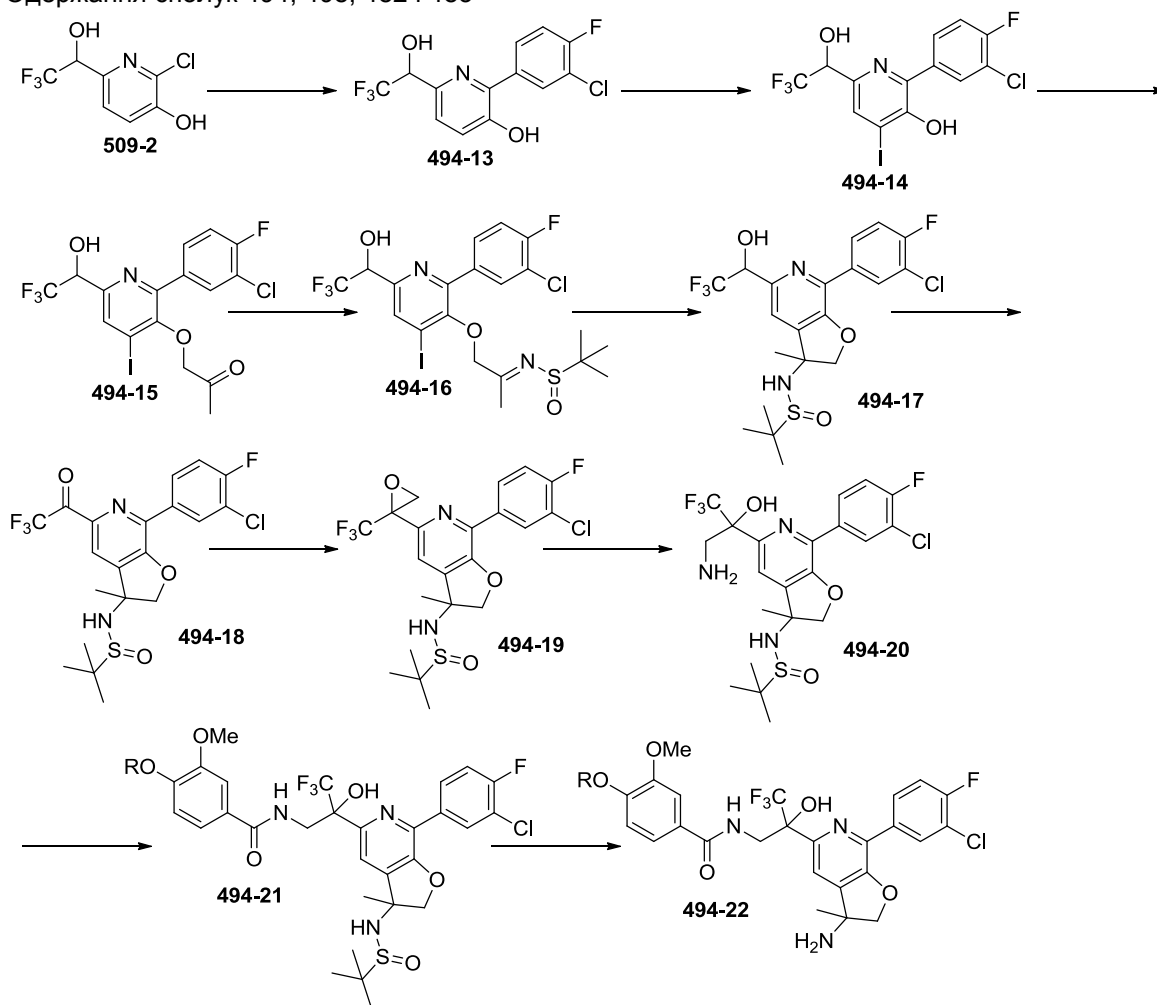
Одержання сполуки 556



[0930] Реакція поєднання сполуки 509-9 з 4-[(2R)-2-гідроксипропокси]-3- метоксибензойною кислотою у відповідності зі Способом А давала сполуку 509-10D. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  624,20  $[M+H]^+$ . Реакція поєднання Судзукі 509-10D з 4-фторфенілбороновою кислотою і подальший гідроліз сульфінаміду давали сполуку 556 у вигляді білуватої твердої речовини (50% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  580,33  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 258

Одержання сполук 494, 498, 482 і 483



10

[0931] Суміш сполуки 509-2 (5,00 г, 22,0 ммоль), (3-хлор-4-фторфеніл) боронової кислоти (7,66 г, 44,0 ммоль),  $Pd(dppf) Cl_2$  (1,60 г, 2,20 ммоль) і  $Na_2CO_3$  (2М вод. розчин, 22,0 мл, 44,0 ммоль) в ДХЕ (250 мл) дегазовували і нагрівали до температури дефлегмації протягом 16 год. Додатково додавали  $Pd(dppf) Cl_2$  (0,05 екв.), (3-хлор-4-фторфеніл) боронову кислоту (1 екв.) і вод.  $Na_2CO_3$  (1 екв.). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год і додавали воду. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: ДХМ, від 70: 30 до 0: 100) давала сполуку 494-13 у вигляді твердої жовтої речовини (2,74 г). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  322,10  $[M+H]^+$ .

15

20

[0932] До розчину сполуки 494-13 (2,24 г, 6,98 ммоль) і карбонату калію (2,89 г, 20,9 ммоль) у воді (100 мл) додавали йод (1,77 г, 6,98 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали розчин 1М вод. тіосульфату натрію. Суміш обробляли 3н. вод. HCl до утворення білої твердої речовини. Додавали EtOAc і розділяли шари. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували. Розчинники видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 80: 20) давала сполуку 494-14 у формі світло-твердої жовтої речовини (2,80 г, 90%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 448,05 [M+H]<sup>+</sup>.

[0933] До розчину сполуки 494-14 (2,80 г, 6,26 ммоль) і карбонату калію (1,30 г, 9,40 ммоль) в ацетоні (40 мл) додавали хлорацетон (548 мкл, 6,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 24 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, залишок розділяли між водою і EtOAc. Розділяли шари, і сушили органічну фракцію з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: ДХМ, від 60: 40 до 30: 70) давала сполуку 494-15 у формі білої твердої речовини (2,38 г, 75%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 504,27 [M+H]<sup>+</sup>.

[0934] Суміш 494-15 (1,87 г, 3,72 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфінамід (495 мг, 4,09 ммоль) і етоксиду титану (IV) (1,86 г, 8,18 ммоль) в ТГФ (30 мл) нагрівали до 70 °C (в запечатаній колбі, дегазовували і продували N<sub>2</sub>). Суміш перемішували при 70 °C протягом ночі. EtOAc і додавали воду. Суміш фільтрували через шар цілиту. Розділяли шари і сушили органічну фракцію з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, після чого фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 80: 20 до 20: 80) давала сполуку 494-16 у формі світло-твердої жовтої речовини (1,00 г, 45%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 607,07 [M+H]<sup>+</sup>.

[0935] До розчину EtMgBr (1 М розчин в ТГФ, 1,66 мл, 1,66 ммоль) в ТГФ (5 мл), попередньо охолодженого до 0 °C, додавали нбутиллітій (1,6 М розчин в ТГФ, 2,07 мл, 3,32 ммоль). Через 10 хв суміш охолоджували до – 78 °C. По краплях додавали розчин сполуки 494-16 (1,00 г, 1,66 ммоль) в ТГФ (5 мл) і перемішували реакційну суміш при –78 °C протягом 15 хв. Реакційну суміш гасили метанолом (MeOH) і розводили етилацетатом. Органічну частину промивали сольовим розчином, водну частину екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 50: 50 до 0: 100) давала сполуку 494-17 (775 мг, 70% чистота A/A УФ).

[0936] До перемішаного розчину сполуки 494-17 (775 мг) в ДХМ (7 мл) додавали періодинан Деса-Мартіна (822 мг, 1,94 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год і нейтралізували сумішшю 1: 1 2М вод. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і насич. вод. NaHCO<sub>3</sub>. Через 20 хв інтенсивного перемішування розділяли шари. Водну фракцію екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 50: 50 до 0: 100) давала 494-18 (480 мг, 60% після двох етапів).

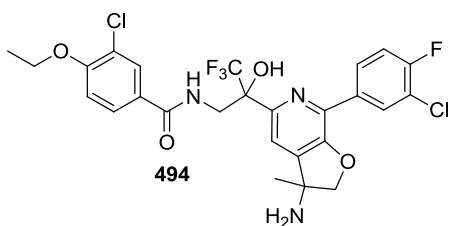
[0937] До попередньо дегазованої суміші tBuOK (29,2 мг, 0,261 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл) однією порцією додавали йодид триметилсульфоксонію (57,5 мг, 0,261 ммоль). Потім суміш дегазовували і перемішували при к.т. протягом 30 хв. Розчин, що містить ілід, відфільтровували від твердої речовини і додавали до розчину сполуки 494-18 (125 мг, 0,261 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (4 мл), попередньо дегазованому. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 80: 20 до 0: 100) давала сполуку 494-19 у вигляді безбарвного воску (51 мг, 40%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 493,20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0938] Розчин сполуки 494-19 (51 мг) в 7М NH<sub>3</sub>-MeOH (30 мл) перемішували при к.т. протягом 18 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 494-20 (62 мг), яку безпосередньо використовували на наступному етапі.

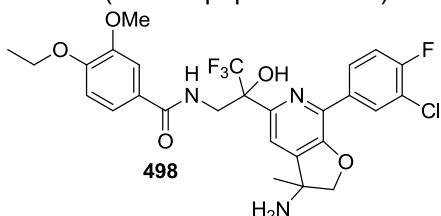
[0939] Суміш кислоти (0,136 ммоль), HATU (51,7 мг, 0,136 ммоль) і DIPEA (43 мкл, 0,246 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемішували при к.т. протягом 30 хв. Додавали розчин 494-20 (62 мг) в ДХМ (2 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Реакційну суміш розділяли між ДХМ і водою і розділяли шари. Органічну частину промивали сольовим розчином, сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала сполуку 494-21.

[0940] 4М розчин HCl-диоксану (1 мл) додавали до розчину сполуки 494-21 (0,060 ммоль) в MeOH (5 мл). Через 30 хв леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 494-22.

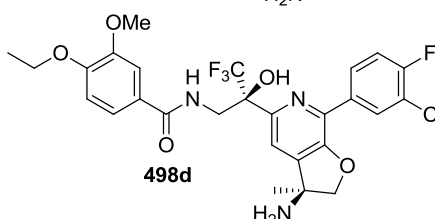
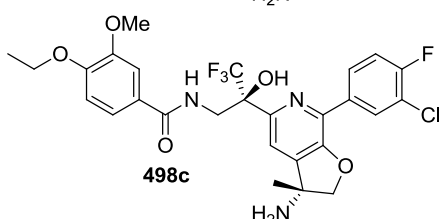
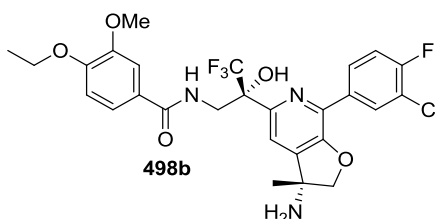
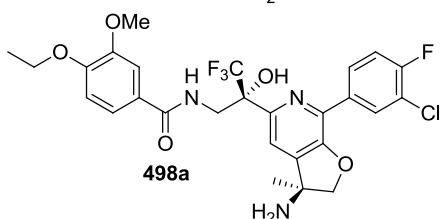




[0941] Реакція поєднання сполуки 494-20 з 3-хлор-4-етоксибензойною кислотою і подальший гідроліз отриманої речовини сульфінаміду давали сполуку 494 (42% після трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  588,20  $[M+H]^+$ .

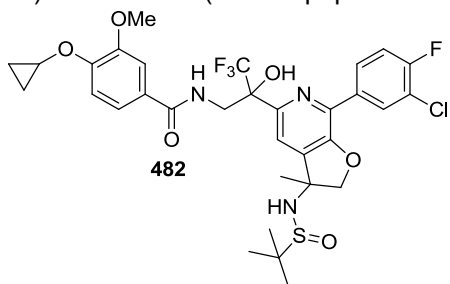


5

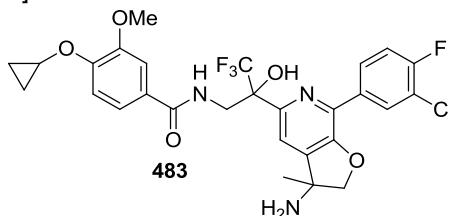


10

[0942] Реакція поєднання сполуки 494-20 з 4-етокси-3-метоксибензойною кислотою і подальший гідроліз отриманої речовини сульфінаміду давали сполуку 498 (28% після трьох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  584,30  $[M+H]^+$ .



[0943] Реакція поєднання сполуки 494-19 з 4-циклопропокси-3- метоксибензойною кислотою давала сполуку 482 (68% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  700,32  $[M+H]^+$ .



15

[0944] Гідроліз сполуки 482 згідно з загальною процедурою давав сполуку 483 у формі білої твердої речовини (сіль мурашиної кислоти, 76%). В альтернативному варіанті сполуку 483 одержували в результаті реакції поєднання Сузукі сполуки 509-10 А з 3-хлор-4-фторфенілбороновою кислотою і подальшим гідролізом отриманого сульфінаміду (53% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  596,29  $[M+H]^+$ .

20

[0945] Сполуку 483 (100 мг) розділяли препаративною PXBT [Chiralpak AD-H (25×2 см, 5

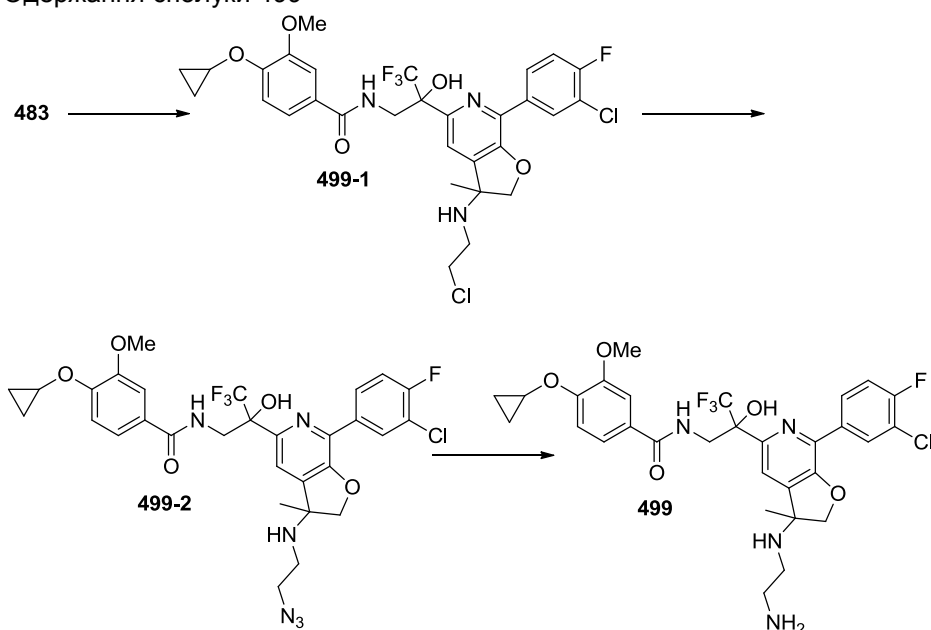
мкм), рухома фаза: н-гексан/(етанол+0,1% ізопропілового спирту) 80/20% об./об., швидкість потоку: 14 мл/хв, УФ-детекція на діодно-матричному детекторі, 220 нм]. Дві фракції визначали на підставі часу утримання: суміш 498a і 498b: 32 мг ( $t_R$  = 14,3 хв); і суміш 498c і 498d: 31 мг ( $t_R$  = 19,0 хв).

5 [0946] Суміш 498a і 498b (32 мг) розділяли препаративною PXBT [Chiralcel OJ-H (25×2 см, 5 мкм), рухома фаза: н-гексан/(етанол/метанол +0,1% ізопропілового спирту) 55/45% об./об., швидкість потоку: 17 мл/хв, УФ-детекція на діодно-матричному детекторі, 220 нм]. Дві фракції визначали на підставі часу утримання: 498a: 9,3 мг ( $t_R$  = 5,7 хв). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  596,25  $[M+H]^+$ ; і 498b: 10,2 мг ( $t_R$  = 8,8 хв). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  596,25  $[M+H]^+$ .

10 [0947] Суміш сполук 498c і 498d (31 мг) розділяли препаративною PXBT [Chiralpak IC (25×2 см, 5 мкм), рухома фаза: н-гексан/(2-пропанол +0,1% ізопропілового спирту) 55/45% об./об., швидкість потоку: 18 мл/хв, УФ-детекція на діодно-матричному детекторі, 220 нм]. Дві фракції визначали на підставі часу утримання: 498c: 10 мг ( $t_R$  = 6,7 хв). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  596,25  $[M+H]^+$ ; і 498d: 8 мг ( $t_R$  = 10,5 хв). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  596,25  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 259

Одержання сполуки 499



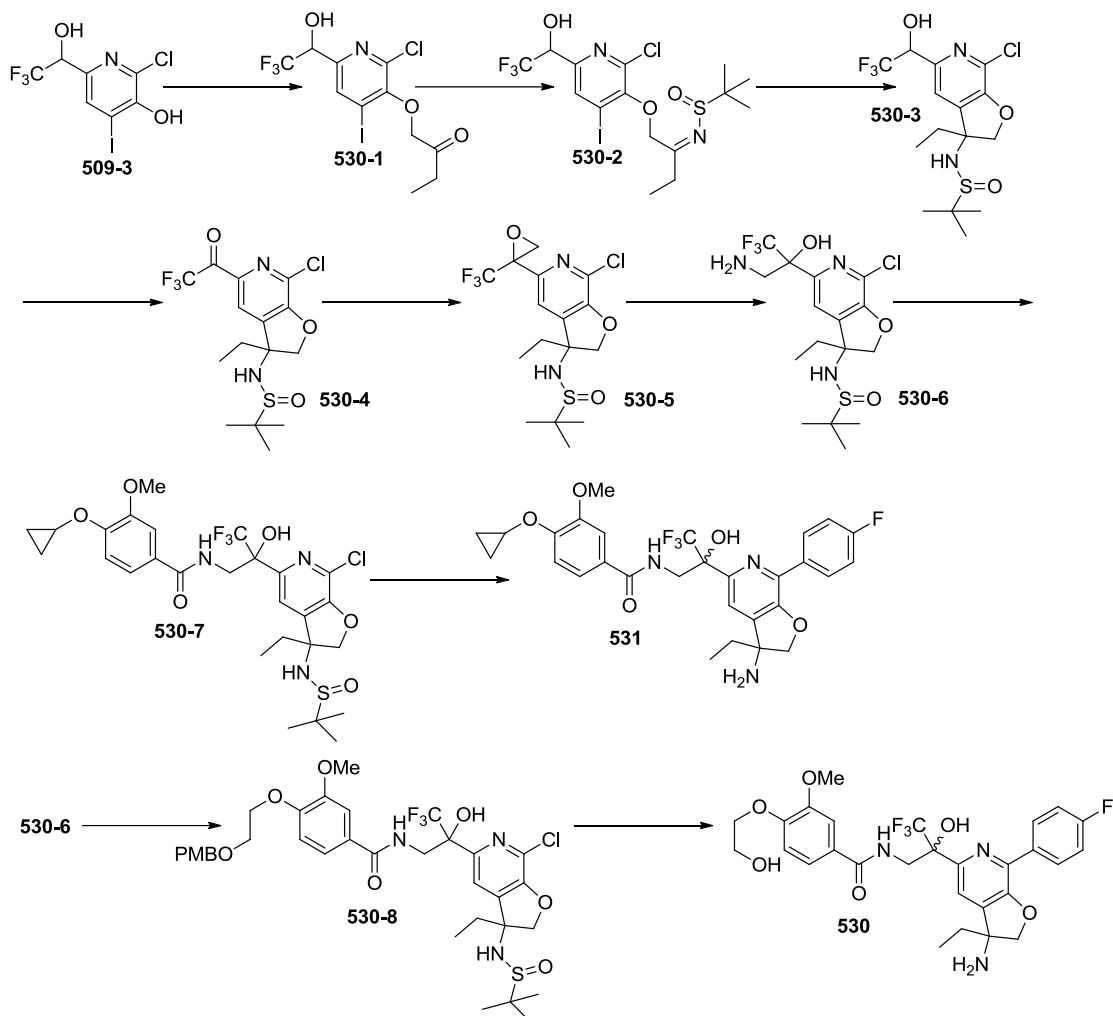
20 [0948] Розчин сполуки 483 (30 мг) і хлорацетальдегіду (50% вод. розчин, 30 мкл) в MeOH (1,5 мл) перемішували при к.т. протягом 1 год. Додавали  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (2 мг) і перемішували суміш при к.т. протягом 18 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували суміш сполуки 499-1 і непрореагувавшего початкового матеріалу (2: 1), який розчиняли в ДМФ (1,5 мл). Додавали  $\text{NaN}_3$  (10 мг). Реакційну суміш перемішували при 70 °C

25 протягом 20 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 80: 20 до 0: 100) давала сполуку 499-2 у вигляді блідо-жовтого масла (20 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  665,30  $[M+H]^+$ .

30 [0949] Суміш сполуки 499-2 (20 мг) і  $\text{PPh}_3$  (10 мг) в 2: 1 ТГФ- $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 мл) перемішували при нагріванні до 60 °C протягом 2 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок завантажували в колонку SCX і елюювали з 2M  $\text{NH}_3$ -MeOH, в результаті чого одержували сполуку 499 (7 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  639,30  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 260

Одержання сполук 530 і 531



[0950] Сполуки 530 і 531 одержували з використанням стратегії, подібної до процедури, що описана для 509.

[0951] 1-бром-2-бутанон (300 мг, 1,98 ммоль) додавали до розчину сполуки 509-3 (1,00 г, 2,84 ммоль) і карбонату калію (520 мг, 4,26 ммоль) в ацетоні (16,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 1 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, залишок розділяли між водою і EtOAc. Розділяли шари. Органічну частину сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали з сумішшю дихлорметан-циклогексан, в результаті чого одержували сполуку 530-1 у формі білої твердої речовини (1,02 г, 85%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 423,93 [M+H]<sup>+</sup>.

[0952] Реакцію проводили в 2 партіях. Суміш сполуки 530-1 (510 мг, 1,20 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфінамід (160 мг, 1,32 ммоль) і етоксиду титану (IV) (602 мг, 2,64 ммоль) в ТГФ (9,5 мл) нагрівали до 70 °С (в запечатаній колбі, дегазованій і продутій азотом). Суміш перемішували при 70 °С протягом 4 год. 2 партії об'єднували і додавали EtOAc і воду. Суміш фільтрували через шар цілиту. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 95: 5 до 60: 40) давала сполуку 530-2 (850 мг, 67%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 527,00 [M+H]<sup>+</sup>.

[0953] EtMgBr (1М розчин в ТГФ, 1,61 мл, 1,61 ммоль) додавали до розчину n-BuLi (1,6М розчин в ТГФ, 2,01 мл, 3,23 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл), попередньо охолодженого до 0 °С. Через 30 хв суміш охолоджували до -78 °С. По краплях додавали розчин сполуки 530-2 (850 мг, 1,61 ммоль) в сухому ТГФ (4 мл) і перемішували реакційну суміш при -78 °С протягом 20 хв. Реакційну суміш гасили метанолом (MeOH) і розводили етилацетатом. Органічну частину промивали водою і екстрагували водну частину етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 30: 70) давала сполуку 530-3 у формі білої піни (441 мг).

[0954] До перемішаного розчину сполуки 530-3 (441 мг) в ДХМ (5 мл) додавали

періодинан Десс-Мартіна (932 мг, 2,20 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год і нейтралізували сумішшю 1: 1 1М вод.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  і 5% вод.  $\text{NaHCO}_3$ . Через 20 хв інтенсивного перемішування розділяли шари. Водну фракцію екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 0: 100) давала сполуку 530-4 у формі білої піни (320 мг, 50% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  417,10  $[\text{M}+\text{H}_3\text{O}]^+$ .

[0955] Іодид триметилсульфоксонію (175 мг, 0,790 ммоль) додавали однією порцією до попередньо дегазованої суміші  $t\text{BuOK}$  (88 мг, 0,790 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 мл). Потім суміш дегазовували і перемішували при к.т. протягом 30 хв. Розчин, що містить ілід, відфільтровували від твердої речовини і додавали до попередньо дегазованого розчину сполуки 530-4 (317 мг, 0,790 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 530-5 у вигляді безбарвного воску (207 мг, 64%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  413,12  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0956] Розчин 530-5 (207 мг) в 7М  $\text{NH}_3\text{-MeOH}$  (142 мл) перемішували при к.т. протягом 2 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 530-6 (203 мг) яку безпосередньо використовували на наступному етапі.

[0957] Суміш кислоти (0,233 ммоль),  $\text{HATU}$  (86 мг, 0,252 ммоль) і  $\text{DIPEA}$  (58 мкл, 0,336 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемішували при к.т. протягом 30 хв. Додавали розчин 530-6 (100 мг) в ДХМ (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розділяли між ДХМ і водою і розділяли шари. Органічну частину промивали сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 530-7 або 530-8.

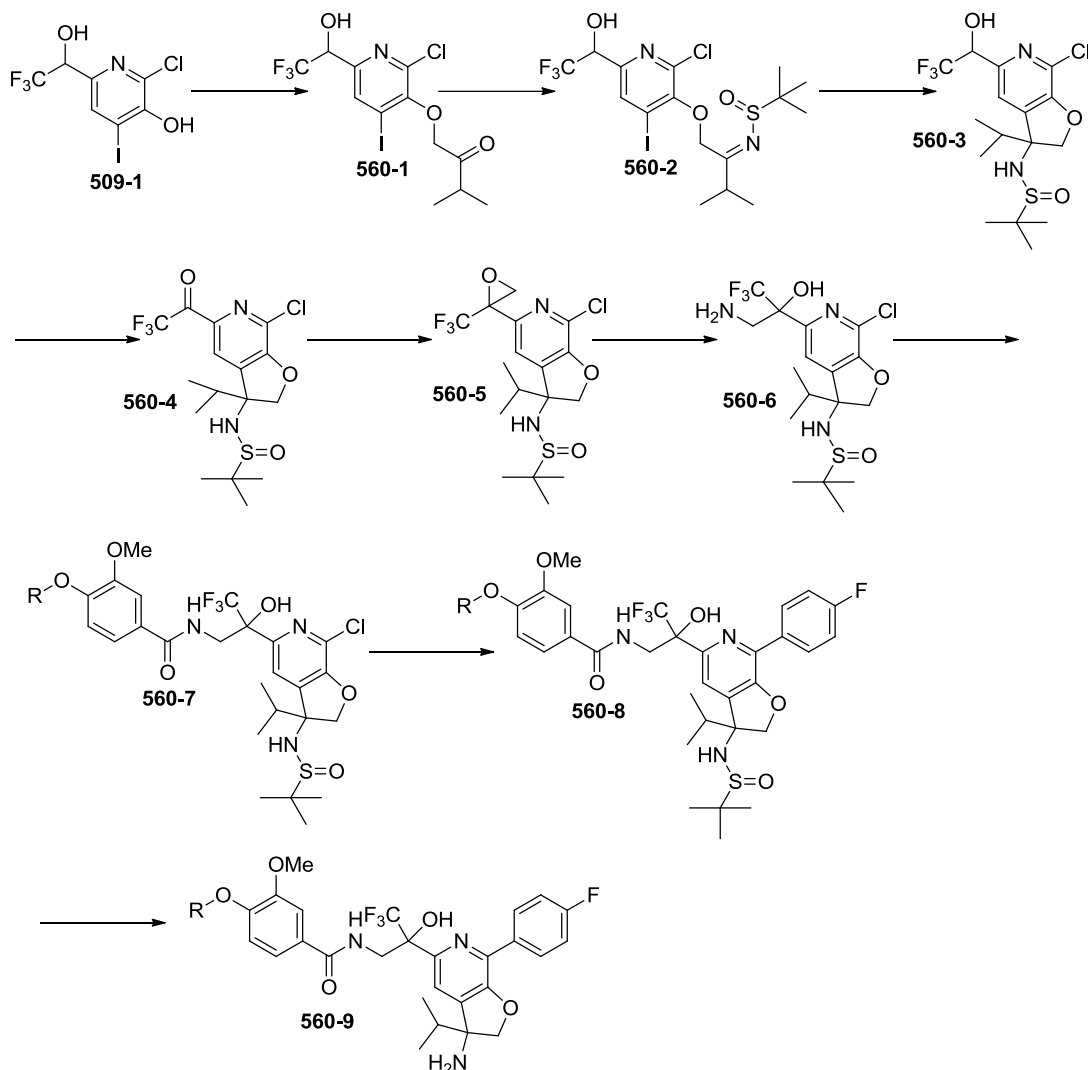
[0958] Суміш 530-7 або 530-8 (0,134 ммоль), 4-фторфенілборонової кислоти (38 мг),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (29 мг),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (18 мг) і  $\text{Pd}(\text{dbpf}) \text{Cl}_2$  (17 мг) в суміші ДМЕ: EtOH:  $\text{H}_2\text{O}$  (10: 5: 3, 3,6 мл) дегазовували і нагрівали до  $50^\circ\text{C}$  -  $70^\circ\text{C}$ . Додавали воду і ДХМ. Розділяли шари. Органічну частину сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією. Розчин сульфінаміду (80 мг) в 4М  $\text{HCl}$ -диоксан перемішували при к.т. протягом 10 хв. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією.

[0959] Реакція поєднання сполуки 530-6 з 4-циклопропокси-3- метоксибензойною кислотою давала сполуку 530-7, яку піддавали реакції поєднання Сузукі і гідролізу сульфінаміду як описано в даному документі, в результаті чого одержували сполуку 531 у формі білої твердої речовини (сіль мурашиної кислоти, 25% всього). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  576,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0960] Реакція поєднання сполуки 530-6 з 4-(2-(4-метоксибензилокси) етокси)-3-метоксибензойною кислотою давала сполуку 530-8, з якою проводили реакцію поєднання Сузукі і видалення захисної групи як описано в даному документі, в результаті чого одержували сполуку 530 у вигляді білого порошку (26% всього). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  580,34  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 261

Одержання сполук 560, 565 і 568



[0961] Сполуки 560, 565 і 531 одержували з використанням стратегії, подібної до процедури, що описана для сполуки 509.

[0962] 1-бром-3-метилбутан-2-он (659 мг, 3,99 ммоль) додавали до розчину сполуки 509-3 (2,01 г, 5,71 ммоль) і карбонату калію (1,18 г, 8,56 ммоль) в ацетоні (34 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 1 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску і розділяли осад між водою і EtOAc. Розділяли шари. Органічну частину сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Осад розтирали в порошок з циклогексаном, після чого сушили осад, в результаті чого одержували сполуку 560-1 у формі білої твердої речовини (1,38 г, 55%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 438,10 [M+H]<sup>+</sup>.

[0963] Суміш сполуки 560-1 (1,38 г, 3,15 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфінаміду (419 мг, 3,46 ммоль) і етоксиду титану (IV) (1,58 г, 6,93 ммоль) в ТГФ (25 мл) нагрівали до 70 °С (в запечатаній колбі, дегазовували і продували N<sub>2</sub>) і перемішували при 70 °С протягом 4 год. Додавали EtOAc і воду. Суміш фільтрували через шар цілиту. Розділяли шари. Органічну частину сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: Et<sub>2</sub>O, від 90: 10 до 60: 40) давала сполуку 560-2 (841 мг, 50%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 541,10 [M+H]<sup>+</sup>.

[0964] До розчину сполуки EtMgBr (1М розчин в ТГФ, 1,55 мл, 1,55 ммоль) в ТГФ (5 мл), попередньо охолодженого до 0 °С, додавали н-бутиллітій (1,6 М розчин в ТГФ, 1,93 мл, 3,10 ммоль). Через 10 хв суміш охолоджували до -78 °С. По краплях додавали розчин сполуки 560-2 (841 мг, 1,55 ммоль) в ТГФ (4 мл) і перемішували реакційну суміш при -78 °С протягом 20 хв. Реакційну суміш гасили метанолом (MeOH) і розводили етилацетатом. Органічну частину промивали сольовим розчином і екстрагували водну частину етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 30: 70) давала сполуку 560-3 у формі білої піни (580 мг, 90%).

[0965] До перемішаного розчину сполуки 560-3 (580 мг, 1,40 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали періодинан Деса-Мартіна (1,19 г, 2,80 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год і нейтралізували сумішшю 1 : 1 2М вод.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  і насич. розчином вод.  $\text{NaHCO}_3$ . Після 20 хв інтенсивного перемішування розділяли шари. Водну фракцію екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 0: 100) давала сполуку 560-4 у формі білої піни (520 мг, 90%).

[0966] До попередньо дегазованої суміші tBuOK (141 мг, 1,26 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) однією порцією додавали йодид триметилсульфоксонію (277 мг, 1,26 ммоль). Потім суміш дегазовували і перемішували при к.т. протягом 30 хв. Розчин, що містить ілід, відфільтровували від твердої речовини і додавали до попередньо дегазованого розчину сполуки 560-4 (520 мг, 1,26 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 80: 20 до 50: 50) давала сполуку 560-5 у вигляді безбарвного масла (311 мг, 58%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 427,28  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0967] Розчин сполуки 560-5 (311 мг, 0,730 ммоль) в 7М  $\text{NH}_3\text{-MeOH}$  (140 мл) перемішували при к.т. протягом 2 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 560-6 (313 мг), яку безпосередньо використовували на наступному етапі.

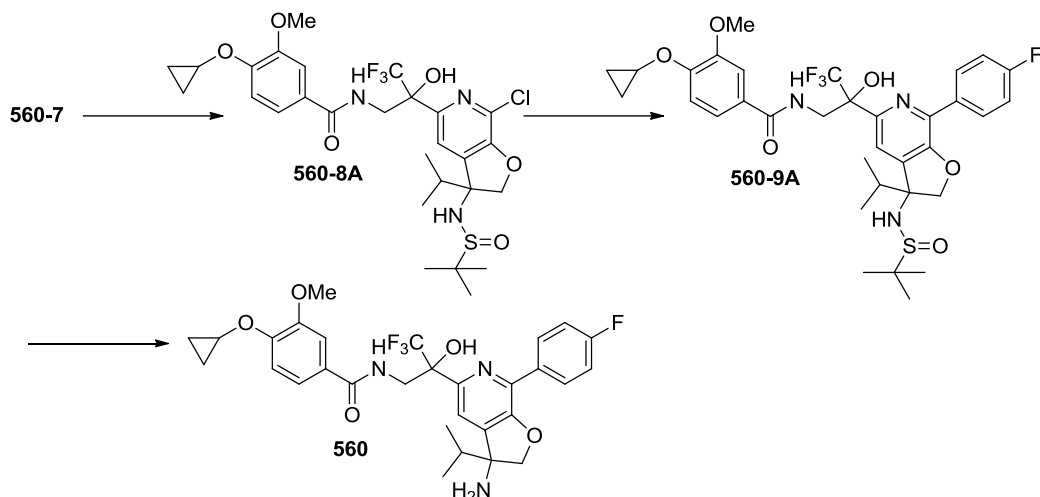
[0968] Спосіб А: суміш сполуки 560-6 (155 мг, 0,350 ммоль), кислоти (0,350 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (86,3 мг, 0,450 ммоль), гідроксибензотриазолу (61,4 мг, 0,450 ммоль) і триетаноламіну (97 мкл, 0,700 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемішували при к.т. протягом 2 год. Додавали воду і перемішували суміш при к.т. протягом 10 хв. Розділяли шари і промивали органічну фракцію сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc) давала сполуку 560-7.

[0969] Спосіб В: суміш кислоти (0,169 ммоль), NATU (96,5 мг, 0,254 ммоль) і DIPEA (59 мкл, 0,338 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали розчин аміноспирту 560-6 (100 мг) в ДМФ (1 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали EtOAc і двічі промивали органічну частину з насич. розчином вод. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 560-7, яку безпосередньо використовували на наступному етапі.

[0970] Суміш сполуки 560-7 (0,250 ммоль), 4-фторфенілборонової кислоти (104 мг, 0,740 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (106 мг, 0,500 ммоль),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (68 мг, 0,500 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{dbpf}) \text{Cl}_2$  (11 мг, 0,017 ммоль) в суміші ДМЕ: EtOH:  $\text{H}_2\text{O}$  (5: 3: 1, 18 мл) дегазовували і нагрівали до 80 °С. Через 3 год додавали EtOAc. Органічну частину промивали з насич. вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc) давала сполуку 560-8.

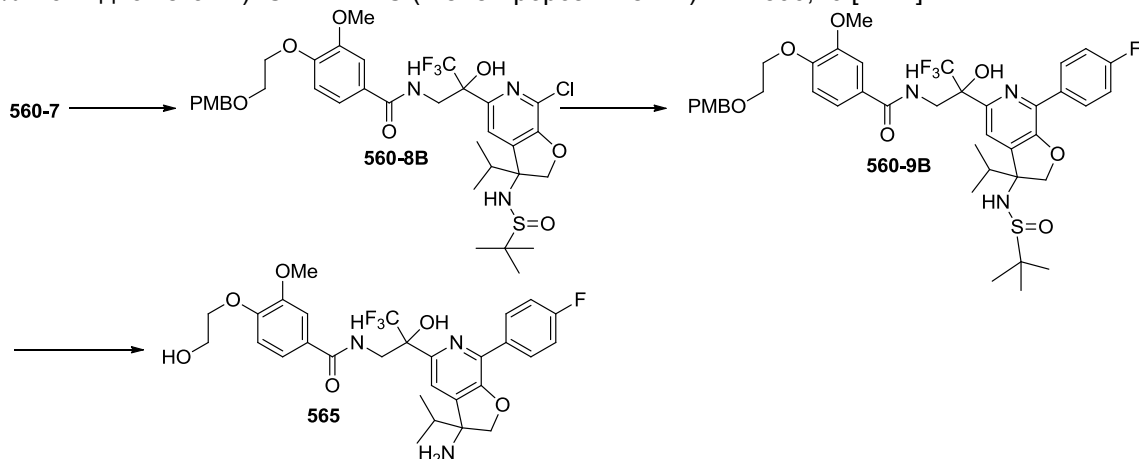
[0971] Спосіб А: До розчину сполуки 560-8 (152 мг) в MeOH (4 мл) додавали хлороводневу кислоту (4М розчин в диоксані, 2 мл). Через 10 хв леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 560-9.

[0972] Спосіб В: Розчин сполуки 560-8 (0,089 ммоль) в 4М HCl-диоксані (4 мл) перемішували при к.т. протягом 40 хв. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода- $\text{CH}_3\text{CN}$ , від 100: 0 до 50: 50), в результаті чого одержували сполуку 560-9.



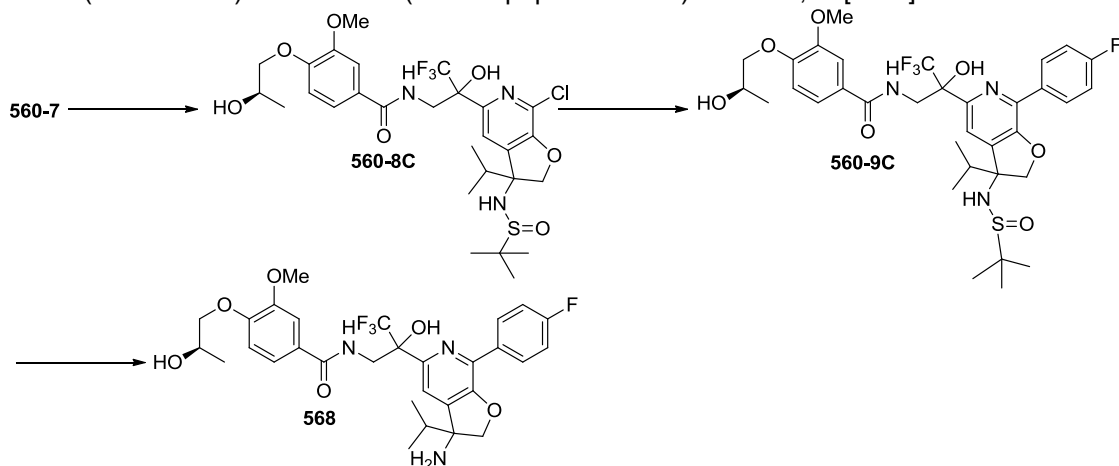
[0973] Реакція поєднання сполуки 560-7 з 4-циклопропокси-3-метоксибензойною кислотою у відповідності зі Способом А давала сполуку 560-8А (70%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  634,33  $[M+H]^+$ .

- 5 [0974] Реакція поєднання Сузукі сполуки 560-8А з 4-фторфенілбороною кислотою і подальший гідроліз сульфінаміду (Спосіб А) давали сполуку 560 у формі білої твердої речовини (43% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  590,40  $[M+H]^+$ .



- 10 [0975] Реакція поєднання сполуки 560-7 з 4-(2-(4-метоксибензилокси) етокси)-3-метоксибензойною кислотою у відповідності зі Способом В давала 560-8В яку використовували на наступному етапі без будь-якого очищення.

[0976] Реакція поєднання Сузукі сполуки 560-8В з 4-фторфенілбороною кислотою і подальший гідроліз сульфінаміду (Спосіб В) давали сполуку 565 у вигляді білуватої твердої речовини (13% всього). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  594,40  $[M+H]^+$ .



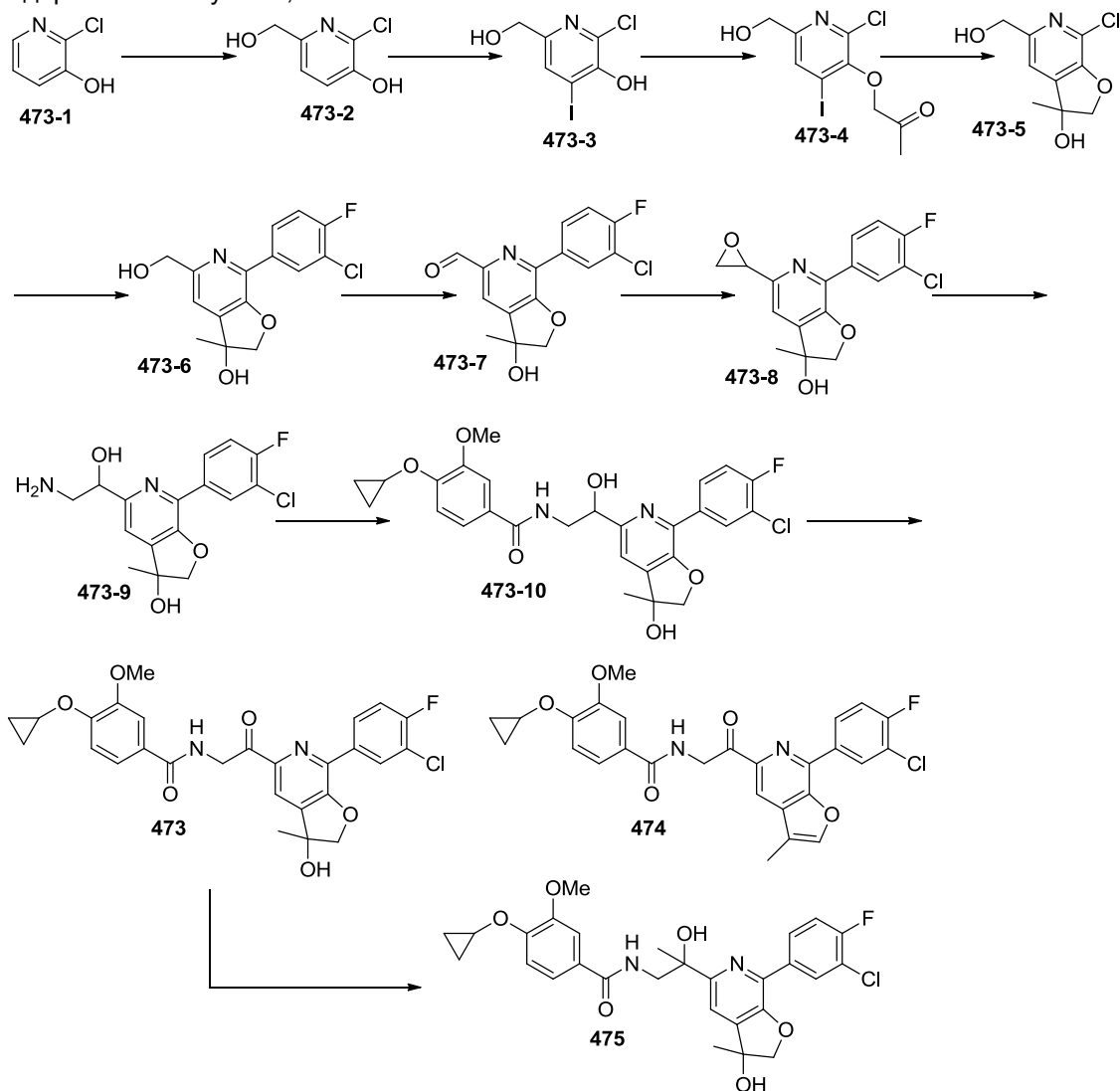
15

[0977] Реакція поєднання сполуки 560-7 з 4-[(2R)-2-гідроксипропокси]-3-метоксибензойною кислотою у відповідності зі Способом А давала сполуку 560-8С (43%).

[0978] Реакція поєднання Сузукі сполуки 560-8С з 4-фторфенілбороною кислотою і подальший гідроліз сульфінаміду (Спосіб А) давали сполуку 568 (52% всього). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  608,50  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 262

5 Одержання сполук 473, 474 і 475



[0979] До суміші сполуки 473-1 (15,0 г, 116 ммоль) і  $\text{NaHCO}_3$  (14,6 г, 174 ммоль) у воді (120 мл), яка була попередньо нагріта до 90 °С, чотирма порціями додавали формальдегід (37% вод. розчин, 30,4 мл, 407 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 16 год. Додатково додавали формальдегід (37% вод. розчин, 232 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 90 °С протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 473-2 використовували на наступному етапі без додаткової обробки.

[0980] До суміші сполуки 473-2 (13 г) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (22,0 г, 159 ммоль) у воді (100 мл) додавали йод (25 г, 98,4 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш наливали в 1М вод. розчин  $\text{HCl}$ , попередньо охолоджений до 0 °С. Водну фракцію екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан:  $\text{EtOAc}$ , від 100: 0 до 0: 100) давала сполуку 473-3 у вигляді білуватої твердої речовини (5,4 г).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4,41 (s, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 10,37 (s, 1 H).

[0981] До суміші сполуки 473-3 (2,41 г) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,69 г) в ацетоні (50 мл) додавали хлорацетон (750 мкл). Суміш нагрівали до 50 °С і перемішували при 50 °С протягом 16 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розділяли між  $\text{EtOAc}$  і водою. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску.



Розтирання в порошок осаду дихлорметаном: циклогексан давало сполуку 473-4 у формі білої твердої речовини (2,33 г). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  342,00  $[M+H]^+$ .

[0982] До розчину  $n\text{-BuLi}$  (1,6 М розчин в гексані, 5,48 мл, 8,78 ммоль) в ТГФ (10 мл), попередньо охолодженого до 0 °С, додавали  $\text{EtMgBr}$  (1М розчин в 2- метилтетрагідрофуран, 4,39 мл, 4,39 ммоль). Через 10 хв, суміш охолоджували до -78 °С. Додавали по краплях розчин 473-4 (1,35 г, 3,96 ммоль) в ТГФ (8 мл) і перемішували реакційну суміш при -78 °С протягом 2 год. Реакційну суміш гасили метанолом ( $\text{MeOH}$ ) і розводили етилацетатом. Органічну частину промивали водою, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан:  $\text{EtOAc}$ , від 70: 30 до 0: 100) давала сполуку 473- 5 (619 мг, 72%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  216,10  $[M+H]^+$ .

[0983] Спирт 473-5 розділяли на 2 партії (2×305 мг), які одна від одної обробляли, як описано нижче. Дві реакційні суміші пізніше об'єднували з метою виділення і очищення продукту. Суміш сполуки 473-5 (305 мг, 1,42 ммоль), (3-хлор-4- фторфеніл) боронової кислоти (617 мг, 3,54 ммоль),  $\text{Pd(dppf) Cl}_2$  (104 мг, 0,142 ммоль) і карбонату натрію (2М вод. розчин, 2,49 мл, 5,00 ммоль) в ДХЕ (10 мл) дегазовували і перемішували з нагріванням до 100 °С під дією мікрохвильового випромінювання протягом 1,5 год. Додавали ДХМ і воду. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан:  $\text{EtOAc}$ , від 50: 50 до 0: 100) давала сполуку 473-6 (315 мг, 35%) і малу кількість непрореагуваншої сполуки 473-5 (94 мг). 473-6:  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,74 (s, 3 H), 4,48 (d,  $J=10,3$  Гц, 1 H), 4,66 (d,  $J=10,3$  Гц, 1 H), 4,75 (d,  $J=14,1$  Гц, 1 H), 4,79 (d,  $J=14,1$  Гц, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,23 (t,  $J=8,7$  Гц, 1 H), 8,18 (ddd,  $J=8,7, 4,7, 2,3$  Гц, 1 H), 8,36 (dd,  $J=7,3, 2,3$  Гц, 1 H).

[0984] До перемішаного розчину сполуки 473-6 (315 мг, 1,02 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали періодинан Деса-Мартіна (365 мг, 0,861 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. До реакційної суміші додавали суміш 1: 1 1М вод.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ : насич. вод.  $\text{NaHCO}_3$  і перемішували при к.т. протягом 20 хв. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан- $\text{EtOAc}$ , від 90: 10 до 0: 100) давала сполуку 473-7 (266 мг, 85%).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,57 (s, 3 H), 4,60 (d,  $J=10,3$  Гц, 1 H), 4,82 (d,  $J=10,3$  Гц, 1 H), 7,30 (t,  $J= 8,7$  Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,32 (ddd,  $J=8,7, 4,6, 2,3$  Гц, 1 H), 8,50 (dd,  $J=7,3, 2,3$  Гц, 1 H), 10,11 (s, 1 H).

[0985] Йодид триметилсульфоксонію (191 мг, 0,866 ммоль) додавали до розчину сполуки  $t\text{BuOK}$  (97 мг, 0,866 ммоль) в ДМСО (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали розчин сполуки 473-7 (266 мг, 0,866 ммоль) в ДМСО (3 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 30 хв. Реакційну суміш розводили етилацетатом і водою. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан:  $\text{EtOAc}$ , від 80: 20 до 0: 100) давала сполуку 473-8 (81 мг, 29%).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,75 (2×s, 3 H), 3,00-3,04 (m, 1 H), 3,24 (dd,  $J=5,1, 4,4$  Гц, 1 H), 4,11- 4,15 (m, 1 H) 4,48 (d,  $J=10,0$  Гц, 1 H), 4,68 (d,  $J=10,0$  Гц, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 2 H), 8,21 - 8,28 (m, 1 H), 8,40 - 8,46 (m, 1 H).

[0986] Розчин сполуки 473-8 (81 мг, 0,252 ммоль) в 7М  $\text{NH}_3\text{-MeOH}$  (50 мл) перемішували при к.т. протягом 20 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Неочищену сполуку 473-9 безпосередньо використовували на наступному етапі.

[0987] Суміш 4-циклопропокси-3-метоксибензойної кислоти (63 мг, 0,302 ммоль),  $\text{HATU}$  (144 мг, 0,378 ммоль) і  $\text{DIPEA}$  (88 мкл, 0,504 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемішували при к.т. протягом 30 хв. Додавали розчин сполуки 473-9 в ДМФ (2 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Додавали  $\text{EtOAc}$ , органічну частину промивали сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку ( $\text{EtOAc}$ :  $\text{MeOH}$ , від 100: 0 до 80: 20) давала сполуку 473-10 (82 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  529,30  $[M+H]^+$ .

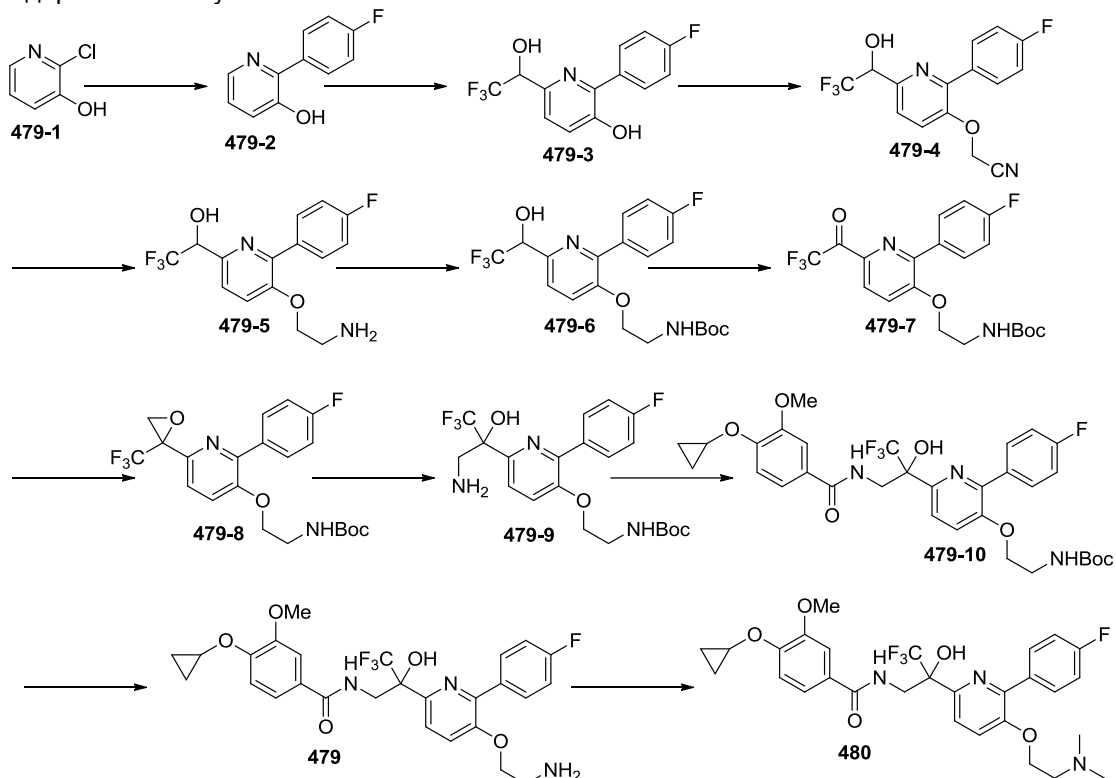
[0988] До розчину сполуки 473-10 (80 мг, 0,151 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали періодинан Деса-Мартіна (65 мг, 1,57 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Додавали суміш 1: 1 1М вод.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ : насич. вод.  $\text{NaHCO}_3$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан:  $\text{EtOAc}$ , від 70: 30 до 0: 100) давала сполуку 473 (24 мг, 18% після трьох етапів) і 474 (19 мг, 15% після трьох етапів). 473: білу тверду речовину; СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  527,30  $[M+H]^+$ . 474: білувату тверду речовину; СВЕРХ/МС (+

електророзпилення):  $m/z$  509,30  $[M+H]^+$ .

[0989] До розчину сполуки 473 (16 мг, 0,030 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) додавали  $\text{MeMgBr}$  (3М розчин в  $\text{Et}_2\text{O}$ , 30 мкл, 0,090 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 30 хв. Додавали  $\text{EtOAc}$  і воду. Розділяли шари і екстрагували водну частину етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан:  $\text{EtOAc}$ , 30: від 70 до 0: 100) давала сполуку 475 у формі білої твердої речовини (6 мг, 37%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  543,30  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 263

Одержання сполук 479 і 480



[0990] Суміш сполуки 479-1 (1,00 г, 7,75 ммоль), (4-фторфеніл) боронової кислоти (2,17 г, 15,5 ммоль),  $\text{Pd(dppf) Cl}_2$  (566 мг, 0,775 ммоль) і карбонату натрію (2М вод. розчин, 7,75 мл, 15,5 ммоль) в ДХЕ (70 мл) дегазовували і перемішували з нагріванням до  $85^\circ\text{C}$  протягом ночі. Додавали воду і ДХМ. Розділяли шари і концентрували органічну фазу при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан:  $\text{EtOAc}$ , від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 479-2 у формі білої твердої речовини (990 мг, 67%).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 7,16 - 7,29 (m, 3 H), 7,34 (dd,  $J=8,2, 1,4$  Гц, 1 H), 8,04 - 8,12 (m, 2 H), 8,15 (dd,  $J=4,4, 1,4$  Гц, 1 H), 10,22 (s, 1 H).

[0991] До суспензії сполуки 479-2 (790 мг, 4,17 ммоль) у воді (15 мл) додавали карбонат калію (1,15 г, 8,34 ммоль) і трифторацетальдегідетиловий полуацеталь (740 мкл, 6,26 ммоль). Суміш перемішували при  $100^\circ\text{C}$  протягом ночі. Додавали додаткову кількість трифторацетальдегідетилового полуацеталю (327 мкл, 2,70 ммоль) і перемішували реакційну суміш при  $100^\circ\text{C}$  протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ , нейтралізували з 1М вод.  $\text{HCl}$  і екстрагували етилацетатом. Органічну частину сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан:  $\text{EtOAc}$ , від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 479-3 у формі білої твердої речовини (1,08 г, 90%).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 5,00 - 5,14 (m, 1 H), 6,83 (d,  $J=6,3$  Гц, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 2 H), 7,42 (s, 2 H), 8,07 - 8,15 (m, 2 H), 10,48 (s, 1 H).

[0992] До перемішаного розчину сполуки 479-3 (1,08 г, 3,75 ммоль) в ДМФ (11 мл), попередньо охолодженого до  $0^\circ\text{C}$ , додавали  $\text{NaNH}$  (195 мг, 4,87 ммоль). Суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 10 хв, потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додавали по краплях хлорацетонітрил (260 мкл, 4,13 ммоль). Суміші давали поступово досягнути кімнатної температури і продовжували перемішування протягом 20 год. Додавали  $\text{EtOAc}$  і насич. вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Розділяли шари. Органічну частину промивали сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан:

EtOAc, від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 479-4 у вигляді безбарвного воску (1,10 г, 90%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 5,12 - 5,25 (m, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 7,02 (d,  $J=6,0$  Гц, 1 H), 7,30 - 7,37 (m, 2 H), 7,67 (d,  $J=8,7$  Гц, 1 H), 7,83 (d,  $J=8,7$  Гц, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 2 H).

[0993]  $\text{LiAlH}_4$  (1М розчин в ТГФ, 3,17 мл, 3,17 ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину сполуки 479-4 (940 мг, 2,80 ммоль) в ТГФ (20 мл), попередньо охолодженого до 0 °С. Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Повільно додавали воду (3 мл), потім 1н. вод. розчин  $\text{NaOH}$  (3 мл) і знову воду (9 мл). Потім додавали EtOAc і розділяли шари. Органічну частину промивали сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 479-5 використовували на наступному етапі без додаткової обробки.

[0994] Ди-трет-бутил дикарбонат (610 мг, 2,80 ммоль) і 4-диметиламінопіридин (DMAP) (34,0 мг, 0,280 ммоль) додавали до розчину сполуки 479-5 в ДХМ (10 мл). Через 2 год. додавали воду і розділяли шари. Органічну частину сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку з двома захисними групами. Цю сполуку з двома захисними групами розчиняли в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл). додавали 1М вод. розчин  $\text{NaOH}$  (2 мл) і перемішували реакційну суміш при 50 °С протягом 1 год. Більшу частину розчинників видаляли при зниженому тиску, після чого доводили рівень pH розчину отриманої речовини до 7 за допомогою 1М вод.  $\text{HCl}$ . Водну фракцію екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і випаровували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 479-6 у формі білої твердої речовини (235 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  431,38  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0995] До перемішаного розчину сполуки 479-6 (235 мг, 0,540 ммоль) в ДХМ (9 мл) додавали періодинан Деса-Мартіна (274 мг, 0,640 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом ночі і нейтралізували сумішшю 1: 1 2М вод.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ : насич. вод.  $\text{NaHCO}_3$ . Через 30 хв розділяли шари. Органічну частину промивали сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 479-7 у формі білої твердої речовини (144 мг, 62%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  447,29  $[\text{M}+\text{H}_3\text{O}]^+$ .

[0996] Іодид триметилсульфоксонію (57,0 мг, 0,260 ммоль) додавали до розчину  $t\text{BuOK}$  (29,0 мг, 0,260 ммоль) в  $\text{DMCO}$  (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали розчин сполуки 479-7 (112 мг, 0,260 ммоль) в ТГФ (3 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 30 хв. Суміш розводили етилацетатом і водою і розділяли шари. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 479-8 (44 мг) і непрореагувавшу сполуку 479-7 (53 мг). 479-8: СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  443,29  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0997] Розчин 479-8 (44 мг) в 7М  $\text{NH}_3$ -MeOH (2 мл) перемішували з нагріванням до 45 °С протягом 40 хв. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Неочищену сполуку 479-9 (45 мг) використовували на наступному етапі без додаткової обробки.

[0998] Суміш сполуки 479-9 (45 мг), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл) карбодііміду (23 мг, 0,12 ммоль), гідроксибензотриазолу (17 мг, 0,12 ммоль), триетаноламіну (33 мкл, 0,24 ммоль) і 4-циклопропокси-3-метоксибензойної кислоти (20 мг, 0,098 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемішували при к.т. протягом 2 год. Додавали воду і перемішували суміш протягом 10 хв. Розділяли шари. Органічну частину сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 40: 60) давала сполуку 479-10 у формі білої твердої речовини (53 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  650,40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0999] До розчину сполуки 479-10 (53 мг, 0,081 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФУК (350 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали воду і розділяли шари. Органічну частину сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода:  $\text{CH}_3\text{CN}$ , від 100: 0 до 40: 60), в результаті чого одержували 479 (A/1587/35/1) у формі білої твердої речовини (30 мг, 67%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  550,32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

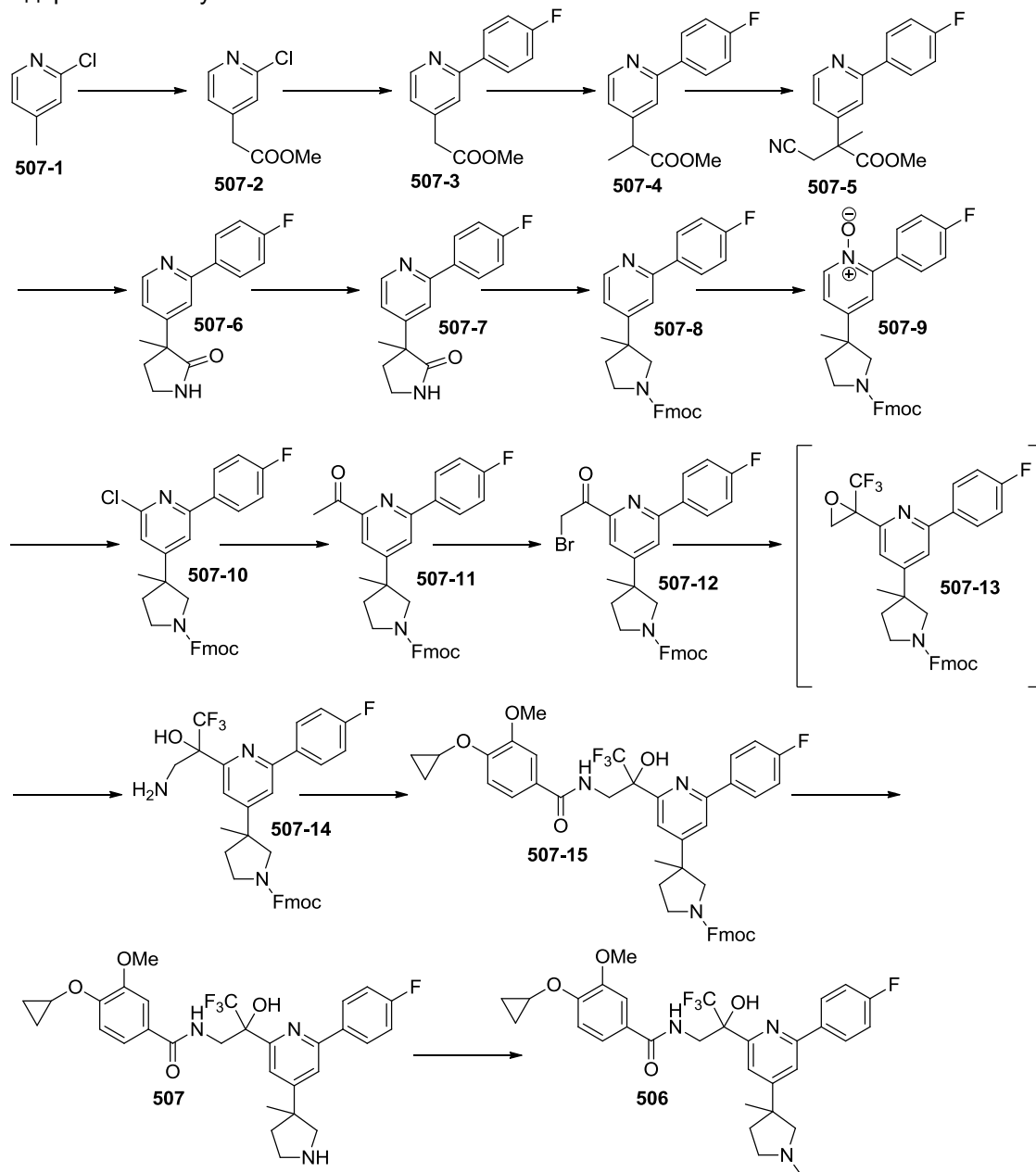
[1000] До розчину сполуки 479 (17 мг, 0,030 ммоль) в MeOH (200 мкл) додавали формальдегід (37% вод. розчин, 3 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Додавали ціаноборогідрид натрію (1,8 мг, 0,030 ммоль) і перемішували

реакційну суміш при к.т. протягом 10 хв. Розчинники видаляли при зниженому тиску. Додавали воду і ДХМ. Розділяли шари. Органічну частину сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (ДХМ: MeOH, від 100: 0 до 90: 10) давала сполуку 480 у формі білої твердої речовини (2 мг, 10%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  578,40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5

## ПРИКЛАД 264

Одержання сполук 506 і 507



[1001] До розчину сполуки 507-1 (5,00 г, 39,4 ммоль) в сухому ТГФ (100 мл), попередньо охолодженого до  $-78^\circ\text{C}$  додавали діізопропіламід літію (LDA) (2М розчин, 39,4 мл, 78,7 ммоль). Суміш перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 1 год. Додавали диметилкарбонат (8,0 мл, 95,0 ммоль) і піднімали температуру до  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 30 хв і розділяли між EtOAc і насич. вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органічну фазу очищували хроматографією (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 80: 20) з одержанням 507-2 у вигляді жовтого масла (4,8 г, 66%).

15

[1002] Тетракис(трифенілфосфін)-палладій (0) (1,18 г, 1,03 ммоль) додавали до суміші сполуки 507-2 (3,8 г, 20,5 ммоль), (4-фторфеніл)боронової кислоти (4,30 г, 30,8 ммоль) і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5,4 г, 51,3 ммоль) в 1: 1 суміші диоксан- $\text{H}_2\text{O}$  (60 мл), попередньо дегазований барботуванням  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при  $120^\circ\text{C}$  протягом 2 год. СВЕРХ-аналіз реакційної суміші показав, що після реакції поєднання Сузукі відбувався гідроліз метилового ефіру. Суміш

20

концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в MeOH і додавали конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Реакційну суміш нагрівали до 50 °C і перемішували при 50 °C протягом 2 год. Додавали EtOAc. Суміш охолоджували до 0 °C і нейтралізували насич. вод. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (фінальний рівень pH 8). Розділяли шари і концентрували органічну фракцію при зниженому тиску. Хроматографія залишку (ДХМ: циклогексан, 50: 50) давала 507-3 (2,66 г, 53%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 246,20 [M+H]<sup>+</sup>.

[1003] Гексаметилдисалізад літію (LHMDS) (1M розчин в ТГФ, 11,9 мл, 11,9 ммоль) по краплях додавали до розчину сполуки 507-3 (2,66 г, 10,8 ммоль) в ТГФ (40 мл), попередньо охолодженого до -78 °C. Суміш перемішували при -78 °C протягом 1 год. Додавали йодометил (740 мкл, 11,9 ммоль) і давали реакційної суміші поступово досягнути к.т. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 год, реакційну суміш охолоджували до 0 °C і нейтралізували насич. вод. NaHCO<sub>3</sub>. Водну фракцію екстрагували етилацетатом. Органічні шари концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, 80: 20) давала сполуку 507-4 (1,70 г, 61%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 260,10 [M+H]<sup>+</sup>.

[1004] Гексаметилдисалізад літію (LHMDS) (1M розчин в ТГФ, 7,22 мл, 7,22 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 507-4 (1,70 г, 6,56 ммоль) в ТГФ (12 мл), попередньо охолодженого до -78 °C. Суміш перемішували при -78 °C протягом 1 год. Додавали розчин бромацетонітрилу (503 мкл, 7,22 ммоль) в ТГФ (12 мл) і давали реакційній суміші поступово досягнути к.т. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 год, реакційну суміш охолоджували до 0 °C і нейтралізували насич. розчином вод. NH<sub>4</sub>Cl. Водну фракцію екстрагували етилацетатом. Органічні шари концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, 50: 50) давала сполуку 507-5 (1,91 г, 98%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,76 (s, 3 H), 3,37 (d, J=17,0 Гц, 1 H), 3,44 (d, J=17,0 Гц, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 7,31 - 7,40 (m, 3 H), 7,90 (d, J=1,5 Гц, 1 H), 8,15 - 8,23 (m, 2 H), 8,68 (d, J=5,3 Гц, 1 H).

[1005] До розчину сполуки 507-5 (1,91 г, 6,40 ммоль) в MeOH (50 мл) додавали каталізатор – нікель Ренея (0,600 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C в атмосфері H<sub>2</sub> (5 бар) протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували через шар цілиту і нагрівали розчин зі зворотним холодильником протягом 4 год. Додавали DIPEA (1 екв.) і нагрівали суміш зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc. Органічну частину промивали з насич. розчином вод. NaHCO<sub>3</sub>, сушили і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (EtOAc: MeOH, від 100: 0 до 95: 5) давала сполуку 507-6 (870 мг, 50%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 271,20 [M+H]<sup>+</sup>.

[1006] До розчину сполуки 507-6 (820 мг, 3,03 ммоль) в ТГФ (18 мл), попередньо охолодженої до 0 °C, додавали LiAlH<sub>4</sub> (2M розчин в ТГФ, 3,03 мл, 6,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, потім нагрівали до 70 °C і перемішували при 70 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і додавали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>•10 H<sub>2</sub>O і Et<sub>2</sub>O. Суміш фільтрували через шар цілиту, концентрували розчин при зниженому тиску. Неочищену сполуку 507-7 (720 мг) використовували на наступному етапі без додаткової обробки.

[1007] Суміш сполуки 507-7 (720 мг) і насич. вод. NaHCO<sub>3</sub> (16 мл) в диоксані (9 мл) охолоджували до 0 °C. Додавали розчин FmocCl (764 мг, 2,95 ммоль) в диоксані (9 мл) і давали реакційній суміші досягнути к.т. Через 1 год реакційну суміш розводили етилацетатом. Органічну частину промивали водою і сольовим розчином, сушили і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, 50: 50) давала сполуку 507-8 (1,10 г, 49% після двох етапів). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 479,40 [M+H]<sup>+</sup>.

[1008] До розчину сполуки 507-8 (1,10 г, 2,31 ммоль) в ДХМ (30 мл) додавали m-хлоропербензойну кислоту (797 мг, 4,62 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали EtOAc. Органічну фазу промивали насич. розчином вод. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 507-9 (1,17 г) використовували на наступному етапі без додаткової обробки.

[1009] Суміш сполуки 507-9 (1,17 г) і POCl<sub>3</sub> (50 мл) перемішували при 60 °C протягом 12 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Додавали EtOAc і воду і підлюговували суміш додаванням насич. вод. KHCO<sub>3</sub> (фінальний pH 8). Розділяли шари і концентрували органічну фракцію при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 90: 10 до 0: 100, потім EtOAc: MeOH, 80: 20) давала сполуку 507-10 (700 мг, 58%) і непрореагувавший початковий матеріал 507-9 (300 мг). 507-10: СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 513,27 [M+H]<sup>+</sup>.

[1010] До розчину сполуки 507-10 (700 мг, 1,36 ммоль) в диоксані (4 мл), попередньо дегазованому барботуванням N<sub>2</sub> послідовно додавали трибутил[1- етоксиетеніл]станнан (552

мкл, 1,63 ммоль) і  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (199 мг, 0,284 ммоль). Потім суміш дегазовували і перемішували при 100 °С протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розділяли між  $\text{EtOAc}$  і насич. вод. розчином  $\text{KF}$ . Розділяли шари. Органічну частину промивали 1М вод. розчином  $\text{HCl}$ , сушили і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан:  $\text{EtOAc}$ , 80: 20) давала сполуку 507-11 (670 мг, 95%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  521,32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1011] До розчину сполуки 507-11 (541 мг, 1,04 ммоль) в диоксані (10 мл), попередньо охолодженого до 0 °С, додавали бромоводневу кислоту (33% розчин в  $\text{AcOH}$ , 377 мкл, 2,08 ммоль) і бром (53 мкл, 1,04 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Додавали додаткову кількість бром (0,5 екв., 27 мкл) і перемішували протягом ще 2 год. Реакційну суміш гасили водою і нейтралізували з насич. вод. розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водну фракцію екстрагували дихлорметаном. Органічні шари сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (ДХМ:  $\text{EtOAc}$ , 60: 40) давала сполуку 507-12.

[1012]  $\text{TMSCF}_3$  (430 мг, 3,00 ммоль) і  $\text{CsF}$  (91 мг) послідовно додавали до розчину сполуки 507-12 (90 мг) в ТГФ (12 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Суміш розділяли між  $\text{EtOAc}$  і 1М вод. розчин  $\text{HCl}$ . Розділяли шари і концентрували органічну фракцію при зниженому тиску. Неочищену сполуку 507-13 використовували на наступному етапі без додаткової обробки.

[1013] Розчин сполуки 507-13 в аміаку (7М розчин в  $\text{MeOH}$ , 5 мл) перемішували при к.т. протягом 1,5 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан:  $\text{EtOAc-MeOH}$ , 60: 30: 10) давала сполуку 507-14 (44 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  606,40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

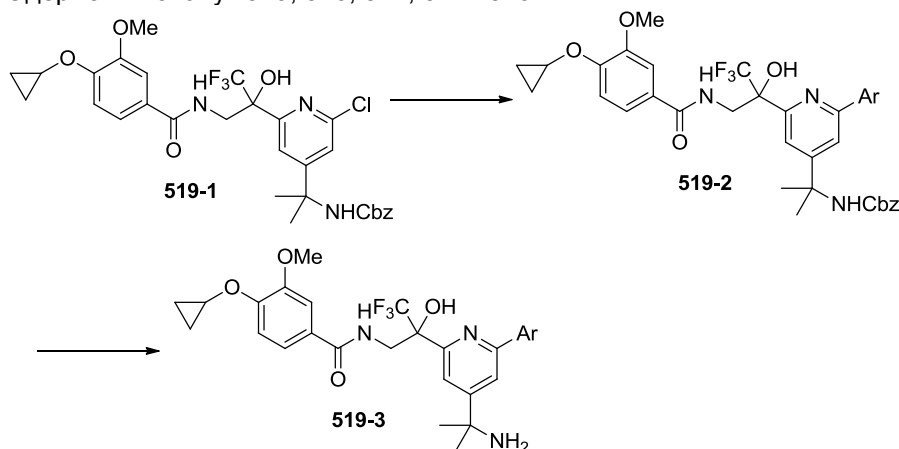
[1014] Розчин 4-циклопропокси-3-метоксибензойної кислоти (20,0 мг, 0,095 ммоль),  $\text{DIPEA}$  (50 мкл, 0,270 ммоль) і  $\text{HATU}$  (39,0 мг, 0,102 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемішували при к.т. протягом 30 хв. Додавали розчин сполуки 507-14 (41,0 мг, 0,068 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год, гасили метанолом ( $\text{MeOH}$ ) (10 мл) і перемішували протягом 1 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан:  $\text{EtOAc}$ , від 100: 0 до 60: 40) давала сполуку 507-15 у вигляді безбарвного масла (23 мг, 42%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  796,50  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1015] До розчину сполуки 507-15 (23 мг, 0,029 ммоль) в ДМФ (1 мл), додавали морфолін (1 мл) і перемішували розчин протягом 1 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (NH-картридж, циклогексан:  $\text{EtOAc: MeOH}$ , від 100: 0: 0 до 60: 30: 10) давала сполуку 507 (10 мг, 60%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  574,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1016] До розчину сполуки 507 (4,0 мг, 0,007 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали формальдегід (37% вод. розчин, 30 мкл, 0,350 ммоль) і  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (22,0 мг, 0,105 ммоль). Реакційну суміш енергійно перемішували протягом ночі, гасили 1М вод.  $\text{NaOH}$  і екстрагували дихлорметаном. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією на сильноному катіонообміннику (SCX), в результаті чого одержували 506 у вигляді безбарвного масла (2,4 мг, 58%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  588,50  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 265

Одержання сполук 519, 520, 521, 527 і 523



Загальні умови реакції поєднання Сузукі

[1017] Спосіб А: суміш сполуки 519-1 (70 мг, 0,112 ммоль), боронату/боронової кислоти (0,170 ммоль),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (15,3 мг, 0,112 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (24,0 мг, 0,112 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$  (7,5 мг, 0,011 ммоль) в ДМЕ:  $\text{H}_2\text{O: EtOH}$  (1: 0,5: 0,3, 1,8 мл) дегазовували і нагрівали до 50 °С протягом

24 год. Суміш розділяли між Et<sub>2</sub>O і водою. Органічну частину концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc) давала сполуку 519-2.

[1018] Спосіб В: суміш сполуки 519-1 (90 мг, 0,145 ммоль), боронової кислоти (0,322 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15 мг, 0,016 ммоль), PCy<sub>3</sub> (10 мг, 0,038 ммоль) і K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85 мг, 0,402 ммоль) в диоксані (1 мл) - воді (300 мкл) дегазовували і нагрівали до 100 °С протягом 12 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc) давала сполуку 519-2.

Удаление захисних групп:

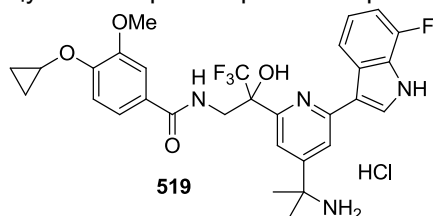
[1019] Спосіб А: Водну HCl (6М розчин, 4 мл) додавали до розчину сполуки 519-2 (0,056 ммоль) в ізопропанолі (2,5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 95 °С протягом 3 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією, в результаті чого одержували 519-3.

[1020] Спосіб В: суміш 519-2 (0,047 ммоль) і Pd/C (9 мг) в MeOH (4,7 мл) перемішували в атмосфері H<sub>2</sub> протягом 5 год. Суміш відфільтровували з каталізатора, і обробляли розчин 1М розчином HCl в Et<sub>2</sub>O. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розтирали з Et<sub>2</sub>O, в результаті чого одержували 519-3 у формі гідрохлориду.

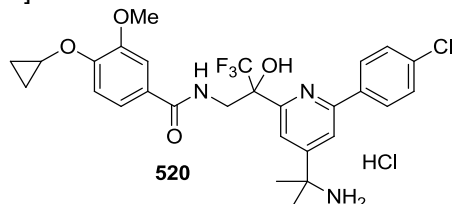
[1021] Спосіб С: TMSCl (32 мкл) і NaI (39 мг) послідовно додавали до розчину сполуки 519-2 (0,089 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, нагрівали до 45 °С і перемішували при тій самій температурі протягом 16 год. Додатково додавали TMSCl (64 мкл) і NaI (80 мг) і перемішували реакційну суміш при 45 °С протягом 5 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розділяли між EtOAc і сумішшю 1: 1 5% вод. NaHCO<sub>3</sub>: 1М вод. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 519-3.

[1022] Спосіб D: Бромоводневу кислоту (33% розчин в AcOH, 30 мкл) додавали до розчину сполуки 519-2 (20 мг) в 4М HCl-диоксані (2 мл). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С. По завершенні реакції спостерігали видалення Cbz-групи відповідно до аналізу СВЕРХ, після чого реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 519-3.

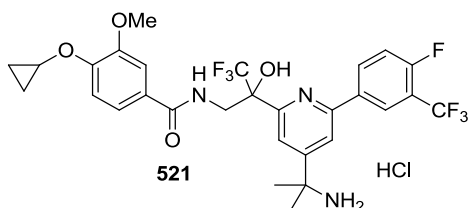
[1023] Спосіб Е: суміш 519-2 (9,1 мг) в 4М HCl в диоксані (2 мл) нагрівали до 70 °С (или 100 °С). По завершенні реакції спостерігали видалення Cbz-групи відповідно до аналізу методом СВЕРХ, після чого реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, залишок очищували обернено-фазовою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 519-3.



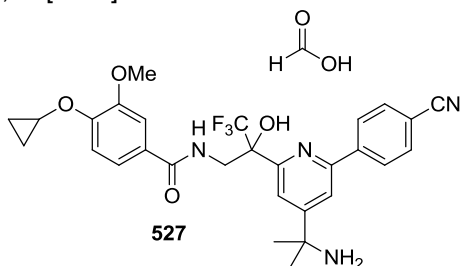
[1024] Реакція поєднання Сузукі сполуки 519-1 з 1-((2-(триметилсиліл) етокси)метил)-7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-індолом (Спосіб А) з наступним видаленням захисної групи у відповідності зі Способом А давала сполуку 519 у формі його гідрохлориду (білу тверду речовину, 16% всього). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 587,36 [M+H]<sup>+</sup>.



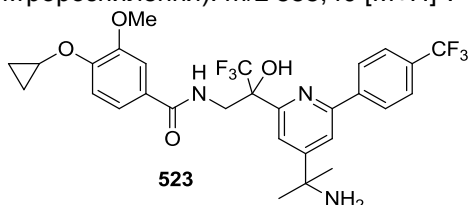
[1025] Реакція поєднання Сузукі 519-1 з 4-хлорфенілбороновою кислотою (Спосіб А) з наступним видаленням Cbz-групи у відповідності зі Способом А давала сполуку 520 у формі солі її гідрохлориду (білу тверду речовину, 24% всього). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 564,30 [M+H]<sup>+</sup>.



5



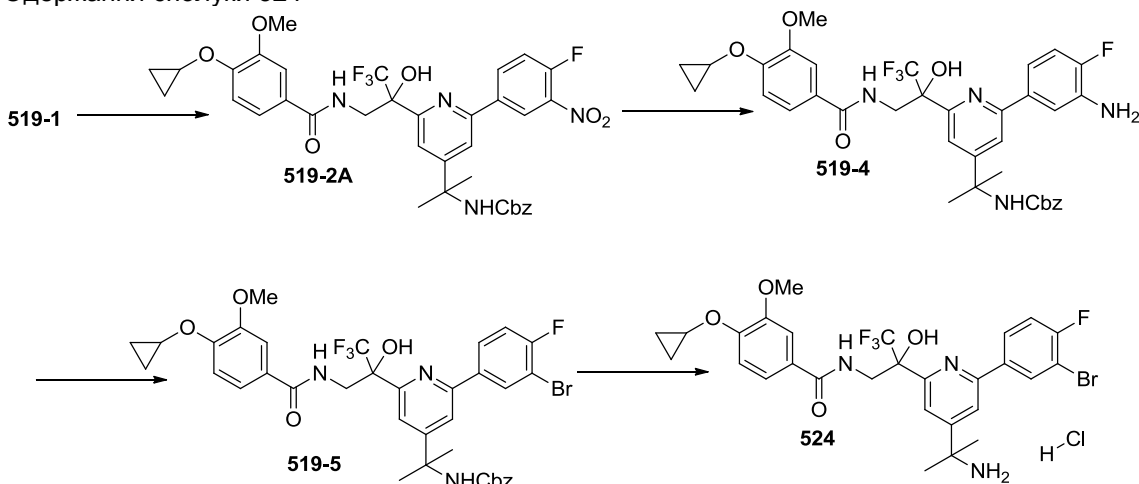
10



15

### ПРИКЛАД 266

### Одержання сполуки 524



20

25

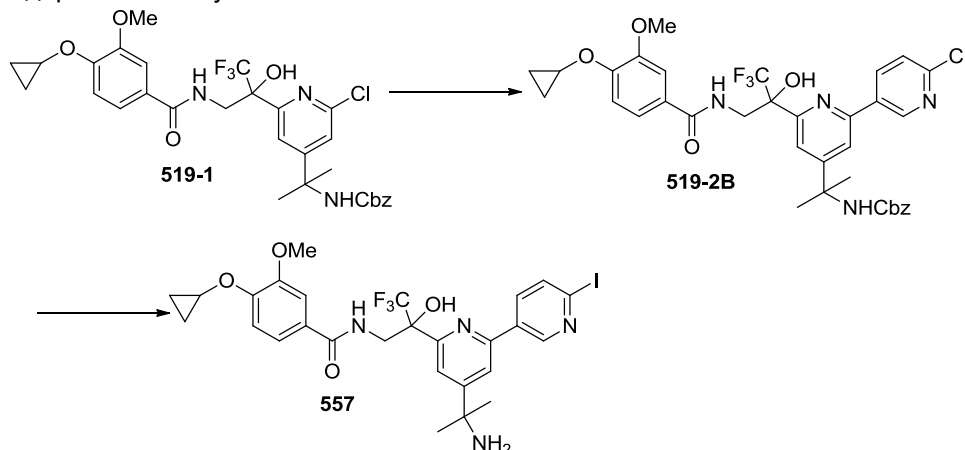


[1031] Анілін 519-4 (30 мг) розчиняли в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл) в атмосфері  $\text{N}_2$ . Додавали  $t\text{-BuONO}$  (14 мг, 0,129 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали  $\text{CuBr}$  (6,2 мг, 0,043 ммоль) і перемішували суміш протягом 2,5 год. Реакційну суміш розділяли між ДХМ і насич. розчином вод. Розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органічну фазу очищували хроматографією з одержанням сполуки 519-5 (12 мг).

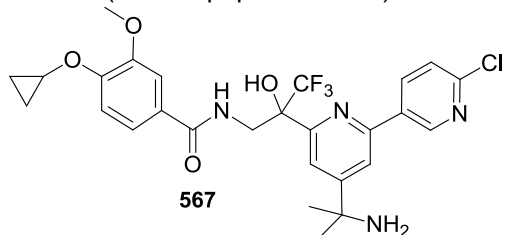
[1032] Видалення захисту з сполуки 519-5 у відповідності зі Способом А з Прикладу 265 давало сполуку 524 у формі солі її гідрохлориду (1,2 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  626,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 267

Одержання сполук 557 і 567



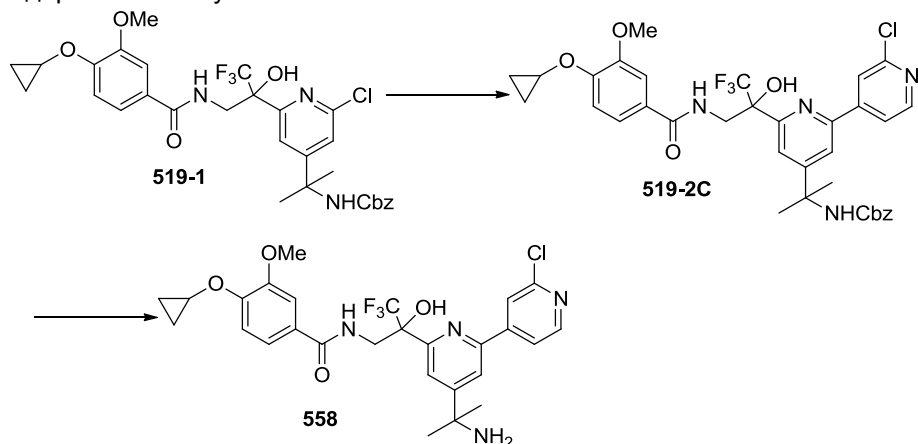
[1033] Реакція поєднання Сузукі сполуки 519-1 з 2-хлорпіридин-5-бороною кислотою (Спосіб В з Прикладу 265) з подальшою обробкою отриманої речовини у формі Cbz-захистеного аміну  $\text{TMSCl}/\text{NaI}$  у відповідності зі Способом С з Прикладу 265 давала сполуку 567 (5% всього). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): експ.  $m/z$  657,32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



[1034] Видалення захисту з сполуки 519-2B у відповідності зі Способом Е з Прикладу 265 давало 567 (16%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  565,40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 268

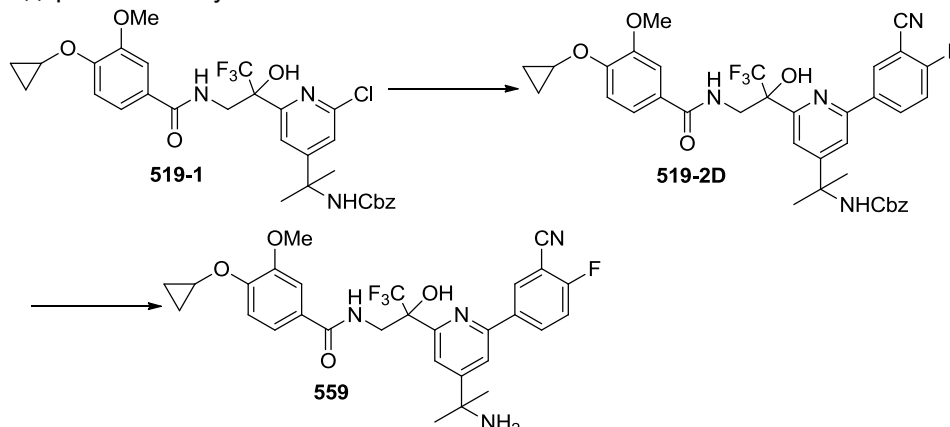
Одержання сполуки 558



[1035] Реакція поєднання по Сузукі сполуки 519-1 з 2-хлорпіридин-4-бороною кислотою (Спосіб В з Прикладу 265) з наступним видаленням групи Cbz у відповідності зі Способом D з Прикладу 265 давали сполуку 558 (заг. 3%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  565,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 269

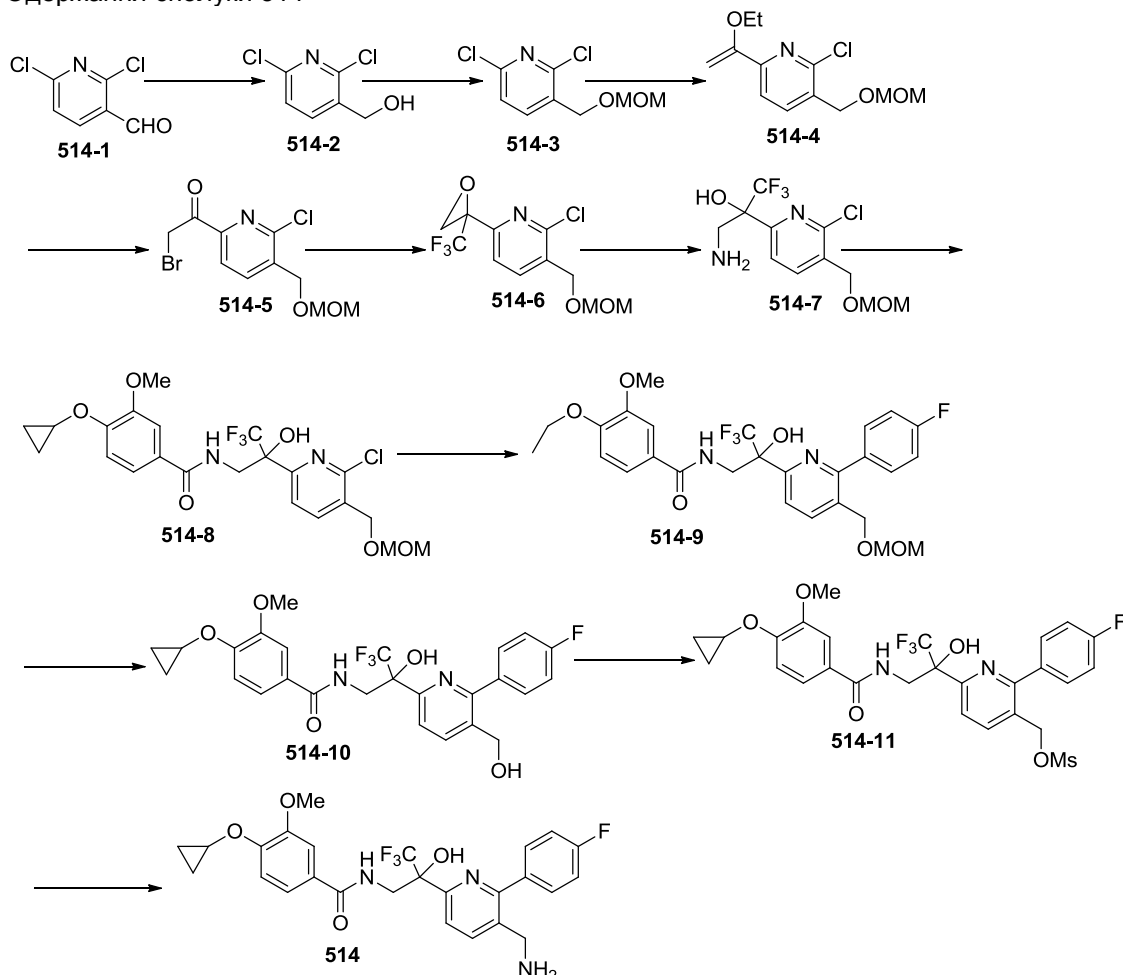
## Одержання сполуки 559



[1036] Реакція поєднання по Сузукі сполуки 519-1 з 3-ціано-4-фторфенілбороною кислотою (Спосіб А з Прикладу 265) з наступним видаленням групи Cbz у відповідності зі Способом D з Прикладу 265 давали сполуку 559 (загальний вихід 10%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  573,42  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 270

## Одержання сполуки 514



[1037]  $\text{NaBH}_4$  (808 мг, 21,3 ммоль) додавали до розчину сполуки 514-1 (3,10 г, 17,7 ммоль) в MeOH (22 мл), попередньо охолодженої до 0 °С. Суміші давали досягнути к.т. і продовжували перемішувати протягом 30 хв. Додавали 1М вод. розчин HCl і видаляли органічний розчинник при зниженому тиску. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (3х). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 514-2 (3,01 г). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  178,00  $[M+H]^+$ .

[1038] Хлорметилметиловий ефір (704 мкл, 9,27 ммоль) і триетаноламін (1,75 мл, 12,6 ммоль) додавали до розчину сполуки 514-2 (1,5 г) в ДХМ (12 мл). Реакційну суміш нагрівали до 45 °С. Після того як СВЕРХ показала повне перетворення, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили дихлорметаном і промивали водою. Органічну частину концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, 70: 30) давала сполуку 514-3 (1,48 г). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 222,00 [M+H]<sup>+</sup>.

[1039] Суміш 514-3 (1,38 г, 6,24 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>) Cl<sub>2</sub> (438 мг, 0,624 ммоль) і трибутил[1-етоксietenіл]станнану (2,11 мл, 6,24 ммоль) в диоксані (40 мл) дегазовували, нагрівали до 90 °С і перемішували з тією самою швидкістю протягом 3 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили етилацетатом. Органічну частину промивали насиченим водним розчином KF і водою, сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 514-4, яку використовували на наступному етапі без додаткової обробки.

[1040] NBS (888 мг, 4,99 ммоль) додавали до розчину сполуки 514-4 в ТГФ (40 мл), попередньо охолодженої до 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год, потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 год. Додавали EtOAc. Органічну частину промивали водою, сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 70: 30) давала сполуку 514-5 (1,11 г).

[1041] CF<sub>3</sub>TMS (6 мл) додавали до розчину сполуки 514-5 (1,11 г) в ТГФ (15 мл). Додавали однією порцією CsF (2,74 г, 18,0 ммоль). Через 1 год реакційну суміш розділяли між EtOAc і насич. вод. розчином NH<sub>4</sub>Cl. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 514-6 використовували на наступному етапі без додаткової обробки.

[1042] Розчин сполуки 514-6 і 7М NH<sub>3</sub>-MeOH (50 мл) перемішували при к.т. протягом 16 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN, від 100: 0 до 50: 50), в результаті чого одержували сполуку 514-7 (214 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 315,30 [M+H]<sup>+</sup>.

[1043] Суміш 514-7 (291 мг, 0,928 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл) карбодііміду (212 мг, 1,11 ммоль), гідроксibenзотриазолу (150 мг, 1,11 ммоль), триетаноламіну (310 мкл, 2,23 ммоль) і 4-циклопропоксi-3-метоксibenзoйної кислоти (193 мг, 0,924 ммоль) в ДХМ (6 мл) перемішували при к.т. протягом 2 год. Додавали 1М вод. розчин HCl і перемішували суміш протягом 2 хв. Розділяли шари. Органічну частину промивали 1М вод. розчином NaOH і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, 70: 30) давала сполуку 514-8 (140 мг, 30%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 505,20 [M+H]<sup>+</sup>.

[1044] Суміш сполуки 514-8 (67,6 мг, 0,134 ммоль), 4-фторфенілборонової кислоти (28 мг, 0,201 ммоль), KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> (21 мг, 0,134 ммоль), K<sub>3</sub>РO<sub>4</sub> (29,0 мг, 0,134 ммоль) і Pd(dbpf) Cl<sub>2</sub> (9 мг, 0,013 ммоль) в ДМЕ-Н<sub>2</sub>O-EtOH (5: 3: 1, 5 мл) дегазовували і нагрівали до 50 °С протягом 48 год. Суміш розділяли між ДХМ і водою. Органічну частину концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, 70: 30) давала сполуку 514-9 (50,7 мг). <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80-0,90 (m, 4 H), 3,36 (s, 3 H), 3,72 - 3,81 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,97 (dd, J=14,0, 3,5 Гц, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,62-4,73 (m, 3 H), 6,43 (dd, J=7,9, 3,5 Гц, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 7,08 (dd, J=8,3, 1,8 Гц, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 3 H), 7,25 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 7,53 - 7,61 (m, 2 H), 7,78 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 8,05 (d, J=8,1 Гц, 1 H).

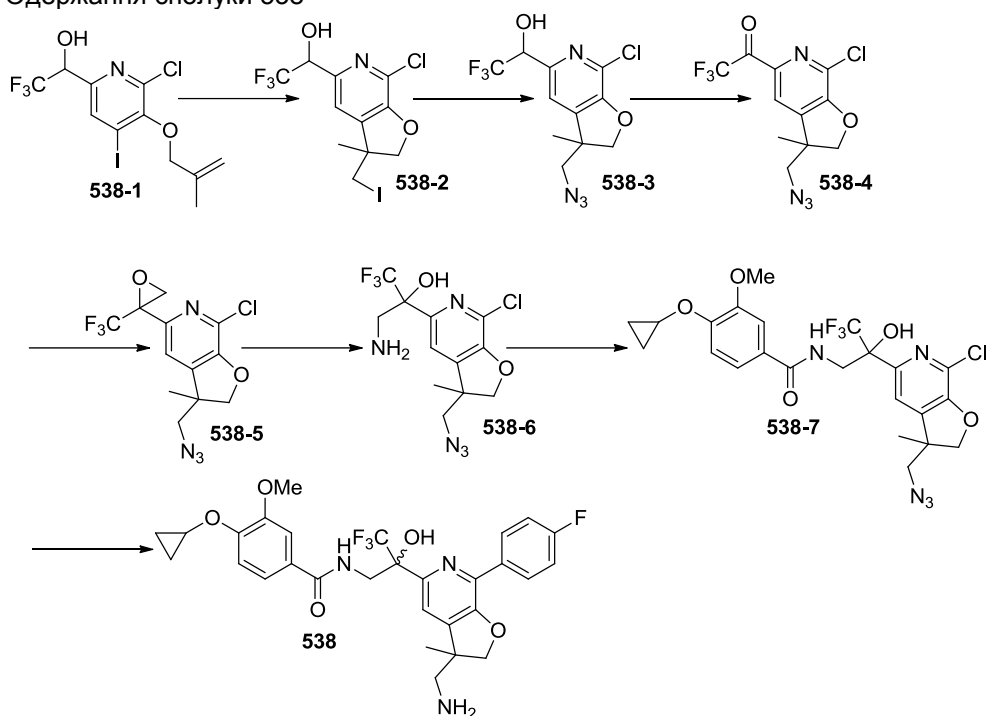
[1045] Розчин сполуки 514-9 (50,7 мг, 0,09 ммоль) в суміші 1: 1 ДХМ-ТФУК (700 мкл) перемішували при к.т. протягом 12 год. Реакційну суміш розводили дихлорметаном. Органічну частину промивали 2М вод. розчином NaOH і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 514-10 (45 мг) використовували на наступному етапі без додаткової обробки.

[1046] Триетаноламін (19 мкл, 0,136 ммоль) і MsCl (10 мкл, 0,133 мл) послідовно додавали до розчину сполуки 514-10 (45 мг) в ДХМ (1 мл), попередньо охолодженої до 0 °С. Реакційній суміші давали досягнути к.т., перемішували протягом 12 год і розводили дихлорметаном. Органічну частину промивали водою, сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 514-11 (36 мг) використовували на наступному етапі без додаткової обробки.

[1047] Розчин 514-11 (36 мг) в 7М NH<sub>3</sub>-MeOH (1 мл) перемішували при к.т. протягом 12 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода: CH<sub>3</sub>CN, від 100: 0 до 67: 33), в результаті чого одержували сполуку 514 (19,6 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 520,30 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 271

## Одержання сполуки 538



[1048] 0,2 М розчин сполуки 538-1 (465 мг, 1,14 ммоль) в толуолі (5,7 мл) дегазовували (сосуд для мікрохвильової обробки). Додавали Pd(Q-phos)<sub>2</sub> (80 мг, 0,052 ммоль). Сосуд запечатували, продували азотом і нагрівали до 100 °С протягом 6 год. Додавали ще Pd(Q-phos)<sub>2</sub> (30 мг). Сосуд продували азотом і нагрівали до 100 °С протягом 4 год. Суміш без додаткової обробки очищували хроматографією на силікагелі (циклогексан: від EtOAc, 95: 5 до 70: 30), в результаті чого одержували сполуку 538-2 (414 мг, 96%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 408,10 [M+H]<sup>+</sup>.

[1049] Суміш сполуки 538-2 (340 мг) і NaN<sub>3</sub> (288 мг) в ДМФ (4 мл) нагрівали до 65 °С і перемішували з постійною швидкістю протягом 16 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Сирий залишок розділяли між EtOAc насич. вод. розчином NH<sub>4</sub>Cl. Розділяли шари. Органічну частину сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 538-3 (245 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 323,10 [M+H]<sup>+</sup>.

[1050] Періодинан Деса-Мартіна (484 мг, 1,14 ммоль) додавали до розчину сполуки 538-3 (245 мг) в ДХМ (4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год і нейтралізували сумішшю 1: 1 1М вод. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 5% вод. NaHCO<sub>3</sub>. Суміш енергійно перемішували протягом 1 год. Розділяли шари і екстрагували водну фракцію дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc) давала сполуку 538-4 (206 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 339,10 [M+H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>.

[1051] Триметилсульфоксонію йодид (141 мг, 0,643 ммоль) додавали однією порцією до суміші tBuOK (72 мг, 0,643 мг) в CH<sub>3</sub>CN (4 мл), яка була попередньо дегазована. Через 20 хв розчин відокремлювали фільтрацією від твердої речовини і додавали до розчину сполуки 538-4 (206 мг) в CH<sub>3</sub>CN (4 мл), який був попередньо дегазований. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 538-5. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 335,10 [M+H]<sup>+</sup>.

[1052] Розчин сполуки 538-5 (100 мг) в 7М NH<sub>3</sub>-MeOH (60 мл) перемішували при к.т. протягом 1 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 538-6 (108 мг), яку використовували на наступному етапі без додаткової обробки. СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 352,10 [M+H]<sup>+</sup>.

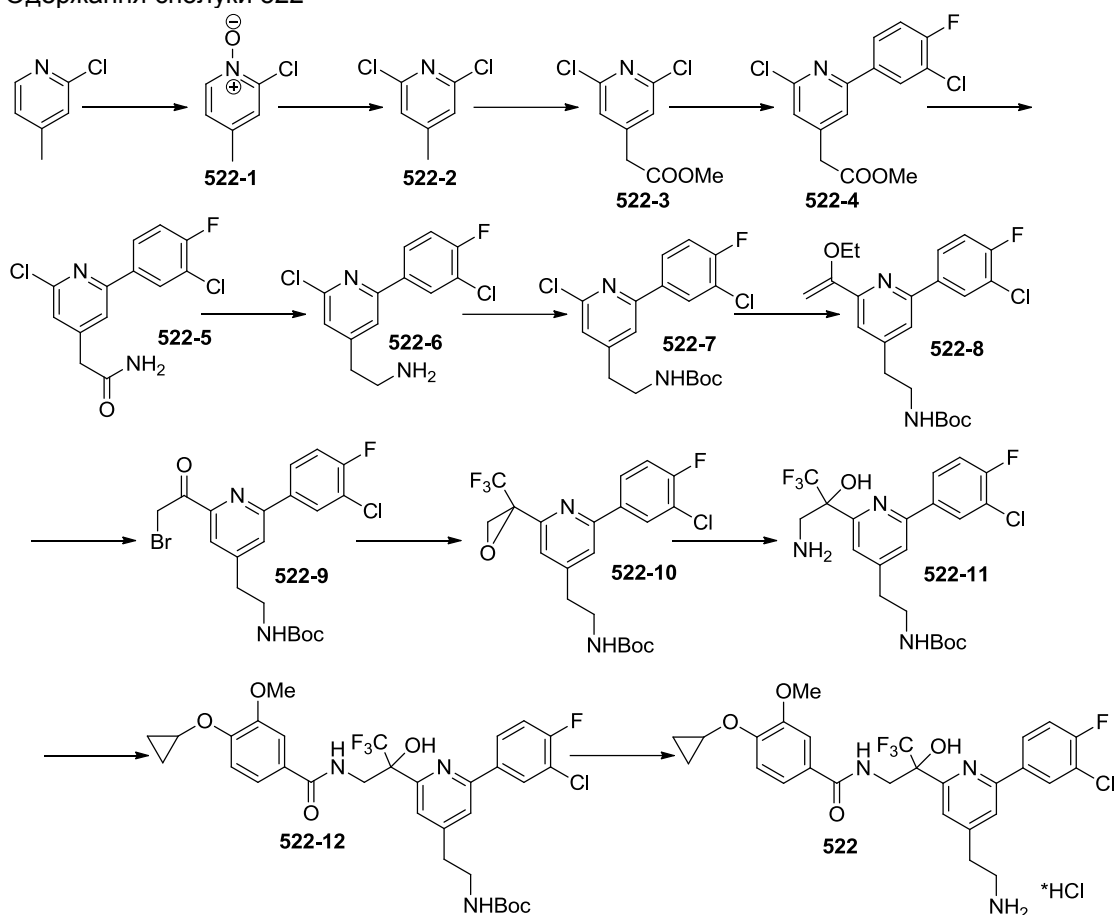
[1053] Суміш сполуки 538-6 (108 мг), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл) карбодііміду (89 мг, 0,462 ммоль), гідроксibenзотриазолу (63 мг, 0,462 ммоль), 4- циклопропокси-3-метоксибензойної кислоти (64 мг, 0,307 ммоль) і триетаноламіну (86 мкл, 0,616 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемішували при к.т. протягом 16 год. Реакційну суміш розводили дихлорметаном.

Органічну частину промивали 1М вод. розчином HCl (2х), сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 50: 50) давала сполуку 538-7 (136 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 542,20 [M+H]<sup>+</sup>.

[1054] Pd(dbpf) Cl<sub>2</sub> (16 мг, 0,025 ммоль) додавали до суміші сполуки 538-7 (136 мг), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (107 мг, 0,503 ммоль), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (68 мг, 0,503 мг) і 4- фторфенілборонової кислоти (74 мг, 0,503 ммоль) в суміші 5: 3: 1 ДМЕ: EtOH: H<sub>2</sub>O (2,7 мл), яка була попередньо дегазована. Реакційну суміш нагрівали до 65 °С і перемішували з постійною швидкістю протягом 10 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом 72 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом і промивали насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl. Органічну частину сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода/0,1% HCOOH: CH<sub>3</sub>CN/0,1% HCOOH, від 100: 0 до 50: 50), в результаті чого одержували сполуку 538 у формі білої твердої речовини (сіль мурашиної кислоти, 33 мг, співвіднош. 1: 1). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 576,40 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 272

Одержання сполуки 522



[1055] Мета-хлорпербензойну кислоту (56,0 г, 328 ммоль) додавали декількома порціями до розчину 2-хлор-4-метилпіридину (20,0 г, 156 ммоль) в ДХМ (520 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 8 год і розводили дихлорметаном. Органічну частину промивали насиченим водним розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Водну фракцію екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (ДХМ: MeOH, від 100: 0 до 80: 20) давала сполуку 522-1 у вигляді жовтого масла (9,50 г, 42%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення): m/z 144,00 [M+H]<sup>+</sup>.

[1056] POCl<sub>3</sub> (130 мл) додавали до розчину сполуки 522-1 (9,50 г, 66,0 ммоль) в толуолі (20 мл). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С і перемішували з постійною швидкістю протягом 20 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок виливали на лід. Суміш нейтралізували насиченим водним розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували дихлорметаном (3х). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала сполуку 522-2 (3,80 г, 36%). СВЕРХ/МС (+

електророзпилення):  $m/z$  162,10  $[M+H]^+$ .

[1057] Свіжоприготований розчин діізопропіламіду літію (LDA) (1М в ТГФ-гексан, 44,6 мл, 44,6 ммоль) додавали до розчину сполуки 522-2 (3,61 г, 22,3 ммоль) в ТГФ (110 мл), попередньо охолодженої до  $-78^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 1 год. Додавали  
 5 диметилкарбонат (4,5 мл, 53,5 ммоль). Реакційній суміші давали досягнути  $0^\circ\text{C}$ , перемішували з постійною швидкістю протягом 1 год і нейтралізували водою. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок обробляли етилацетатом. Органічну частину промивали насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при  
 10 зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 100: 0 до 60: 40) давала сполуку 522-3 у вигляді жовтого масла (3,0 г, 61%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  220,0  $[M+H]^+$ .

[1058] Суміш сполуки 522-3 (450 мг, 2,00 ммоль), 3-хлор-4- фторфенілборонової кислоти (285 мг, 1,60 ммоль),  $\text{NaHCO}_3$  (515 мг, 6,10 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (95 мг, 0,080 ммоль) в суміші 2: 1 ТГФ: вода (9 мл) дегазовували і нагрівали до  $50^\circ\text{C}$ . Через 2 год додавали 3-хлор-4-  
 15 фторфенілборонову кислоту (0,2 екв.) і перемішували суміш при  $50^\circ\text{C}$  протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили дихлорметаном. Органічну частину промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода:  $\text{CH}_3\text{CN}$ , від 70: 30 до 10: 90), в результаті чого одержували сполуку 522-  
 20 4 у вигляді жовтого масла (180 мг, 29%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  314,10  $[M+H]^+$ .

[1059] Сполуку 522-4 (860 мг, 2,70 ммоль) розчиняли в 7М  $\text{NH}_3$ -MeOH (14 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год і при  $40^\circ\text{C}$  протягом 20 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену  
 25 сполуку 522-5 (775 мг), яку використовували на наступному етапі без додаткової обробки.

[1060] Комплекс боран-ТГФ (1М розчин в ТГФ, 7,77 мл, 7,77 ммоль) додавали до розчину сполуки 522-5 (775 мг) в ТГФ (14 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Додавали додаткові кількості комплексу боран-ТГФ (4 екв., 2 аліквоти) і нагрівали суміш зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували 2М вод.  
 30 вод. розчином  $\text{HCl}$  і перемішували суміш протягом 30 хв. Водну фракцію підлугувували насич. вод. розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували етилацетатом. Органічну частину промивали сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок завантажували на колонку з сильним катіонообмінником і елюювали 2М розчином  $\text{NH}_3$ -MeOH, в результаті чого одержували сполуку 522-6 (610 мг, 82%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  285,10  $[M+H]^+$ .

[1061] Триетиламін (590 мкл, 4,26 ммоль) і  $\text{Woc}_2\text{O}$  (700 мг, 3,20 ммоль) послідовно додавали до розчину сполуки 522-6 (610 мг, 2,13 ммоль) в ДХМ (11 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, розводили дихлорметаном і промивали 0,5М вод.  
 35 розчином  $\text{HCl}$ . Органічну частину сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 90: 10 до 50: 50) давала сполуку 522-7 у формі білої твердої речовини (580 мг, 71%). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  385,20  $[M+H]^+$ .

[1062] Суміш сполуки 522-7 (580 мг, 1,50 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2 \text{Cl}_2$  (105 мг, 0,150 ммоль) і трибутил[1-етоксиетеніл]станнану (560 мкл, 1,65 ммоль) в диоксані (8 мл) дегазовували, нагрівали до  $100^\circ\text{C}$  і перемішували з постійною швидкістю протягом 6 год. Після охолодження до кімнатної температури Додавали насич. вод. розчин KF. Суміш перемішували протягом 10 хв і екстрагували водну фракцію етилацетатом. Органічну фазу сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену  
 45 сполуку 522-8, яку використовували на наступному етапі без додаткової обробки.

[1063] N-бромсукцинімід (293 мг, 1,65 ммоль) додавали до розчину сполуки 522-8 в ТГФ (8  
 50 мл), попередньо охолодженої до  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 1 год, нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом. Органічну частину сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 90: 10 до 50: 50) давала сполуку 522-9 у формі білої твердої речовини (330 мг, 47% після двох етапів).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,45 (s, 9 H), 3,00 (t, J=6,5 Гц, 2 H), 3,50 (q, J=6,5 Гц, 2 H), 4,58 - 4,69 (m, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 7,30 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,79 (br. s., 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,95 - 8,02 (m, 1 H), 8,15 (dd, J=6,9, 2,1 Гц, 1 H).

[1064]  $\text{CF}_3\text{TMS}$  (1,03 мл, 7,00 ммоль) додавали до розчину сполуки 522-9 (330 мг, 0,700 ммоль) в ТГФ (5 мл). Додавали CsF (531 мг, 3,50 ммоль) однією порцією. Через 1 год реакційну суміш розділяли між EtOAc і насич. вод. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Розділяли шари і екстрагували водну  
 60 фракцію етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і

концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 522-10 використовували на наступному етапі без додаткової обробки.

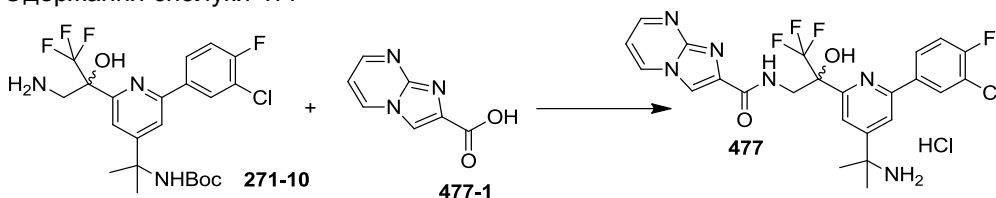
[1065] Розчин сполуки 522-10 і 7М  $\text{NH}_3\text{-MeOH}$  (10 мл) перемішували при к.т. протягом 3 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода:  $\text{CH}_3\text{CN}$ , від 95: 5 до 30: 70), в результаті чого одержували сполуку 522-11 (56 мг).

[1066] Суміш 4-циклопропокси-3-метоксибензойної кислоти (49,0 мг, 0,230 ммоль), НАТУ (108 мг, 0,280 ммоль) і DIPEA (122 мкл, 0,700 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемішували при к.т. протягом 30 хв. додавали розчин сполуки 522-11 (56 мг) в ДХМ (1 мл) і перемішували реакційну суміш при к.т. протягом 2 год і нейтралізували водою. Додавали EtOAc. Органічну частину промивали 1М вод. розчином HCl, 2М вод. розчином NaOH і сольовим розчином, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку (циклогексан: EtOAc, від 90: 10 до 40: 60) давала сполуку 522-12 (65 мг).

[1067] Розчин сполуки 522-12 в 4М HCl-диоксані (1 мл) перемішували при 0 °C протягом 1 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою хроматографією (вода:  $\text{CH}_3\text{CN}$ , від 95: 5 до 40: 60), в результаті чого одержували сполуку 522 (14 мг). СВЕРХ/МС (+ електророзпилення):  $m/z$  568,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 273

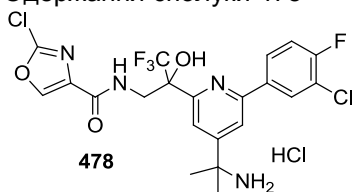
Одержання сполуки 477



[1068] Суміш сполуки 271-10 (50 мг, 0,1 ммоль), сполуки 477-1 (16 мг, 0,1 ммоль) і триетаноламіну (1 ммоль) розчиняли в безводному ДХМ (4 мл) при перемішуванні. Суміш обробляли додаванням НАТУ однією порцією (38 мг, 0,1 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хв, додавали ТФУК (1 мл). Розчин перемішували при к.т. протягом 2 год. Суміш концентрували до сухості. Залишок очищували обернено-фазовою ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 477 (28 мг, 48%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  537,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 274

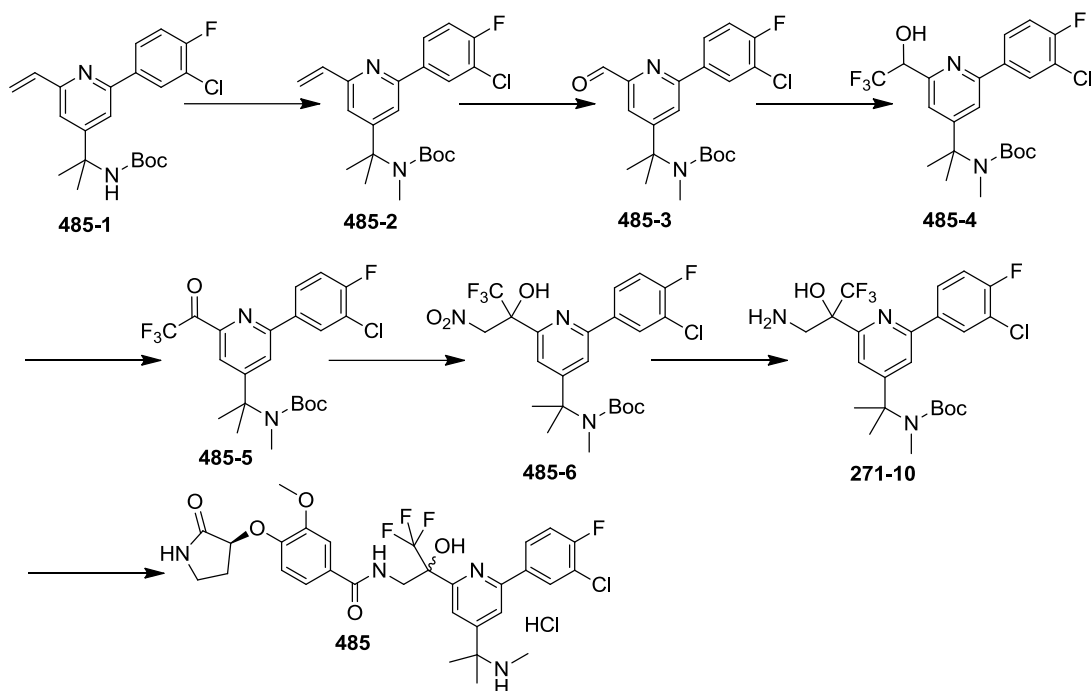
Одержання сполуки 478



[1069] Сполуку 478 одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 477 з використанням 2-хлороксазол-4-карбонової кислоти і сполуки 271-10. Неочищену сполуку 478 очищували препаративною ВЕРХ і одержували у формі білої твердої речовини (20 мг, 36%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  520,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 275

Одержання сполуки 485

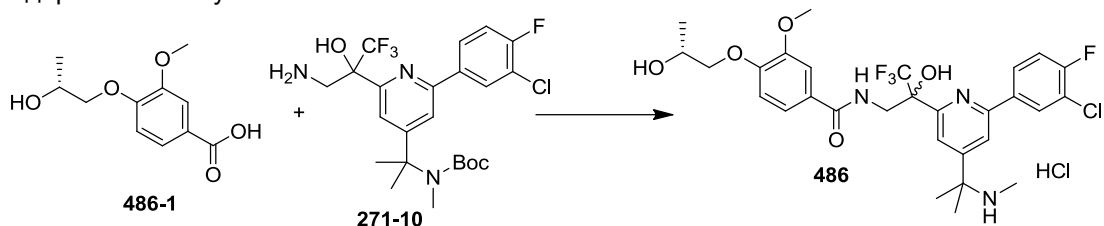


[1070] До розчину сполуки 485-1 (6 г, 15,4 ммоль) в безводному ДМФ (95 мл) маленькими порціями додавали NaH (640 мг, 16 ммоль, 60% в мінеральному маслі) при к.т. Після перемішування протягом 10 хв додавали по краплях розчин MeI (2,3 г, 16 ммоль) в ДМФ (5 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 1 год. Після повного перетворення сполуки 485-1, суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (150 мл×2). Органічні шари сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: EtOAc: від 100: 0 до 80: 20 в результаті чого одержували сполуку 485-2 (5,8 г, 93,5%).

[1071] Сполуку 485 (білу тверду речовину, 27 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 272 з використанням сполуки 485-2 і (S)-3-метокси-4-((2-окспіролідін-3-іл)окси)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  639,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 276

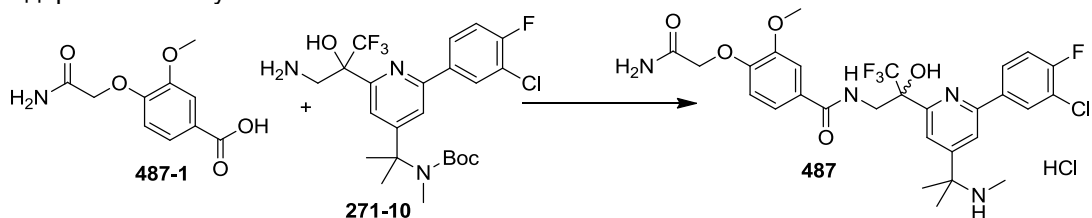
Одержання сполуки 486



[1072] Сполуку 486 (білу тверду речовину, 34 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 485 з використанням сполук 486-1 і 271-10. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  614,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 277

Одержання сполуки 487

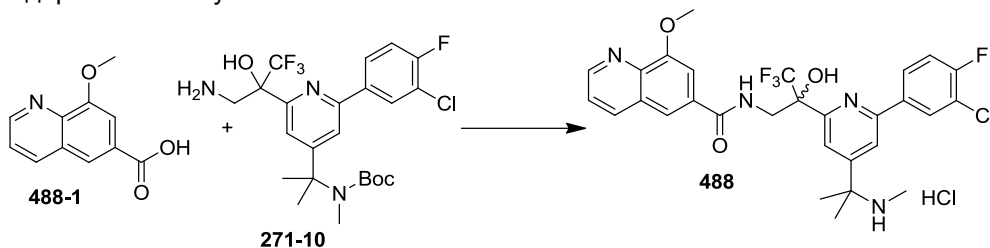


[1073] Сполуку 487 (білу тверду речовину, 27,5 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 485 з використанням сполук 487-1 і 271-10. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  613,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 278



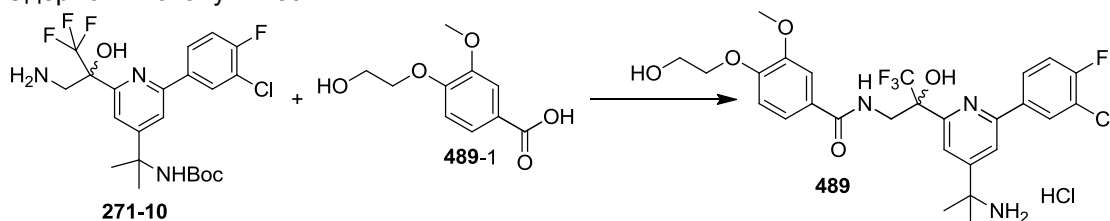
## Одержання сполуки 488



[1074] Сполуку 488 (білу тверду речовину, 26 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 485 з використанням сполук 488-1 і 271-10. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  591,1  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 279

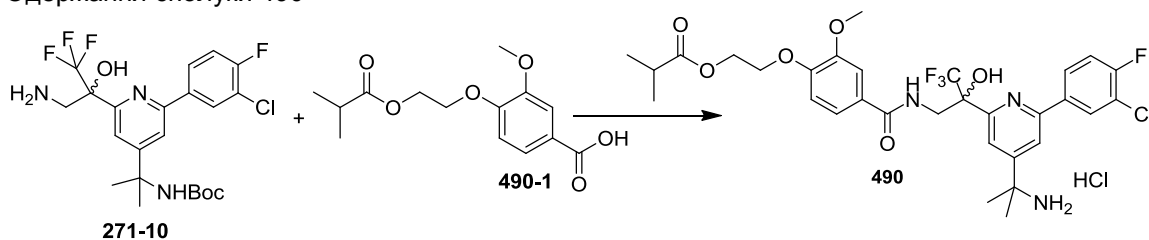
## Одержання сполуки 489



[1075] Сполуку 489 (білу тверду речовину, 23 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 485 з використанням сполук 489-1 і 271-10. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  586,0  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 280

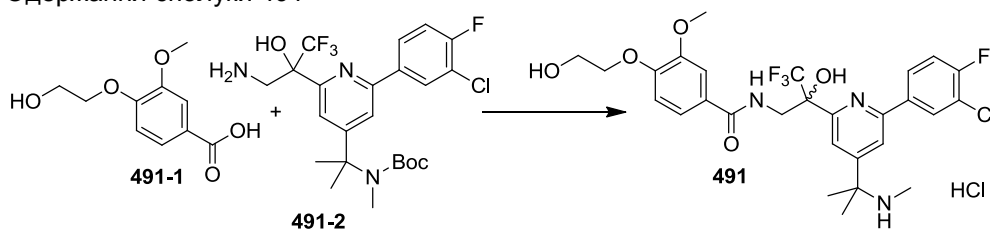
## Одержання сполуки 490



[1076] Сполуку 490 (білу тверду речовину, 41 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 485 з використанням сполук 490-1 і 271-10. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  656,0  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 281

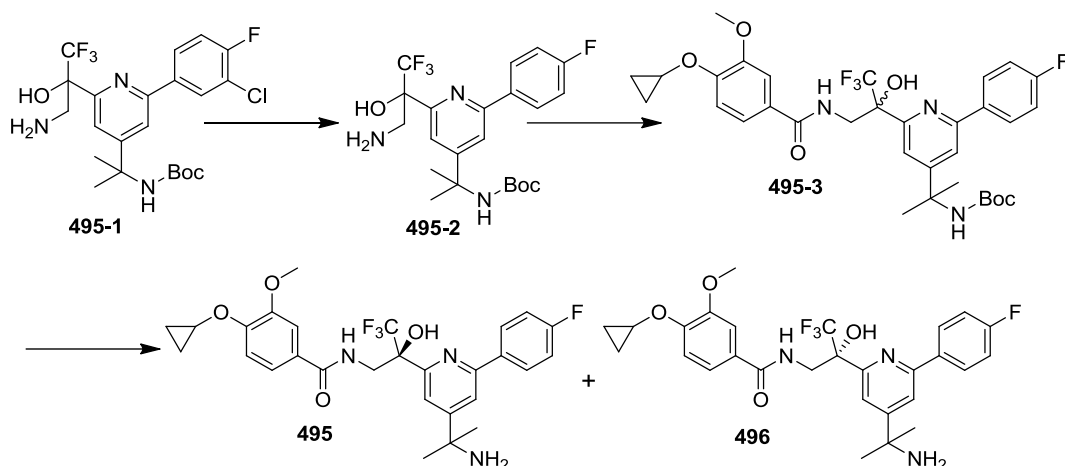
## Одержання сполуки 491



[1077] Сполуку 491 (білу тверду речовину, 25 мг, 44 %) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 485 з використанням сполук 491-1 і 491-2. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  600,1  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 282

## Одержання сполук 495 і 496



[1078] До розчину сполуки 495-1 (850 мг, 1,73 ммоль) в MeOH (50 мл) додавали Pd/C (210 мг, 5%) в атмосфері N<sub>2</sub> при к.т. Суспензію декілька разів продували воднем. Суміш перемішували в атмосфері водня (15 фунтів/кв. дюйм при к.т. протягом 12 год. Після повного перетворення 495-1 суміш фільтрували через шар цілиту, а фільтрат концентрували до сухості. Залишок являв собою сполуку 495-2 (750 мг, 94,6%), яку використовували прямо без подальшого очищення. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 458,2 [M+H]<sup>+</sup>.

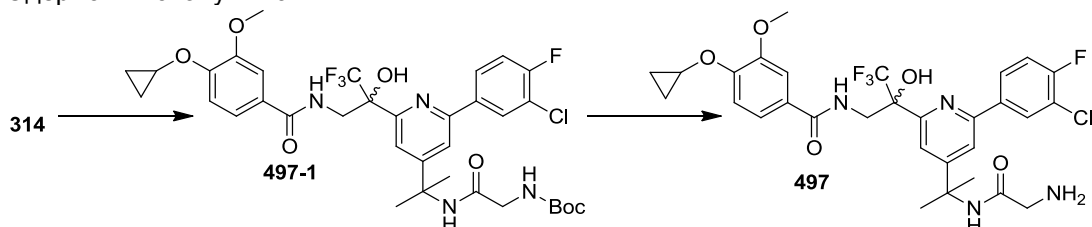
[1079] Суміш сполуки 495-2 (750 мг, 1,64 ммоль), карбонової кислоти 3 (340 мг, 1,64 ммоль) і триетаноламіну (1 ммоль) розчиняють в безводному ДМФ (10 мл) при перемішуванні. Розчин обробляли однією порцією HATU (623 мг, 1,64 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1~2 год суміш вливали в холодну воду і екстрагували етилацетатом (20 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат=1: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 495-3 у формі масла (910 мг, 86%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 648,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1080] До перемішаного розчину сполуки 495-3 (910 мг, 1,41 ммоль) в ДХМ (10 мл) по краплях додавали ТФУК (5 мл) при к.т. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв і концентрували до сухості при зниженому тиску. Залишок нейтралізували насиченим розчином карбонату натрію і екстрагували етилацетатом (15 мл×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ і розділяли методом SFC (надкритичної рідинної хроматографії), в результаті чого одержували сполуки 495 (93 мг) і 496 (82 мг) у формі білої твердої речовини.

495: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 548,1 [M+H]<sup>+</sup>; і 496: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 548,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 283

Одержання сполуки 497



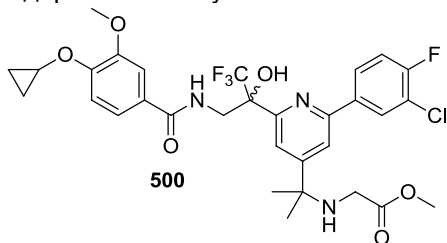
[1081] До перемішаного розчину сполуки 314 (116 мг, 0,2 ммоль), 2- ((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-оцтової кислоти (35 мг, 0,20 ммоль) і DIPEA (90 мг, 0,7 ммоль) в безводному ДХМ (5 мл) додавали HATU (76 мг, 0,2 ммоль) однією порцією при 25 °C. Розчин перемішували протягом 1 год. Суміш розводили водою і ДХМ. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 497-1 (110 мг), яку використовували прямо без додаткового очищення. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 739,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1082] До перемішаного розчину неочищеної сполуки 497-1 (110 мг) в етилацетаті (10 мл) додавали суміш HCl: етилацетат (4 М, 5 мл) при к.т. Реакційну суміш перемішували протягом 30

хв під контролем ТСХ. Після перетворення 497-1, реакційну суміш нейтралізували насич. розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (10 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували до сухості. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 497 (50 мг, 52,6%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 639,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 284

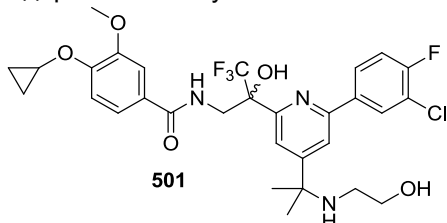
Одержання сполуки 500



[1083] До розчину сполуки 314 (58 мг, 0,1 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27 мг, 0,2 ммоль) в ДМФ (1 мл) додавали метил-2-бромацетат (23 мг, 0,15 ммоль) при к.т. Суміш нагрівали до 60 °С і перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили водою і етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 500 у формі білої твердої речовини (30 мг, 46,2%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 654,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 285

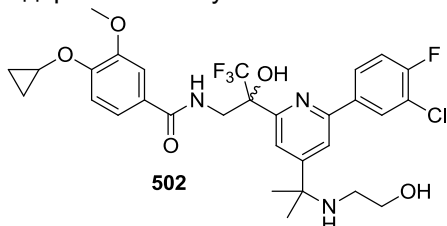
Одержання сполуки 501



[1084] До розчину сполуки 500 (90 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали NH<sub>3</sub>: MeOH (7М, 10 мл). Сосуд запечатували і нагрівали до 60 °С протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили водою (20 мл) і етилацетатом (20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували до сухості. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 501 у формі білої твердої речовини (49 мг, 54,7%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 639,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 286

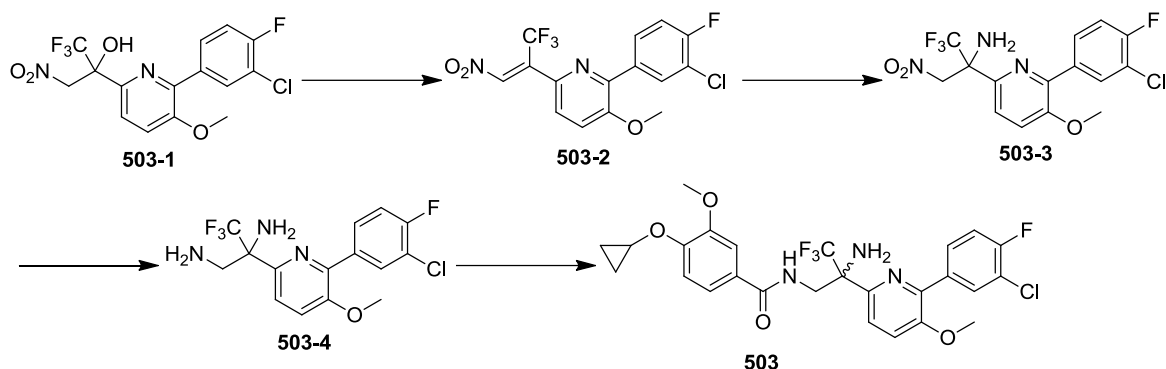
Одержання сполуки 502



[1085] До розчину сполуки 500 (65 мг, 0,1 ммоль) в суміші розчинників ТГФ (2 мл) і MeOH (2 мл) додавали LiBH<sub>4</sub> (10 мг, 0,5 ммоль) при к.т. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом (10 мл×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували до сухості при низькому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 502 у формі білої твердої речовини (40 мг, 64,5%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 626,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 287

Одержання сполуки 503



[1086] До розчину сполуки 503-1 (1,0 г, 2,5 ммоль) в толуолі (8 мл) додавали піридин (590 мг, 7,5 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хв і додавали по краплях SOCl<sub>2</sub> (820 мг, 7,0 ммоль). Після додавання суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом (10 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували до сухості. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 5: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували 503-2 у вигляді твердої речовини (0,8 г, 85,1%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 377,1 [M+H]<sup>+</sup>.

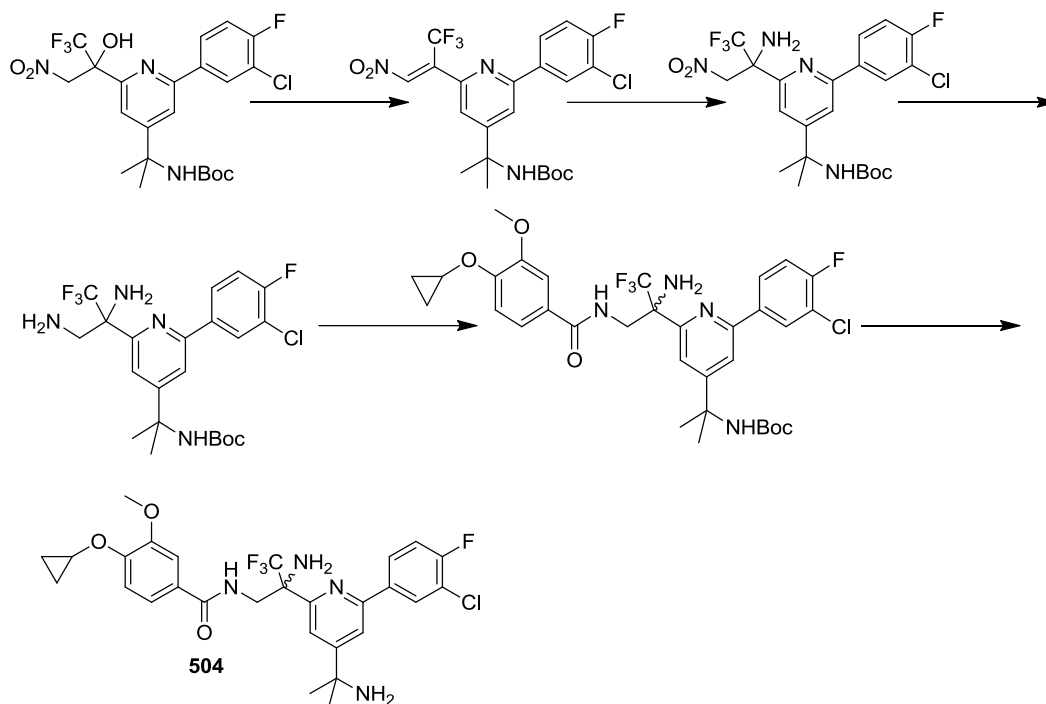
[1087] До розчину сполуки 503-2 (0,8 г, 2,1 ммоль) в ДМСО (6 мл) додавали воду з аміаком (1 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом (10 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували до сухості. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 3: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 503-3 у вигляді твердої речовини (650 мг, 78,7%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 394,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1088] До розчину сполуки 503-3 (650 мг, 1,7 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали нікель Ренея (0,7 г) в атмосфері N<sub>2</sub>. Суспензію дегазовували під вакуумом і декілька разів продували воднем. Реакційну суміш перемішували в атмосфері H<sub>2</sub> (балон) при к.т. протягом 30 хв. Суміш фільтрували через шар цілиту, фільтрат концентрували, в результаті чого одержували сполуку 503-4 (550 мг), яку використовували прямо без очищення.

[1089] До розчину сполуки 503-4 (37 мг, 0,10 ммоль), 4-циклопропокси-3- метоксибензойної кислоти (21 мг, 0,10 ммоль) і DIPEA (39 мг, 0,3 ммоль) в безводному ДХМ (3 мл) додавали HATU (39 мг, 0,10 ммоль) однією порцією при 25 °С. Розчин перемішували при цій температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували дихлорметаном (10 мл×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували до сухості при низькому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 503 у формі білої твердої речовини (35 мг, 63,6%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 553,9 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 288

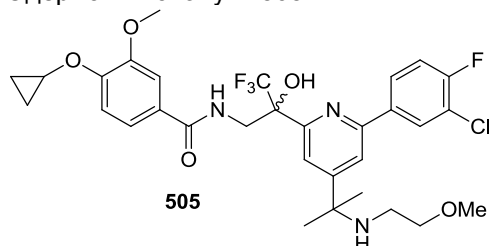
Одержання сполуки 504



[1090] Сполуку 504 (білу тверду речовину, 49 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 503 з використанням 503-1. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  581,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 ПРИКЛАД 289

Одержання сполуки 505

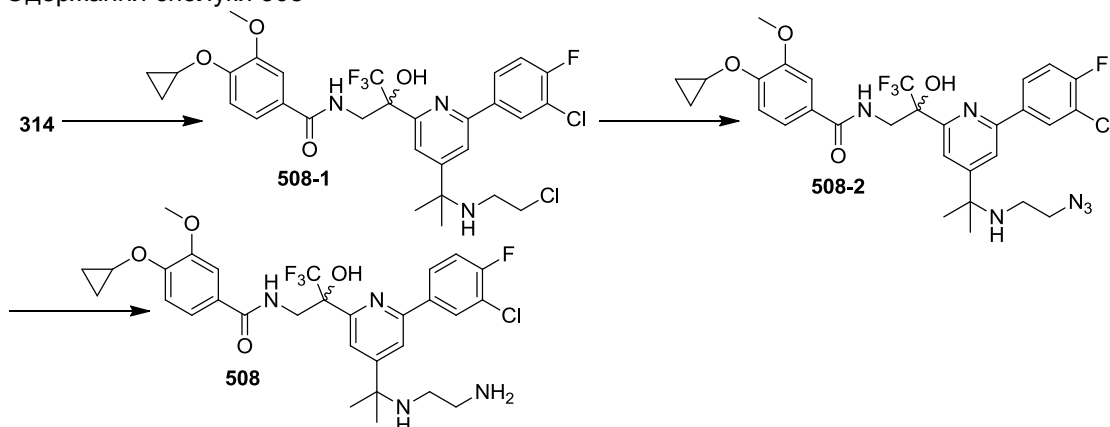


[1091] Сполуку 505 (білу тверду речовину, 9 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 500 з використанням сполуки 314 і 1-бром-2-метоксиетану в якості початкового матеріалу. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  640,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

ПРИКЛАД 290

Одержання сполуки 508



15

[1092] До розчину сполуки 314 (290 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали 2-хлорацетальдегід (0,5 г, 40 % в  $\text{H}_2\text{O}$ ) при к.т. Суміш перемішували протягом 30 хв і додавали  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (160 мг, 2,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом (10 мл×3). Об'єднані органічні шари

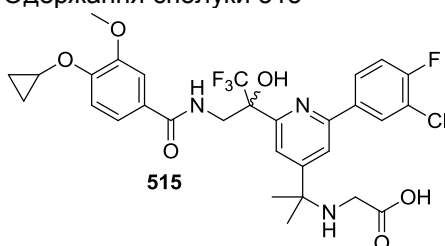
промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували до сухості. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 1: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 508-1 у вигляді твердої речовини (210 мг, 65.4%).

5 [1093] До розчину сполуки 508-1 (210 мг, 0,33 ммоль) в ДМСО (5 мл) додавали  $\text{NaN}_3$  (60 мг, 0,92 ммоль) при к.т. Суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили водою і етилацетатом (10 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували, в результаті чого одержували неочищену сполуку 508-2 (190 мг) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, яку  
10 використовували прямо без очищення. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  651,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1094] До розчину сполуки 508-2 (190 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (15 мл) додавали Pd/C (0,2 г) в атмосфері N<sub>2</sub> при к.т. Суспензію дегазували під вакуумом і продували воднем декілька разів. Суміш перемішували в атмосфері H<sub>2</sub> (балон) протягом 30 хв при к.т. Суміш фільтрували через шар цілиту, а фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 508 у формі білої твердої речовини (101 мг, 55,5%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 625,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### ПРИКЛАД 291

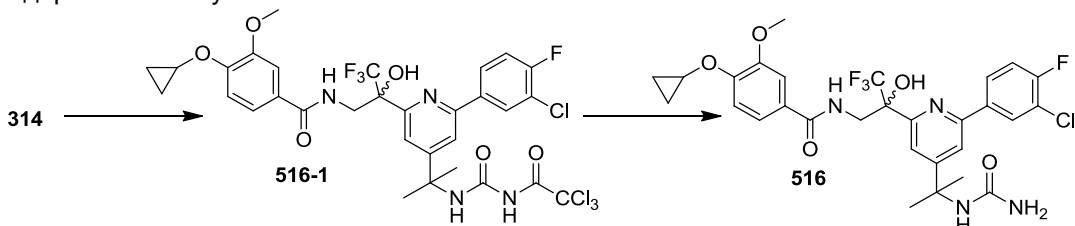
### Одержання сполуки 515



[1095] До розчину сполуки 500 (180 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали розчин NaOH (50 мг, 1,25 ммоль) в H<sub>2</sub>O (5 мл) при к.т. Суміш перемішували при 60 °C протягом 1 год. MeOH випаровували і підкислювали водну фазу до pH = 1 шляхом додавання 1 н. розчину HCl. Розчин екстрагували етилацетатом (10 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 515 у формі білої твердої речовини (80 мг, 45,0%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 640,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### ПРИКЛАД 292

### Одержання сполуки 516

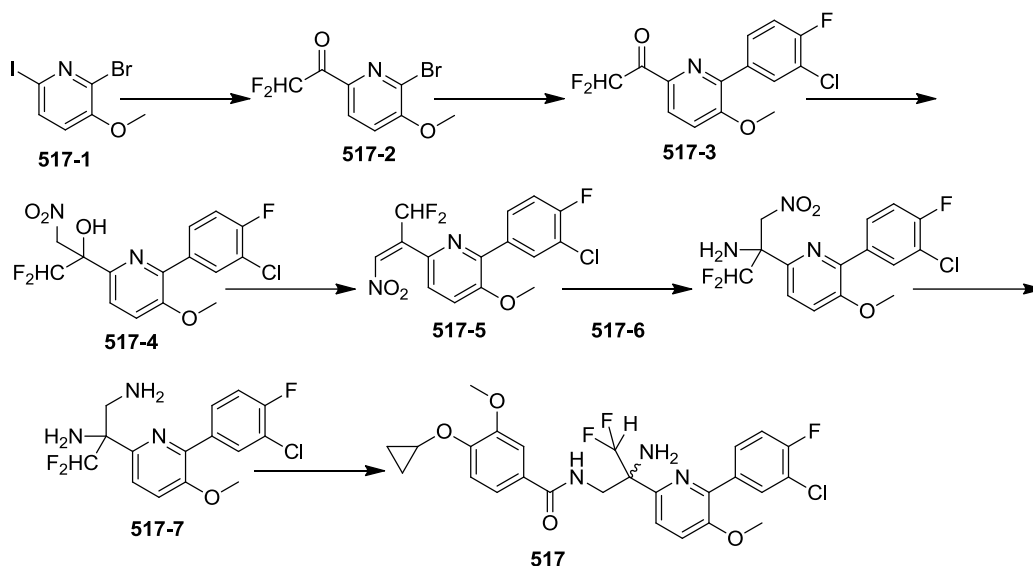


[1096] До розчину сполуки 314 (100 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали  $\text{CCl}_3\text{CONCO}$  (36 мг, 0,189 ммоль) при 0 °С. Розчин перемішували протягом 20 хв. Розчин розводили дихлорметаном (10 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Органічну фазу відокремлювали і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 516-1 (78 мг, 60,0%), яку використовували прямо без очищення.

[1097] До розчину сполуки 516-1 (78 мг, неочищеної) в MeOH (1 мл) додавали насич. розчин  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл) і перемішували при к.т. протягом 1 год. Суміш екстрагували етилацетатом (10 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 516 (28 мг, 44,4%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  625,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### ПРИКЛАД 293

### Одержання сполуки 517

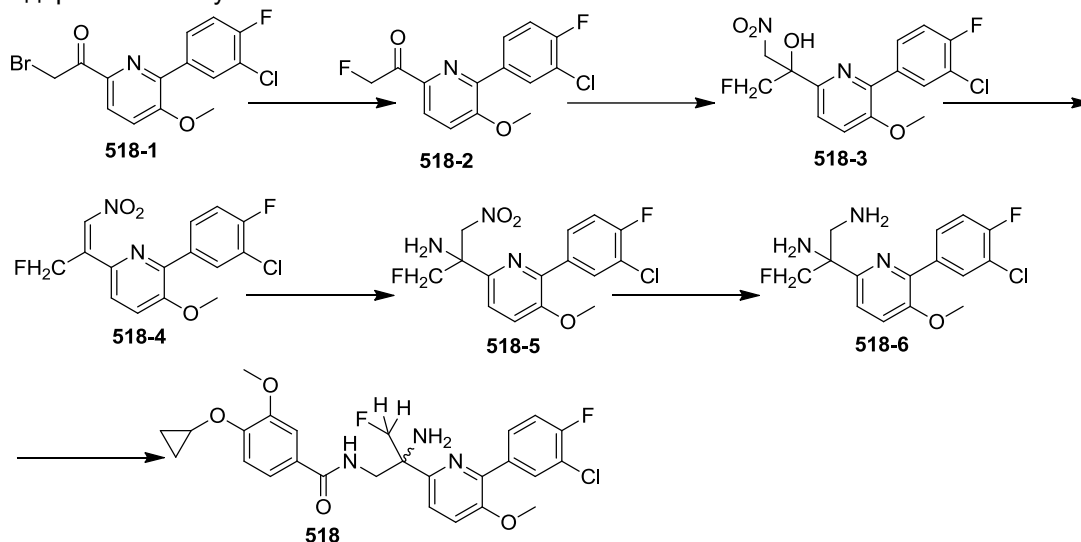


[1098] Сполуку 517 (білу тверду речовину, 87 мг, 35,3%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполук 232 і 504 з використанням сполуки 517-1 і етил-2,2-дифторацетату. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  536,0  $[M+H]^+$ .

5

## ПРИКЛАД 294

Одержання сполуки 518



[1099] До розчину сполуки 518-1 (3,56 г, 10,0 ммоль) і CsF (3,0 г, 20,0 ммоль) в MeCN (15 мл) додавали 18-краун-6 (3,6 г, 13,6 ммоль) при к.т. Суміш нагрівали до 100 °C і перемішували при 100 °C протягом 5 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і видаляли тверді речовини фільтрацією. Фільтрат концентрували і очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 5: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 518-2 у вигляді твердої речовини (2,01 г, 67,3%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  297,9  $[M+H]^+$ .

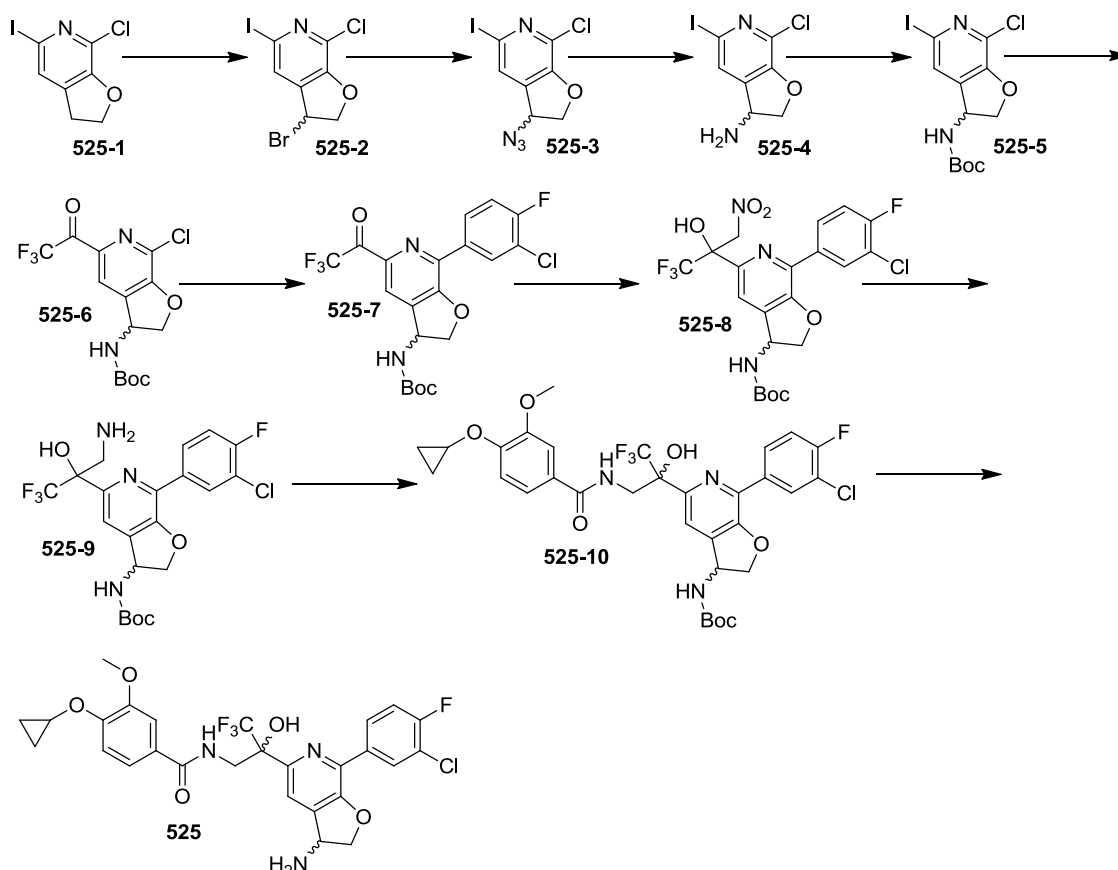
10

[1100] Сполуку 518 (білу тверду речовину, 21 мг, 45,3%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 503 з використанням сполуки 518-2. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  518,0  $[M+H]^+$ .

15

## ПРИКЛАД 295

Одержання сполуки 525



[1101] До розчину сполуки 525-1 (2,8 г, 10,0 ммоль) і AIBN (168 мг, 1,0 ммоль) в CCl<sub>4</sub> (20 мл) додавали NBS (1,9 г, 10,7 ммоль) при к.т. Суміш нагрівали до 70 °С і перемішували протягом 3 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 15: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 525-2 у вигляді твердої речовини (2,5 г, 69,8%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 359,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[1102] До розчину сполуки 525-2 (2,5 г, 7,0 ммоль) в ДМСО (15 мл) додавали NaN<sub>3</sub> (1,1 г, 16,9 ммоль) при к.т. Реакційну суміш нагрівали до 60 °С і перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом (60 мл×3). Органічні шари сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 1: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 525-3 у вигляді твердої речовини (1,8 г, 81,8%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 322,8 [M+H]<sup>+</sup>.

[1103] До розчину сполуки 525-3 (1,8 г, 5,6 ммоль) в MeOH (15 мл) додавали SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (2,5 г, 11,1 ммоль) при к.т. Суміш перемішували протягом 1 год під контролем ТСХ. Після поглинання сполуки 525-3 реакційну суміш нейтралізували насич. NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували етилацетатом (30 мл×2). Об'єднаний органічний розчин сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 525-4 (1,0 г) використовували прямо без подальшого очищення.

[1104] До розчину сполуки 525-4 (1,0 г, 3,4 ммоль) в ДХМ (15 мл) додавали Boc<sub>2</sub>O (1,4 г, 6,4 ммоль) при к.т. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год, а потім концентрували до сухості. Залишок очищували хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 5: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 525-5 у вигляді твердої речовини (0,8 г, 61,5%).

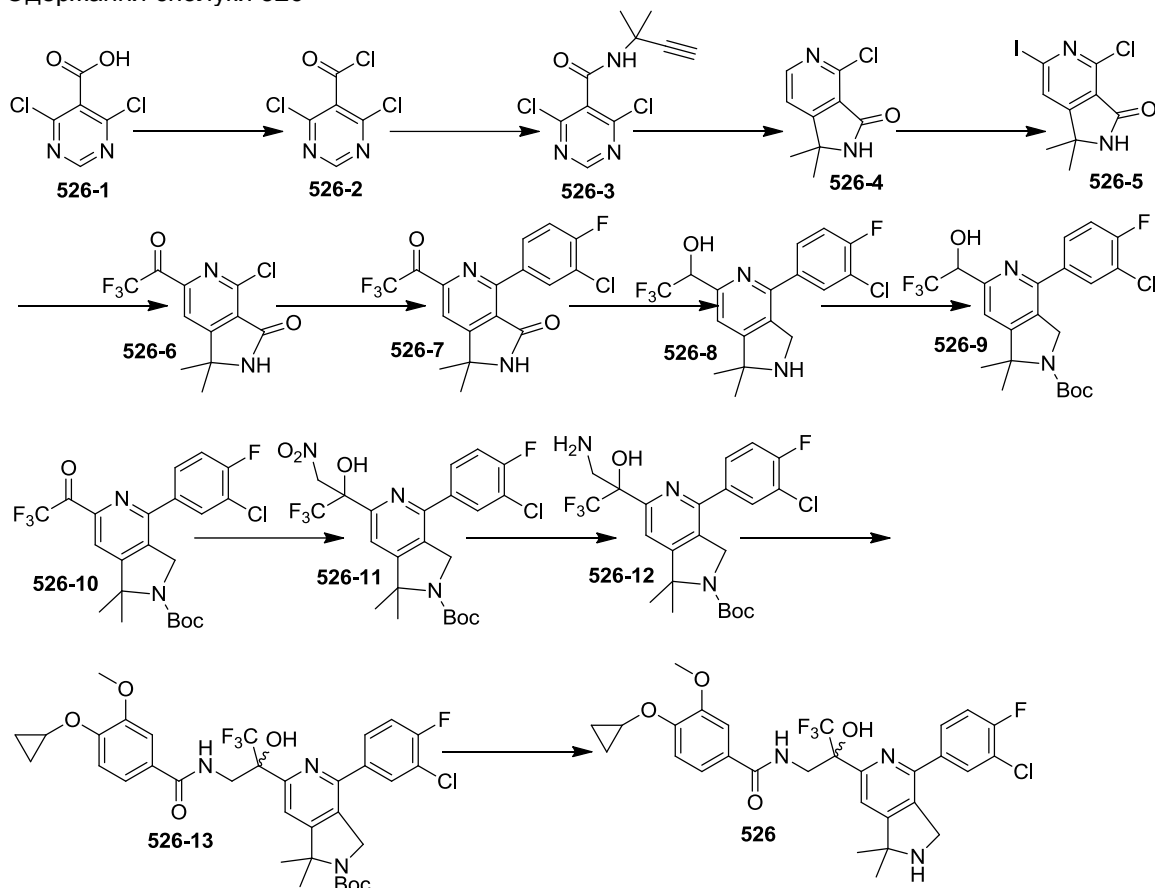
[1105] До розчину сполуки 525-5 (0,8 г, 2,0 ммоль) і CF<sub>3</sub>COOEt (1,7 г, 11,9 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали ізопропілмагнію хлорид (4 мл, 2,0 М в ТГФ) по краплях при к.т. в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували водним NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували етилацетатом (20 мл×3). Об'єднаний органічний розчин сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 525-6 (0,6 г) використовували прямо без очищення.



[1106] Сполуку 525 (білу тверду речовину, 130 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 272 з використанням сполуки 525-6. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  582,1  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 296

## 5 Одержання сполуки 526



[1107] До розчину сполуки 526-1 (10 г, 0,05моль) в безводному ДХМ (100 мл) додавали оксалілдіхлорид (12,7 г, 0,1 ммоль) і декілька крапель диметилформаміду. Суміш перемішували протягом 1 год і випаровували при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 526-2.

[1108] До розчину 2-метилбут-3-ін-2-аміну (4,4 г, 52,5 ммоль) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (10,1 г, 0,1 ммоль) в безводному ДХМ (100 мл) по краплях при к.т. додавали розчин неочищеної сполуки 526-2 в ДХМ (50 мл). Розчин перемішували протягом 1 год, промивали водою і сольовим розчином (50 мл), сушили з використанням безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували, в результаті чого одержували сполуку 526-3. Залишок використовували без додаткової обробки, без подальшого очищення.

[1109] Сполуку 526-3 (2,58 г, 10 ммоль) в  $\text{PhNO}_2$  (10 мл) розміщували в пробірці для мікрохвильової обробки. Розчин нагрівали до  $210^\circ\text{C}$  під дією мікрохвильового випромінювання і перемішували протягом 5 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 10: 1~1: 1, в результаті чого одержували сполуку 526-4 (610 мг, 31,1%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  197,1  $[M+H]^+$ .

[1110] До перемішаного розчину N,N-диметилацетаміду (DMAE) (1,068 г, 12 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали н-бутиллітій (10 мл, 25 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . Через 5 хв додавали по краплях розчин сполуки 526-4 (588 мг, 3 ммоль) в безводному ТГФ (3 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Суміш перемішували протягом 10 хв і додавали по краплях розчин  $\text{I}_2$  (6,35g, 25 ммоль) в ТГФ при  $-78^\circ\text{C}$ . Через 20 хв реакційну суміш нейтралізували насич. вод. розчином  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Розчин екстрагували етилацетатом (50 мл×2). Органічну фазу промивали сольовим розчином і сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органічну фазу концентрували при низькому тиску, а залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат=1: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 526-5 (650 мг, 51,0%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  322,9  $[M+H]^+$ .

[1111] До розчину сполуки 526-5 (642 мг, 2 ммоль) і  $\text{CF}_3\text{COOEt}$  (468 мг, 4 ммоль) в безводному ТГФ (5 мл) додавали по краплях  $\text{iPrMgCl}$  (3 мл, 6 ммоль) при к.т. Розчин перемішували протягом 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (20 мл×2). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували до сухості. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат=1: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 526-6 (302 мг, 51,3%).

[1112] До розчину сполуки 526-6 (300 мг, 1,03 ммоль) в ДМЕ/ $\text{H}_2\text{O}$  (4 мл/1 мл) додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (502 мг, 1,55 ммоль), (3-хлор-4-фторфеніл)-боронову кислоту (270 мг, 1,87 ммоль) і  $\text{Pd(dppf) Cl}_2$  (50 мг, 65 ммоль) при к.т. в атмосфері  $\text{N}_2$ . Сосуд запечатували і нагрівали до 100 °С протягом 40 хв під дією мікрохвильового випромінювання. Після охолодження до кімнатної температури суміш розводили етилацетатом (10 мл) і сольовим розчином (10 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 1: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 526-7 (310 мг, 73,7%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  386,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1113] До розчину сполуки 526-7 (310 мг, 0,76 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл) додавали  $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$  (1 мл, 10 ммоль) при к.т. Розчин перемішували на попередньо нагрітій до 80 °С масляній ванні протягом 2 год. Розчин охолоджували до кімнатної температури, реакційну суміш нейтралізували водою. Суміш екстрагували етилацетатом (20 мл×2). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням етилацетату в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 526-8 (140 мг, 49,2%) у вигляді сірої твердої речовини.

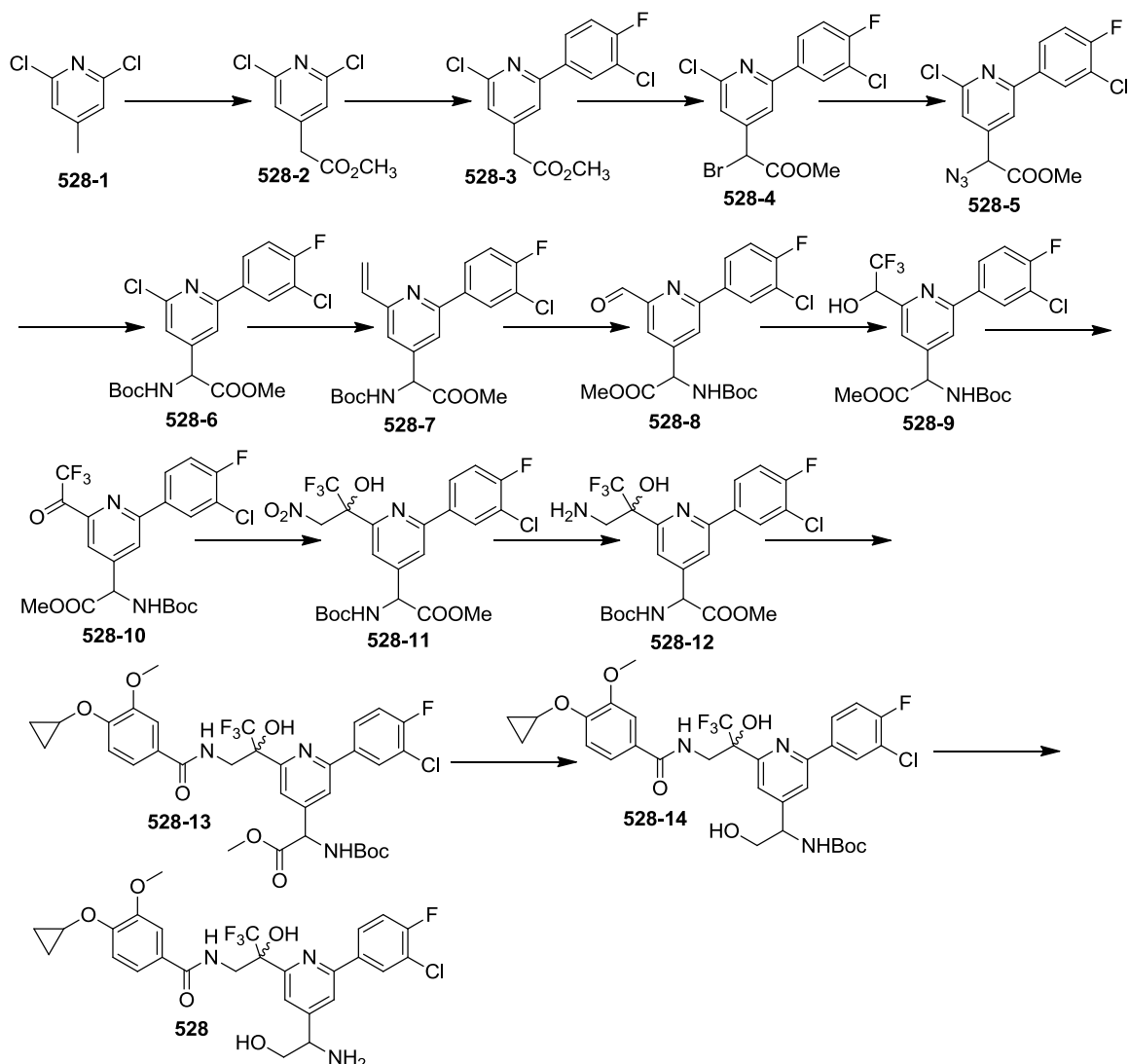
[1114] До розчину сполуки 526-8 (140 мг, 0,37 ммоль) в толуолі (3 мл) додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (75 мг, 0,74 ммоль) і  $\text{Woc}_2\text{O}$  (87 мг, 0,44 ммоль) при к.т. Розчин перемішували на попередньо нагрітій до 100 °С масляній бані протягом 3 год. Розчин охолоджували до кімнатної температури і розводили етилацетатом (20 мл) і водою (20 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 5: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 526-9 (90 мг, 51,0%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  474,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1115] До перемішаного розчину сполуки 526-9 (90 мг, 0,189 ммоль) в ДМСО (2 мл) однією порцією додавали 2-йодобензойну кислоту (212 мг, 0,75 ммоль) і перемішували при 40 °С протягом 2 год. Розчин вливали в вод.  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували етилацетатом (10 мл×2). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням 0 ~ 30% етилацетату в петролейному ефірі в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 526-10 (60 мг, 66,7%).

[1116] Сполуку 526 (білу тверду речовину, 4 мг, 13,7%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 272 з використанням сполуки 526-10. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  594,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 297

Одержання сполуки 528



[1117] До перемішаного розчину сполуки 528-1 (50 г, 310 ммоль) в безводному ТГФ (1,2 л) повільно в атмосфері N<sub>2</sub> при -78 °С додавали діізопропіламід літію (LDA) (310 мл, 620 ммоль) при -78 °С і перемішували суміш при -78 °С протягом 0,5 год. Додавали по краплях розчин диметилкарбонату (67,1 г, 750 ммоль) в сухому ТГФ (150 мл). Розчину давали нагрітися до 0 °С і перемішували протягом 1 год при температурі 0 °С. Реакційну суміш гасили водним NH<sub>4</sub>Cl (500 мл) і екстрагували етилацетатом (500 мл×3). Об'єднану органічну фазу промивали водним розчином бікарбонату натрію, сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію. Органічні шари концентрували до сухості, а залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат = 20: 1), в результаті чого одержували сполуку 528-2 (50 г, 73,5 %) у вигляді безбарвного масла.

[1118] До розчину неочищеної сполуки 528-2 (50 г, 230 ммоль) в суміші диоксан: H<sub>2</sub>O (6: 1) (l л) додавали (3-хлор-4-фторфеніл)боронову кислоту (40 г, 230 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (223,3 г, 680 ммоль) і Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (16,8 г, 23 ммоль) в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш дегазовували 3 рази і знову заповнювали N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 80 °С на попередньо нагрітій масляній бані протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розводили водою (1,5 л) і екстрагували етилацетатом (1л×3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат=20: 1~15: 1), в результаті чого одержували сполуку 528-3 (42 г, 58,7%) у формі світло-жовтої твердої речовини.

[1119] До розчину сполуки 528-3 (9,39 г, 30,00 ммоль) в HOAc (100 мл) додавали Br<sub>2</sub> (5,28 г, 33 ммоль) по краплях при к.т. Суміш нагрівали при 60 °С протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску до сухості. Залишок використовували прямо без подальшого очищення. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 393,7 [M+H]<sup>+</sup>.

[1120] До розчину неочищеної сполуки 528-4 (10,0 г) в MeOH (100 мл) додавали NaN<sub>3</sub> (3,3 г,

50,8 ммоль) при 25 °С і перемішували суміш при 25 °С протягом 1 год. Суміш розводили водою (150 мл), і екстрагували етилацетатом (150 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір:

5 етилацетат = 20: 1~5: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували 528-5 (8,02 г, 88%).

[1121] До розчину сполуки 528-5 (8,02 г, 22,6 ммоль) і Woc<sub>2</sub>O (14,8 г, 67,77 ммоль) в MeOH (100 мл) додавали Pd/C (3,0 г, 10%) в атмосфері N<sub>2</sub>. Суспензію дегазовували і продували декілька разів воднем. Суміш перемішували в атмосфері H<sub>2</sub> під тиском при 25 °С протягом 3 год. ТСХ показала повне поглинання початкового матеріалу. Суміш фільтрували через шар цілиту, а фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 50: 1~5: 1), в результаті чого одержували сполуку 528-6 (5,5 г). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 428,9 [M+H]<sup>+</sup>.

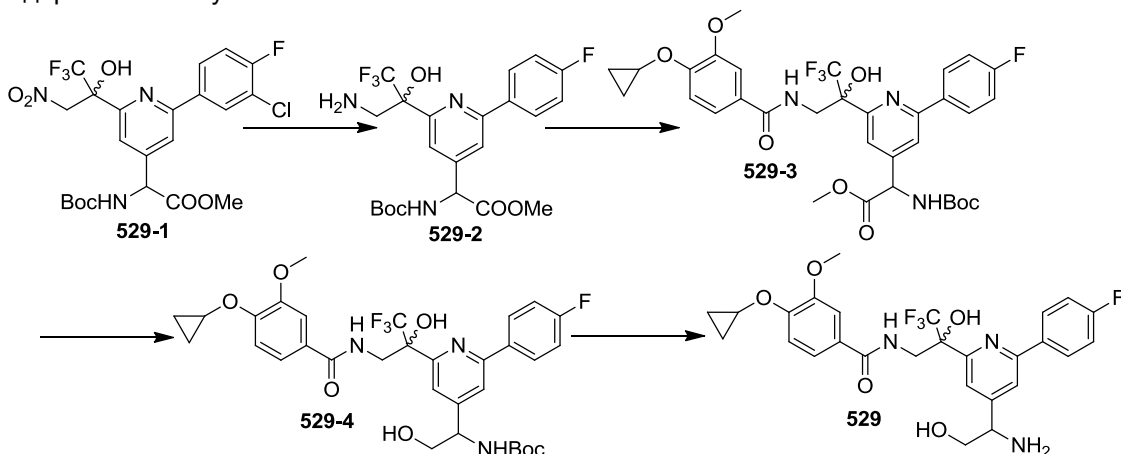
[1122] Сполуку 528-13 (білу тверду речовину, 80 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 272 з використанням сполуки 528-6. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 712,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1123] До розчину сполуки 528-13 (80,00 мг, неочищеної) в суміші розчинників MeOH (5 мл) і ТГФ (5 мл) додавали NaBH<sub>4</sub> (40 мг, 1,05 ммоль) і перемішували суміш при 25 °С протягом 2 год. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом (10 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували препаративною ТСХ, в результаті чого одержували сполуку 528-14 (51 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 684,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1124] Сполуку 528 (білу тверду речовину, 18 мг, 39,9%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 272 з використанням 528-14. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 584,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 298

##### Одержання сполуки 529

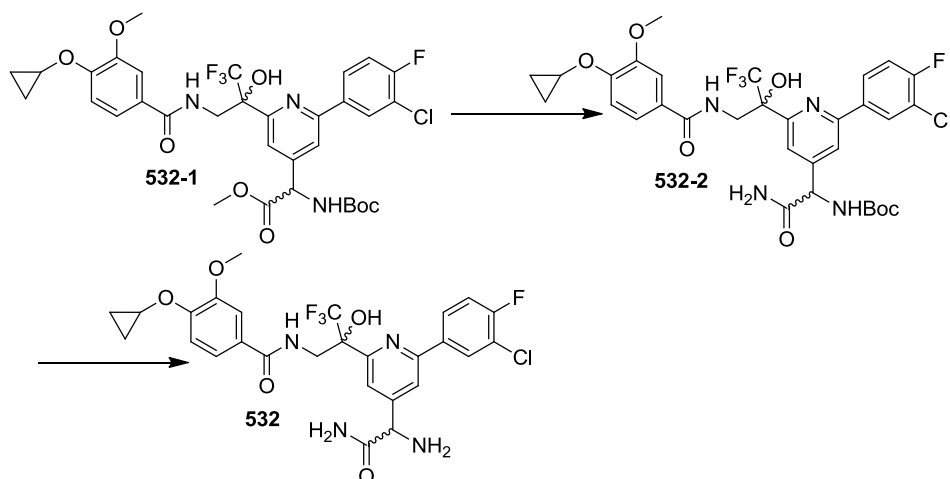


[1125] До розчину сполуки 529-1 (150,00 мг) в MeOH (50 мл) додавали Ra-Ni (0,15 г) в атмосфері N<sub>2</sub>. Суспензію дегазовували і продували воднем декілька разів. Суміш перемішували в атмосфері H<sub>2</sub> під тиском при 25 °С протягом 2 год. ТСХ (петролейний ефір: етилацетат = 1: 1) показала поглинання початкового матеріалу. Суміш фільтрували, фільтрат концентрували, в результаті чого одержували сполуку 529-2 (90 мг, неочищену), яку використовували прямо без подальшого очищення.

[1126] Сполуку 529 (білу тверду речовину, 13 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 528 з використанням 529-2. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 550,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 299

##### Одержання сполуки 532

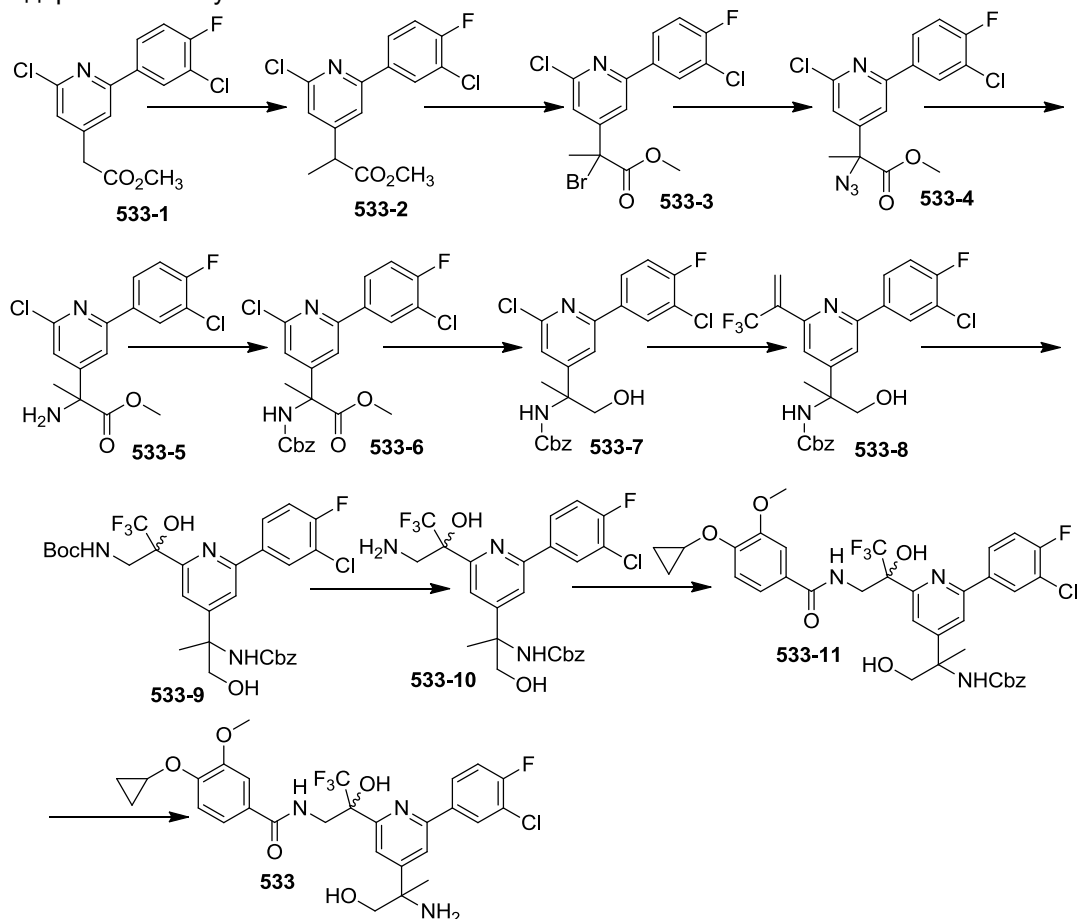


[1127] Сполуку 532 (білу тверду речовину, 13 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполук 501 і 272 з використанням сполук 532-1. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  597,1  $[M+H]^+$ .

5

## ПРИКЛАД 300

Одержання сполуки 533



[1128] До розчину сполуки 533-1 (10 г, 31,9 ммоль) в безводному ТГФ (100 мл) додавали по краплях LiHMDS (63,9 мл, 63,9 ммоль) і перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хв. Додавали по краплях розчин MeI (9,07 г, 63,9 ммоль) в сухому ТГФ (50 мл). Суміш нагрівали до  $0^{\circ}\text{C}$  і перемішували при  $0^{\circ}\text{C}$  протягом 1 год. Реакційну суміш гасили водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (150 мл $\times$ 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі до сухості. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат = 10: 1), в результаті чого одержували 533-2 (3,5 г, 32%) у формі світло-жовтої твердої речовини.

[1129] Сполуку 533-4 (неочищену, у вигляді жовтого масла) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 501 з використанням сполуки 2. Мас-спектрометрія з

іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  369,0  $[M+H]^+$ .

[1130] До розчину сполуки 533-4 (500,00 мг, 1,35 ммоль) в MeOH (30 мл) однією порцією додавали  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  (760,40 мг, 3,39 ммоль) при к.т. в атмосфері  $N_2$  і перемішували суміш протягом 2 год. ТСХ показала завершення реакції. Суміш розводили водою (20 мл). Розчин екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок використовували на наступному етапі без очищення.

[1131] До розчину сполуки 533-5 (0,5 г, 1,46 ммоль) і  $CbzCl$  (745,56 мг, 4,37 ммоль) в ДХМ (15 мл) додавали однією порцією  $NaHCO_3$  (489,61 мг, 5,83 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Розчин виливали на суміш лід-вода (15 мл) і перемішували протягом 20 хв. Водну фазу екстрагували етилацетатом (40 мл×3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат = 30: 1~10: 1), в результаті чого одержували сполуку 533-6 (0,4 г) у вигляді жовтої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  477,1  $[M+H]^+$ .

[1132] До розчину сполуки 533-6 (0,4 г, 0,84 моль) в ТГФ (40 мл) однією порцією додавали  $LiBH_4$  (55 мг, 2,5 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. ТСХ показала завершення реакції. Суміш виливали на суміш лід-вода (15 мл) і перемішували протягом 20 хв. Водну фазу екстрагували етилацетатом (40 мл×3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат = 30: 1~2: 1), в результаті чого одержували 533-7 (320,00 мг, 85%) у вигляді жовтої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  448,6  $[M+H]^+$ .

[1133] До розчину сполуки 533-7 (320 мг, 0,71 ммоль) в ДМЕ (5 мл) і  $H_2O$  (1 мл) додавали 4,4,6-триметил-2-[1-(трифторметил) вініл]-1,3,2-диоксаборинан (320 мг, 1,42 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (0,7 г, 2,13 ммоль) і  $Pd(dppf) Cl_2$  (52 мг, 0,07 моль) в атмосфері  $N_2$ . Реакційну колбу запечатували і перемішували при 110 °C під дією мікрохвильового випромінювання протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили етилацетатом і водою. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням 3-20% етилацетату в петролейному ефірі в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 533-8 (220 мг, 60%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  508,9  $[M+H]^+$ .

[1134] До суміші сполуки 533-8 (100,00 мг, 0,2 ммоль) в  $t-BuOH$  (1,5 мл) і  $H_2O$  (0,5 мл), додавали  $K_2OsO_4 \cdot H_2O$  (11 мг, 0,06 ммоль) і  $BocHN-OTs$  (113 мг, 0,39 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом ночі. Суміш виливали на суміш лід-вода, перемішували протягом 20 хв і екстрагували етилацетатом (10 мл×3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 30: 1~20: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 533-9 (50 мг, 40%) у вигляді жовтої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  642,1  $[M+H]^+$ .

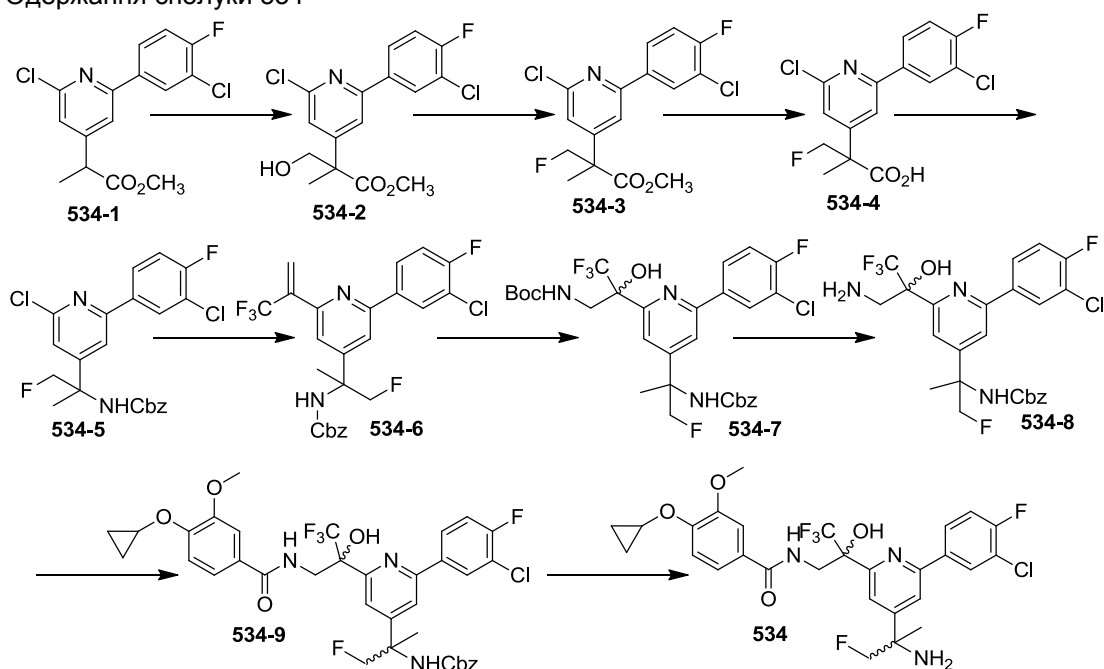
[1135] До розчину сполуки 533-9 (50,00 мг, 0,078 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФУК (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчин виливали на суміш лід-вода (5 мл) і нейтралізували насиченим розчином  $NaHCO_3$ . Водну фазу екстрагували етилацетатом (5 мл×3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням етилацетату в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 533-10 (30,00 мг, 71%) у вигляді жовтої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  542,1  $[M+H]^+$ .

[1136] Сполуку 533-11 (жовту тверду речовину, 30 мг, 74%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 272 з використанням сполуки 533-11. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  732,3  $[M+H]^+$ .

[1137] До розчину сполуки 533-11 (30 мг) в  $CH_3CN$  (1 мл) додавали одну краплю TMSI при к.т. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Суміш виливали в воду, нейтралізували насиченим розчином  $NaHCO_3$  і екстрагували етилацетатом (10 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 533 (23,00 мг) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  597,9  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 301

## Одержання сполуки 534



[1138] До розчину сполуки 534-1 (6 г, 18,3 ммоль) і триетаноламіну (18,5 г, 183 ммоль) в ТГФ (60 мл) додавали вод. розчин НСНО (15 г, 183 ммоль) при 25 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при 25 °С протягом 2 год. ТСХ (петролейний ефір: етилацетат = 5: 1) показала завершення реакції. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом (100 мл×3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 30: 1~5: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 534-2 (5,1 г, 77%) у вигляді білого масла. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 358,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1139] До розчину сполуки 534-2 (1,76 г, 4,91 ммоль) в ДХМ (20 мл) по краплях додавали трифторид диметиламіносірки (DAST) (7,91 г, 49,10 ммоль) при -78 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш повільно нагрівали до 25 °С і перемішували протягом 12 год. ТСХ (петролейний ефір: етилацетат = 5: 1) показала завершення реакції. Суміш охолоджували до 0 °С і нейтралізували насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Водну фазу екстрагували етилацетатом (20 мл×3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 100: 1~60: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували 534-3 (0,6 г, 34%) у вигляді білого масла. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 360,1 [M+H]<sup>+</sup>.

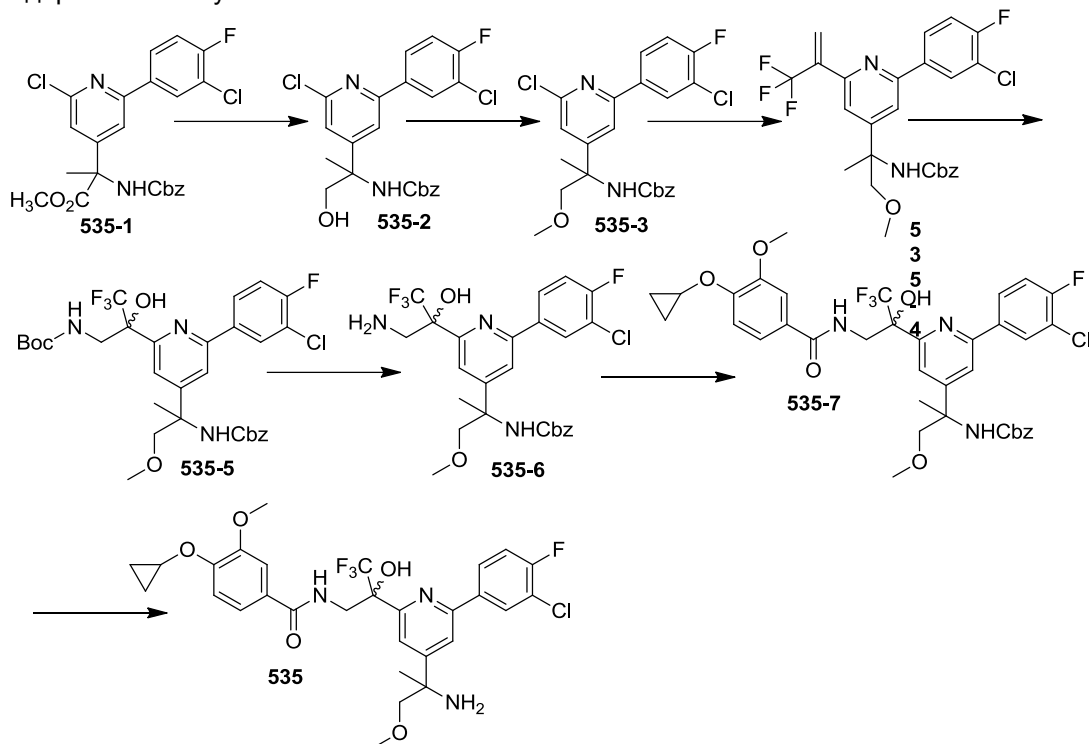
[1140] До розчину сполуки 534-3 (590 мг, 1,64 ммоль) в MeOH (6 мл) додавали розчин NaOH (260 мг, 6,6 ммоль) в H<sub>2</sub>O (6 мл) при к.т. Суміш нагрівали до 60 °С і перемішували протягом 2 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і видаляли органічний розчинник при зниженому тиску. рН водної фази доводили до ~3 з використанням 2М НСІ і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували у вакуумі, в результаті чого одержували сполуку 534-4 (503 мг, 88%) у формі білої твердої речовини.

[1141] До розчину сполуки 534-4 (438 мг, 1,27 ммоль) додавали DIPEA (655 мг, 5,07 ммоль) і ВпОН (274 мг, 2,53 ммоль) в толуолі (5 мл) DPPA (698 мг, 2,54 ммоль) при к.т. в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш нагрівали до 80 °С і перемішували протягом 12 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 30: 1~5: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 534-5 (450,00 мг, 78,52%) у формі білої твердої речовини.

[1142] Сполуку 534 (білу тверду речовину, 21 мг, 45,9%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 533 з використанням сполуки 534-5. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 600,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 302

## Одержання сполуки 535



[1143] До розчину сполуки 535-1 (2,0 г, 4,2 ммоль) в MeOH (20 мл) маленькими порціями додавали NaBH<sub>4</sub> (476 мг, 12,6 ммоль) при к.т. Розчин перемішували протягом 30 хв і нейтралізували H<sub>2</sub>O. Суміш екстрагували етилацетатом (50 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат=1: 1, в результаті чого одержували сполуку 535-2 (1,6 г, 85%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 449,1 [M+H]<sup>+</sup>.

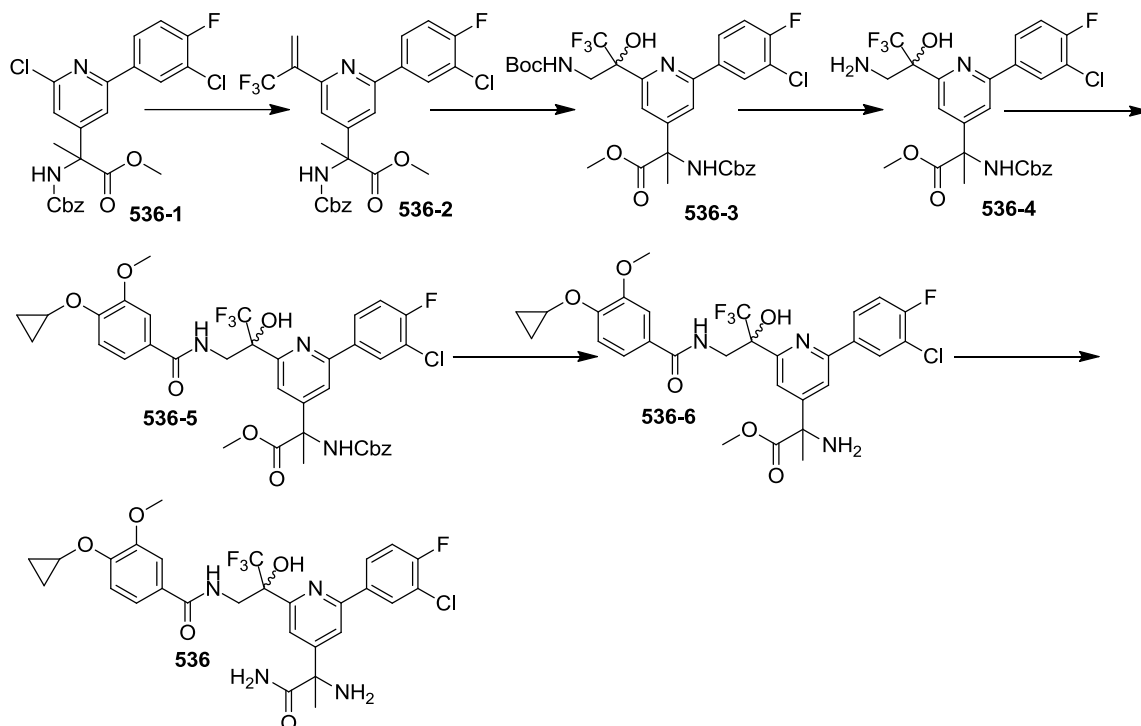
[1144] До розчину сполуки 535-2 (1,40 г, 3,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали Ag<sub>2</sub>O (723 мг, 3,1 ммоль) і MeI (1,77 г, 12,5 ммоль) при к.т. Суміш запечатували і нагрівали до 40 °С. Реакційну суміш перемішували протягом ночі і концентрували до сухості при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 10: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 535-3 (450 мг, 31%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 463,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1145] Сполуку 535 (білу тверду речовину, 11 мг, 22%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 533 з використанням сполуки 535-3. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 612,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 303

## Одержання сполуки 536



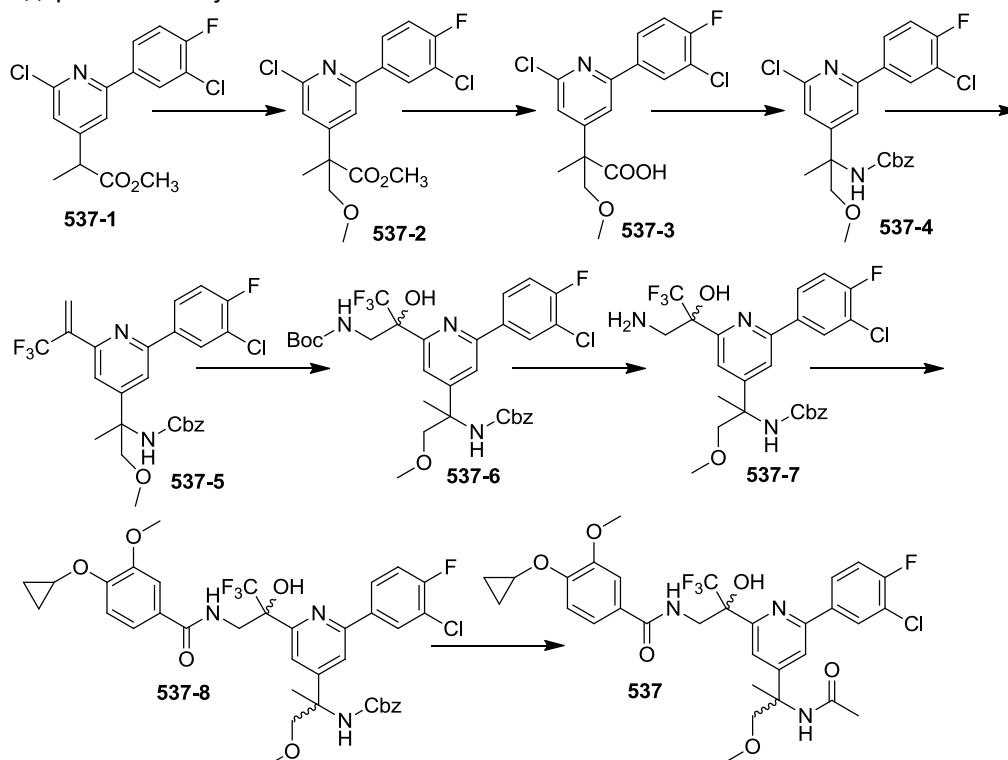


[1146] Сполуку 536 (білу тверду речовину, 65 мг, 83%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполук 533 і 501 з використанням сполуки 536-1. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  611,2  $[M+H]^+$ .

5

## ПРИКЛАД 304

Одержання сполуки 537



[1147] До розчину сполуки 537-1 (0,7 г, 2,1 ммоль) в ТГФ (8 мл) додавали LiHMDS (3,2 мл 1 М в ТГФ) при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 1 хвилини в атмосфері  $\text{N}_2$ . Після перемішування при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 10 хвилин додавали розчин MOMCl (340 мг, 4,2 ммоль) в ТГФ (2 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 1 хв в атмосфері  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 20 хвилин. РХ/МС показала повне поглинання 537-1. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (20 мл $\times$ 3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували

10

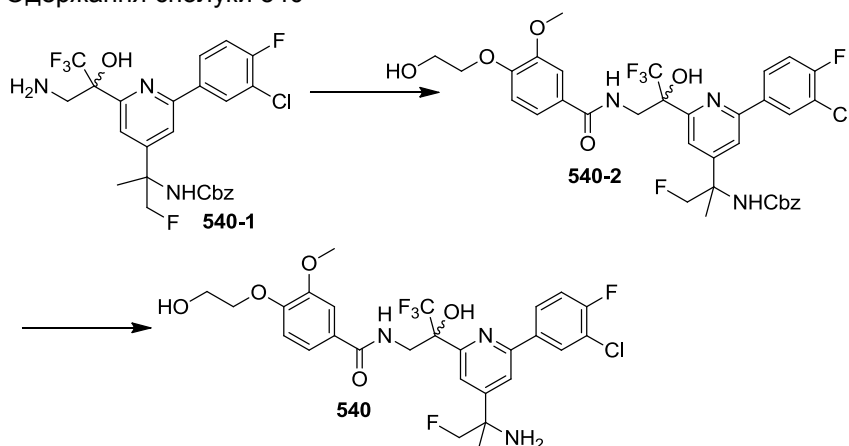
при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 537-2 (720 мг, 82%) у вигляді безбарвного масла. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  372,1  $[M+H]^+$ .

[1148] Сполуку 537-8 (білу тверду речовину, 45 мг, 78%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 533 з використанням сполуки 537-2. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  746,1  $[M+H]^+$ .

[1149] До розчину сполуки 537-8 (45 мг, 0,06 ммоль) в ТФУК (1 мл) додавали HBr/HOAc (1 мл, 40%) при к.т. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання всього початкового матеріалу (відстежували методом РХ/МС). Одержану суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок нейтралізували водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 537 (9 мг, 16,3%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  654,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 305

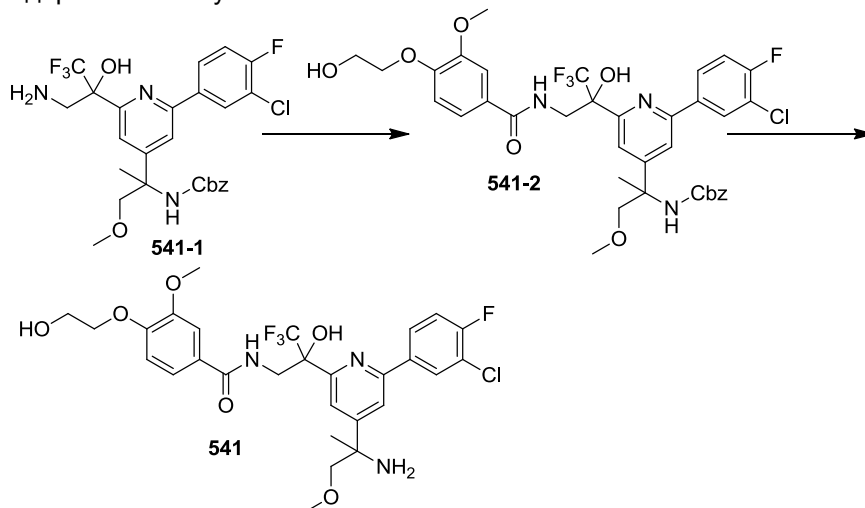
Одержання сполуки 540



[1150] Сполуку 540 (білу тверду речовину, 175 мг, 71%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 534 з використанням сполуки 540-1. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  604,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 306

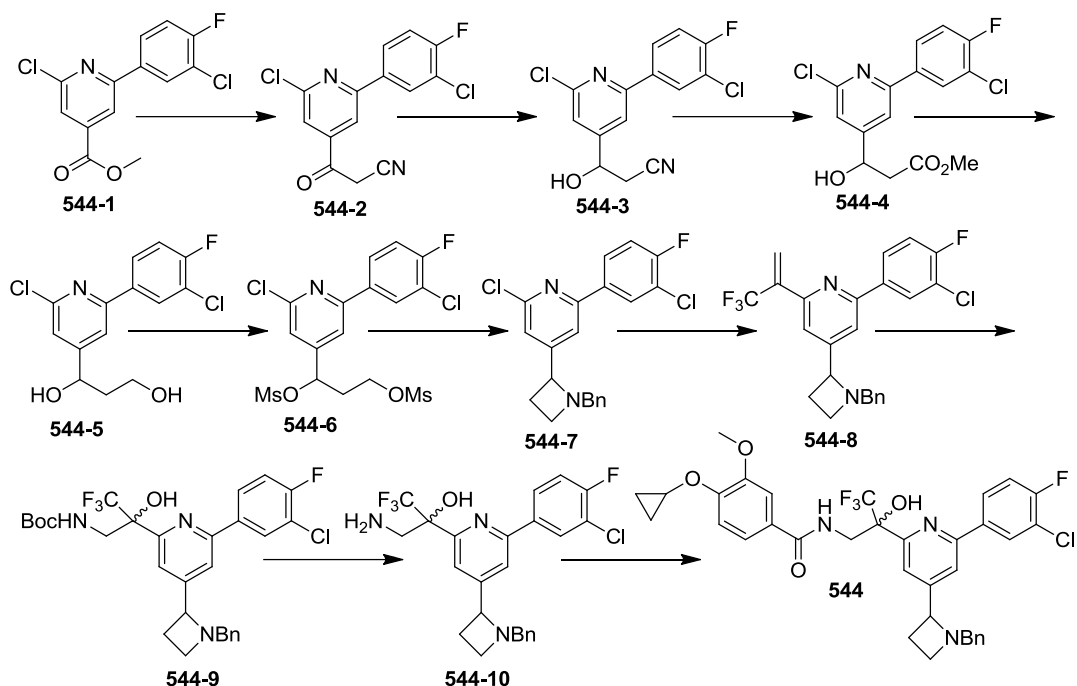
Одержання сполуки 541



[1151] Сполуку 541 (білу тверду речовину, 13 мг, 18,4%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполук 537 і 528 з використанням сполуки 541-1. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  616,0  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 307

Одержання сполуки 544



[1152] До розчину сполуки  $\text{CH}_3\text{CN}$  (24,6 г, 600 ммоль) в толуолі (200 мл) по краплях додавали н-бутиллітій (120 мл, 2,5 М в гексані) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 30 хв. Суміш обробляли розчином сполуки 544-1 (36,0 г, 120 ммоль) в толуолі (200 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували насич. вод. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом (4×200 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 544-2 у формі білої твердої речовини (31,5 г, 85,0%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  308,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1153] До розчину сполуки 544-2 (30,9 г, 100 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (600 мл) порціями додавали  $\text{NaBH}_4$  (19 г, 500 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ , і перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 4 год. Суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (4×300 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок потім очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 544-3 у формі світло-жовтої твердої речовини (28,0 г, 90,0%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  310,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1154] До розчину сполуки 544-3 (5 г, 16,08 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (100 мл) по краплях додавали  $\text{SOCl}_2$  (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Суміш нагрівали до температури дефлегмації і перемішували протягом 48 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури розчин нейтралізували насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували етилацетатом (4×300 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 544-4 у формі світло-жовтої твердої речовини (3,32 г, 60,0%).

[1155] Сполуку 544-5 (світло-жовту тверду речовину, 2,65 г, 90%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 544-3 з використанням сполуки 544-4. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  315,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1156] До розчину сполуки 544-5 (2,65 г, 8,38 ммоль) і триетаноламіну (2,54 г, 25,15 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали  $\text{MsCl}$  (2,88 г, 25,15 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували насич. вод.  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували етилацетатом (4×100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 544-6 у формі світло-жовтої твердої речовини (3,2 г, 80,8 %).

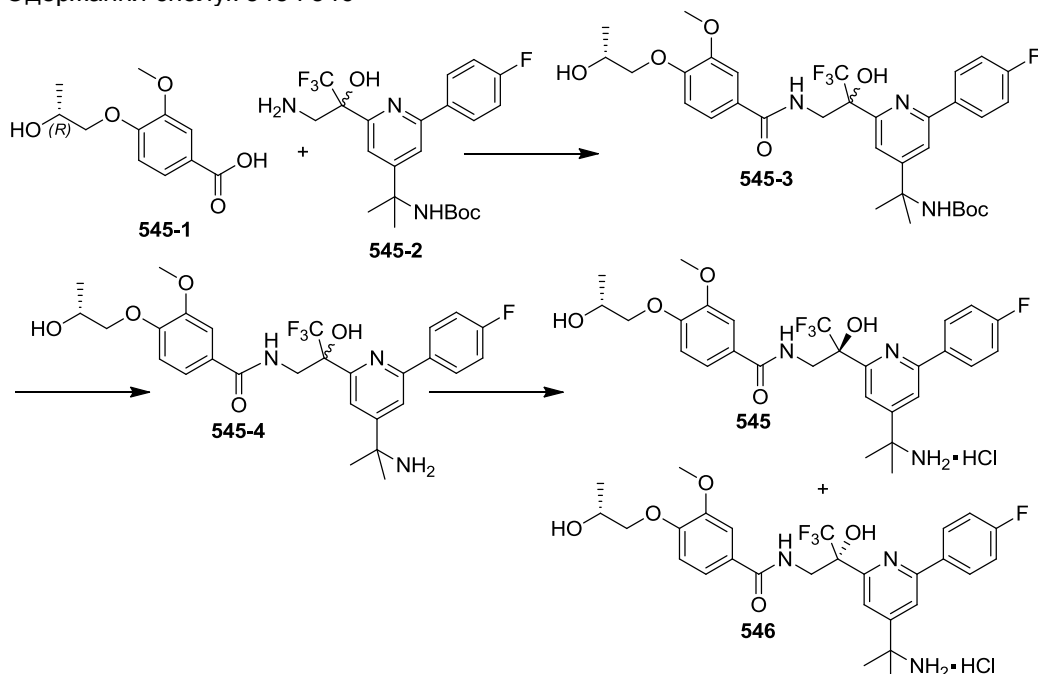
[1157] До розчину сполуки 544-6 (3,2 г, 8,4 ммоль) в толуолі (50 мл) додавали  $\text{BnNH}_2$  (5,4 г, 50,3 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6,9 г, 50,3 ммоль) і  $\text{KI}$  (100 мг) при к.т. Суміш перемішували при  $160^\circ\text{C}$  протягом 6 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили водою. Розчин екстрагували етилацетатом (4×100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при низькому тиску.

Залишок очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували 544-7 у формі світло-жовтої твердої речовини (1,1 г, 33,9%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  386,9  $[M+H]^+$ .

- 5 [1158] Сполуку 544 (білу тверду речовину, 450 мг, 40,3%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 528 з використанням сполуки 544-7. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  670,3  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 308

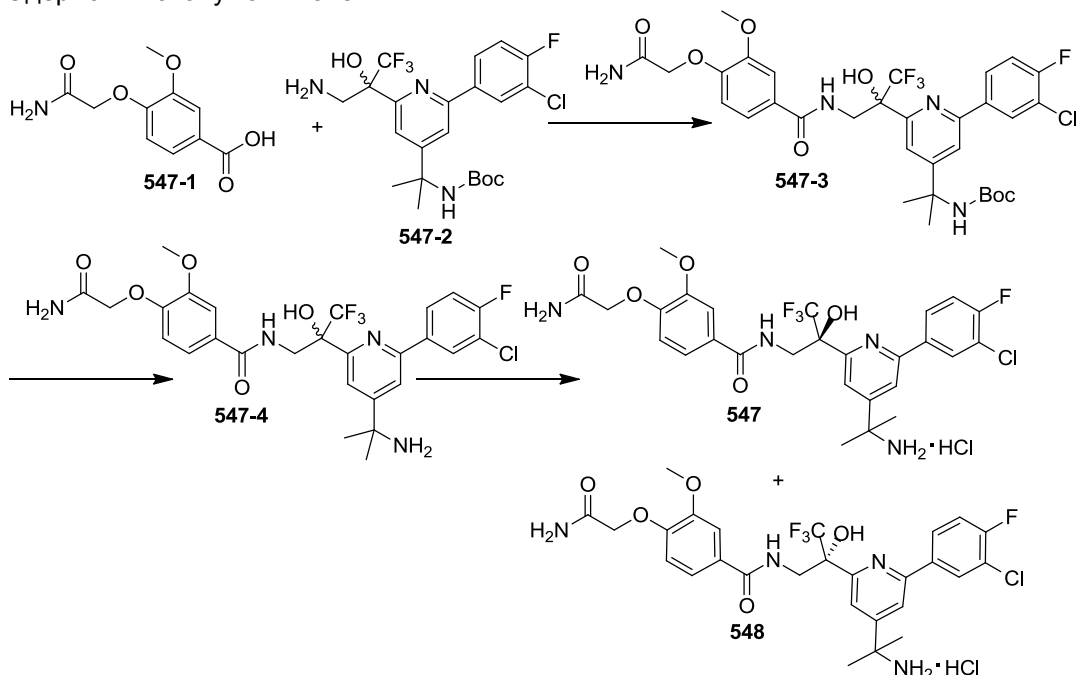
Одержання сполук 545 і 546



- 10 [1159] Сполуки 545 (білу тверду речовину, 112 мг) і 546 (білу тверду речовину, 107 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 495 і 496 з використанням сполук 545-1 і 545-2. 545: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  566,2  $[M+H]^+$ ; і 546: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  566,2  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 309

- 15 Одержання сполук 547 і 548

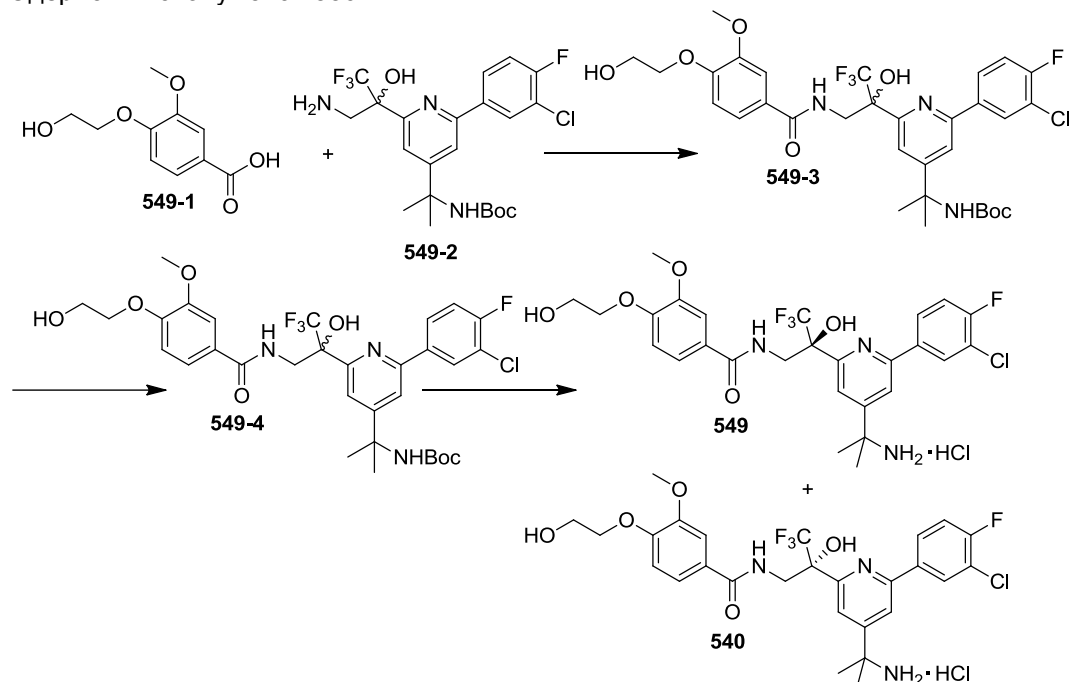


[1160] Сполуки 547 (білу тверду речовину, 45 мг) і 548 (білу тверду речовину, 48 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполук 271 і 272 з використанням

сполук 547-1 і 547-2. 547: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  599,1  $[M+H]^+$ ; і 548: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  599,1  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 310

Одержання сполук 549 і 550

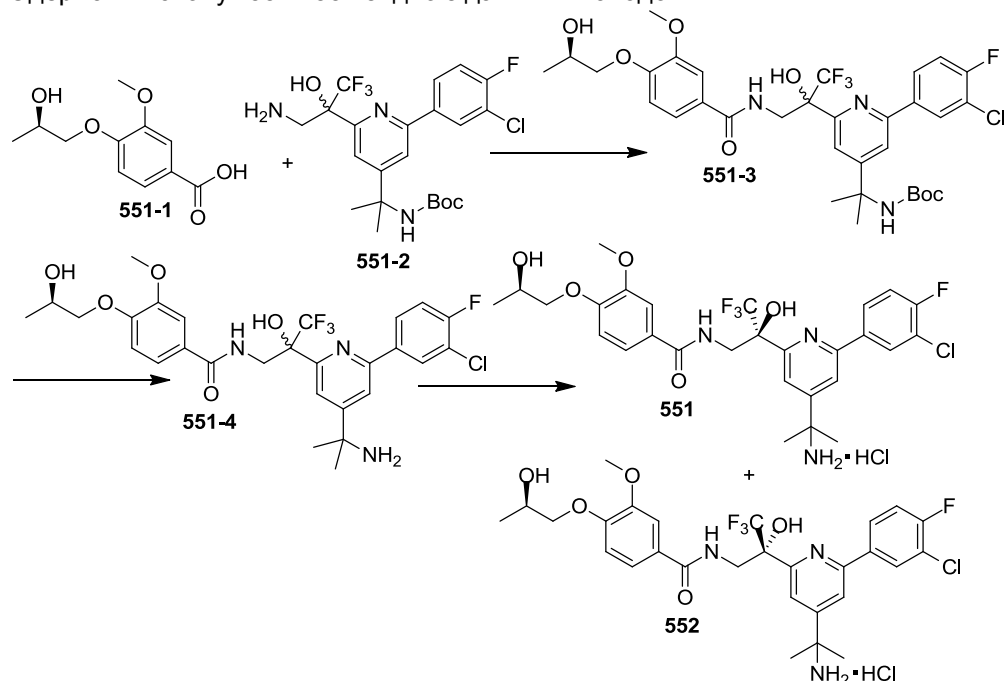


5

[1161] Сполуки 549 (білу тверду речовину, 102 мг) і 550 (білу тверду речовину, 108 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполук 271 і 272 з використанням сполук 549-1 і 549-2. 549: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  585,9  $[M+H]^+$ ; і 550: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  586,0  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 311

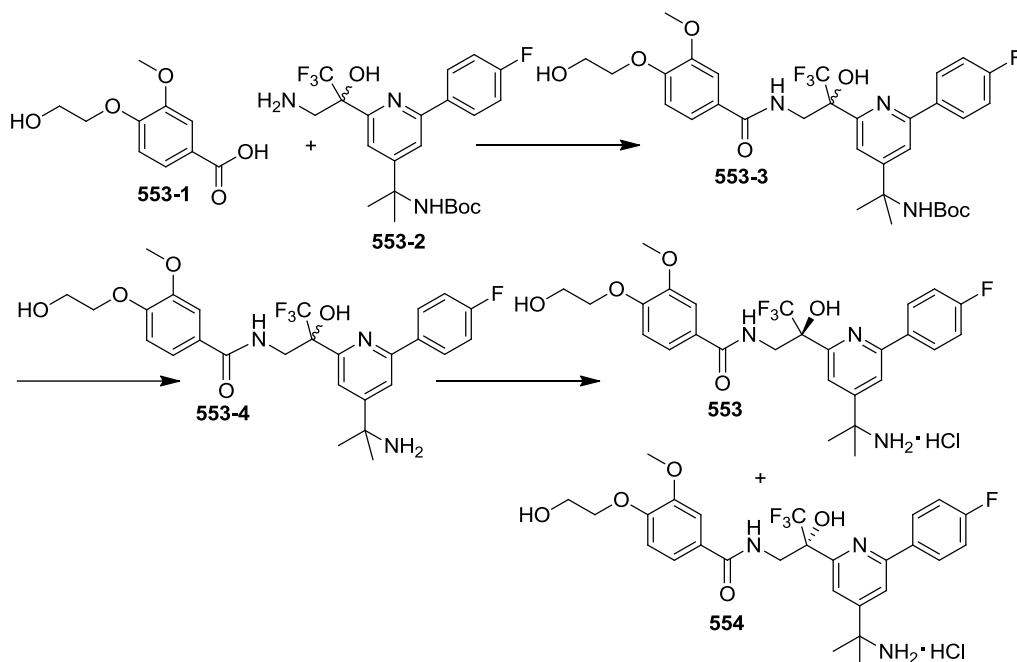
Одержання сполук 551 і 552 згідно з даним винаходом



[1162] Сполуки 551 (білу тверду речовину, 78 мг) і 552 (білу тверду речовину, 72 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполук 271 і 272 з використанням сполук 551-1 і 551-2. 551: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  600,2  $[M+H]^+$ ; і 552: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  600,2  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 312

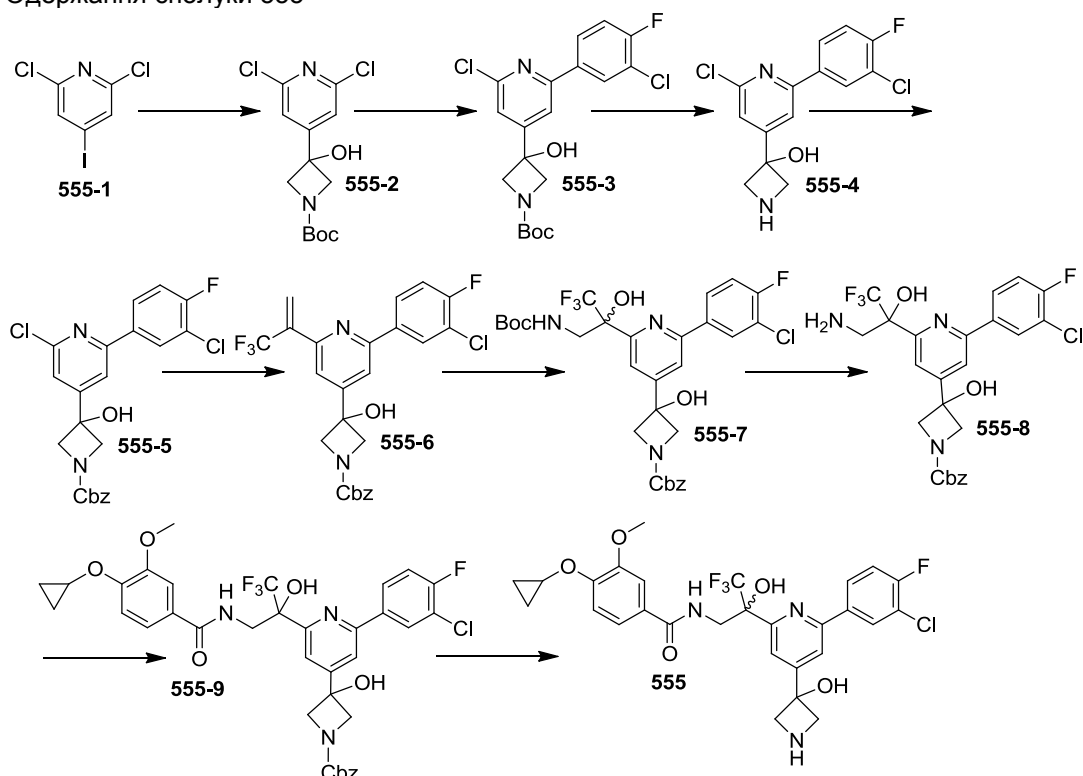
Одержання сполук 553 і 554



[1163] Сполуки 553 (білу тверду речовину, 35 мг) і 554 (білу тверду речовину, 45 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполук 495 і 496 з використанням сполук 553-1 і 553-2. 553: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  552,2  $[M+H]^+$ ; і 554: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  552,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 313

Одержання сполуки 555



[1164] До розчину сполуки 555-1 (2,74 г, 10 ммоль) в безводному ТГФ (30 мл) по краплях додавали *n*-бутиллітій (4,8 мл, 2,5 М в гексані) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 20 хв, а потім обробляли розчином трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилату (1,71 г, 10,00 ммоль) в безводному ТГФ (5 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Розчин перемішували протягом 30 хв при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 9: 1 в якості елюента,

в результаті чого одержували 555-2 (1,05 г, 33%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  319.1  $[M+H]^+$ .

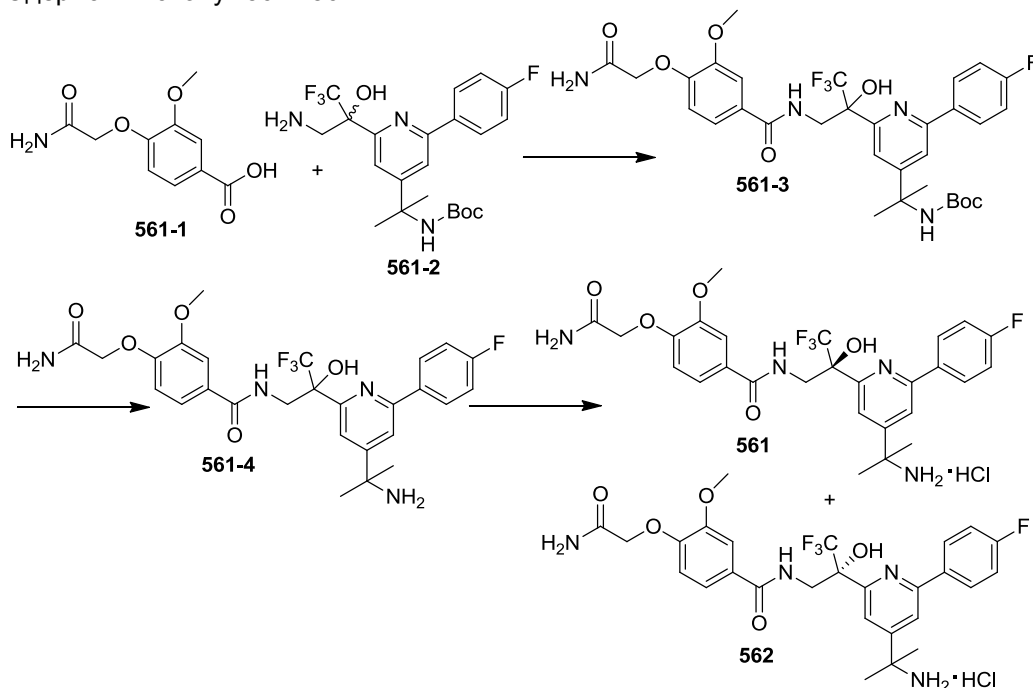
[1165] До розчину сполуки 555-2 (0,8 г, 2,52 ммоль) і (3-хлор-4-фторфеніл) боронової кислоти (440 мг, 2,52 ммоль) в суміші диоксан: H<sub>2</sub>O (10: 1 мл) додавали Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,23 г, 3,78 ммоль) і Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (185,00 мг, 0,25 ммоль) в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш нагрівали до 80 °С на масляній бані і перемішували протягом 1 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, вливали в H<sub>2</sub>O (20 мл) і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 9: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 555-3 (780 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 413,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1166] До розчину сполуки 555-3 (780 мг, 1,89 ммоль) в ДХМ (8 мл) додавали ТФУК (2 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 30 хв. Суміш концентрували при зниженому тиску і розчиняли залишок в ДХМ (10 мл) і Et<sub>3</sub>N (572 мг, 5,65 ммоль). Повільно додавали CbzCl (643 мг, 3,77 ммоль) при к.т. і перемішували суміш протягом 2 год. Розчин промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 4: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 555-5 (720,00 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 447,1 [M + H]<sup>+</sup>.

[1167] Сполуку 555 (білу тверду речовину, 3,5 мг, 16,3%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 533 з використанням сполуки 555-5. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  595,9[M+H]<sup>+</sup>.

### ПРИКЛАД 314

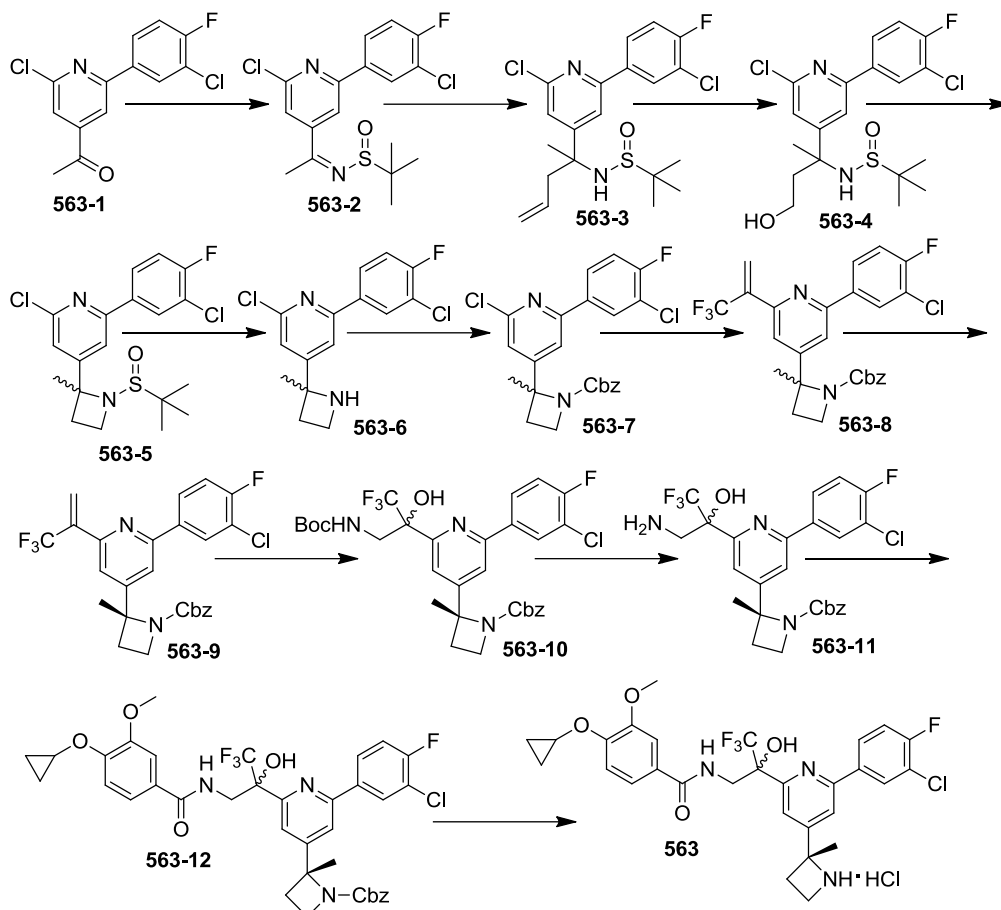
Одержання сполук 561 і 562



[1168] Сполуки 561 (білу тверду речовину, 50 мг) і 562 (білу тверду речовину, 48 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполук 495 і 496 з використанням сполук 561-1 і 561-2. 561: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  565,1  $[M+H]^+$ ; 562: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  565,1  $[M+H]^+$ .

### ПРИКЛАД 315

Одержання сполуки 563



[1169] Розчин сполуки 563-1 (3,00 г, 10,56 ммоль) і тетраетоксититану (7,23 г, 31,68 ммоль) в безводному ТГФ (60 мл) перемішували протягом 5 хв. Розчин обробляли 2-метилпропан-2-сульфінамідом (1,92 г, 15,84 ммоль) і перемішували при 70 °С протягом 5 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і нейтралізували реакційну суміш насич. вод. NaHCO<sub>3</sub> до утворення білого осаду солей титану. Суспензію фільтрували через шар цілиту і промивали залишок на фільтрі етилацетатом. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 563-2 (3,50 г, 85,6%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 387,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1170] До розчину сполуки 563-2 (3,50 г, 9,0 ммоль) в безводному ТГФ (15 мл) додавали алілмагнію бромід (13,6 мл, 1,0 М в ТГФ) при -78 °С в атмосфері N<sub>2</sub> і перемішували суміш при -78 °С протягом 1 год. Суміші давали нагрітиса до 25 °С і перемішували протягом ще 1 год. Реакційну суміш нейтралізували вод. розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 563-3 (1,20 г, 31%) у вигляді жовтої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 429,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1171] Озон барботували в розчин сполуки 563-3 (1,2 г, 2,8 ммоль) в безводному MeOH (30 мл) при -78 °С протягом 10 хв. Після видудання надлишку O<sub>3</sub> азотом порціями додавали NaBH<sub>4</sub> (420 мг 11,2 ммоль) при 25 °С. Розчин перемішували протягом 30 хв при к.т. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом (3×60 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 2: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували 563-4 (1,02 г, 83%) у вигляді твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 433,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1172] До розчину сполуки 563-4 (1,01 г, 2,5 ммоль) і PPh<sub>3</sub> (1,0 г, 3,8 ммоль) в безводному ТГФ (20 мл) по краплях додавали DIAD (870 мг, 4,3 ммоль) при 25 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш нагрівали до 70 °С і перемішували протягом 4 год. Суміш охолоджували до 25 °С і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 563-5 (902 мг, 85%) у вигляді твердої речовини.



[1173] До розчину сполуки 563-5 (902 мг 2,2 ммоль) в диоксані (8 мл) однією порцією додавали конц. HCl (1 мл, 12 M), і перемішували при 25 °C протягом 1 год. Суміш концентрували, в результаті чого одержували сполуку 563-6 (750 мг), яку використовували для наступного етапу без подальшого очищення.

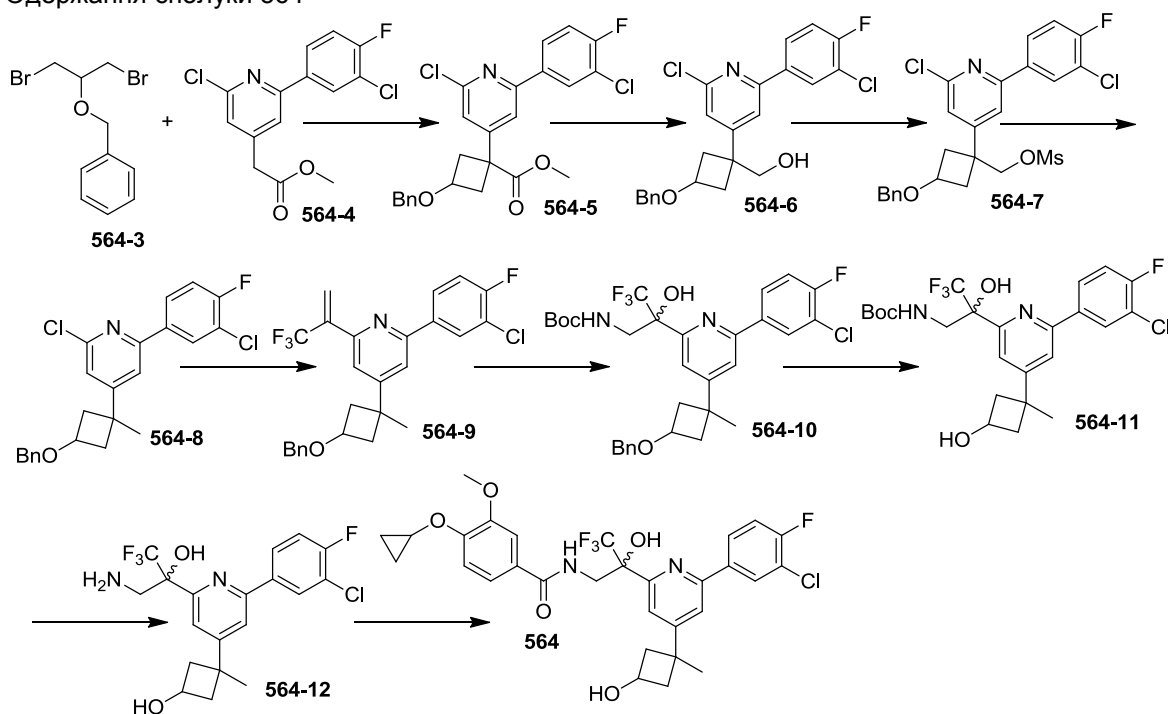
[1174] Сполуку 563-6 (750 мг) і NaHCO<sub>3</sub> (607 мг, 7,2 ммоль) розчиняли в ДХМ (10 мл) і H<sub>2</sub>O (1 мл). Розчин обробляли CbzCl (617 мг 3,6 ммоль) при к.т. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 563-7 (990 мг, 93%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 444,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[1175] Сполуку 563-8 (білу тверду речовину, 1,1 г, 16,3%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 533 з використанням сполуки 563-7. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 595,9 [M+H]<sup>+</sup>. 563-9 (402 мг) одержували шляхом поділу сполуки 563-8 (1,1 г) методом SFC (надкритичної рідинної хроматографії).

[1176] Сполуку 563 (білу тверду речовину, 20 мг, 33%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 533 з використанням сполуки 563-9. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 593,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 316

#### Одержання сполуки 564



[1177] Сполуку 564-3 одержували, як описано у джерелі Franck, D. із співавт., Bioorganic & Medicinal Chemistry (2013) 21(3): 643-652.

[1178] До розчину сполуки 564-4 (11,22 г, 35,7 ммоль) в безводному ТГФ (200 мл) порціями додавали LiHMDS (286 мл 1 M в ТГФ) при -78 °C в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хв. Суміш обробляли шляхом додавання по краплях розчину 564-3 (22 г, 71,4 ммоль) в безводному ТГФ (50 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш нейтралізували сумішшю лід-вода (150 мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат=30: 1~10: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 564-5 (11,0 г, чистота 70%) у вигляді світло-жовтого масла. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 460,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1179] До розчину сполуки 564-5 (11,0 г, 23,9 ммоль) в безводному ТГФ (60 мл) порціями додавали LiAlH<sub>4</sub> (907 мг, 23,9 ммоль) при 0 °C в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували сумішшю лід-вода і фільтрували через шар

цілиту. Фільтрат екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили з використанням безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 30: 1~20: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 564-6 (3,8 г, вихід 28%, чистота 81%) у вигляді світло-жовтого масла. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 432,1 [M+H]<sup>+</sup>.

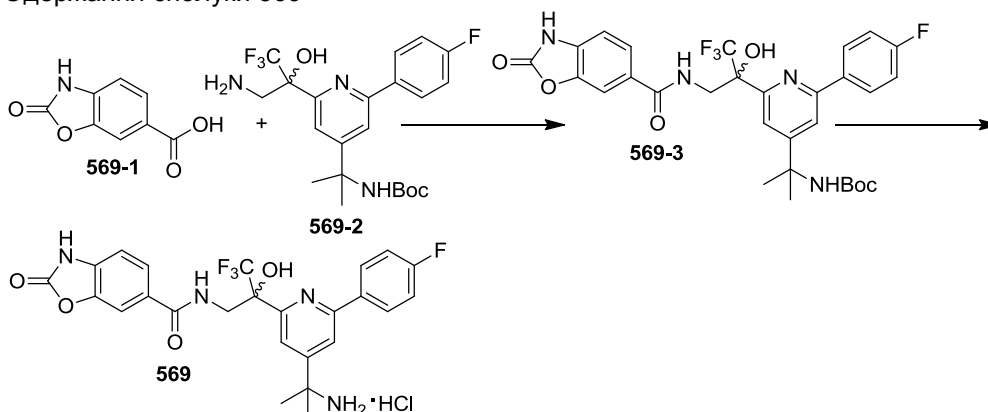
[1180] До розчину сполуки 564-6 (0,8 г, 2,34 ммоль) і триетаноламіну (0,71 г, 7,01 ммоль) в ДХМ (10 мл) по краплях додавали MSCL (270 мг, 2,34 ммоль) при 0 °C і перемішували суміш при 20 °C протягом 30 хв. Суміш виливали на суміш лід-вода (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили з використанням безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 564-7 (0,6 г, неочищеної) у вигляді жовтого масла, яку використовували на наступному етапі без додаткової обробки. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 509,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[1181] До розчину неочищеної сполуки 564-7 (0,6 г, 1,43 ммоль) в ДМСО (6 мл) додавали однією порцією NaBH<sub>4</sub> (270 мг, 7,14 ммоль) при к.т. в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при 50-60 °C протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували сумішшю лід-вода і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили з використанням безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 30: 1~8: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 564-8 (0,3 г, чистота 78%) у вигляді жовтої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 415,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[1182] Сполуку 564 (білу тверду речовину, 2,7 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 533 з використанням 564-8. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 609,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 317

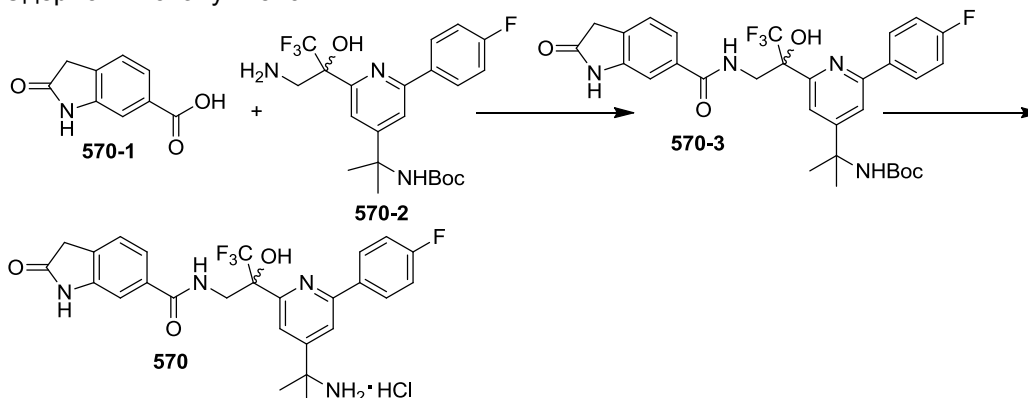
##### Одержання сполуки 569



[1183] Сполуку 569 (білу тверду речовину, 53 мг, 74%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 495 з використанням сполук 569-1 і 569-2. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 519,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 318

##### Одержання сполуки 570

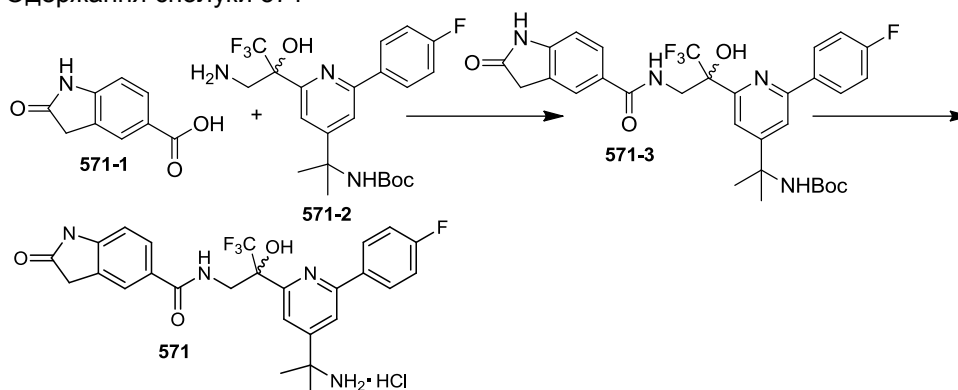


[1184] Сполуку 570 (білу тверду речовину, 25 мг, 32%) одержували, дотримуючись загальної

процедури одержання сполуки 495 з використанням сполук 570-1 і 570-2. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  517,1  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 319

Одержання сполуки 571

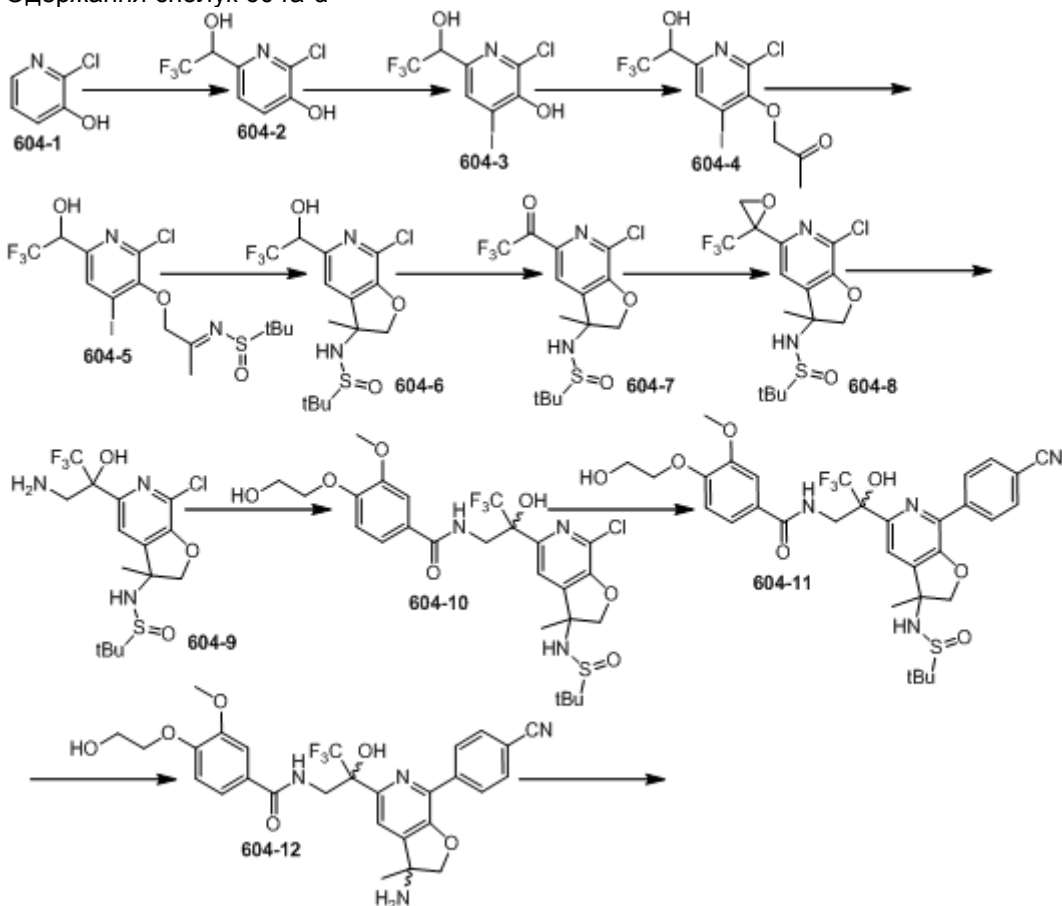


5

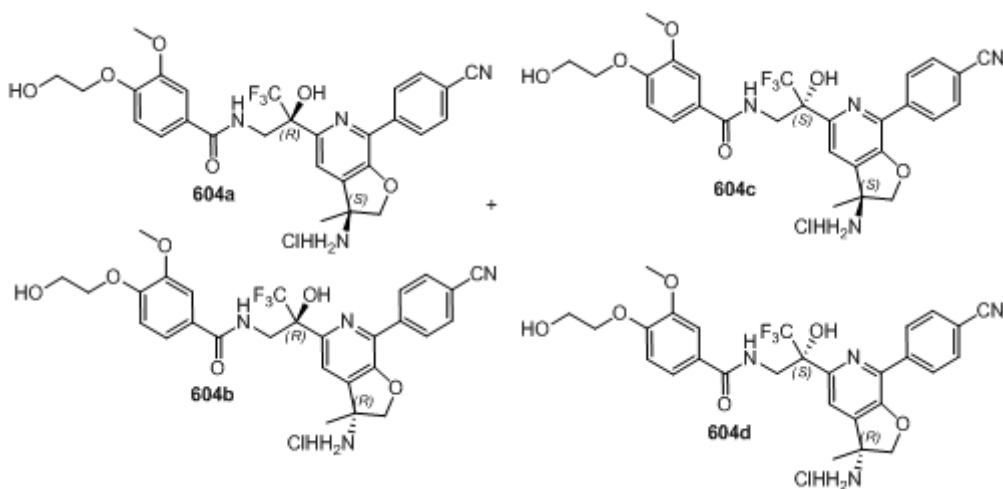
[1185] Сполуку 571 (білу тверду речовину, 21 мг, 23%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 495 з використанням сполук 571-1 і 571-2. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  517,1  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 320

Одержання сполук 604a-d



10



[1186] До суміші сполуки 604-1 (12,0 г, 92,6 ммоль) і 2,2,2-трифторетан-1,1- диолу (32,3 г, 277,9 ммоль) в H<sub>2</sub>O (25 мл) додавали однією порцією K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25,6 г, 185,2 ммоль, 2,00 екв.) при к.т. Колбу запечатували, нагрівали до 125 °С і перемішували протягом 16 год. Суміш охолоджували до 0 °С, нейтралізували 1М розчином HCl і екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали дихлорметаном і петролейним ефіром, в результаті чого одержували сполуку 604-2 (17,0 г, 81%) у формі білої твердої речовини.

[1187] До перемішаного розчину сполуки 604-2 (130 г, 571,2 ммоль) і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (121 г, 1,1моль) в H<sub>2</sub>O (800 мл) порціями додавали I<sub>2</sub> (174 г, 685,5 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 48 год. Насичений водний розчин сульфиту натрію (500 мл) використовували для гасіння реакції. Суміш підкислювали 3М HCl і розводили етилацетатом (1 л). Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу екстрагували етилацетатом (3×500 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 1: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 604-3 (180 г, 89%) у формі білої твердої речовини.

[1188] До розчину сполуки 604-3 (88 г, 249 ммоль) і 1-хлорпропан-2-ону (55,9 г, 605,0 ммоль) в ДМФ (200 мл) додавали однією порцією NaHCO<sub>3</sub> (62,7 г, 746,1 ммоль) при к.т. в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при 25 °С протягом 25 год і видаляли тверді речовини фільтрацією. Фільтрат концентрували до сухості при зниженому тиску, а залишок розчиняли в ДХМ і розтирали з петролейним ефіром, в результаті чого одержували сполуку 604-4 (66 г, 65%) у формі білої твердої речовини.

[1189] Суміш сполуки 604-4 (9,0 г, 22 ммоль), 2-метилпропан-2- сульфінаміду (S-конфігурація, 2,66 г, 22 ммоль) і етоксиду титану (IV) (10,5 г, 46,1 ммоль) в безводному ТГФ (18,00 мл) нагрівали до 80 °С (запечатаний посуд, дегазований і продуктивний N<sub>2</sub>) і перемішували протягом 1 год. Додавали етилацетат (150 мл) і воду (10 мл) при перемішуванні. Суміш перемішували протягом 5 хв і фільтрували через шар цілиту. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, а залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі з використанням етилацетату: ДХМ=1: 9 в якості елюента, в результаті чого одержували 604-5 (6,8 г, 60%).

[1190] До розчину сполуки EtMgBr (4,4 мл, 13,2 ммоль, 3 М в ефірі) в сухому ТГФ (50 мл) додавали н-бутиллітій (10,6 мл, 26,5 ммоль, 2,5 М в гексані) і перемішували суміш при 0 °С. Після перемішування протягом 10 хв суміш охолоджували до -78 °С. додавали по краплях розчин 604-5 (6,8 г, 13,26 ммоль) в сухому ТГФ (50 мл) і перемішували реакційну суміш при -78 °С протягом 15 хв. Реакційну суміш гасили водою (50 мл) і екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (елюент: 0~10% ЕА в ДХМ), в результаті чого одержували сполуку 604-6 (3,10 г, 60%).

[1191] До перемішаного розчину сполуки 604-6 (6,8, 17,6 ммоль) в ДХМ (50 мл) додавали реагент Деса-Мартіна (8,95 г, 21,1 ммоль) і перемішували суміш при к.т. в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували насич. вод. розчином Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> і насич. вод. розчином NaHCO<sub>3</sub>. Після 30 хв інтенсивного перемішування відокремлювали органічні шари і

екстрагували водний шар етилацетатом (2×100 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (елюент: 0~10% ЕА в ДХМ), в результаті чого одержували сполуку 604-7 (5,1 г 75,4%).

5 [1192] До розчину т-бутоксиду калію (1,64 г, 14,58 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (150 мл) додавали Me<sub>3</sub>SOI (3,21 г, 14,58 ммоль). Суміш дегазовували і перемішували при к.т. протягом 30 хв. Розчин, що містить ілід, відфільтровували від твердих речовин і додавали до розчину сполуки 604-7 (5,1 г, 13,25 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (150 мл), яка була попередньо дегазована. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Леткі речовини видаляли при  
10 зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням ДХМ: етилацетат=9: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 604-8 (3,2 г, 60,5%).

[1193] До розчину сполуки 604-8 (3,2 г, 8,02 ммоль) в MeOH (300 мл) однією порцією додавали воду з аміаком (10 мл). Розчин перемішували при 25 °С протягом 18 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку  
15 604-9 (3,1 г, 93%).

[1194] До розчину 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензойної кислоти (460 мг, 2,17 ммоль) в ДХМ (6 мл) однією порцією додавали HATU (985 мг, 2,59 ммоль) і DIPEA (558 мг, 4,32 ммоль) при к.т. Після перемішування протягом 10 хв додавали сполуку 604-9 (900 мг, 2,16 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год при к.т. Розчин промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (елюент: 10~100% етилацетату в петролейному ефірі), в результаті чого одержували сполуку 604-10 (890 мг, 67,5%).

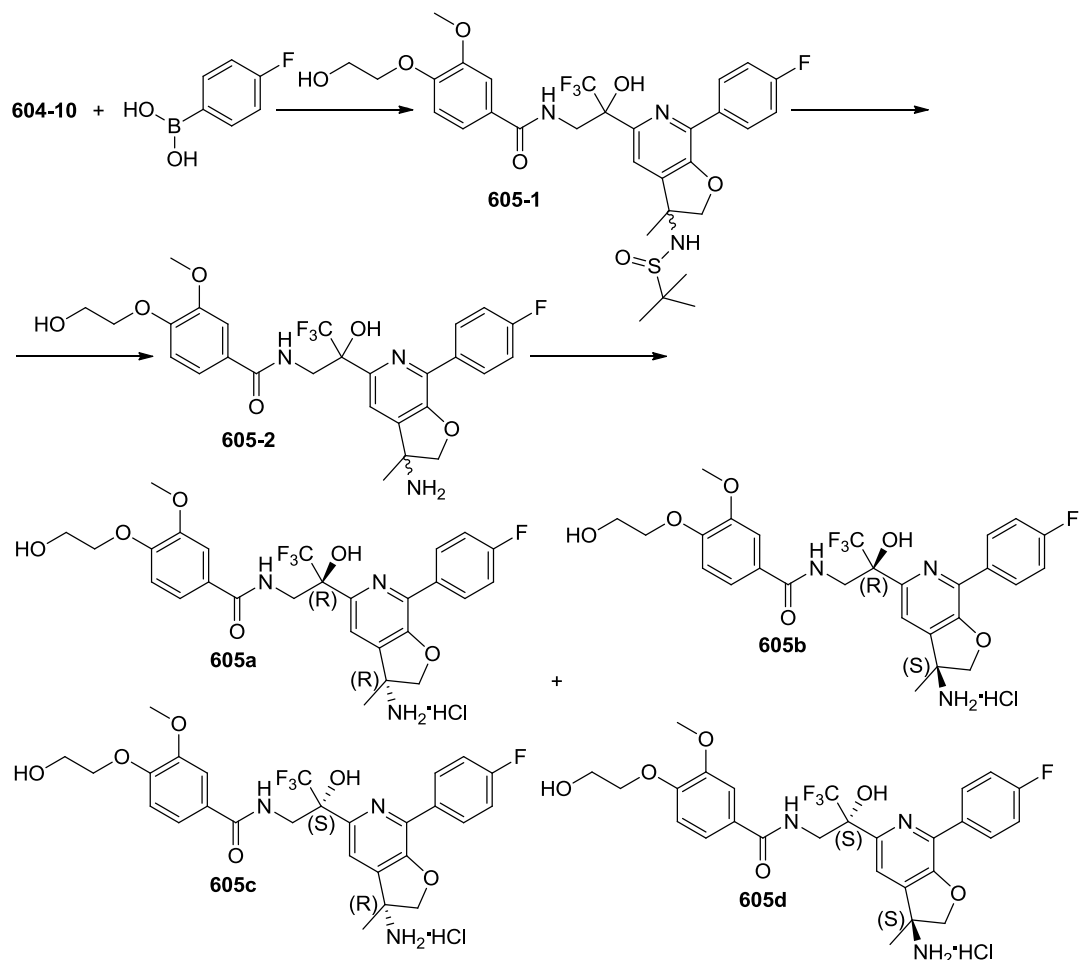
[1195] Сполуку 604-10 (300 мг, 0,49 ммоль), (4-ціанофеніл)боронову кислоту (88 мг, 0,6 ммоль) і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (240 мг, 0,74 ммоль) обробляли мікрохвильовим випромінюванням в суміші розчинників ДМЕ: H<sub>2</sub>O (12 мл, об.: об. =5: 1). Розчин дегазовували і додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (57 мг, 0,05 ммоль, 0,10 екв.). Запечатану пробірку нагрівали до 110 °С під дією мікрохвильового випромінювання і перемішували протягом 1 год. Розчин охолоджували до кімнатної температури і вливали в воду. Суміш екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням етилацетату в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 604-11 (320 мг, 96,2%).

[1196] До розчину сполуки 604-11 (300 мг, 0,44 ммоль) в диоксані (3 мл) додавали HCl/диоксан (1 мл, 4М) при к.т. суміш перемішували при кімнатній температурі до повного поглинання початкового матеріалу. Суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і підлогували насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 604-12 (~200 мг, вихід 71% , чистота 90%).

40 [1197] Сполуку 604-12 (~200,00 мг, чистота 90%) розділяли методом SFC (надкритичної рідинної хроматографії) ("Колонка: Chiralcel OJ-H 250×4,6мм I.D., 5мкм Рухома фаза: метанол (0,05% DEA) в CO<sub>2</sub> від 5% до 40%, Швидкість потоку: 2,35мл/хв, довжина хвилі: 220нм"), в результаті чого одержували пік 1, пік 2, пік 3 і пік 4. Розчин піка 1 в CH<sub>3</sub>CN і воді обробляли HCl (2 М, 0,2 мл) і ліофілізували, в результаті чого одержували сполуку 604a (25 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 573,1 [M+H]<sup>+</sup>. Розчин піка 2 в CH<sub>3</sub>CN і воді обробляли HCl (2 М, 0,2 мл) і ліофілізували, в результаті чого одержували сполуку 604b (25 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 573,1 [M+H]<sup>+</sup>. Розчин піка 3 в CH<sub>3</sub>CN і воді обробляли HCl (2 М, 0,2 мл) і ліофілізували, в результаті чого одержували сполуку 604c (19 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 573,1 [M+H]<sup>+</sup>.  
50 Розчин піка 4 в CH<sub>3</sub>CN і воді обробляли HCl (2 М, 0,2 мл) і ліофілізували, в результаті чого одержували сполуку 604d (22 мг). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 573,3 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 321

Одержання сполук 605a-d

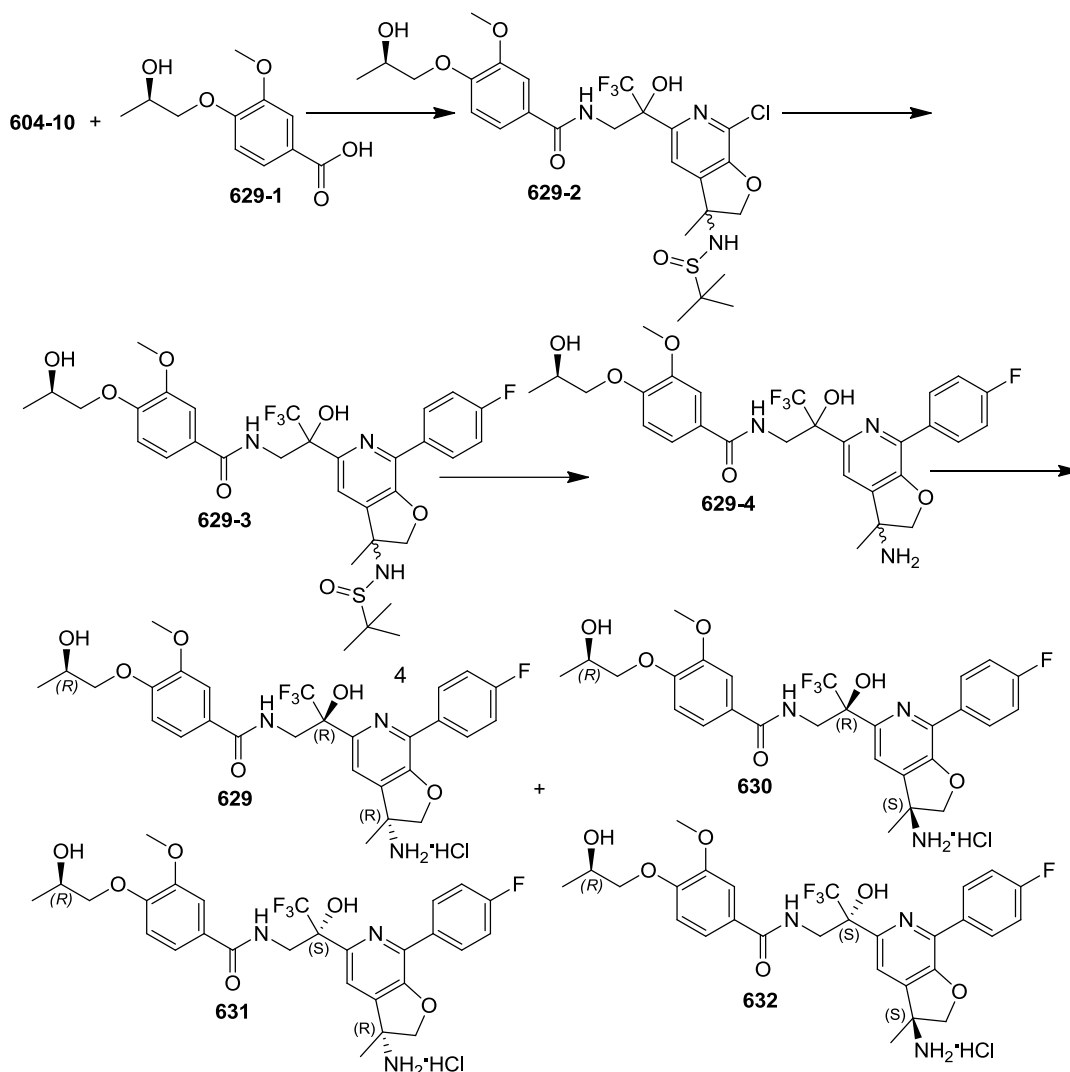


[1198] До розчину сполуки 604-10 (400 мг, 0,66 ммоль) і (4-фторфеніл) боронової кислоти (138 мг, 984 ммоль) в ДМЕ (3 мл) і Н<sub>2</sub>О (1 мл) додавали Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (24 мг, 0,033 ммоль) і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (641 мг, 2,0 ммоль) в пробірці для мікрохвильової обробки в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну суміш нагрівали до 100 °С і перемішували протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури Реакційну суміш вливали у воду (30 мл) і перемішували протягом 5 хв. Водну фазу екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням етилацетату в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 605-1 (310 мг) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 670,1 [M + H]<sup>+</sup>.

[1199] Сполуки 605a, 605b, 605c і 605d одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 605a з використанням сполуки 605-1. Неочищені продукти очищували препаративною ВЕРХ і розділяли методом SFC. 605a (білу тверду речовину, 20 мг): m/z 566,2 [M+H]<sup>+</sup>, 605b (білу тверду речовину, 18 мг): m/z 566,1 [M+H]<sup>+</sup>, 605c (білу тверду речовину, 12,8 мг): m/z 566,1 [M+H]<sup>+</sup> і 605d (білу тверду речовину, 12,7 мг): m/z 566,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 322

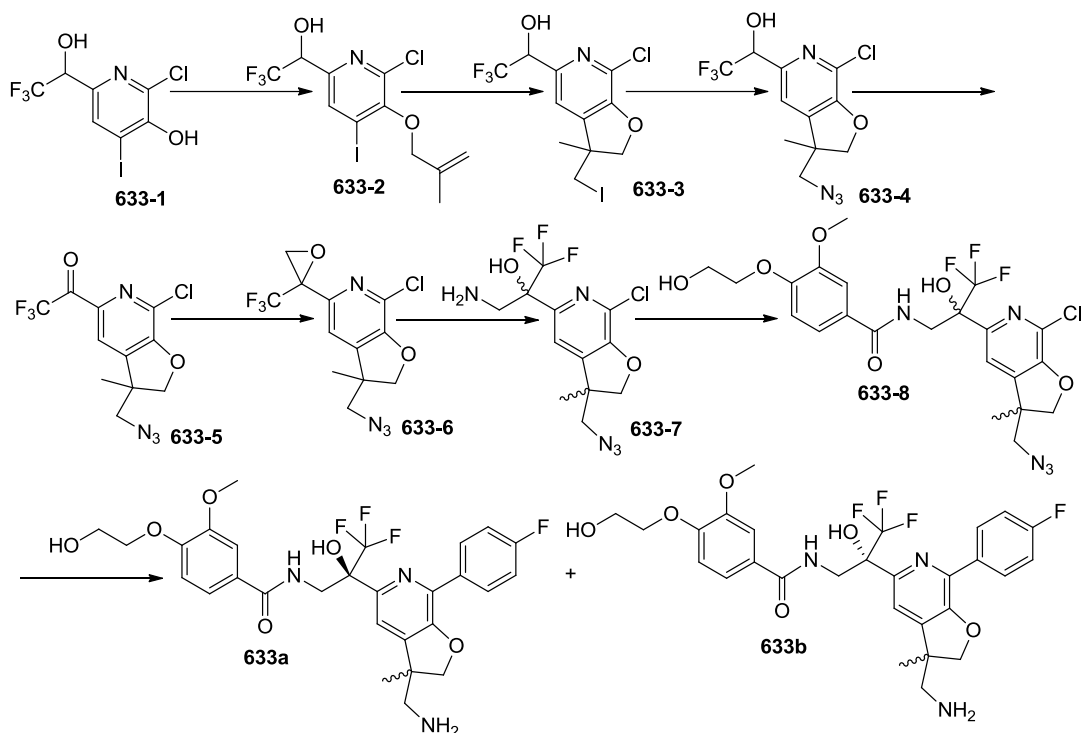
Одержання сполук 629-632



[1200] Сполуки 629, 630, 631 і 632 одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 605d з використанням сполук 604-10, 629-1 і (4-фторфеніл) боронової кислоти. 629 (білу тверду речовину, 14,1 мг):  $m/z$  580,1  $[M+H]^+$ , 630 (білу тверду речовину, 18,6 мг):  $m/z$  580,1  $[M+H]^+$ , 631 (білу тверду речовину, 25,8 мг):  $m/z$  580,1  $[M+H]^+$  і 632 (білу тверду речовину, 34,5 мг):  $m/z$  580,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 323

Одержання сполук 633a-633b



[1201] Сполуку 633-1 (9,0 г, 25,5 ммоль) і  $\text{NaHCO}_3$  (6,4 г, 76,4 ммоль) розчиняли в ДМФ (80 мл). За допомогою шприця додавали 3-бром-2-метилпроп-1-ен (4,5 г, 33,1 ммоль) і нагрівали суміш нагрівали до 70 °С протягом 3 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували флеш-хроматографією (елюент: петролейний ефір: етилацетат = 30: 1~8: 1), в результаті чого одержували сполуку 633-2 (8,02 г, 77%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  407,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1202] В запечатану пробірку розміщували розчин сполуки 633-2 (7,0 г, 17,2 ммоль) в толуолі (50 мл). додавали  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (580,0 мг, 1,0 ммоль) і Q-phos (1,0 г, 1,4 ммоль) в атмосфері  $\text{N}_2$ . Запечатану пробірку перемішували при 100 °С на масляній бані. Після перемішування протягом 7 год суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при низькому тиску. Залишок очищували флеш-хроматографією з використанням 2~5% етилацетату в петролейному ефірі в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 633-3 (3,5 г, 50%) у вигляді твердої речовини.

[1203] До розчину сполуки 633-3 (3,5 г, 8,6 ммоль) в ДМФ (50 мл) додавали  $\text{NaN}_3$  (12,4 г, 190,7 ммоль) при к.т. Розчин нагрівали до 70 °С і перемішували протягом 16 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і нейтралізували шляхом вливання у воду. Суміш екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням 5~12% етилацетату в петролейному ефірі в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 633-4 (2,4 г, 86,6%) у вигляді масла. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  322,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

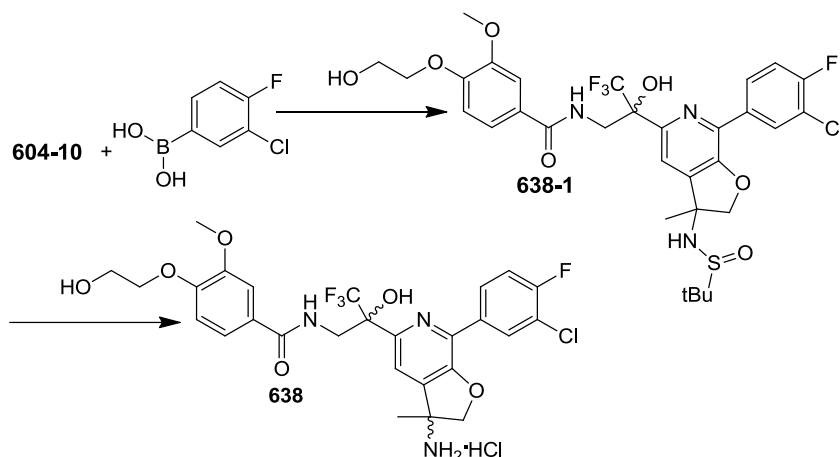
[1204] Сполуку 633-8 одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 604a з використанням 633-4.

[1205] Сполуку 633-8 (500 мг, 0,92 ммоль), (4-фторфеніл)боронову кислоту (167 мг, 1,2 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (450 мг, 1,4 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (106 мг, 0,092 ммоль) обробляли в пробірці для мікрохвильової обробки в суміші розчинників: диоксан (15 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл). Запечатану пробірку нагрівали при 110 °С під дією мікрохвильового випромінювання і перемішували протягом 1 год. РХ/МС показала, що утворилося ~30% цільового продукту. Розчин концентрували при зниженому тиску, залишок очищували методом ТСХ, а потім очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували чисті сполуки 633a (~80 мг) і 633b (~70 мг). 633a: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  580,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$  і 633b: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  580,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 324

Одержання сполуки 638





[1206] Сполуку 638 (білу тверду речовину, 15 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 604а з використанням сполуки 604-10 і (3-хлор-4-фторфеніл)боронової кислоти. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  600,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 325

Одержання сполук 653 і 654

с

[1207] 2-хлор-4-йод-6-(2,2,2-трифтор-1-гідроксиетил) піридин-3-ол одержували, як описано у джерелі Hénichart, J. із співавт., J. Het. Chem. (1986), 23(5): 1531-1533.

[1208] До розчину 2-хлор-4-йод-6-(2,2,2-трифтор-1-гідроксиетил) піридин-3-олу (16 г, 45,3 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (150 мл) додавали однією порцією K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,5 г, 90,5 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 хв повільно додавали розчин сполуки 653-3 (9,8 г, 54,3 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при 90 °С протягом 1 год на попередньо нагрітій масляній бані. Після охолодження до кімнатної температури суміш вливали у воду (150 мл) і перемішували протягом 5 хв. Суміш екстрагували етилацетатом (2×150 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили з використанням безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням 2~5% етилацетату в петролейному ефірі в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 653-4 (10,9 г, 49%) у вигляді жовтої твердої речовини.

[1209] Сполуку 653-8 одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 604а з використанням сполуки 653-4.

[1210] До розчину сполуки 653-8 (1,0 г, 1,9 ммоль) в CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (15 мл) однією порцією додавали триетаноламін (2,0 мл) при к.т. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням 10~20% етилацетату в петролейному ефірі в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 653-9 (0,8 г, 72%) у вигляді жовтої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  593,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[1211] До розчину сполуки 653-9 (400 мг, 0,67 ммоль) в EtOH (10 мл) і H<sub>2</sub>O (10 мл) додавали однією порцією порошкоподібне Fe (188 мг, 3,4 ммоль) і NH<sub>4</sub>Cl (180 мг, 3,4 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження до к.т. суміш вливали у воду (20 мл) і екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили з використанням безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням етилацетату в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 653-10 (250 мг, 66%) у вигляді жовтої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  564,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1212] До розчину 4-циклопропокси-3-метоксибензойної кислоти (75 мг, 0,36 ммоль) в ДМФ (6,0 мл) додавали NATU (137 мг, 0,36 ммоль) і DIPEA (47 мг, 0,36 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 хв додавали сполуку 653-10 (203 мг, 0,36 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год і потім вливали в воду. Суміш екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили з використанням безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням етилацетату в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 653-11 (120 мг, 44,2 %) у вигляді жовтої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  754,2 [M+H]<sup>+</sup>.

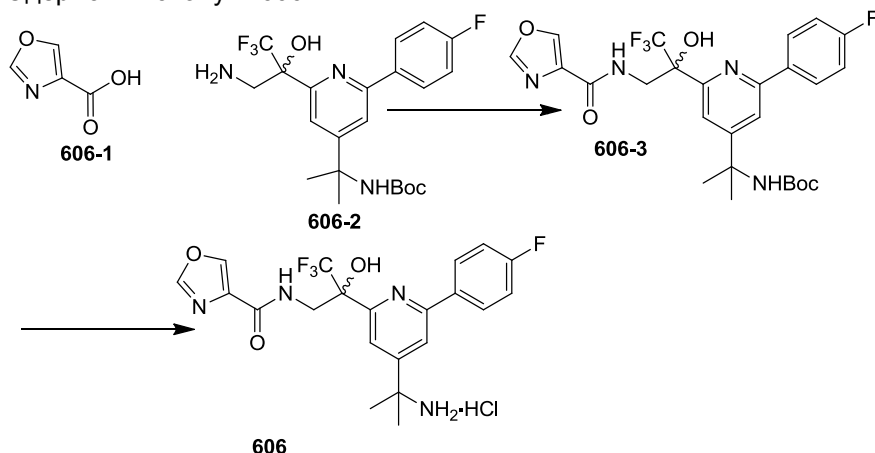
[1213] Озон барботували в розчин сполуки 653-11 (120 мг, 0,16 ммоль) в безводному MeOH

(10 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 6 хв. Після витиснення надлишку озону азотом додавали  $\text{NaBH}_4$  (18,1 мг, 0,48 ммоль) при к.т. Реакційну суміш перемішували протягом 0,5 год і нейтралізували водою. Суміш екстрагували етилацетатом ( $2 \times 10$  мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували, в результаті чого одержували неочищений продукт. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням етилацетату в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 653-12 (70 мг, 65%) у вигляді жовтої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  682,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1214] До розчину сполуки 653-12 (70 мг, 0,1 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) додавали  $\text{HCl}$ /диоксан (3 мл, 4 М). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 653 (12 мг) і 654 (18 мг) у вигляді білих твердих речовин. 653: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  578,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  і 654: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  578,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 326

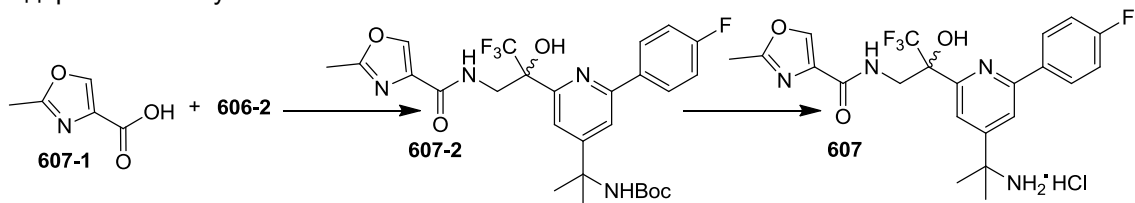
Одержання сполуки 606



[1215] Суміш сполук 606-2 (45 мг, 0,1 ммоль), 606-1 (16 мг, 0,1 ммоль) і триетаноламіну (1 ммоль) розчиняли в безводному ДХМ (4 мл) при перемішуванні. Розчин обробляли однією порцією НАТУ (38 мг, 0,1 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хв додавали ТФУК (1 мл). Розчин перемішували при к.т. протягом 2 год. Суміш концентрували до сухості. Залишок виділяли препаративною ВЕРХ в кислому середовищі, в результаті чого одержували сполуку 606 (26 мг, 45%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  452,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 327

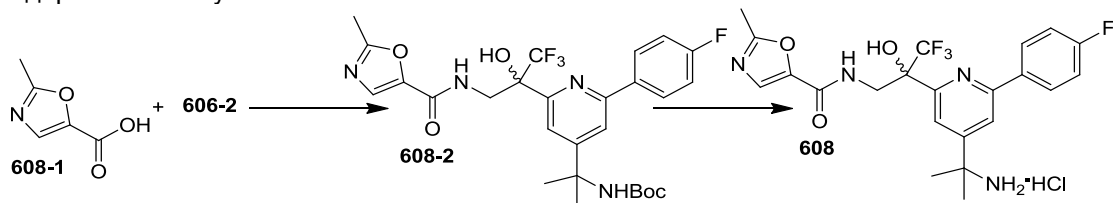
Одержання сполуки 607



[1216] Сполуку 607 одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 606 з використанням сполук 607-1 і 606-2. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 607 (66 мг, 75%) у формі білої твердої речовини (66 мг, 75%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  466,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 328

Одержання сполуки 608

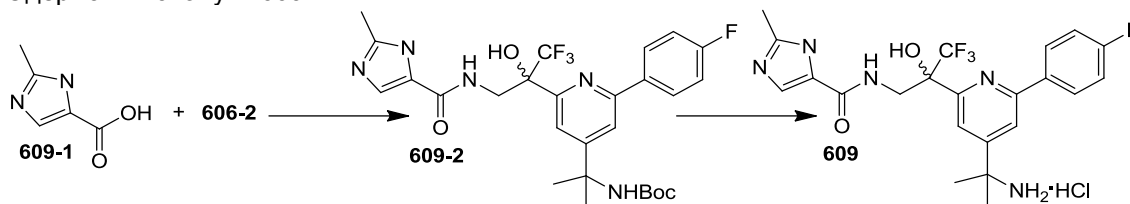


[1217] Сполуку 608 одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 606 з використанням сполук 608-1 і 606-2. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в

результаті чого одержували сполуку 608 (46,5 мг, 84%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  466,9  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 329

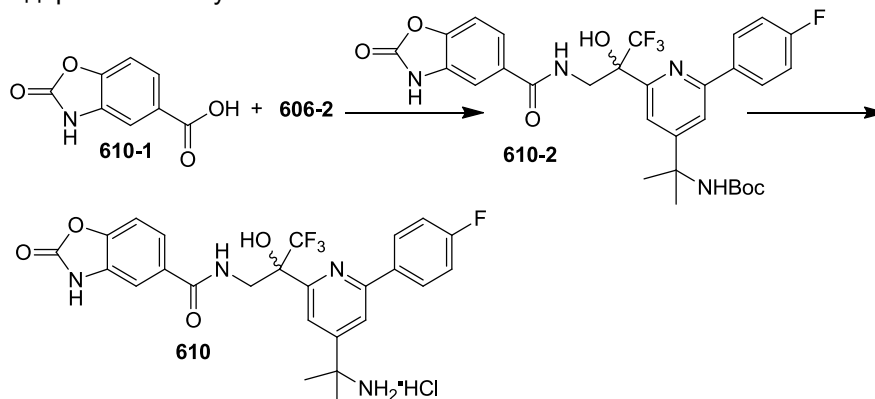
Одержання сполуки 609



[1218] Сполуку 609 одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 606 з використанням сполук 609-1 і 606-2. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 609 (13,5 мг, 34%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  465,9  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 330

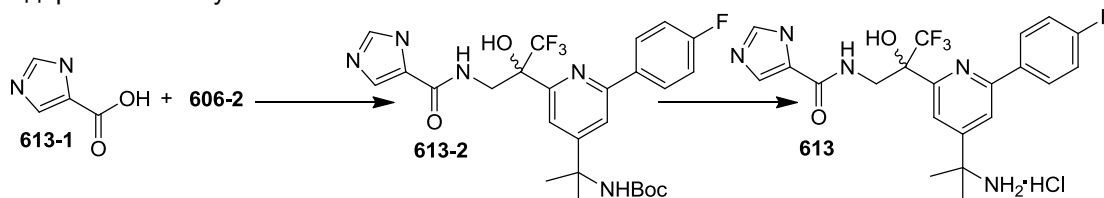
Одержання сполуки 610



[1219] Сполуку 610 одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 606 з використанням сполук 610-1 і 606-2. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 610 (34 мг, 57%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  518,9  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 331

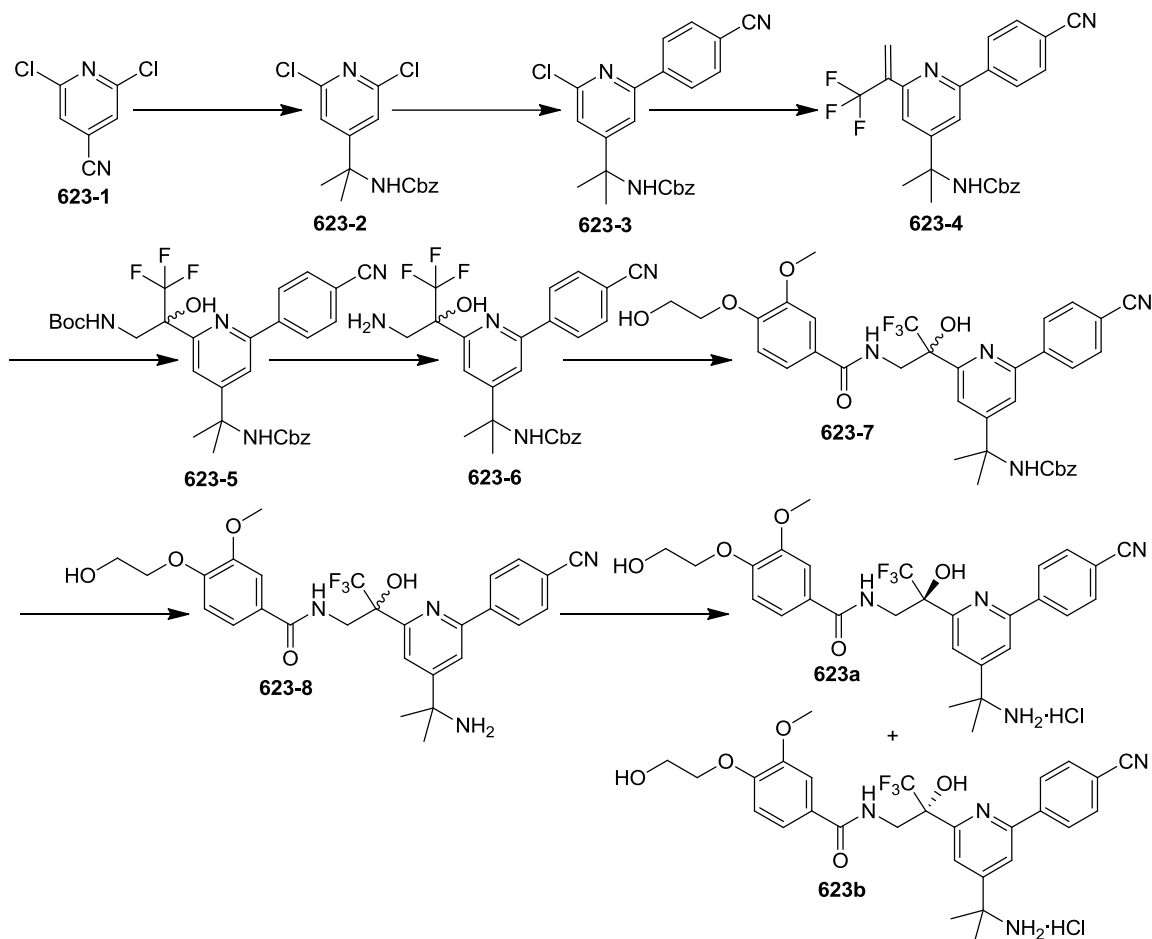
Одержання сполуки 613



[1220] Сполуку 613 одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 606 з використанням сполук 613-1 і 606-2. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 613 (29 мг, 50%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  451,9  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 332

Одержання сполук 623a і 623b



[1221] До розчину сполуки 623-1 (20 г, 116 ммоль) в безводному толуолі (200 мл) повільно додавали MeMgBr (3 M, 115,61 мл) при 0 °C в атмосфері N<sub>2</sub>. Після додавання і перемішування протягом 30 хв додавали по краплях Ti(i-PrO)<sub>4</sub> (36,1 г, 127,2 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °C протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури до суміші додавали діатоміт у великих кількостях. Суміш підлюговували водним розчином NaOH (2 M) і фільтрували через шар діатоміту. Залишок на фільтрі промивали етилацетатом, а фільтрат відокремлювали і концентрували з одержанням неочищеного 2-(2,6-дихлор-4-піридил)пропан-2-аміну (~25 г).

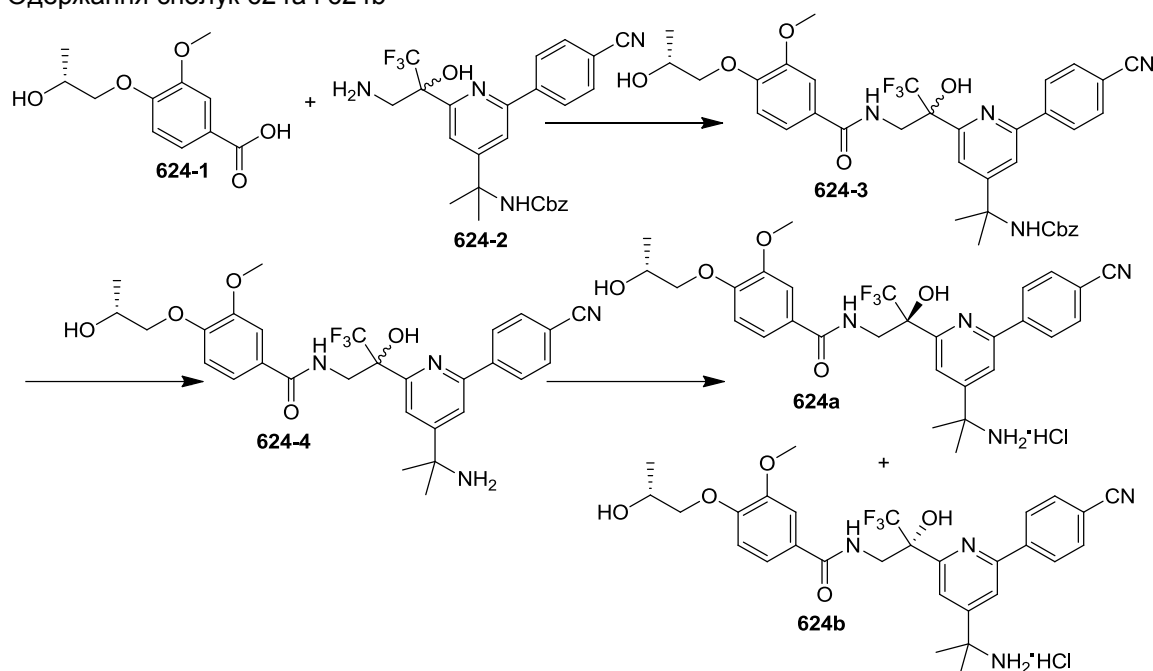
[1222] Неочищений 2-(2,6-дихлор-4-піридил)пропан-2-амін розчиняли в безводному ДХМ (250 мл). Розчин обробляли CbzCl (20,79 г, 121,90 ммоль) і DIPEA (31,51 г, 243,80 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували до сухості при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням 3~10% етилацетату в петролейному ефірі в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 623-2 (15 г, вихід 36% після трьох етапів) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 338,8 [M+H]<sup>+</sup>.

[1223] До перемішаного розчину сполуки 623-2 (5,0 г, 14,7 ммоль) в диоксані (100 мл) і воді (10 мл) додавали (4-ціанофеніл)боронову кислоту (2,17 г, 14,7 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,6 г, 29,5 ммоль) і Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (1,08 г, 1,47 ммоль) в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при 80 °C протягом 1 год в атмосфері N<sub>2</sub>. Після охолодження до кімнатної температури суміш розводили етилацетатом (100 мл) і водою (100 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували до сухості при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням 3~20% етилацетату в петролейному ефірі в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 623-3 (2,0 г, 33% вихід) у формі білої твердої речовини.

[1224] Сполуку 623-8 одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 533 з використанням сполуки 623-3. Рацемічну сполуку 623-8 розділяли методом SFC (надкритичної рідинної хроматографії) і препаративної ВЕРХ, в результаті чого одержували 623a (62 мг) і 623b (29 мг) у вигляді білих твердих речовин. 623a: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 559,4 [M+H]<sup>+</sup> і 623b: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 559,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 333

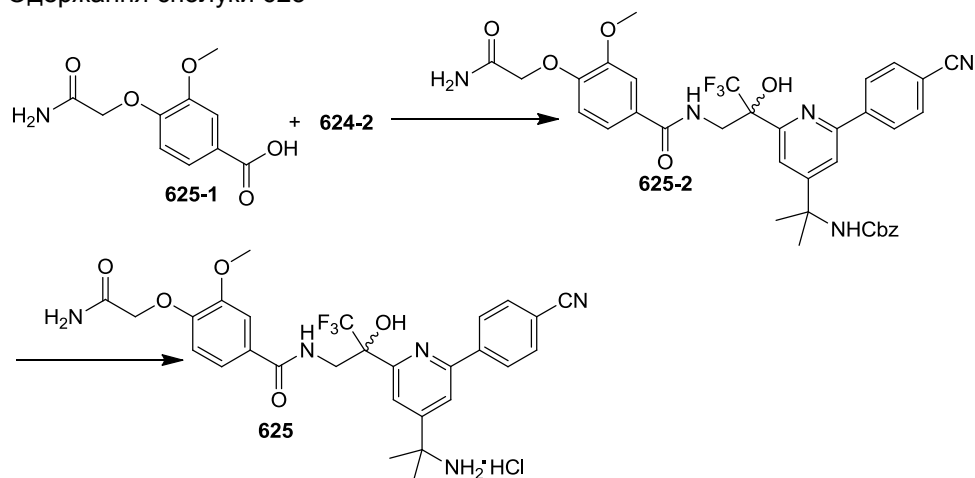
Одержання сполук 624a і 624b



- 5 [1225] Сполуки 624a (білу тверду речовину, 62 мг) і 624b (білу тверду речовину, 62 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури для одержання 623a і 623b з використанням сполук 624-1 і 624-2. 624a: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 573,1 [M+H]<sup>+</sup> і 624b: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 573,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 334

Одержання сполуки 625



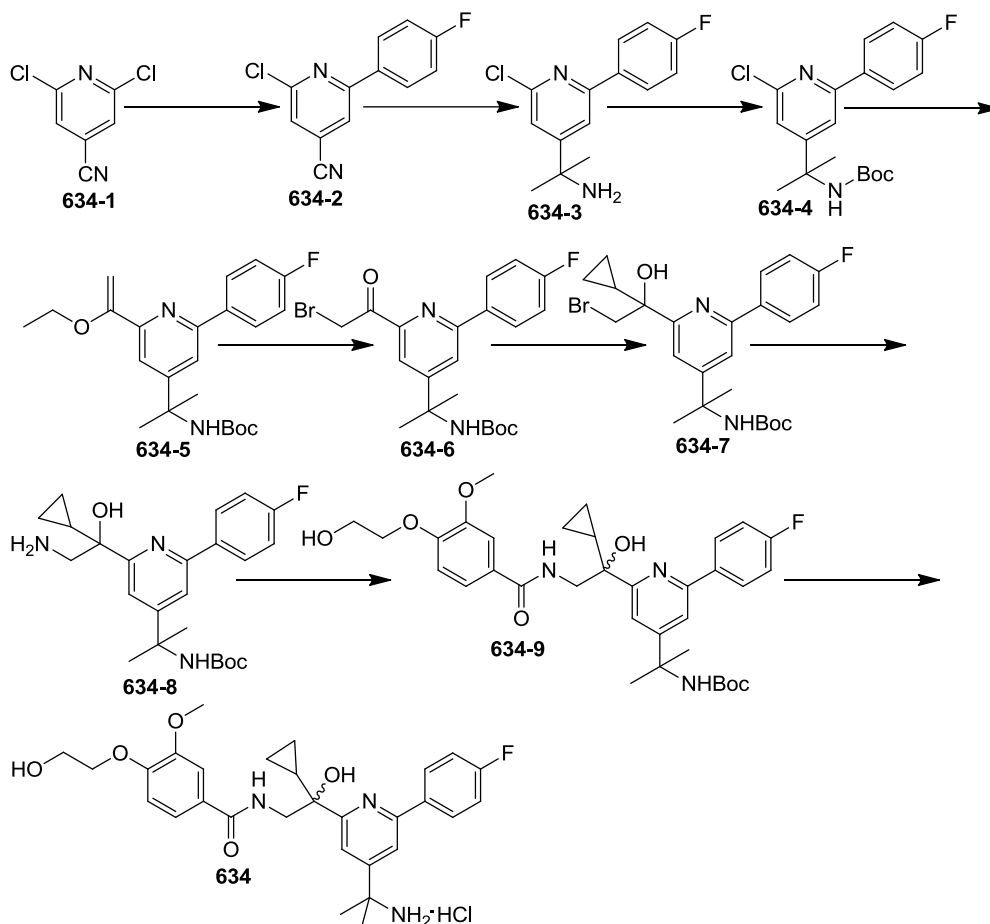
10

- [1226] Сполуку 625 (білу тверду речовину, 32 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполук 623a і 623b з використанням сполук 625-1 і 624-2. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 572,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 335

15

Одержання сполуки 634

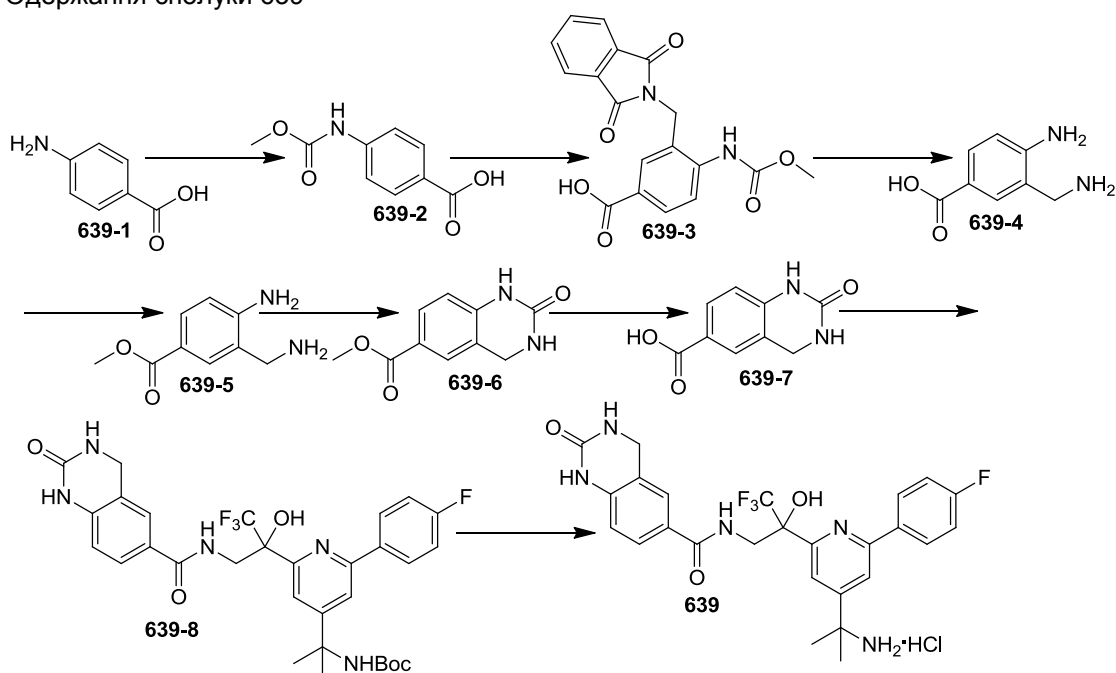


[1227] Сполуку 634 (білу тверду речовину, 10 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 406 з використанням сполук 634-1 і 634-2. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  524,1  $[M+H]^+$ .

5

## ПРИКЛАД 336

Одержання сполуки 639



[1228] Сполуку 639-6 одержували, як описано у джерелі Pascal, R., із співавт., Eur. J. Org. Chem. (2000) 2000(22): 3755-3761.

10

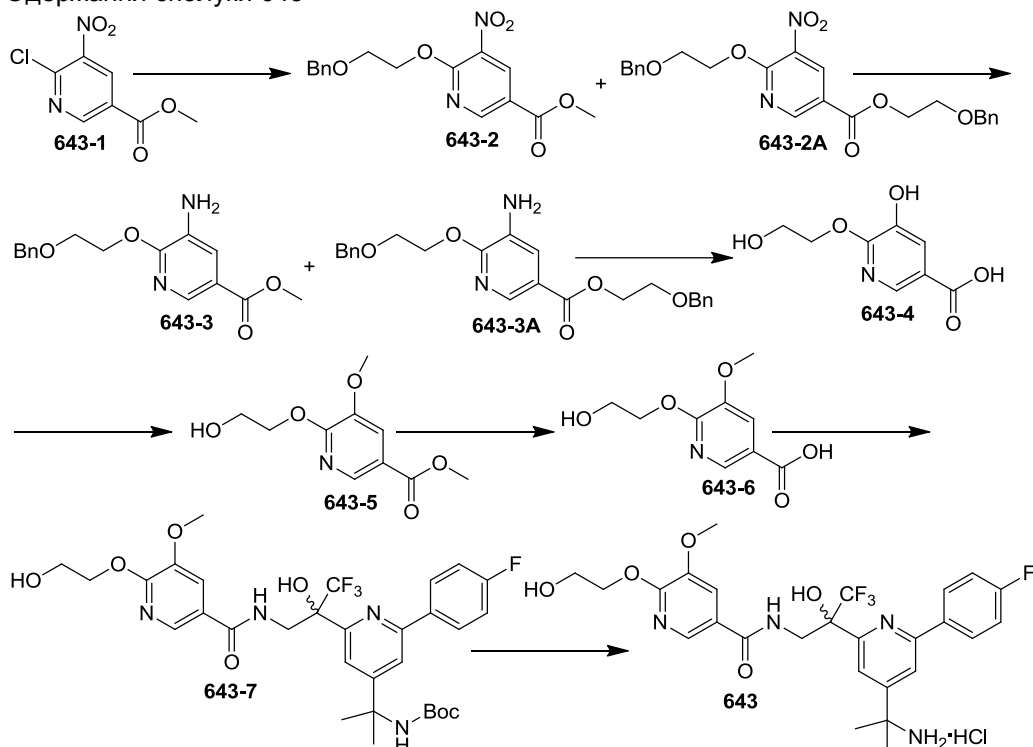
[1229] До розчину сполуки 639-6 (1,1 г, 5,3 ммоль) в  $H_2O$  (10 мл) однією порцією додавали

NaOH (426 мг, 10,7 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 17 год. Після підкислення до pH 1 концентрованою HCl (37%) утворювалось. Осад збирали фільтрацією, промивали водою і сушили у вакуумі, в результаті чого одержували сполуку 639-7 (0,5 г, 49%) у формі білої твердої речовини, яку використовували для наступного етапу без подальшого очищення. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 193,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1230] Сполуку 639 (28 мг, 45%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 606 з використанням сполуки 639-7. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 532,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 337

Одержання сполуки 643



[1231] До розчину сполуки 643-1 (1,5 г, 6,9 ммоль) в ДМФ (20 мл) додавали 2-бензилоксилетанол (6,3 г, 41 ммоль) при 25 °С. Розчин перемішували протягом 6 год і потім вливали в H<sub>2</sub>O (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2×40 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням 5~10% етилацетату в петролейному ефірі в якості елюента, в результаті чого одержували суміш сполук 643-2 і 643-2A (1,50 г).

[1232] До розчину сполук 643-2A і 643-2A (1,50 г, неочищена суміш) в EtOH/H<sub>2</sub>O (20/10 мл) додавали Fe (1,5 г, 26,7 ммоль) і NH<sub>4</sub>Cl (1,5 г, 28 ммоль) при 25 °С. Розчин нагрівали до 80 °С і перемішували протягом 2 год. Суміш фільтрували, фільтрат концентрували, в результаті чого одержували суміш сполук 643-3 і 643-3A (1,20 г, неочищені). Продукти використовували для наступного етапу без подальшого очищення.

[1233] Суміш сполук 643-3 і 643-3A (1,2 г, неочищені) в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O (1: 1) (10 мл) охолоджували до -5 °С. додавали порціями NaNO<sub>2</sub> (376 мг, 5,45 ммоль) при -5 °С. Розчин перемішували при -5 °С протягом 0,5 год. Розчин нагрівали до 120 °С. Після перемішування 0,5 год при 120 °С розчин виливали в суміш лід-вода (20 мл) і екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Органічну фазу концентрували при низькому тиску. Залишок очищували хроматографією, в результаті чого одержували сполуку 643-4 (0,3 г, неочищену).

[1234] До розчину сполуки 643-4 (0,3 г, неочищену) в ДМФ (5 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (320 мг, 2,3 ммоль) додавали по краплях CH<sub>3</sub>I (2,14 г, 15,1 ммоль) при к.т. Розчин перемішували протягом 3 год. Суміш вливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) і екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 643-5 (210 мг), яку використовували на наступному етапі без додаткової обробки.

[1235] До суміші 643-5 (210 мг, неочищену) в MeOH (2 мл) однією порцією додавали вод. розчин NaOH (2 мл, 2 М) при 25 °С. Суміш нагрівали до 60 °С і перемішували протягом 2 год.

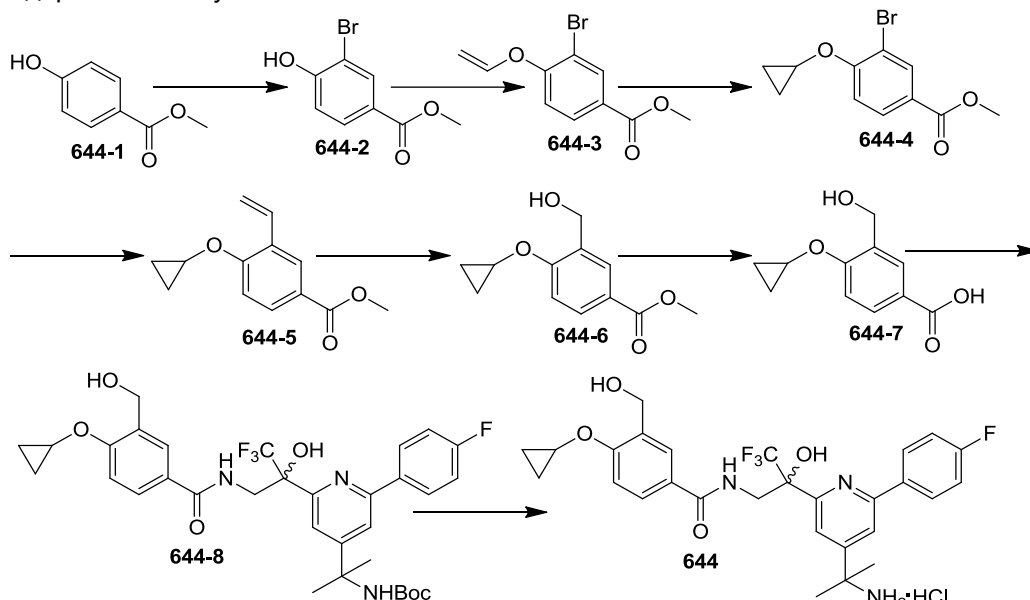
Суміш охолоджували до кімнатної температури і підкислювали до pH = 3~4 шляхом додавання 1 М водного розчину HCl. Суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ТСХ (ЕА), в результаті чого одержували

5 сполуку 643-6 (110 мг, 56%).

[1236] Сполуку 643 (білу тверду речовину, 14 мг, 24%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 606 з використанням сполуки 643-6. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 553,1 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 338

Одержання сполуки 644



[1237] Сполуку 644-2 одержували, як описано в публікації РСТ № WO 2013/007663, опублікованій 17 січня 2013 р.

[1238] Сполуку 644-4 одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 272 з використанням 644-2.

[1239] Суміш 644-4 (1,5 г, 5,5 ммоль), вінілтрифторборат калію (1,6г, 11,1 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 г, 5,5 ммоль) і Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (0,4 г, 0,5 ммоль) в i-PrOH (10 мл) дегазовували. Суміш нагрівали до 80 °С протягом 15 год в атмосфері N<sub>2</sub>. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням 5~20% ДХМ в петролейному ефірі, в результаті чого одержували сполуку 644-5 (0,9 г, 74,5%).

[1240] Озон барботували в розчин сполуки 644-5 (0,87 г, 4 ммоль) в безводному MeOH (10 мл) при -78 °С протягом 10 хв. Після видування надлишку озону азотом додавали NaBH<sub>4</sub> (304 мг, 8 ммоль) при 25 °С. Розчин перемішували при 25 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні розчини промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням 10~25% ДХМ в петролейному ефірі, в результаті чого одержували сполуку 644-6 (0,7 г, 79%) у вигляді твердої речовини.

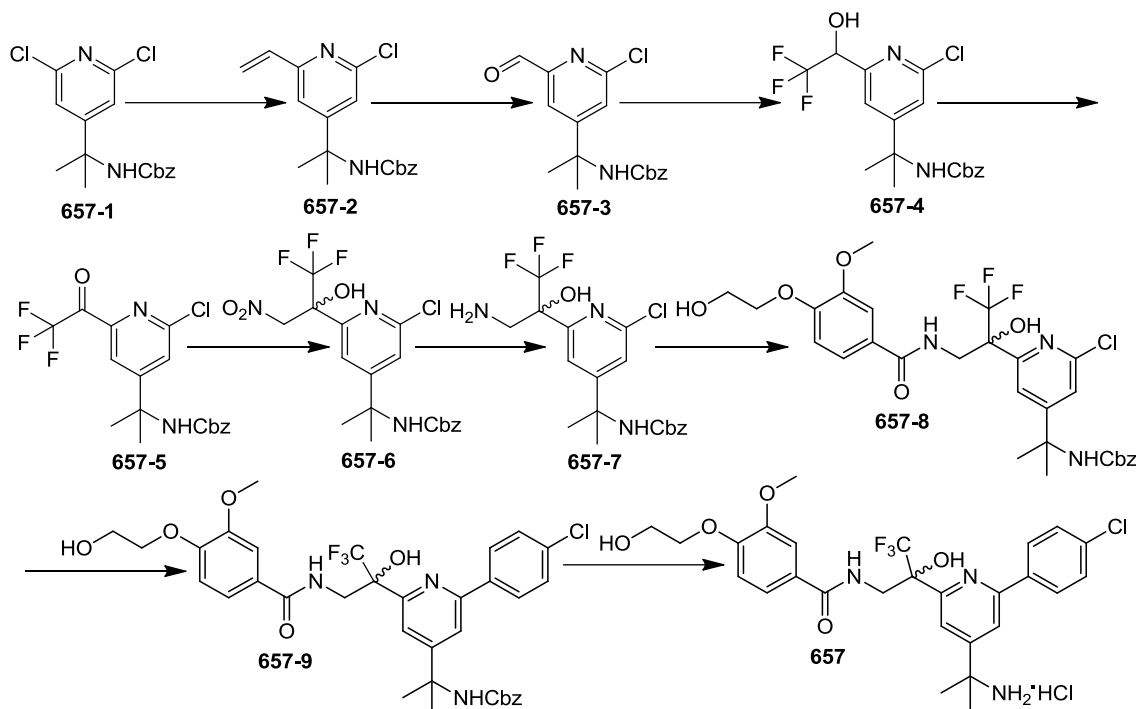
[1241] До розчину сполуки 644-6 (0,5 г, 2,3 ммоль) в MeOH (3 мл) додавали NaOH (0,5 г, 12,5 ммоль) в H<sub>2</sub>O (3 мл). Після перемішування при 60 °С протягом 1 год суміш підкислювали до pH = 3~4 шляхом додавання 2 М розчину HCl. Суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні розчини промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 644-7 (0,4 г, 85,3%).

[1242] Сполуку 644 (білу тверду речовину, 27 мг, 42%) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 606 з використанням сполуки 644-7. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 548,0 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 339

Одержання сполуки 657





[1243] Сполуку 657-6 одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 606 з використанням сполуки 657-1.

[1244] До перемішаного розчину сполуки 657-6 (2 г, 4,3 ммоль) в EtOH (40 мл) додавали SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (3,9 г, 17,3 ммоль) і конц. HCl (5,4 мл, 12 М). Після перемішування при 60 °С протягом 12 год суміш охолоджували до кімнатної температури і видаляли EtOH при зниженому тиску. Залишок розводили водою (10 мл) і нейтралізували насиченим вод. розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Водну фазу екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням 50~100% етилацетату в петролейному ефірі в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 657-7 (0,82 г, 44%) у вигляді жовтого масла. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 432,3 [M+H]<sup>+</sup>.

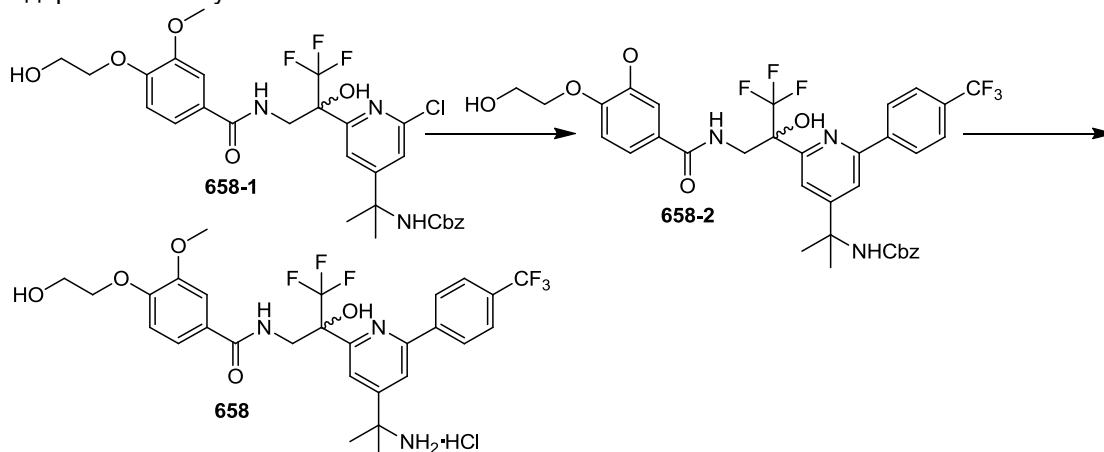
[1245] До розчину сполуки 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензойної кислоти (1,5 г, 7,2 ммоль) в безводному ДМФ (30 мл) додавали HATU (2,7 г, 7,2 ммоль) і DIEA (2,3 г, 18 ммоль). Після перемішування при 25 °С протягом 30 хв, додавали по краплях розчин сполуки 657-7 (2,5 г, 6,0 ммоль) в ДМФ (5 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 1~2 год. Розчин вливали у воду (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням ДХМ: MeOH=200: 1~80: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 657-8 (2,2 г, 59 %) у вигляді жовтого масла.

[1246] Сполуку 657-8 (100 мг, 0,16 ммоль), 4-Cl-фенілборонову кислоту (50 мг, 0,32 ммоль) і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (156 мг, 0,48 ммоль) обробляли мікрохвильовим випромінюванням в суміші розчинників диоксан: H<sub>2</sub>O (1,2 мл, об.: об. =5: 1). Розчин дегазовували і додавали Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (3,5 мг, 0,05 ммоль). Запечатану пробірку нагрівали до 110 °С під дією мікрохвильового випромінювання і перемішували протягом 1 год. Розчин охолоджували до кімнатної температури і вливали у воду (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×5 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ТСХ, в результаті чого одержували сполуку 657-9 (49 мг, 44%).

[1247] До розчину сполуки 657-9 (49 мг) в CH<sub>3</sub>CN (1 мл) додавали одну краплю N-триметилсилілімідазолу при к.т. і перемішували суміш при к.т. протягом 10 хв. Суміш вливали у воду, нейтралізували насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 657 (15 мг) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 567,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 340

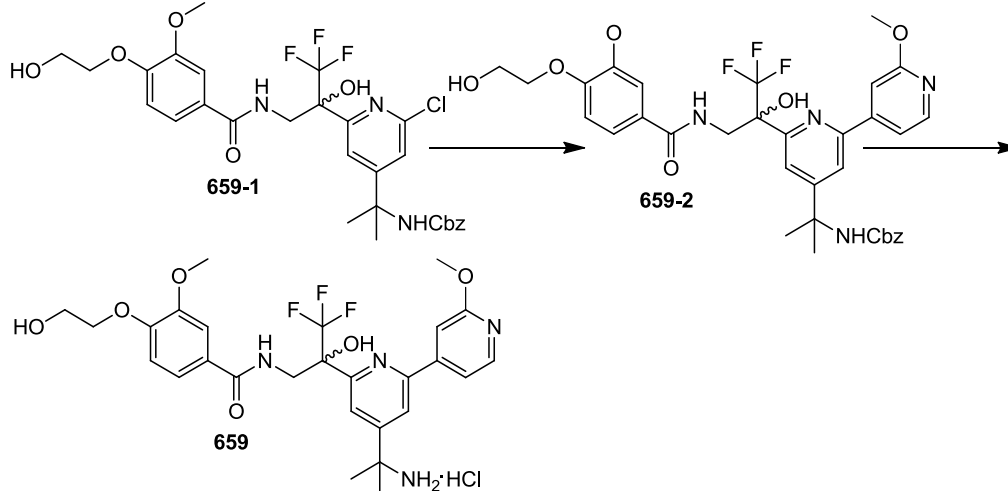
Одержання сполуки 658



- 5 [1248] Сполуку 658 (білу тверду речовину, 8 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 657 з використанням 658-1 і 4-CF<sub>3</sub>-фенілборонової кислоти. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  602,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 341

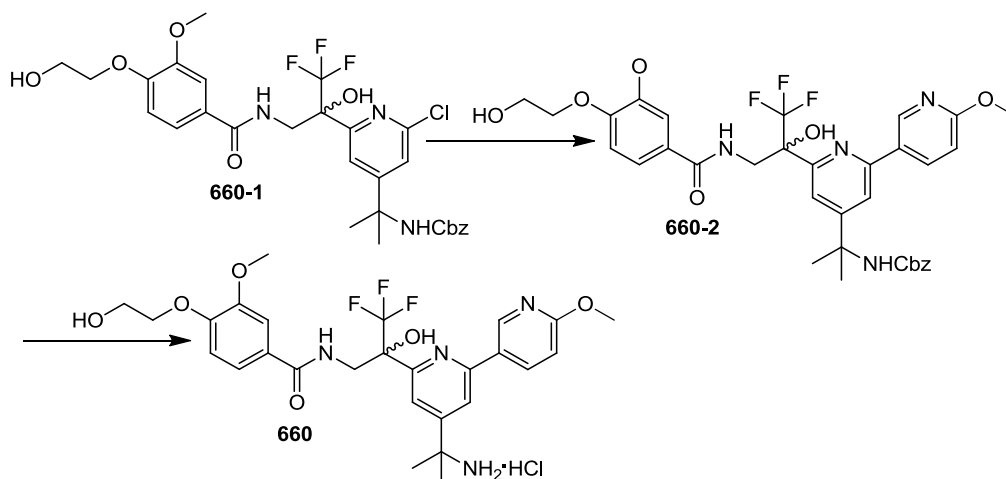
Одержання сполуки 659



- 10 [1249] Сполуку 659 (білу тверду речовину, 11 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 657 з використанням сполуки 659-1 і 2-метокси-4-піридилборонової кислоти. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  565,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 342

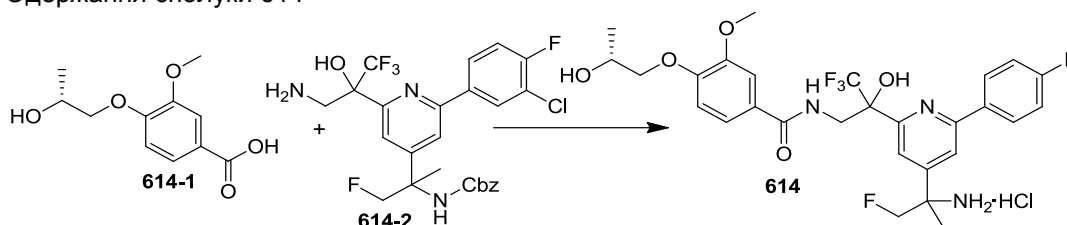
Одержання сполуки 660



[1250] Сполуку 659 (білу тверду речовину, 10 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 657 з використанням сполуки 660-1 і 2-метокси-4-піридилборонної кислоти. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  565,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 343

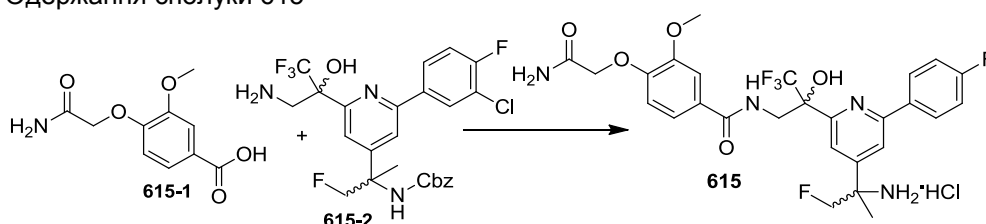
Одержання сполуки 614



[1251] Суміш 614-1 (23 мг, 0,1 ммоль), 614-2 (50 мг, 0,1 ммоль) і триетаноламіну (1 ммоль) розчиняли в ДХМ (4 мл). додавали НАТУ (38 мг, 0,1 ммоль) і перемішували суміш протягом 30 хв. Суміш розводили сольовим розчином (5 мл) і екстрагували водну фазу дихлорметаном (2×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в MeOH (10 мл) і гідрогенірували на Pd/C (10 мг, 10%) при тиску 15 фунтів/кв. дюйм протягом 17 год. Каталізатор видаляли фільтрацією, а залишок на фільтрі промивали метанолом (MeOH) (5 мл). Об'єднані фільтрати концентрували і очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 614 (28 мг, 45 %). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  584,0  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 344

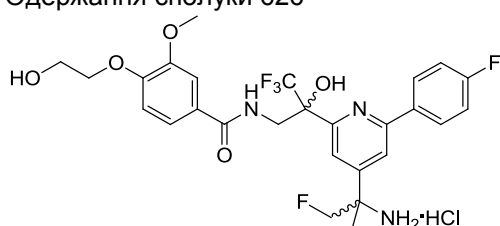
Одержання сполуки 615



[1252] Сполуку 615 (білу тверду речовину, 43 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 614 з використанням сполук 615-1 і 615-2. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  583,1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 345

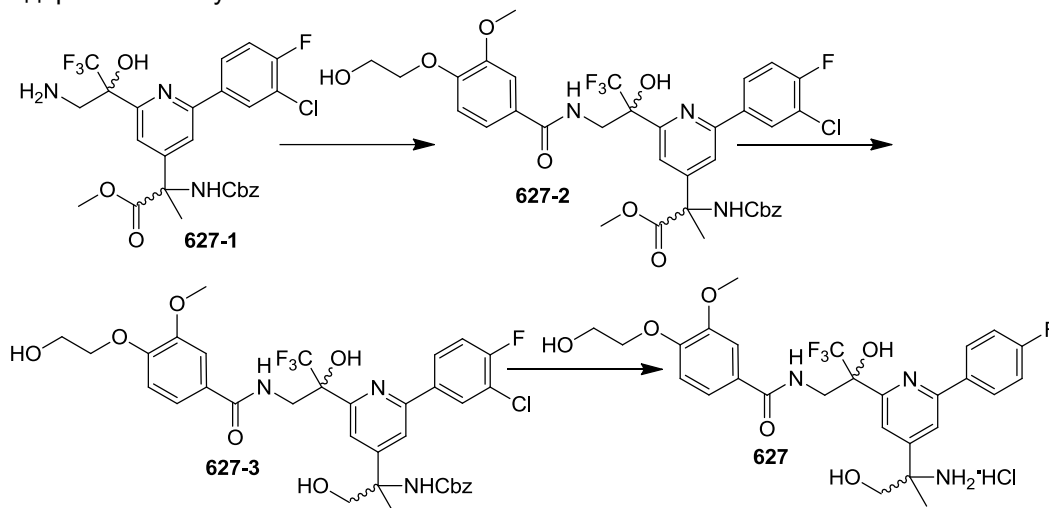
Одержання сполуки 626



[1253] До розчину сполуки 540 (160 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (2 мл) додавали Pd/C (150 мг) в атмосфері N<sub>2</sub>. Суспензію дегазовували під вакуумом і декілька разів продували H<sub>2</sub>. Суміш перемішували при 25 °С протягом 12 год. Суміш фільтрували через шар цілиту і промивали фільтр метанолом (MeOH). Об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ з підкисленням соляною кислотою, в результаті чого одержували сполуку 626 (69 мг, 43%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 570,0 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 346

Одержання сполуки 627



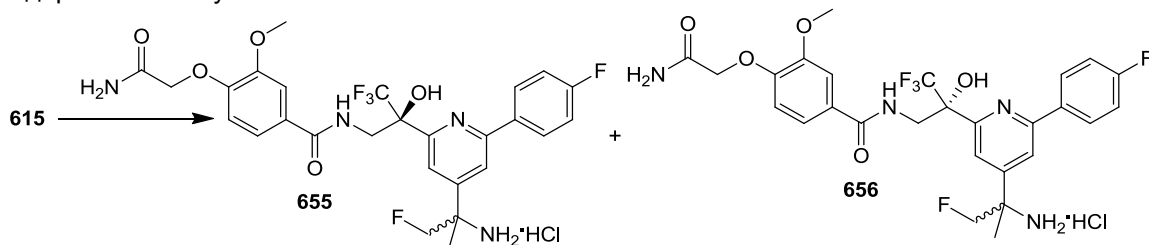
[1254] Суміш сполуки 627-1 (66 мг, 0,3 ммоль), 627-2 (150 мг, 0,3 ммоль) і триетаноламіну (1 ммоль) розчиняли в ДХМ (4 мл). Додавали НАТУ (120 мг, 0,2 ммоль) і перемішували суміш протягом 30 хв. Реакційну суміш розводили сольовим розчином (5 мл) і екстрагували водну фазу дихлорметаном (2×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 627-2, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 764,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1255] До розчину сполуки 627-2 (0,7 г, неочищену) в MeOH (20 мл) однією порцією додавали LiBH<sub>4</sub> (59 мг, 2,8 ммоль) при к.т. Суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували 2н. розчином HCl і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 30: 1~3: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 627-3 (0,6, 89%) у вигляді масла. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 736,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1256] Сполуку 627 (білу тверду речовину, 180 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 540 з використанням сполуки 627-3. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 568,1 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 347

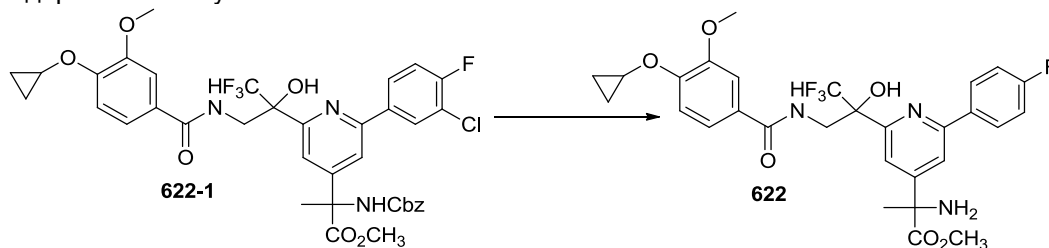
Одержання сполук 655 і 656



[1257] Сполуку 615 (30 мг) розділяли методом SFC (надкритичної рідинної хроматографії), в результаті чого одержували розчини з піком 1 і піком 2. Ці два піки підкислювали водним розчином HCl (2 M) і ліофілізували, в результаті чого одержували сполуки 655 (9,2 мг) і 656 (8,9 мг) у формі білої твердої речовини. 655: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 583,1 [M+H]<sup>+</sup> і 656: мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 583,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### ПРИКЛАД 348

## Одержання сполуки 622

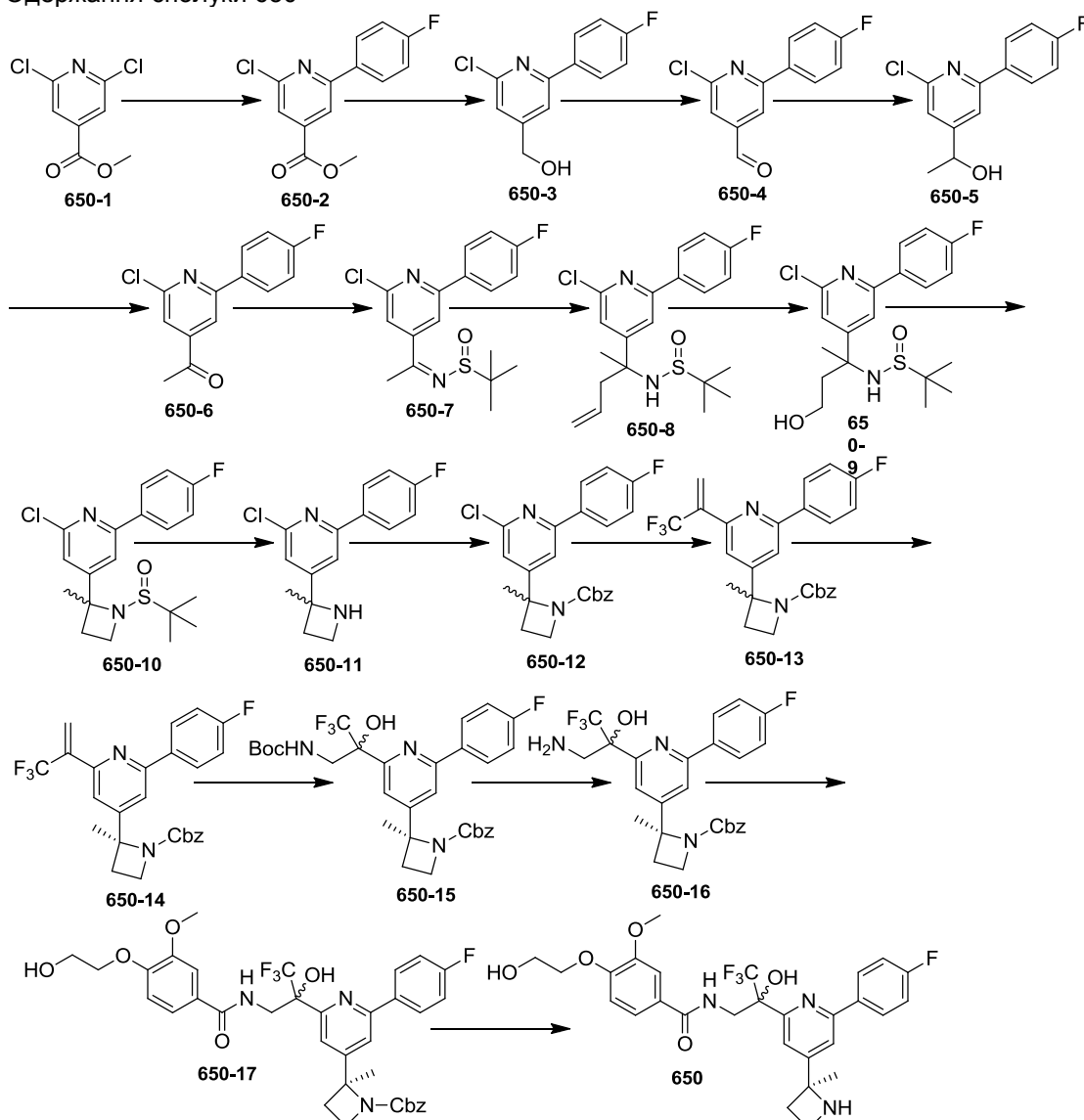


5 [1258] Сполуку 622-1 (білу тверду речовину, 610 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 536. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  760,1  $[M+H]^+$ .

[1259] Сполуку 622 (12 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 581 з використанням сполуки 622-1. PX/MC: m/z 592,15 [M+H]<sup>+</sup>.

### ПРИКЛАД 349

### Одержання сполуки 650



[1260] Сполуку 650-17 (білу тверду речовину, 210 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 563 з використанням сполуки 650-1 і 4-*F*-фенілборонової кислоти. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  698,1  $[M+H]^+$ .

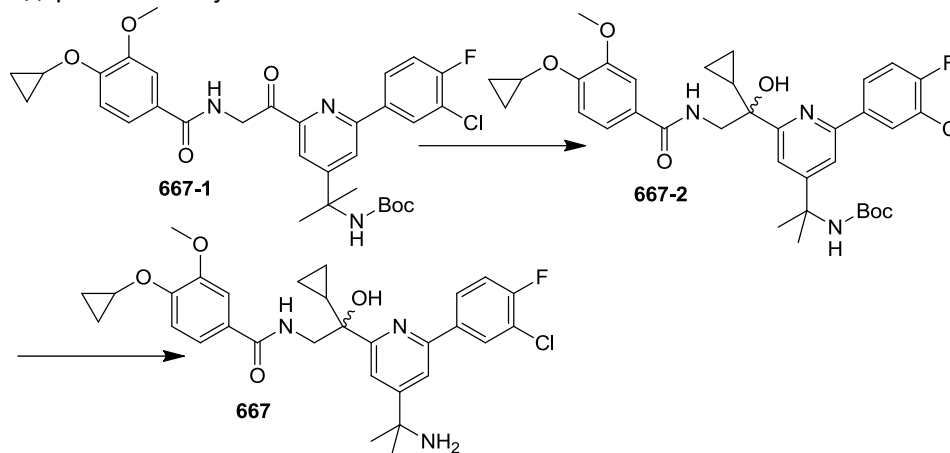
[1261] До перемішуваної суміші сполуки 650-17 (200 мг, 0,28 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл) додавали  $\text{NaI}$  (215 мг, 1,4 ммоль) і триметилсилілхлорид (152 мг, 1,4 ммоль). Суміш перемішували при  $65^\circ\text{C}$  протягом 20 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури і

розводили етилацетатом. Реакційну суміш нейтралізували 10% водним розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Розділяли шари і екстрагували водний шар етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержану неочищену суміш очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 650 (10 мг) у формі білої твердої речовини. РХ/МС 564,20 m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5

## ПРИКЛАД 350

Одержання сполуки 667



[1262] До розчину сполуки 667-1 (100 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (1 мл) по краплях додавали циклопропілмагнію хлорид (2 мл, 1 ммоль) при к.т. Суміш перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували вод. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ТСХ (петролейний ефір: етилацетат = 1: 1), в результаті чого одержували сполуку 667-2 (62 мг, 58,4%).

10

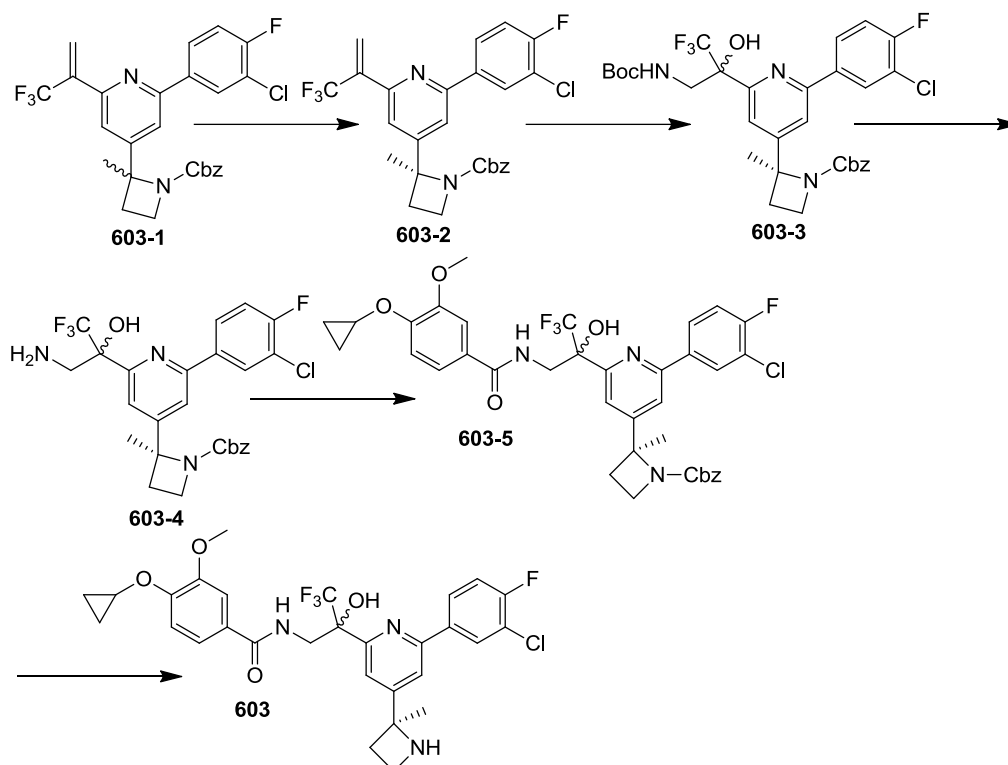
[1263] До розчину сполуки 667-2 (62 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФУК (2 мл) при к.т. Суміш перемішували протягом 30 хв. Суміш нейтралізували вод. розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували етилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 667 (9 мг, 16,3%) у формі білої твердої речовини. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 554,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15

20

## ПРИКЛАД 351

Одержання сполуки 603



[1264] Енантіомер 603-2 (270 мг) одержували шляхом поділу рацемічної 603-1 (1,1 г) методом SFC (надкритичної рідинної хроматографії).

[1265] До перемішуваної суміші сполуки 603-2 (270 мг 0,8 ммоль) в 2-метилпропан-2-олі (6 мл): H<sub>2</sub>O (2 мл) при 0 °С додавали BocN-OTs (308 мг 1,07 ммоль) і K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (60 мг, 0,16 ммоль) при к.т. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 год. Суміш розводили водою і екстрагували дихлорметаном (3×10 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 1: 1 в якості елюента, в результаті чого одержували сполуку 603-3 (~200 мг, ~60%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 638,1 [M+H]<sup>+</sup>.

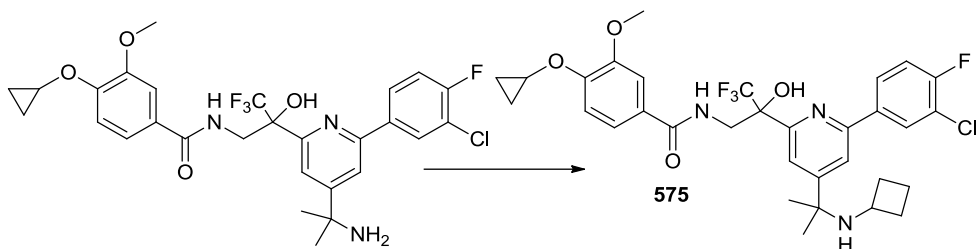
[1266] До суміші сполуки 603-3 (200 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (6 мл) додавали ТФУК (3 мл) при к.т. Суміш перемішували протягом 30 хв, нейтралізували водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену сполуку 603-4 (110 мг), яку використовували без подальшого очищення. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 538,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1267] До розчину 4-(циклопропокси)-3-метокси-бензойної кислоти (37 мг, 0,17 ммоль), НАТУ (100 мг 0,26 ммоль) і DIPEA (57 мг, 0,44 ммоль) в безводному ДМФ (3 мл) додавали сполуку 603-4 (110 мг, неочищену) при к.т. Розчин перемішували протягом 5 год при к.т. під контролем ТСХ. Суміш розводили 1,0 н. водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з використанням суміші петролейний ефір: етилацетат = 1: 1 в якості елюента і препаративної ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 603-5 (43 мг, 28,7%). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 728,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1268] До перемішуваної суміші сполуки 603-5 (15 мг, 0,041 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (1 мл) при к.т. додавали NaI (32 мг, 0,2 ммоль) і триметилсилілхлорид (22 мг, 0,2 ммоль). Суміш перемішували при 55 °С протягом 15 хв. Суміш розводили етилацетатом і промивали 10% вод. розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш концентрували і очищували неочищений продукт препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 603. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+): m/z 594,20 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 352

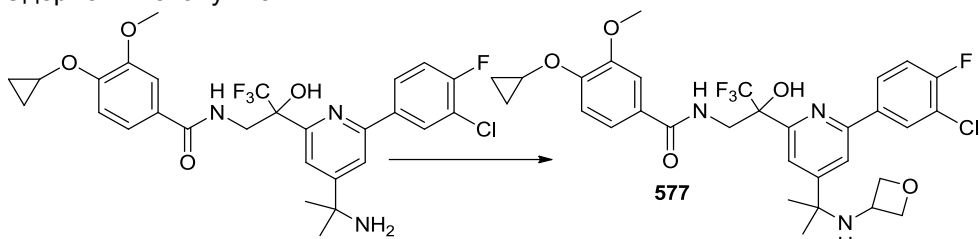
Одержання сполуки 575



- 5 [1269] Циклобутанон (17 мкл, 0,22 ммоль) і ціаноборогідрид натрію (47 мг, 0,22 ммоль) додавали до розчину сполуки 314 (43 мг, 0,074 ммоль) кожні 30 хв протягом 6 год. Суміш розводили етилацетатом, промивали 1 н. HCl і сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували обернено-фазовою ВЕРХ, в результаті чого одержували 575 (14 мг, 23%). РХ/МС: m/z 637,20 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 353

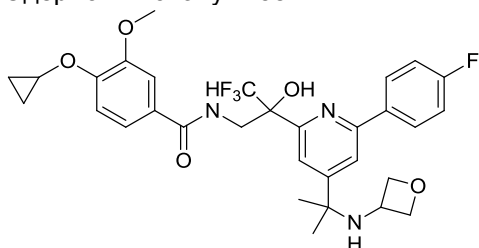
Одержання сполуки 577



- 10 [1270] Сполуку 577 одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 575. РХ/МС: m/z 639,10 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 354

Одержання сполуки 581

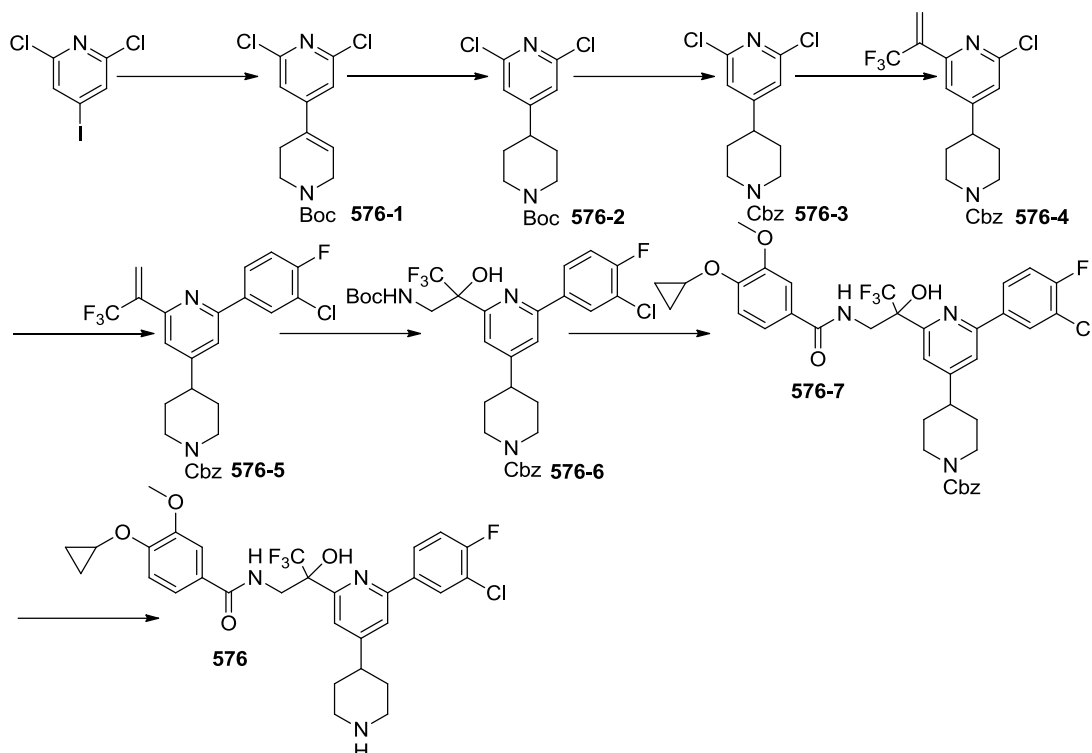


- 15 [1271] 577 (12 мг, 0,019 ммоль) гідрували на 10% Pd/C (3 мг) в EtOH (2 мл) протягом 1 год. Каталізатор видаляли фільтрацією і очищували неочищений продукт обернено-фазовою ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 581 (8 мг, 66%). РХ/МС: m/z 604,20 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 355

Одержання сполуки 576





[1272]  $\text{Pd(dppf)} \text{Cl}_2$  (66 мг, 0,091 ммоль) додавали до розчину 2,4-дихлор-4-йодопіридину (0,50 г, 1,8 ммоль), (1-(трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)боронової кислоти (0,54 г, 1,8 ммоль) і карбонату цезію (1,8 г, 5,5 ммоль) в диметоксиетані (10 мл) і воді (1 мл). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 110 °С протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували 576-1 (0,47 г, 72%). PX/MC:  $m/z$  329,00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1273] Розчин сполуки 576-1 (0,83 г, 2,5 ммоль) і оксиду платини (83 мг) в EtOH перемішували в атмосфері  $\text{H}_2$  протягом 1 год. Суміш фільтрували для видалення каталізатора і концентрували. Продукт (0,80 г, 96%) використовували без подальшого очищення. PX/MC:  $m/z$  331,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1274]  $\text{HCl}$  (4N в диоксані, 3 мл) додавали до сполуки 576-2 (0,80 г, 2,4 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) і додавали DIEA (1,1 мл, 6,0 ммоль) і бензилхлорформіат (0,41 мл, 2,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом, промивали 1 н.  $\text{HCl}$  і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували 576-3 (0,49 г, 54%). PX/MC:  $m/z$  365,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1275]  $\text{Pd(dppf)} \text{Cl}_2$  (0,45 г, 0,61 ммоль) додавали до розчину сполуки 576-3 (0,49 г, 1,3 ммоль), гексиленгліколевого ефіру 1-(трифторметил)вінілборонової кислоти (0,30 г, 1,3 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,3 г, 4,0 ммоль) в ДМЕ (3 мл) і воді (0,3 мл). Сосуд з реакційною сумішшю нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання протягом 20 хв при 110 °С. Суміш розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 576-4 (0,23 г, 41%). PX/MC:  $m/z$  425,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1276]  $\text{Pd(dppf)} \text{Cl}_2$  (20 мг, 0,027 ммоль) додавали до розчину сполуки 576-4 (0,23 г, 0,54 ммоль), 3-хлор-4-фторфенілборонової кислоти (95 мг, 0,54 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,53 г, 1,6 ммоль) в ДМЕ (2 мл) і воді (0,2 мл). Реакційний посуд нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 110 °С протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 576-4 (0,11 г, 38%). PX/MC:  $m/z$  519,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1277] Осмат калію (11 мг, 0,029 ммоль) додавали до розчину сполуки 576-5 (0,11 г, 0,21 ммоль) і трет-бутил(тозилокси)карбамату (91 мг, 0,33 ммоль) в т-бутанолі (1 мл) і воді (0,33 мл). Розчин перемішували протягом ночі при к.т. Неочищену суміш очищували хроматографією на

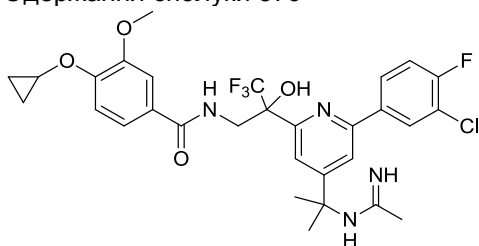
силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 576-6 (0,12 г, 85%).  
PX/MC:  $m/z$  652,20  $[M+H]^+$ .

[1278] HCl (2 мл, 4N в диоксані) додавали до сполуки 576-6 (0,12 г, 0,18 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 2 год. Розчинник видаляли шляхом випарювання, а амінну сіль перерозчиняли в ДМФ (1 мл). Додавали 4-циклопропокси- 3-метоксибензойну кислоту (57 мг, 0,28 ммоль), HATU (0,14 г, 0,37 ммоль) і DIEA (0,14 мл, 0,74 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 2 год. Суміш розводили етилацетатом. Органічну фазу промивали 1 н. HCl, водою і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували 576-7 (35 мг, 26%). PX/MC: m/z 742,20 [M+H]<sup>+</sup>.

[1279] Хлортриметилсилан (23 мкл, 0,24 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 576-7 (35 мг, 0,047 ммоль) і NaI (28 мг, 0,24 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (1 мл) і перемішували суміш протягом 30 хв. Суміш розводили етилацетатом, промивали Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і сольовим розчином, сушили і концентрували. Неочищений продукт очищували обернено-фазовою ВЕРХ з 576 (13 одержанням сполуки мг, 37%). РХ/МС: m/z 609,15 [M+H]<sup>+</sup>.

### ПРИКЛАД 356

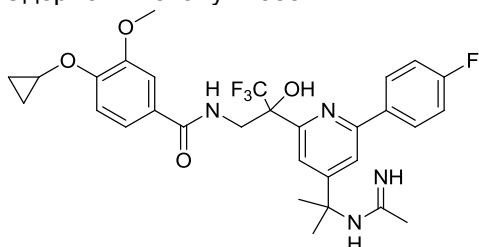
### Одержання сполуки 579



[1280] Етилацетатидат гідрохлорид (150 мг, 1,2 ммоль) додавали до розчину сполуки 314 (50 мг, 0,086 ммоль) в ЕтОН (3 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 год. Суміш розводили етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили і концентрували. Неочищений продукт очищували обернено-фазовою ВЕРХ, в результаті чого одержували 579 (8 мг, 16%). РХ/МС:  $m/z$  624,15  $[M+H]^+$ .

### ПРИКЛАД 357

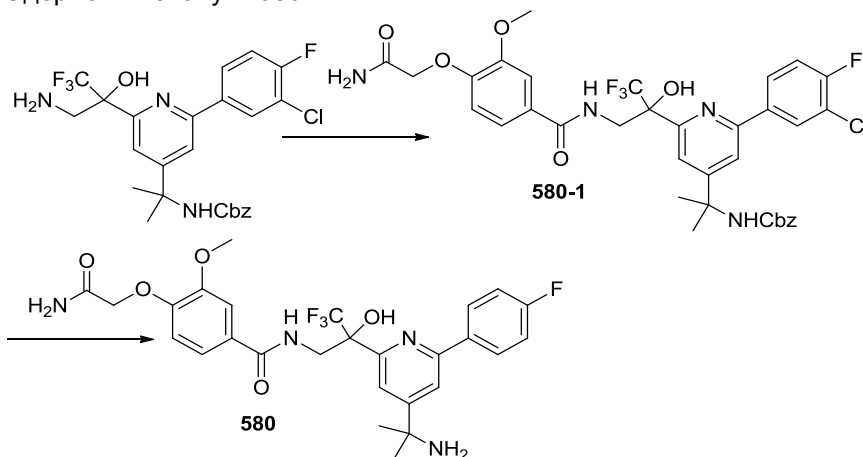
### Одержання сполуки 585



[1281] Сполуку 585 одержували, дотримуючись загальної процедури одержання сполуки 579 з використанням сполуки 318 і етилацетимідату. PX/MC:  $m/z$  590,20  $[M+H]^+$ .

### ПРИКЛАД 358

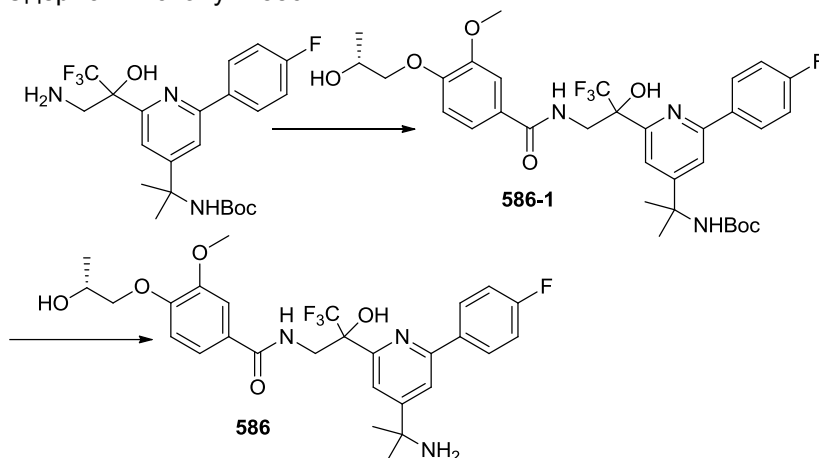
### Одержання сполуки 580



[1282] Сполучення бензил(2-2(3-аміно-1,1,1-трифтор-2-гідроксипропан-2-іл)-6-(3-хлор-4-

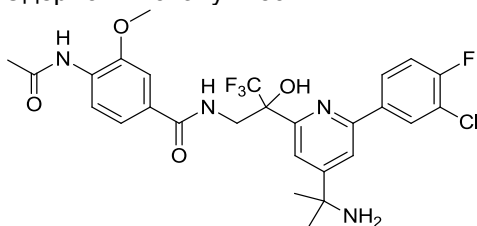
фторфеніл) піридин-4-іл) пропан-2-іл) карбамату з 4-(2-аміно-2-оксоетокси)-3-метоксибензойною кислотою проводили, дотримуючись загальної процедури для сполуки 576-7. 580-1 гідрували, дотримуючись загальної процедури для одержання 581. РХ/МС:  $m/z$  565,15  $[M+H]^+$ .

5 ПРИКЛАД 359  
Одержання сполуки 586



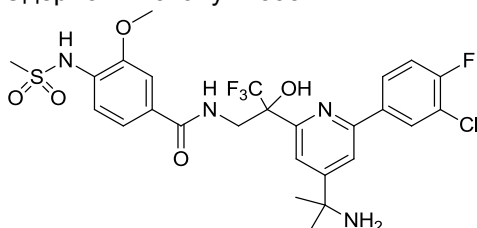
10 [1283] Сполуку 586-1 одержували, дотримуючись загальної процедури для 576-7. НСІ в диоксані (3 мл) додавали до сполуки 586-1 (92 мг, 0,18 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 3 год. Суміш концентрували і очищували неочищений продукт обернено-фазовою ВЕРХ з одержанням сполуки 586 (43 мг, 47%). РХ/МС:  $m/z$  566,20  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 360  
Одержання сполуки 592



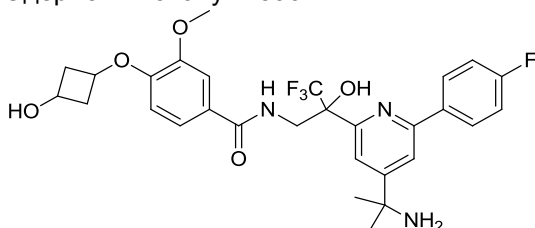
15 [1284] Сполуку 592 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 586 з використанням 4-ацетамідо-3-метоксибензойної кислоти. РХ/МС:  $m/z$  583,15  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 361  
Одержання сполуки 593



20 [1285] Сполуку 593 одержували, дотримуючись загальної процедури для 586. РХ/МС:  $m/z$  619,00  $[M+H]^+$ .

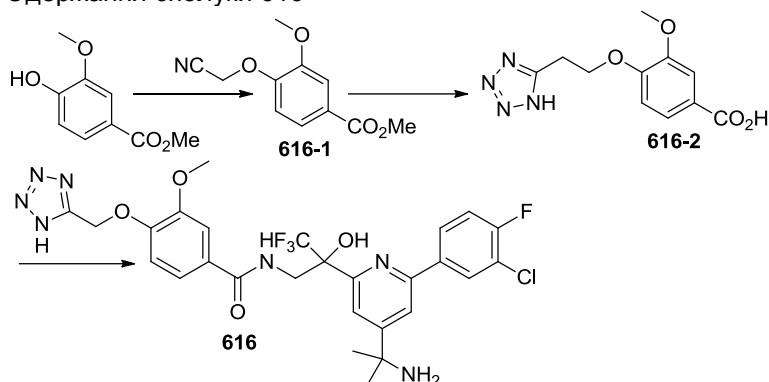
ПРИКЛАД 362  
Одержання сполуки 596



25 [1286] Сполуку 596 одержували, дотримуючись загальної процедури для 586 з використанням 4-(3-гідроксициклобутокси)-3-метоксибензойної кислоти. РХ/МС:  $m/z$  578,20  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 363

## Одержання сполуки 616



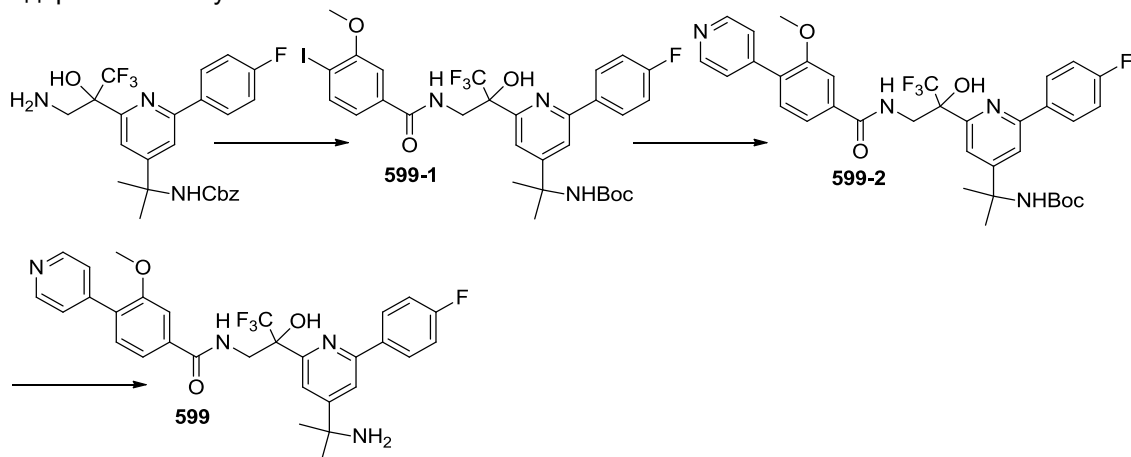
[1287] До перемішуваної суміші метил 4-гідрокси-3-метоксибензоату (1 г, 5,49 ммоль) в ДМФ (5 мл) при к.т. Додавали  $K_2CO_3$  (1,14 г, 8,24 ммоль) і 2-бромацетонітрил. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом декількох годин, а потім розводили етилацетатом і водою. Розділяли шари і екстрагували водний шар етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержану неочищену суміш очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 616-1 у формі білої твердої речовини.

[1288] До перемішуваної суміші сполуки 616-1 (190 мг, 0,856 ммоль) в ДМФ (2 мл) додавали  $NaN_3$  (71,5 мг, 1,1 ммоль) і  $NH_4Cl$  (59 мг, 1,1 ммоль). Змішування здійснювали під дією мікрохвильового випромінювання протягом 45 хв при 100 °С. Суміш розводили етилацетатом і водою і розділяли шари. До водного шару додавали 10% водний розчин  $HCl$  до утворення білого осаду. Одержаний тетразол відфільтровували, а потім розчиняли безпосередньо у вод. розчині  $NaOH$  (1,5 мл, 2н.). Суміш нагрівали при 80 °С протягом 30 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури і підкислювали 10% вод. розчином  $HCl$ . Білу тверду речовину відфільтровували і сушили при зниженому тиску. Неочищену сполуку 616-2 використовували без подальшого очищення. РХ/МС:  $m/z$  265,05  $[M+H]^+$ .

[1289] Сполуку 616 одержували, дотримуючись загальної процедури для 586 з використанням 616-2. РХ/МС:  $m/z$  624,15  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 364

## Одержання сполуки 599

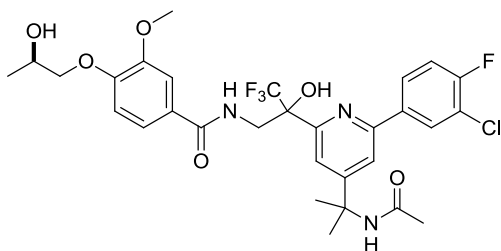


[1290] Сполуку 599-1 одержували, дотримуючись загальної процедури для 576-7.  $Pd(dppf)Cl_2$  (12 мг, 0,016 ммоль) додавали до розчину сполуки 599-1 (0,23 г, 0,32 ммоль), піридин-4-боронової кислоти (65 мг, 0,016 ммоль) і карбонату цезію (0,31 г, 0,96 ммоль) в диметоксиетані (2 мл) і воді (0,2 мл). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 110 °С протягом 20 хв. Суміш розводили етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 599-2 (0,11 г, 50%).

[1291] Сполуку 599-2 одержували, дотримуючись загальної процедури для 586, в результаті чого одержували 599. РХ/МС:  $m/z$  569,20  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 365

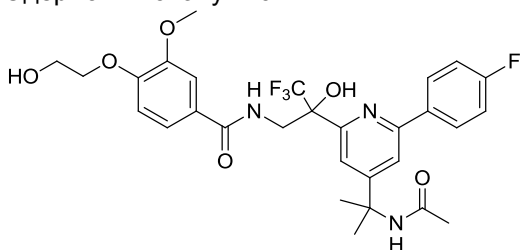
## Одержання сполуки 601



- 5 [1292] DIEA (87 мкл, 0,50 ммоль) додавали до розчину сполуки 317 (0,10 г, 0,16 ммоль), оцтової кислоти (20 мл, 0,33 ммоль) і НАТУ (0,14 г, 0,35 ммоль) в ДМФ. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Неочищений продукт очищували обернено-фазовою ВЕРХ з одержанням сполуки 601 (17 мг, 17%). РХ/МС:  $m/z$  642,15  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 366

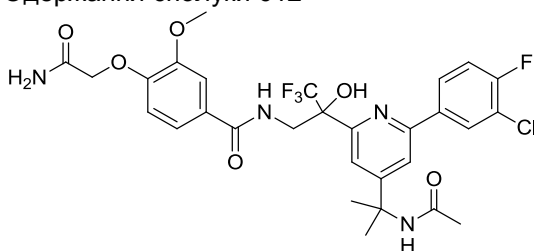
Одержання сполуки 611



- 10 [1293] Сполуку 611 одержували, дотримуючись загальної процедури для 601 з використанням 320. РХ/МС:  $m/z$  594,20  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 367

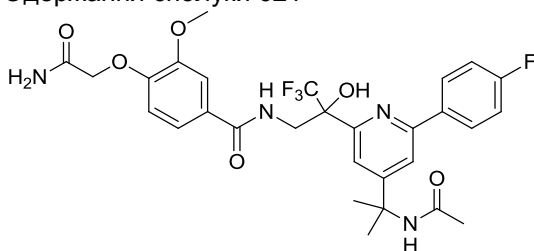
Одержання сполуки 612



- 15 [1294] Сполуку 612 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 601 з використанням 322. РХ/МС:  $m/z$  641,15  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 368

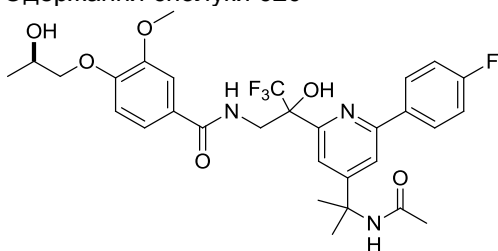
Одержання сполуки 621



- 20 [1295] Сполуку 621 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 601 з використанням 580. РХ/МС:  $m/z$  607,20  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 369

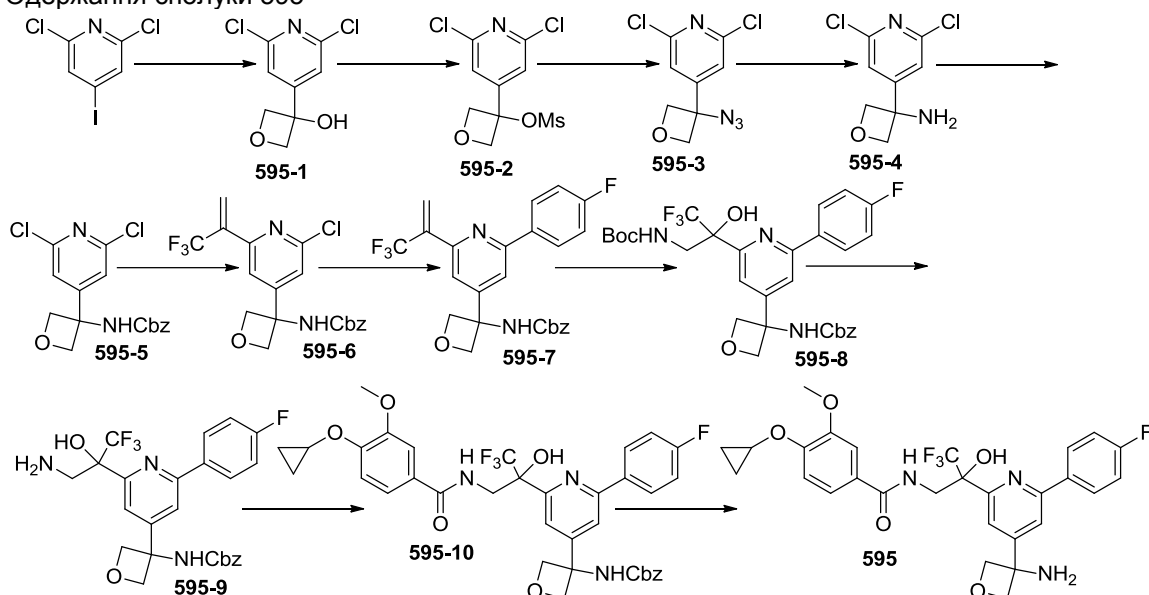
Одержання сполуки 620



- 25 [1296] Сполуку 620 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 601 з використанням сполуки 586. РХ/МС:  $m/z$  608,2  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 370

## Одержання сполуки 595



[1297] Ізопропілмагнію хлорид (2М в ТГФ, 2,0 мл, 4,0 ммоль) додавали по краплях до розчину 2,6-дихлор-4-йодопіридину (1,0 г, 3,7 ммоль) при -40 °С. Розчин перемішували протягом 30 хв. Додавали по краплях 3-оксетанон (0,28 мл, 4,4 ммоль). Суміш перемішували і нагрівали до кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували 1 н. HCl, екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 595-1 (0,42 г, 51%).

[1298] Метансульфонілхлорид (1,1 мл, 15 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 595-1 (2,14 г, 9,7 ммоль) і діізопропілетиламіну (3,4 мл, 19 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Суміш промивали 1 н. HCl і сольовим розчином, сушили і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (етилацетат: гексан), в результаті чого одержували сполуку 595-2 (1,91 г, 66%).

[1299] Азид натрію (0,83 г, 1,3 ммоль) додавали до розчину сполуки 595-2 (1,91 г, 0,64 ммоль) в ДМСО (3 мл) і перемішували суміш при 70 °С протягом 2 год. Суміш розводили етилацетатом, промивали водою і сольовим розчином, сушили і концентрували. Продукт очищували хроматографією на силікагелі (гексан: етилацетат) з одержанням сполуки 595-3 (0,67 г, 42%).

[1300] Триметилфосфін (1М в ТГФ, 2,2 мл, 2,2 ммоль) додавали до розчину сполуки 595-3 (0,357 г, 1,5 ммоль) в етилацетаті (5 мл). Суміш перемішували протягом 20 хв. Додавали воду (0,5 мл) і перемішували суміш при 70 °С протягом 1 год. Суміш промивали сольовим розчином, сушили і концентрували з одержанням сполуки 595-4 (0,31 г, 93%) яку використовували без подальшого очищення.

[1301] Бензилхлорформіат (0,98 мл, 6,9 ммоль) додавали до розчину сполуки 595-4 (4,6 ммоль) в ТГФ (15 мл) і насич. карбонат натрію (15 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і відокремлювали водні шари. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили і концентрували. Продукт очищували хроматографією на силікагелі (гексан: етилацетат) з одержанням сполуки 595-5 (1,4 г, 87%).

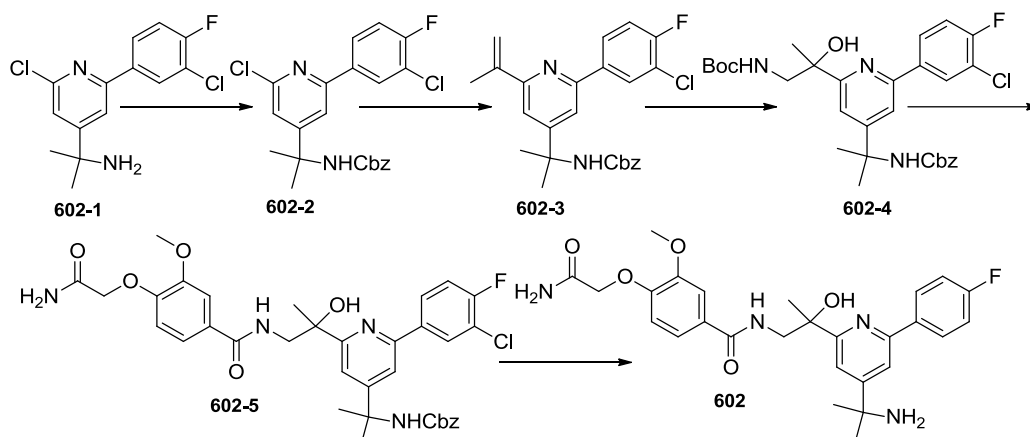
[1302] Сполуку 595-6 одержували, дотримуючись загальної процедури для 576-4. РХ/МС: m/z 413,05 [M+H]<sup>+</sup>. Сполуку 595-7 одержували, дотримуючись загальної процедури для 576-5. РХ/МС: m/z 473,10 [M+H]<sup>+</sup>. Сполуку 595-8 одержували, дотримуючись загальної процедури для 576-6. РХ/МС: m/z 606,15 [M+H]<sup>+</sup>.

[1303] Розчин 595-8 (75 мг, 0,12 ммоль) розчиняли в гексафторізопропанолі (1,5 мл). Розчин нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 150 °С протягом 65 хв. Суміш концентрували, неочищений 595-9 використовували без подальшого очищення. РХ/МС: m/z 505,46 [M+H]<sup>+</sup>.

[1304] Сполуку 595-10 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 576-7. РХ/МС: m/z 696,20 [M+H]<sup>+</sup>. Сполуку 595 одержували, дотримуючись загальної процедури для 580 з використанням 595-10. РХ/МС: m/z 562,15 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 371

## Одержання сполуки 602

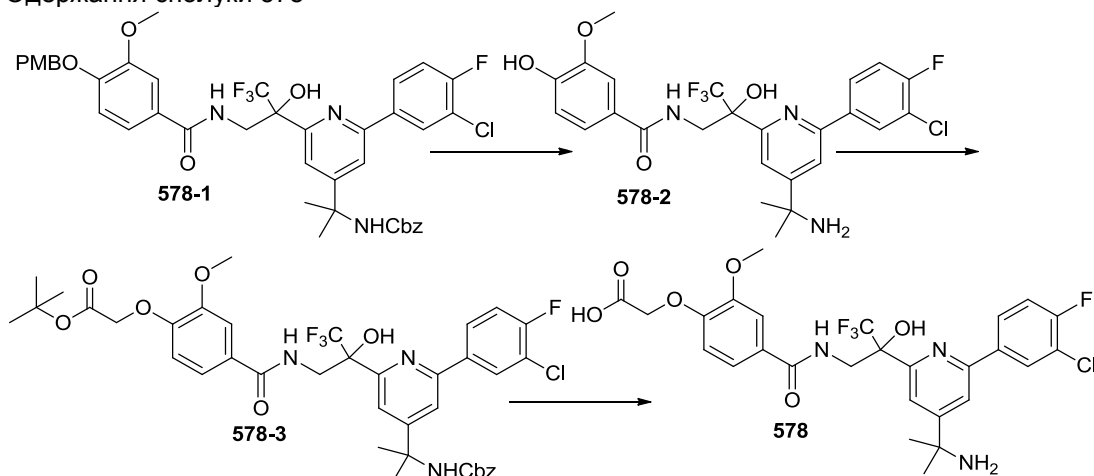


[1305] Бензил хлорформіат (0,61 мл, 4,3 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 602-1 (0,86 г, 2,9 ммоль) і діізопропілетиламіну (1,0 мл, 5,7 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш промивали 1 н.  $\text{HCl}$  і сольовим розчином, сушили і концентрували. Неочищену сполуку 602-2 (0,73 г, 58%) очищували хроматографією (гексан: етилацетат). РХ/МС:  $m/z$  433,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1306] Сполуку 602-3 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 576-4. РХ/МС:  $m/z$  439,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Сполуку 602-4 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 576-6. РХ/МС:  $m/z$  572,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Сполуку 602-5 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 576-7. РХ/МС:  $m/z$  679,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Сполуку 602 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 580 з використанням 602-5. РХ/МС:  $m/z$  511,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 372

##### Одержання сполуки 578



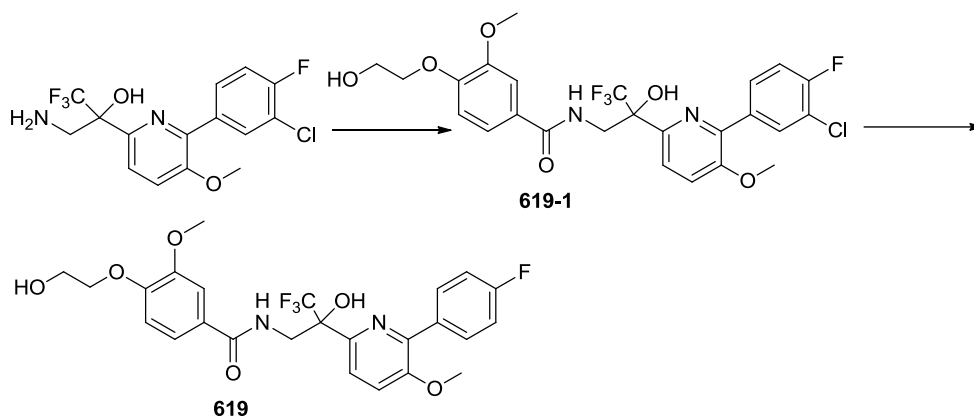
[1307] Трифтороцтову кислоту (0,3 мл) додавали до 578-1 (55 мг, 0,069 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і перемішували суміш при к.т. протягом 4 хв. Реакційну суміш гасили холодним бікарбонат натрію і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили, концентрували і використовували без подальшого очищення.

[1308] Карбонат калію (50 мг, 0,35 ммоль) додавали до розчину сполуки 578-2 (0,069 ммоль) і трет-бутилбромацетату (30 мкл, 0,21 ммоль) в ДМФ (1 мл). Суміш нагрівали при 55 °С протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом і промивали водою і сольовим розчином. Неочищений продукт очищували колонковою хроматографією (гексан: етилацетат) з одержанням сполуки 578-3. РХ/МС:  $m/z$  790,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1309] Сполуку 578 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 576 з використанням 578-3. РХ/МС:  $m/z$  600,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 373

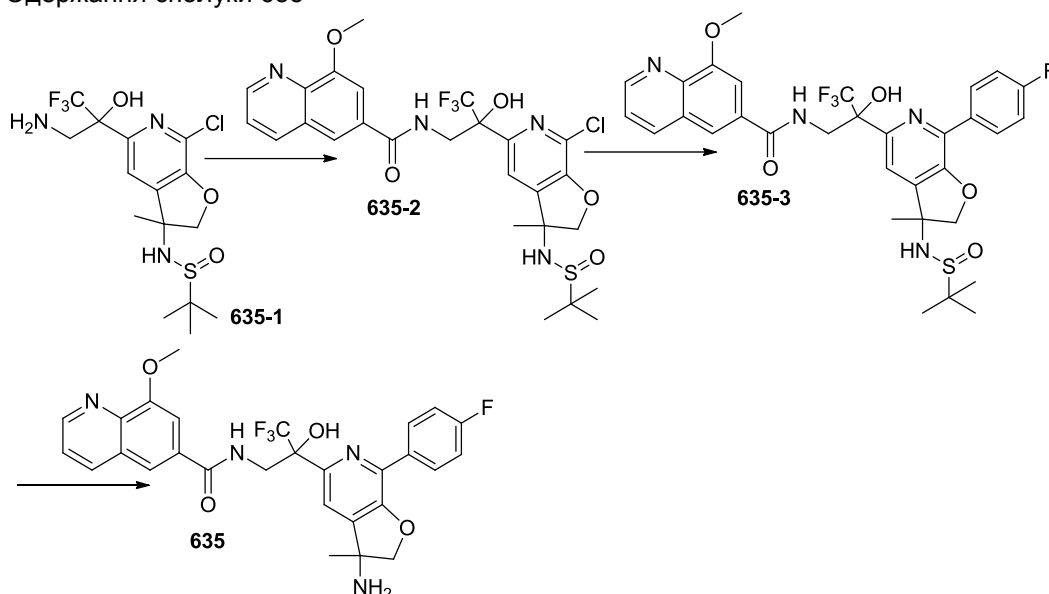
##### Одержання сполуки 619



[1310] Сполуку 619-1 одержували, дотримуючись загальної процедури для 576. Сполуку 619 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 580. РХ/МС:  $m/z$  525,15  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 374

5 Одержання сполуки 635



[1311] DIEA (90 мкл, 0,52 ммоль) додавали до розчину сполуки 635-1 (72 мг, 0,17 ммоль), 8-метоксифінолілін-6-карбонової кислоти (45 мг, 0,21 ммоль) і HATU (98 мг, 0,26 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш очищували обернено-фазовою ВЕРХ з одержанням сполуки 635-2 (50 мг, 48%). РХ/МС:  $m/z$  601,10  $[M+H]^+$ .

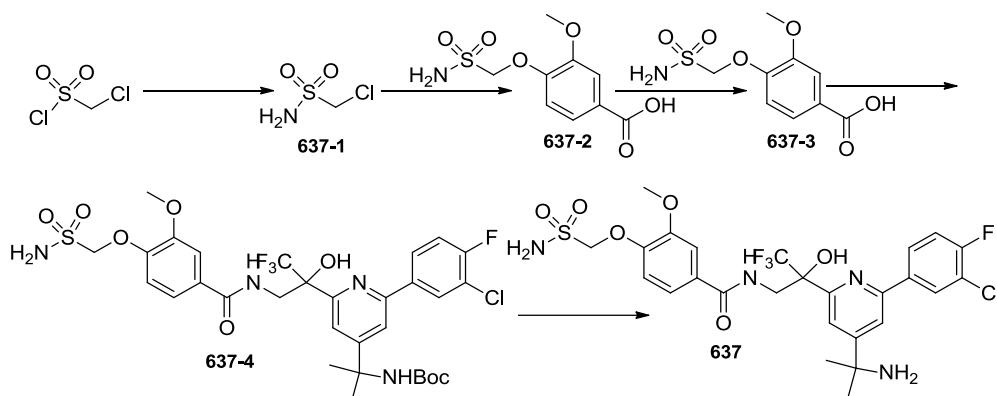
[1312] Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (3 мг, 0,0041 ммоль) додавали до розчину сполуки 635-2 (50 мг, 0,083 ммоль), 4-фторфенілборонової кислоти (17 мг, 0,12 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,11 мг, 0,22 ммоль), KН<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (45 мг, 0,22 ммоль) в ДМЕ (1 мл), EtOH (0,6 мл) і воді (0,2 мл). Розчин нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 110 °С протягом 4 год. Суміш розводили етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили і концентрували. Неочищену сполуку 635-3 очищували хроматографією на силікагелі (MeOH: EtOAc). РХ/МС:  $m/z$  661,20  $[M+H]^+$ .

[1313] Сполуку 635-3 (27 мг) розчиняли в MeOH (1 мл). До цієї перемішуваної суміші додавали розчин HCl в диоксані (0,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. Суміш концентрували і очищували сполуку 635 (5 мг, 25%) обернено-фазовою ВЕРХ. РХ/МС:  $m/z$  557,15  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 375

Одержання сполуки 637





[1314] Хлорметансульфонілхлорид (0,4 мл, 4,4 ммоль) додавали по краплях до розчину аміаку (0,5 М в диоксані, 8,8 мл, 4,4 ммоль) і DIEA (0,92 мл, 5,3 ммоль) при 0 °С. Розчин перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш промивали 1 н. HCl і сольовим розчином, сушили і концентрували. Неочищений продукт використовували без подальшого очищення.

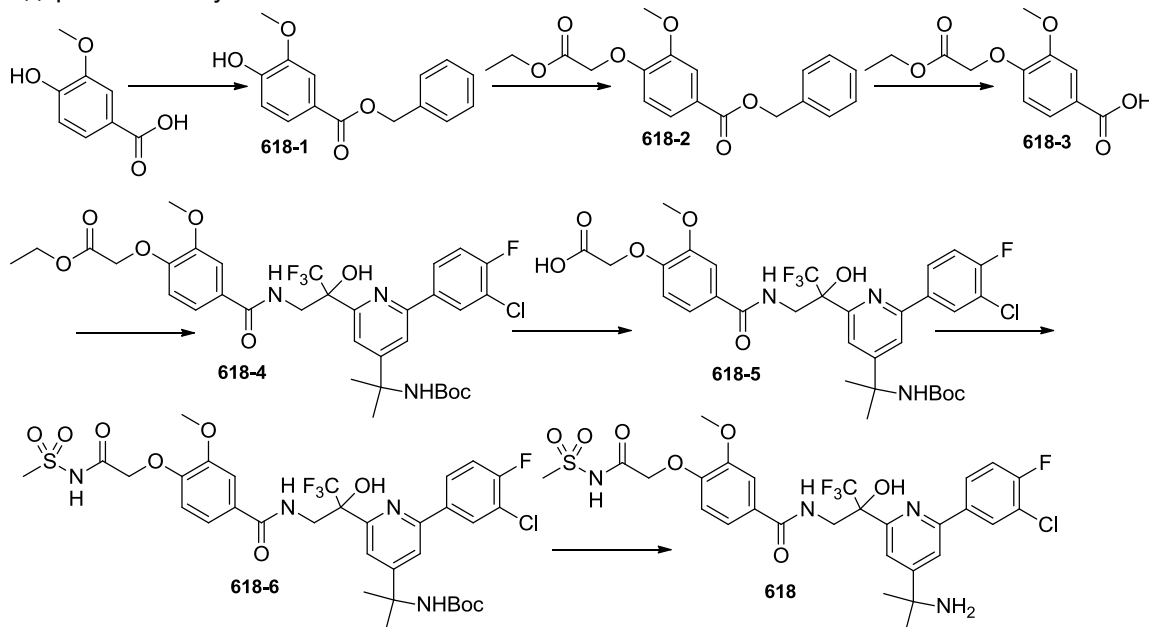
[1315] Карбонат калію (1,2 г, 8,8 ммоль) додавали до розчину метилваніллау (0,40 г, 2,2 ммоль) і сполуки 637-1 (4,4 ммоль) в ДМФ (2,0 мл). Суміш перемішували при 65 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали водою і сольовим розчином, сушили і концентрували. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі (гексан: етилацетат) з одержанням сполуки 637-2 (50 мг, 8%).

[1316] NaOH (2н., 1 мл) додавали до розчину сполуки 637-2 (50 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш підкислювали шляхом додавання 2н. HCl і екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили і концентрували. Неочищену сполуку 637-3 використовували без подальшого очищення.

[1317] Сполуку 637-4 одержували, дотримуючись загальної процедури для 576-7. Сполуку 637 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 586. PX/MC: m/z 635,15 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 376

Одержання сполуки 618



[1318] Карбонат цезію (1,0 г, 5,9 ммоль), доданий до ванільної кислоти (2,0 г, 12 ммоль), суспендували 90% вод. MeOH (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинники видаляли і сушили неочищений продукт шляхом сумісного випарювання (2х) з толуолом. Сіль цезію знову розчиняли в ДМФ (15 мл). Додавали бензилбромід і перемішували суміш при к.т. протягом ночі. Суміш розводили етилацетатом, промивали водою і сольовим розчином, сушили і концентрували. Продукт очищували хроматографією на силікагелі (гексан: етилацетат), в результаті чого одержували 618-1 (0,4 г, 12%).

[1319] Етилбромацетат (0,34 мл, 3,1 ммоль) додавали до розчину сполуки 618-1 (0,4 г, 1,5 ммоль) і карбонату калію (0,64 г, 4,6 ммоль) в ДМФ (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Суміш промивали водою і сольовим розчином, сушили і концентрували. Неочищений продукт очищували колонковою хроматографією (гексан:

етилацетат), в результаті чого одержували 618-2 (0,177 г, 34%).

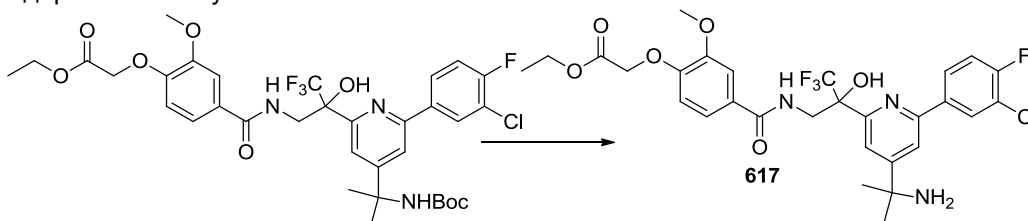
[1320] Сполуку 618-2 (0,177 г 0,51 ммоль) гідрували на 10% Pd/C (35 мг) в EtOH протягом 45 хв. Катализатор видаляли фільтрацією і концентрували суміш, в результаті чого одержували 618-3 (0,13 г, 100%), яку використовували без подальшого очищення.

[1321] Сполуку 618-4 одержували, дотримуючись загальної процедури для 576-7. РХ/МС:  $m/z$  728,20  $[M+H]^+$ . NaOH (2N, 2 мл) додавали до розчину сполуки 618-4 (0,302 г, 0,43 ммоль) в MeOH (10 мл). Суміш перемішували протягом ночі при к.т. Суміш  $gj$  1 н. HCl і екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили і концентрували, в результаті чого одержували сполуку 618-5 (0,29 г, 92%). РХ/МС:  $m/z$  700,20  $[M+H]^+$ .

[1322] 4-диметиламінопіридин (DMAP) додавали до розчину сполуки 618-5 (50 мг, 0,071 ммоль), метилсульфонамід (10 мг, 0,11 ммоль) і 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (16 мг, 0,086 ммоль) в ДМФ (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Продукт очищували обернено-фазовою ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 618-6 (27 мг). РХ/МС:  $m/z$  777,05  $[M+H]^+$ . Сполуку 618 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 586. РХ/МС:  $m/z$  677,05  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 377

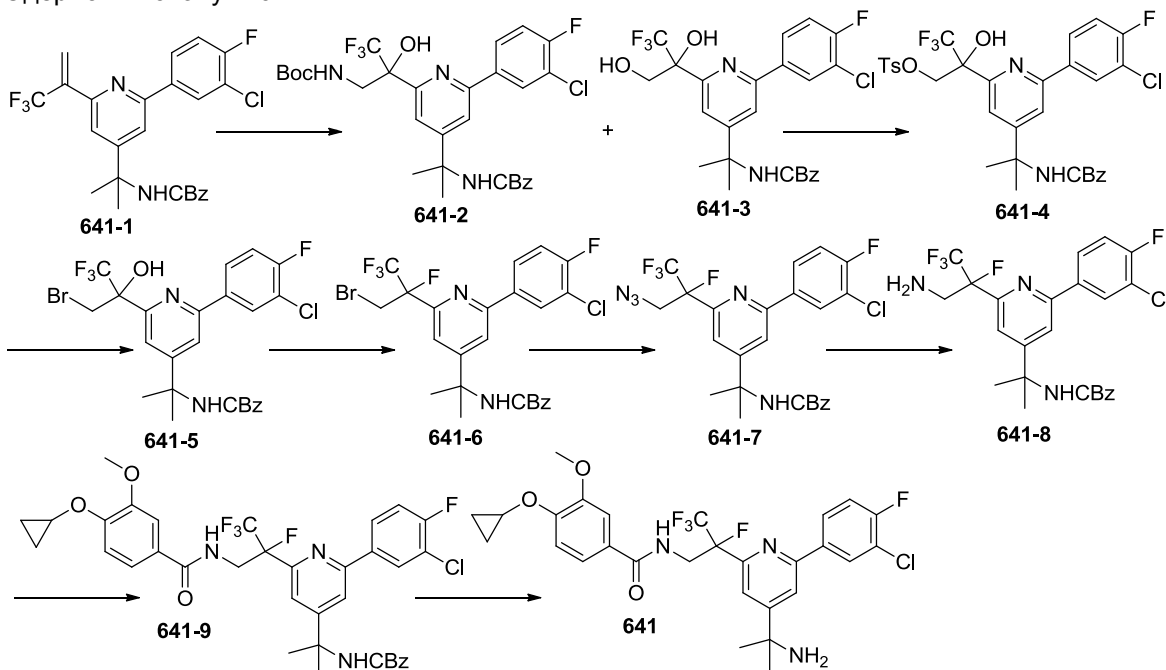
Одержання сполуки 617



[1323] Сполуку 617 одержували, дотримуючись загальної процедури для 586. РХ/МС:  $m/z$  628,15  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 378

Одержання сполуки 641



[1324] До перемішуваної суміші сполуки 641-1 (950 мг, 1,9 ммоль) в суміші t-BuOH: вода (3:1, загальний об'єм 3 мл) при к.т. Додавали дигідрат осмату калію (105 мг, 0,3 ммоль) і трет-бутилтозилоксикарбамату (1 г, 3,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили водою і ДХМ. Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт

очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували 641-3 в якості другорядного продукту (200 мг, 10%), РХ/МС:  $m/z$  527,2  $[M+H]^+$ .

[1325] Трет-бутилтозилоксикарбамат одержували наступним чином. До перемішуваної суміші трет-бутилгідроксикарбамату (2 г, 15 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С додавали TsCl (2,8 г, 15 ммоль) і триетаноламін (2,2 мл, 15,8 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 20 хв, а потім швидко нагрівали до кімнатної температури протягом 5 хв. Суміш розводили дихлорметаном і промивали водою. Процедура виділення у водному середовищі дихлорметаном давала неочищений продукт, який очищували за допомогою силікагелю, в результаті чого одержували трет-бутил тозилоксикарбамат у формі білої твердої речовини.

[1326] До перемішуваної суміші сполуки 641-3 (200 мг, 0,39 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (2 мл) при к.т. Додавали TsCl (376 мг, 1,96 ммоль) і триетаноламін (320 мкл, 2,34 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $NaHCO_3$ . Розділяли шари. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×25 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія неочищеного продукту давала сполуку 641-4 (128 мг) у вигляді безбарвного масла. РХ/МС:  $m/z$  681,10  $[M+H]^+$ .

[1327] До перемішуваної суміші сполуки 641-4 (128 мг, 0,188 ммоль) в ацетоні (2 мл) при к.т. додавали LiBr. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год, а потім охолоджували до кімнатної температури суміш концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала сполуку 641-5 у вигляді безбарвного масла (80 мг, 72% вихід). РХ/МС:  $m/z$  589  $[M+H]^+$ .

[1328] До перемішуваної суміші сполуки 641-5 (80 мг, 0,135 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) при 0 °С додавали трифторид диметиламіносірки (DAST) (58 мкл, 0,41 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, а потім швидко нагрівали до кімнатної температури протягом 5 хв. Реакційну суміш нейтралізували холодним водним розчином  $NaHCO_3$ . Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержану неочищену суміш очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували 641-6 (56 мг, 74% вихід). РХ/МС:  $m/z$  591,0  $[M+H]^+$ .

[1329] До перемішуваної суміші сполуки 641-6 (50 мг, 0,084 ммоль) в ДМФ (1 мл) додавали тетрабутиламонію азид (240 мг, 0,84 ммоль) і тетрабутиламонію йодид (12 мг). Суміш перемішували при 100 °С протягом декількох годин. Суміш завантажували безпосередньо на колонку з силікагелем, елюювали сумішшю гексан: EtOAc, в результаті чого одержували сполуку 641-7 (30 мг, 64%) у вигляді безбарвного масла. РХ/МС:  $m/z$  554,10  $[M+H]^+$ .

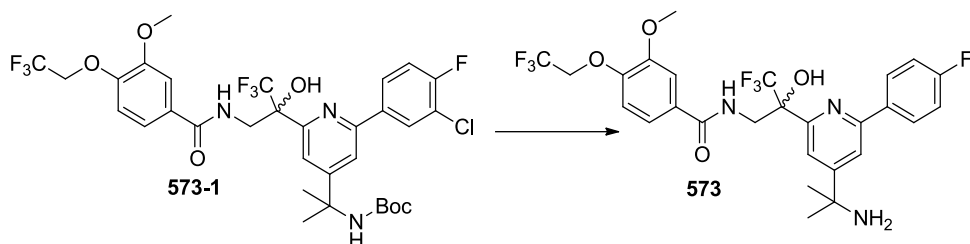
[1330] До перемішуваної суміші сполуки 641-7 (30 мг, 0,054 ммоль) в суміші ТГФ: вода (10: 1, 1,1 мл) додавали трифенілфосфін, зв'язаний з полімером (142 мг, 0,54 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С протягом 30 хв, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш фільтрували через пробку з цілиту. Пробку декілька разів промивали етилацетатом. Неочищену суміш концентрували при зниженому тиску, неочищений продукт використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

[1331] До перемішуваної суміші 4-циклопропокси-3-метоксибензойної кислоти в ДМФ (1 мл) додавали NATU (21 мг, 0,054 ммоль) і DIPEA (15 мкл, 0,11 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. Додавали розчин сполуки 641-8 в ДМФ (0,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували 10% вод. розчином  $NaHCO_3$  (10 мл). Суміш розводили дихлорметаном, після чого проводили процедуру виділення у водному середовищі з дихлорметаном. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 641-9 (20 мг, 52%, 2 етапи) у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  718,2  $[M+H]^+$ .

[1332] До перемішуваної суміші сполуки 641-9 (20 мг, 0,0286 ммоль) в AcCN (1 мл) при к.т. Додавали NaI (22 мг, 0,143 ммоль) і триметилсилілхлорид (19 мг, 0,143 ммоль). Суміш нагрівали до 60 °С до поглинання початкових матеріалів. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили дихлорметаном. Суміш промивали 10% вод. розчином  $Na_2S_2O_3$ . Водний шар екстрагували дихлорметаном (2×10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 641. РХ/МС:  $m/z$  584,15  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 379

Одержання сполуки 573

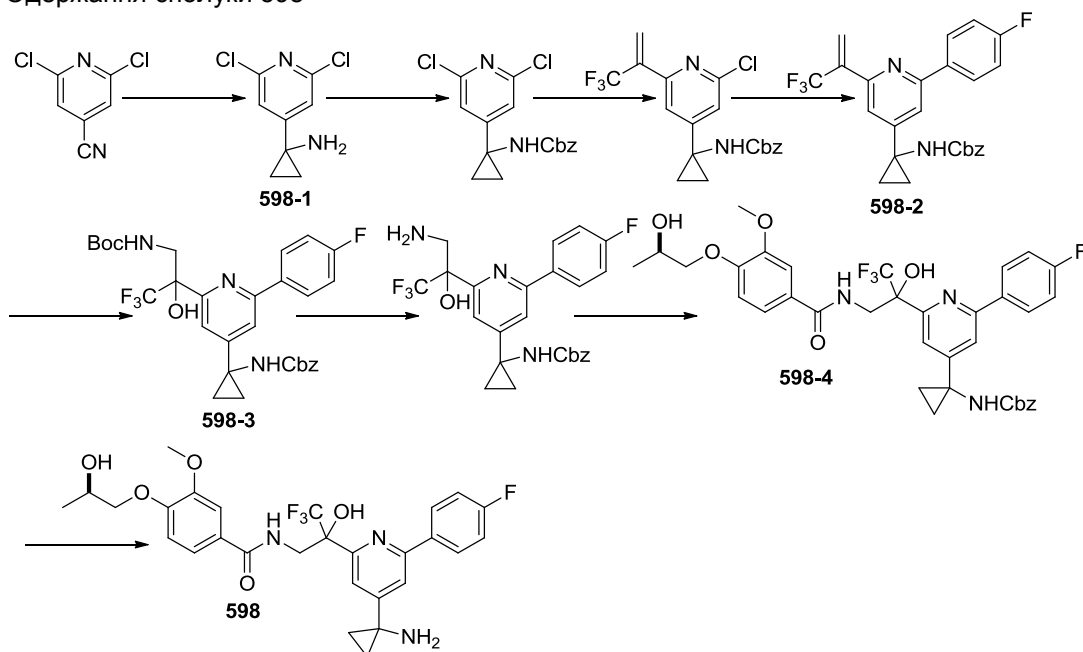


[1333] До перемішаного розчину сполуки 573-1 (30 мг, 0,41 ммоль) в суміші EtOAc: EtOH (5 мл: 5 мл) додавали Pd/C (20 мг). Суміш розміщували в атмосфері  $H_2$  під тиском. Суміш перемішували протягом декількох годин до поглинання початкового матеріалу. Неочищену суміш фільтрували через пробку з цілиту і промивали пробу етилацетатом (2×20 мл). Суміш концентрували при зниженому тиску, яку використовували без подальшого очищення.

[1334] Захищений групою N-Вос амін розчиняли в 4н. HCl в диоксані. Суміш перемішували протягом ночі при к.т. Одержану неочищену суміш концентрували при зниженому тиску. Одержану неочищену суміш очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 573 у формі білої твердої речовини. РХ/МС: m/z 590,15 [M+H]<sup>+</sup>.

### ПРИКЛАД 380

Одержання сполуки 598



[1335] До перемішуваної суміші 2,6-дихлорізонікотиннітрилу (1 г, 5,78 ммоль) в Et<sub>2</sub>O при к.т. в атмосфері Ar додавали Ti(OiPr)<sub>4</sub> (1,97 мл, 6,65 ммоль). Суміш перемішували протягом 10 хв, а потім охолоджували до 0 °С. Додавали розчин EtMgBr (3,54 мл, 12,14 ммоль) в 2-метилтетрафурані протягом 10 хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, а потім охолоджували до 0 °С. BF<sub>3</sub>. Додавали OEt (1,3 мл, 10,58 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш нейтралізували 1 н. HCl (5 мл), а потім 2 н. NaOH (10 мл). Суміш розводили дихлорметаном. Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала сполуку 598-1 (100 мг, 8,5%) у вигляді безбарвного масла. PX/MC; m/z 203.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1336] До перемішуваної суміші сполуки 598-1 (100 мг, 0,49 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0 °C додавали CBzCl (84,2 мг, 0,49 ммоль) і DIPEA (86 мкл, 0,49 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 20 хв. Реакційну суміш нейтралізували холодним насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала захищений групою N-CBz амін (100 мг, 60%). PX/MC: m/z 337,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1337] До перемішуваної суміші бензил(1-(2,6-дихлорпіридин-4-іл) циклопропіл)карбамату (100 мг, 0,297 ммоль) в ДМЕ (2 мл, дезоксигенованої перед використанням) додавали 4,4,6-триметил-2-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-іл)-1,3,2- диоксаборинан (132 мг, 0,59 ммоль), розчин Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (290 мг, 0,89 ммоль в 0,3 мл води) і PdCl<sub>2</sub>(dppf) (45 мг, 0,062 ммоль). Суміш нагрівали

під дією мікрохвильового випромінювання протягом 1 год при 110 °С. Одержану неочищену суміш розводили етилацетатом і водою. За цим відбувалася обробка етилацетатом у воді. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували цільовий продукт. Суміш використовували на наступному етапі без подальшого очищення (70 мг). РХ/МС:  $m/z$  397,10  $[M+H]^+$ .

[1338] До перемішуваної суміші продуктів попереднього етапу (70 мг, 0,176 ммоль) в ДМЕ (1,5 мл, дезоксигенированої перед використанням) додавали 4-фторфенілборонову кислоту (36 мг, 0,259 ммоль), розчин  $Cs_2CO_3$  (171 мг, 0,52 ммоль в 0,3 мл води) і  $PdCl_2(dppf)$  (26 мг, 0,035 ммоль). Перемішували під дією мікрохвильового випромінювання при 110 °С протягом 1 год. Неочищений продукт розводили етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували бензил (1-(2-(4-фторфеніл)-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-іл) піридин-4-іл) циклопропіл)карбамат в якості цільового продукту. РХ/МС:  $m/z$  457.  $[M+H]^+$ .

[1339] До перемішуваної суміші сполуки 598-2 (50 мг, 0,085 ммоль) в суміші t-BuOH: вода (3: 1, 1,3 мл) при к.т. додавали дигідрат осмату калію (8 мг, 0,0215 ммоль) і трет-бутилтозилоксикарбамат (62 мг, 0,215 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили водою і ДХМ. Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 598-3 (24 мг, 37%). РХ/МС:  $m/z$  590,20  $[M+H]^+$ .

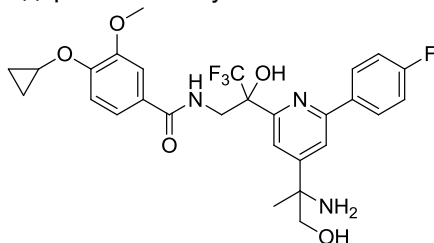
[1340] Захищений групою N-Вос амін розчиняли в розчині HCl в диоксані (2 мл, 4н.) при к.т. Суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання початкового матеріалу. Суміш концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищений аміноспирт, який використовували без подальшого очищення. РХ/МС:  $m/z$  490,10  $[M+H]^+$ .

[1341] До перемішуваної суміші (R)-4-(2-гідроксипропокси)-3-метоксибензойної кислоти (9 мг, 0,04 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) додавали HATU (15,2 мг, 0,04 ммоль) і DIPEA (17 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. додавали розчин неочищеного аміноспирту в ДМФ (0,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували 10% вод. розчином  $NaHCO_3$  (1 мл). Суміш розводили дихлорметаном, після чого відбувалося виділення продукту у воді з дихлорметаном. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували бензил(1-(2-(4-фторфеніл)-6-(1,1,1-трифтор-2-гідрокси-3-(4-((R)-2-гідроксипропокси)-3-метоксибензамідо)пропан-2-іл)піридин-4-іл) циклопропіл)карбамат (7 мг, 24% в 2 етапах) у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  698,2  $[M+H]^+$ .

[1342] До перемішуваної суміші сполуки 598-4 (7 мг, 0,01 ммоль) в AcCN (0,5 мл) при к.т. додавали NaI (7,5 мг, 0,05 ммоль) і триметилсилілхлорид (5,4 мг, 0,05 ммоль). Суміш нагрівали до 60 °С до поглинання початкового матеріалу. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили дихлорметаном. Суміш промивали 10% вод. розчином  $Na_2S_2O_3$ . Водний шар екстрагували дихлорметаном (2×10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт потім очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 598. РХ/МС:  $m/z$  564,20  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 381

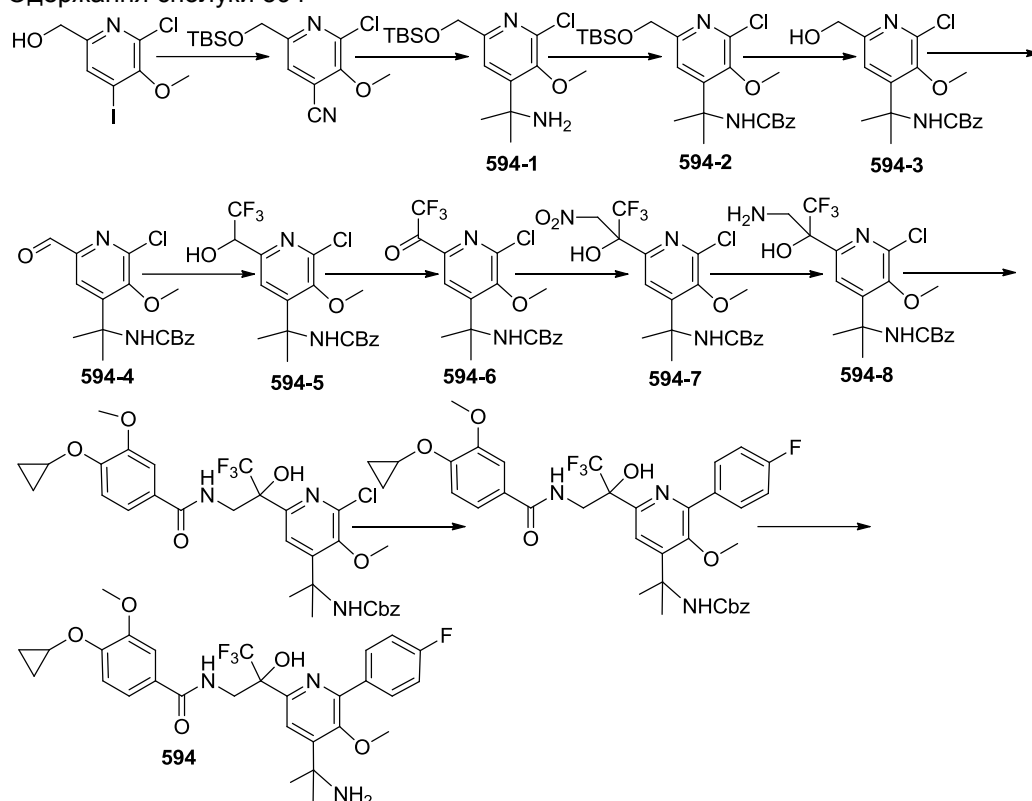
Одержання сполуки 600



[1343] До перемішуваного розчину сполуки 533 (10 мг, 0,016 ммоль) в суміші EtOAc: EtOH (5 мл: 1 мл) додавали Pd/C (15 мг). Суміш розміщували в атмосфері  $H_2$  під тиском. Суміш перемішували протягом декількох годин до поглинання початкового матеріалу. Неочищену суміш фільтрували через пробку з цілиту і промивали пробку етилацетатом декілька разів (2×20 мл). Суміш концентрували при зниженому тиску і очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 600 у формі білої твердої речовини (3 мг, 32%). РХ/МС:  $m/z$  564,2  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 382

## Одержання сполуки 594



[1344] Йодометан (0,66 мл, 11 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 2-хлор-3-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-йодопіридину (2,03 г, 7,1 ммоль) і карбонату калію (2,0 г, 14 ммоль) в ДМФ (8 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш розводили етилацетатом, промивали водою і сольовим розчином, сушили і концентрували. Продукт (1,77 г, 64%) кристалізувався після вистоявання.

[1345] DIPEA (2,0 мл, 12 ммоль) додавали по краплях до розчину (6-хлор-4-йод-5-метоксипіридин-2-іл)метанолу (1,77 г, 5,91 ммоль), трет-бутилхлордиметилсилану (1,3 г, 8,9 ммоль) і каталітичної кількості імідазолу в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили дихлорметаном, промивали 1 н.  $\text{HCl}$  і сольовим розчином, сушили і концентрували. Неочищений продукт очищували колонковою хроматографією (гексан: етилацетат), в результаті чого одержували продукт (2,18 г, 75%) у формі білої твердої речовини.

[1346] Ціанід міді (1,0 г, 12 ммоль) додавали до розчину 6-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-2-хлор-4-йод-3-метоксипіридину (1,0 г, 2,4 ммоль) в диметилацетаміді (3 мл). Суміш нагрівали при 140 °C протягом 2 год, а потім розводили дихлорметаном. Додавали 10% вод. розчин  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв, розділяли шари. Після цього здійснювали виділення продукту у водному середовищі з етилацетатом. Хроматографія залишку давала сполуку 6-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-2-хлор-3-метоксиізонікотиннітрил (520 мг, 70%) у вигляді безбарвного масла.

[1347] До перемішуваної суміші 6-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-2-хлор-3-метоксиізонікотиннітрилу (520 мг, 1,66 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (3,9 мл) при 0 °C додавали розчин  $\text{MeMgBr}$  в 2-метилтетрафурані (1,47 мл, 4,71 ммоль). Після перемішування протягом 1 год при к.т. додавали  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ . Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год, а потім розводили дихлорметаном. Суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали цілит у великій кількості. Неочищену суміш підлюговували розчином  $\text{NaOH}$  (2 мл, 2н.) і фільтрували через пробку з цілиту. Пробку декілька разів промивали дихлорметаном. Фільтрат промивали 10% вод. розчином  $\text{HCl}$ . Розділяли шари, органічний шар промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували етилацетатом (2×25 мл). Органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала сполуку 594-1 (147 мг, 26%) у вигляді безбарвного масла.  $\text{PX/MS}$ :  $m/z$  345,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1348] До перемішуваної суміші сполуки 594-1 (147 мг, 0,45 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) при 0 °C додавали  $\text{CBzCl}$  (114 мг, 0,67 ммоль) і DIPEA (233 мкл, 0,49 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували холодним насиченим

розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала сполуку 594-2 (110 мг, 57%) у формі білої твердої речовини.

5 [1349] До перемішуваної суміші сполуки 594-2 (110 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (762 мкл) при к.т. додавали по краплях розчин фториду тетрабутиламонію (TBAF) (0,85 мл) в ТГФ. Суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання початкового матеріалу. Додавали силікагель і перемішували суміш при к.т. протягом 10 хв. Одержану суміш концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала сполуку 594-3, яку використовували без подальшого очищення. РХ/МС:  $m/z$  365,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 [1350] До перемішуваної суміші сполуки 594-3 (110 мг, ~0,3 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,3 мл) при к.т. додавали періодинан Деса-Мартіна (383 мг, 0,9 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання спирту. Реакційну суміш нейтралізували 5% розчином  $\text{NaHSO}_3$  і насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували етилацетатом (2×25 мл). Органічні шари сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержану неочищену суміш очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 594-4 (90 мг, 55%, 2 етапи). РХ/МС:  $m/z$  363,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 [1351] До перемішуваної суміші сполуки 594-4 (90 мг, 0,248 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) додавали  $\text{TMSCF}_3$  (53 мг, 0,37 ммоль) і розчин тетрабутиламонію фториду (TBAF) в ТГФ (37 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали силікагель і перемішували суміш протягом 10 хв. Неочищену суміш концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала сполуку 594-5 (86 мг, 80%). РХ/МС:  $m/z$  433,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 [1352] До перемішуваної суміші сполуки 594-5 (86 мг, 0,198 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 мл) при к.т. додавали періодинановий реагент Деса-Мартіна (421 мг, 0,99 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання спирту. Реакційну суміш нейтралізували 5% водним розчином  $\text{NaHSO}_3$  і насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували етилацетатом (2×25 мл). Органічні шари сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержану неочищену суміш очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 594-6 (80 мг, 90%). РХ/МС:  $m/z$  449,05  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ .

25 [1353] До перемішуваної суміші сполуки 594-6 (30 мг, 0,074 ммоль) в  $\text{MeNO}_2$  (0,5 мл) додавали триетаноламін (20 мкл, 0,147 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, а потім розводили дихлорметаном і промивали водою. Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала сполуку 594-7 (30 мг, 82%) у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  492,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 [1354] До перемішуваної суміші сполуки 594-7 (30 мг, 0,061 ммоль) в EtOAc (0,3 мл) при к.т. додавали  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (166 мг, 0,74 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш концентрували при зниженому тиску. Одержану неочищену суміш завантажували без додаткової обробки на колонку з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 594-8. РХ/МС:  $m/z$  462,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 [1355] До перемішуваної суміші 4-циклопропокси-3-метоксибензойної кислоти (12,6 мг, 0,06 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) додавали HATU (23 мг, 0,06 ммоль) і DIPEA (16 мкл, 0,09 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. додавали розчин сполуки 594-8 в ДМФ (0,2 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували 10% вод. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Суміш розводили дихлорметаном, а потім здійснювали процедуру виділення продукту у водному середовищі з дихлорметаном. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували бензил(2-(2-хлор-6-(3-(4-циклопропокси-3-метоксибензамідо)-1,1,1-трифтор-2-гідроксипропан-2-іл)-3-метоксипіридин-4-іл)пропан-2-іл)карбамат (30 мг, кількісний вихід) у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  652,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

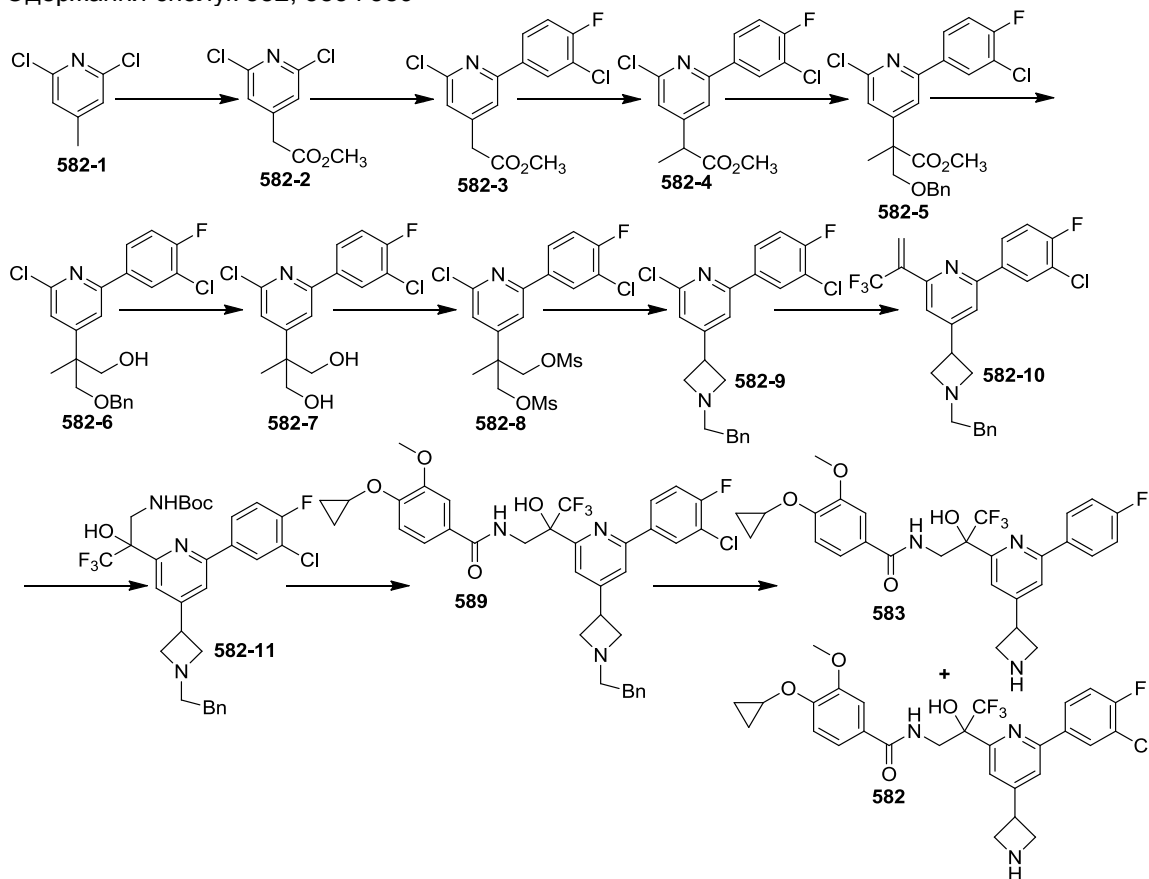
40 [1356] До перемішуваної суміші бензил(2-(2-хлор-6-(3-(4-циклопропокси-3-метоксибензамідо)-1,1,1-трифтор-2-гідроксипропан-2-іл)-3-метоксипіридин-4-іл)пропан-2-іл)карбамату (30 мг, 0,046 ммоль) в ДМЕ (2 мл, дезоксигенированої перед використанням) додавали 4-фторфенілборонову кислоту (8 мг, 0,055 ммоль), розчин  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (45 мг, 0,14 ммоль в 0,3 мл води) і  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (5 мг, 0,007 ммоль). Суміш перемішували при 110 °C в умовах обробки мікрохвильовим випромінюванням протягом 1 год. Одержану неочищену суміш розводили етилацетатом і водою. Після цього здійснювали процедуру виділення продукту у водному середовищі з етилацетатом. Одержану неочищену суміш очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували продукт і непрореагувавший початковий матеріал (25 мг). РХ/МС:  $m/z$  712,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

50 [1357] До перемішуваного розчину захищеного групою N-Cbz аміну і непрореагувавшего початкового матеріалу попереднього етапу (25 мг) в суміші EtOAc: i-PrOH:

- НОАс (5 мл: 1 мл: 1 мл) додавали Pd/C (20 мг). Суміш розміщували в атмосфері водня під тиском. Суміш перемішували протягом декількох годин до поглинання початкового матеріалу. Неочищену суміш фільтрували через пробку з цілиту і промивали пробу етилацетатом (2×20 мл). Суміш концентрували при зниженому тиску. Одержану неочищену суміш очищували методом ВЕРХ, в результаті чого одержували 594 у формі білої твердої речовини. РХ/МС: m/z 578,15 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 383

Одержання сполук 582, 583 і 589



- [1358] До перемішаного розчину сполуки 582-1 (50 г, 310 ммоль) в безводному ТГФ (1,2 л) додавали диізопропіламід літію (LDA) (310 мл, 620 ммоль) при -78 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при -78 °С протягом 0,5 год. додавали по краплях розчин диметилкарбонату (67,1 г, 750 ммоль) в сухому ТГФ (150 мл). Розчин нагрівали до 0 °С і перемішували протягом 1 год при температурі нижче 0 °С. Реакційну суміш нейтралізували вод. розчином NH<sub>4</sub>Cl (500 мл), екстрагували етилацетатом (3×1 л). Об'єднану органічну фазу промивали водним бікарбонат натрієм (1 л) і сольовим розчином, і сушили над сульфатом натрію. Органічні шари концентрували до сухості, а залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат = 20: 1), в результаті чого одержували сполуку 582-2 (50 г, 73,5 %) у вигляді безбарвного масла.
- [1359] До розчину неочищеної сполуки 582-2 (50 г, 230 ммоль) в суміші диоксан: H<sub>2</sub>O (6: 1) (l л) додавали 4-фтор-3-хлор-фенілборонову кислоту (40 г, 230 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (223,3 г, 680 ммоль) і Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (16,8 г, 23 ммоль) в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш дегазовували (3х) і перезаповнювали азотом. Суміш перемішували при 80 °С на попередньо нагрітій масляній бані протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розводили водою (1,5 л) і екстрагували етилацетатом (3×1л). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі до сухості. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат=20: 1~15: 1), в результаті чого одержували сполуку 582-3 (42 г, 58,7%) у формі світло-жовтої твердої речовини.
- [1360] До розчину сполуки 582-3 (10 г, 31,9 ммоль) в безводному ТГФ (100 мл) по краплях додавали LiHMDS (63,9 мл, 63,9 ммоль) при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв. Додавали по краплях розчин MeI (9,07 г, 63,9 ммоль) в сухому ТГФ (50 мл). Суміш нагрівали до 0 °С і перемішували при 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш гасили водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим



розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі до сухості. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат = 10: 1), в результаті чого одержували сполуку 582-4 (3,5 г, 32%) у формі світло-жовтої твердої речовини.

5 [1361] До розчину сполуки 582-4 (3,2 г, 10,22 ммоль) в безводному ТГФ (20 мл) додавали по краплях NaHMDS (20,44 мл, 20,44 ммоль) при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв. Додавали по краплях розчин  $\text{BnOCH}_2\text{Cl}$  (3,19 г, 20,44 ммоль) в сухому ТГФ (10 мл). Суміш нагрівали до 0 °С і перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували водою (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі до сухості. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат=10: 1), в результаті чого одержували сполуку 582-5 (2,7 г, 59%) у вигляді жовтого масла.

10 [1362] До перемішаного розчину сполуки 582-5 (16,22 г, 36,29 ммоль) в безводному ТГФ (150 мл) порціями додавали  $\text{LiAlH}_4$  (1,38 г, 36,29 ммоль) в порошок в атмосфері  $\text{N}_2$  при 0 °С протягом 10~15 хв. Суміш перемішували при 0 °С протягом 0,5 год. Реакційну суміш нейтралізували водою (100 мл) і фільтрували через пробку з цілиту. Фільтрат екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі до сухості. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат=3: 1), в результаті чого одержували сполуку 582-6 (13,5 г, 89 %) у вигляді жовтого масла.

20 [1363] До перемішаного розчину сполуки 582-6 (5 г, 11,93 ммоль) в безводному ДХМ (50 мл) додавали однією порцією  $\text{FeCl}_3$  (19,4 г, 119,3 ммоль) в порошок при к.т. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш розводили водою (100 мл) і фільтрували через шар цілиту. Фільтрат екстрагували етилацетатом (2×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі до сухості. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат=1: 1), в результаті чого одержували сполуку 582-7 (3,6 г, 92 %) у вигляді коричневого масла.

25 [1364] До перемішаного розчину сполуки 582-7 (3,5 г, 10,6 ммоль) в безводному ДХМ (20 мл) додавали триетаноламін (5,4 г, 53 ммоль) при к.т. Додавали по краплях  $\text{MsCl}$  (4,8 г, 42,4 ммоль) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Розчин промивали водою (20 мл) і сольовим розчином (20 мл), а потім концентрували до сухості. Залишок очищували колонковою хроматографією (петролейний ефір: етилацетат = 5: 1), в результаті чого одержували сполуку 582-8 (3,6 г, 69%) у вигляді жовтого масла.

30 [1365] Сполуку 582-8 (480 мг, 0,987 ммоль) розчиняли в бензиламіні (3 мл). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 135 °С протягом 5 год. Неочищену суміш охолоджували до кімнатної температури і без додаткової обробки завантажували в колонку з силікагелем, в результаті чого одержували суміш продуктів. Цю суміш потім очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 582-9 (100 мг, 25% вихід) у вигляді безбарвного масла; РХ/МС:  $m/z$  401,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 [1366] До перемішаної суміші сполуки 582-9 (100 мг, 0,249 ммоль) в ДМЕ (2 мл, дезоксигенированої перед використанням) додавали 4,4,6-триметил-2-(3,3,3- трифторпроп-1-ен-2-іл)-1,3,2-диоксаборинан (111 мг, 0,498 ммоль), розчин  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (243 мг, 0,75 ммоль в 0,5 мл води) і  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (36 мг, 0,005 ммоль). Суміш перемішували при 110 °С протягом 2 год в умовах обробки мікрохвильовим випромінюванням. Одержану неочищену суміш розводили етилацетатом і водою. Після цього здійснювали процедуру виділення продукту у водному середовищі з етилацетатом. Одержану неочищену суміш очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 582-10 (114 мг, кількісний вихід). РХ/МС:  $m/z$  461,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40 [1367] До перемішаної суміші сполуки 582-10 (26 мг, 0,056 ммоль) в суміші t-BuOH: вода (3: 1, загальний об'єм 1,3 мл) при к.т. додавали дигідрат осмату калію (3 мг, 0,008 ммоль) і трет-бутилтозилоксикарбамат (32 мг, 0,112 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили водою і розводили дихлорметаном. Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержану неочищену суміш очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували 582-11 (15 мг, 45%). РХ/МС:  $m/z$  594,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

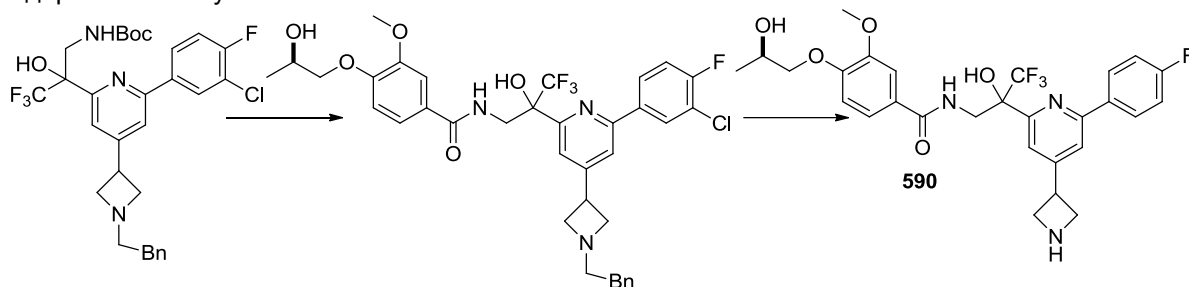
45 [1368] Захищений групою N-Вос амін розчиняли в  $\text{HCl}$  в диоксані (3 мл, 4н.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом декількох годин до поглинання початкового матеріалу. Неочищений продукт концентрували при зниженому тиску і використовували на наступному етапі без подальшого очищення. Реакція поєднання сполуки цього неочищеного аміну з 4-циклопропокси-3-метоксибензойною кислотою у відповідності з загальною процедурою

для сполуки 598 давала сполуку 589 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  684,20  $[M+H]^+$ .

[1369] До перемішаного розчину сполуки 589 (38 мг, 0,064 ммоль) в EtOAc: iPrOH: HOAc (5 мл: 1 мл: 1 мл) додавали 10% Pd/C (40 мг). Суміш розміщували в атмосфері водня під тиском. Суміш перемішували протягом декількох годин до поглинання початкового матеріалу. Неочищену суміш фільтрували через пробку з цілиту і промивали пробу етилацетатом (2×20 мл). Суміш концентрували при зниженому тиску і очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуки 583 і 582. 583: РХ/МС:  $m/z$  560,15  $[M+H]^+$ , і 582: РХ/МС:  $m/z$  594,15  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 384

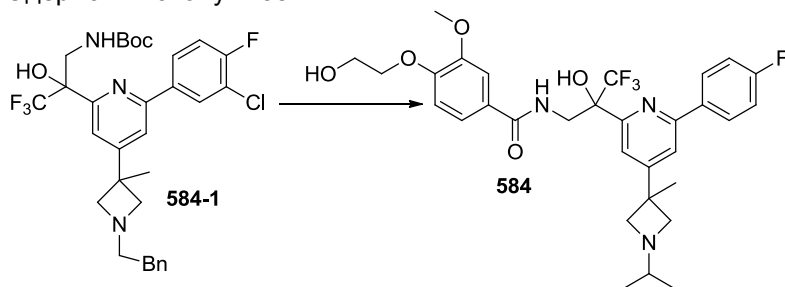
Одержання сполуки 590



[1370] Сполуку 590 одержували, дотримуючись загальної процедури для 583 з використанням (R)-4-(2-гідроксипропокси)-3-метоксибензойної кислоти і HATU. РХ/МС:  $m/z$  578,15  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 385

Одержання сполуки 584

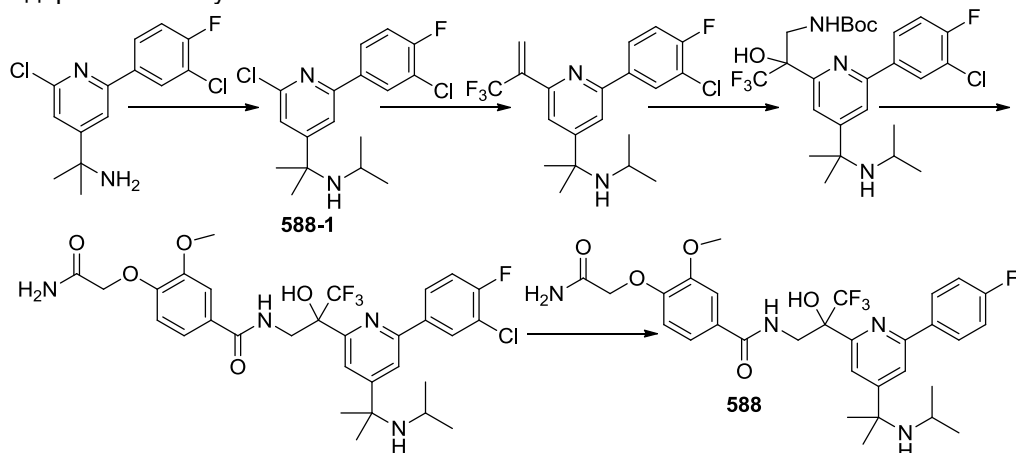


[1371] Суміш 584-1 одержували, дотримуючись загальної процедури для 583 з використанням 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил)окси)етокси)бензойної кислоти і сполуки HATU.

[1372] До перемішаної суміші сполуки 584-1 в ДХМ (1 мл) додавали ТФУК (0,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв, а потім розводили дихлорметаном. Реакційну суміш нейтралізували холодним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили з використанням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержану неочищену суміш очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 584 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  606,25  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 386

Одержання сполуки 588

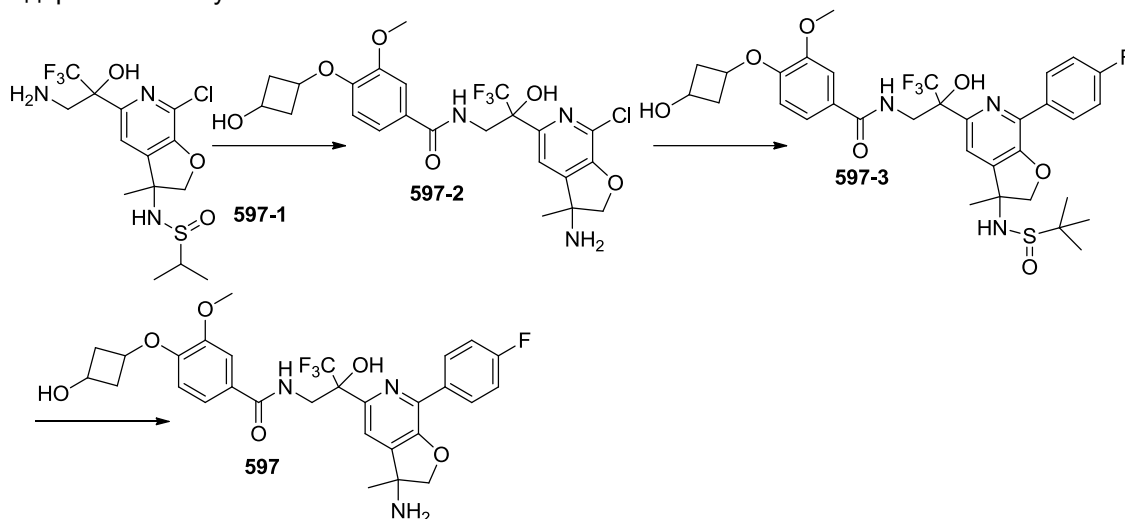


[1373] До перемішуваної суміші 2-(2-хлор-6-(3-хлор-4-фторфеніл) піридин-4-іл) пропан-2-аміну (200 мг, 0,67 ммоль) в ДХЕ (1 мл) при к.т. додавали ацетон (78 мг, 1,33 ммоль), НОАс (10 мг) і Na(OAc) зВН (280 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили дихлорметаном і гасили реакцію холодним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили з використанням Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержану неочищену суміш очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 588-1 (180 мг, 79%) у вигляді безбарвного масла. РХ/МС: m/z 341,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1374] Сполуку 588 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполук 582 і 583. РХ/МС: m/z 607,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 387

Одержання сполуки 597



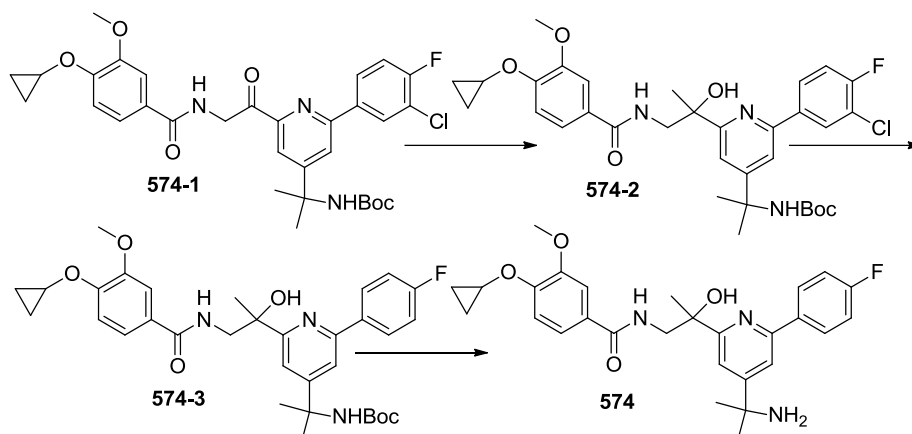
[1375] До перемішуваної суміші 4-(3-гідроксициклобутокси)-3- метоксибензойної кислоти (70 мг, 0,168 ммоль) в ДМФ (1 мл) додавали НАТУ (64 мг, 0,168 ммоль) і DIPEA (60 мкл, 0,336 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. Додавали розчин сполуки 97-1 в ДМФ (0,5 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували 10% вод. розчином NaHCO<sub>3</sub> (1 мл). Суміш розводили дихлорметаном, після чого відбувалося виділення продукту у воді з дихлорметаном. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 597-2 (80 мг, 75%) у формі білої твердої речовини. РХ/МС: m/z 636,15 [M+H]<sup>+</sup>.

[1376] До перемішуваної суміші сполуки 597-2 (40 мг, 0,063 ммоль) в ДМЕ: EtOH: H<sub>2</sub>O (1,5 мл: 0,5 мл: 0,2 мл, дезоксигенированої перед використанням) додавали 4-фторфенілборонову кислоту (9 мг, 0,063 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O (64 мг, 0,19 ммоль), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (25 мг, 0,16 ммоль) і PdCl<sub>2</sub>(dppf) (7,5 мг, 0,01 ммоль). Перемішували під дією мікрохвильового випромінювання при 110 °C протягом 5 год. Одержану неочищену суміш розводили етилацетатом і водою. Після цього здійснювали процедуру виділення продукту у водному середовищі з етилацетатом. Одержану неочищену суміш очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 597-3. РХ/МС: m/z 696,20 [M+H]<sup>+</sup>.

[1377] До перемішуваної суміші сполуки 597-3 в MeOH (5 мл) при к.т. додавали розчин HCl в диоксані (4N, 1 мл). Суміш перемішували протягом 10 хв, а потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували шляхом ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 597 (30 мг, 70%) у формі білої твердої речовини. РХ/МС: m/z 592,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 388

Одержання сполуки 574



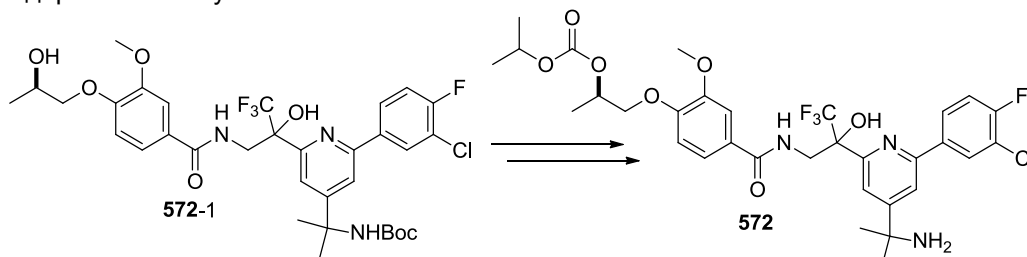
[1378] До перемішуваної суміші сполуки 574-1 (130 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (2 мл) при к.т. додавали по краплях розчин MeMgBr в толуолі (0,91 мл, 1,27 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год, а потім розводили етилацетатом. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином NH<sub>4</sub>Cl. Розділяли шари і екстрагували водний шар етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували суміш, яка включала сполуку 574-2. РХ/МС: m/z 628,20 [M+H]<sup>+</sup>.

[1379] 574-2 (40 мг) гідрували на 10% Pd/C (35 мг) в суміші EtOAc: EtOH (5 мл кожної) протягом 2 год. Каталізатор видаляли фільтрацією, неочищений продукт використовували на наступному етапі без подальшого очищення. РХ/МС: m/z 594,25 [M+H]<sup>+</sup>.

[1380] До HCl в диоксані (5 мл, 4N) додавали сполуку 574-3 (20 мг) і перемішували суміш при к.т. протягом 3 год. Суміш концентрували і очищували неочищений продукт препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 574. РХ/МС: m/z 494,20 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 389

#### Одержання сполуки 572

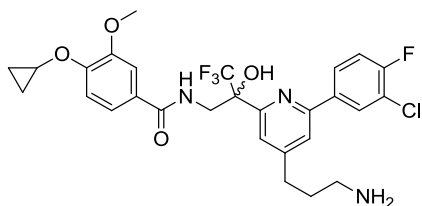


[1381] До перемішуваної суміші сполуки 572-1 (25 мг, 0,0357 ммоль) в піридині (1 мл) додавали розчин ізопропілхлорформіату (110 мкл, 0,101 ммоль) в толуолі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш розводили дихлорметаном і гасили реакцію насич. розчином NaHCO<sub>3</sub>. Розділяли шари і екстрагували водний шар етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 572-2 у вигляді безбарвного масла. РХ/МС: m/z 786,25 [M+H]<sup>+</sup>.

[1382] До перемішуваної суміші сполуки 572-2 (22 мг, 0,032 ммоль) в AcCN (1 мл) при 0 °C додавали NaI (24 мг, 0,15 ммоль) і триметилсилілхлорид (25 мкл, 0,15 ммоль). Суміш перемішували протягом 10 хв, а потім нагрівали до кімнатної температури. Суміш розводили етилацетатом і промивали 10% вод. розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Суміш концентрували і очищували неочищений продукт препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 572. РХ/МС: m/z 686,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 390

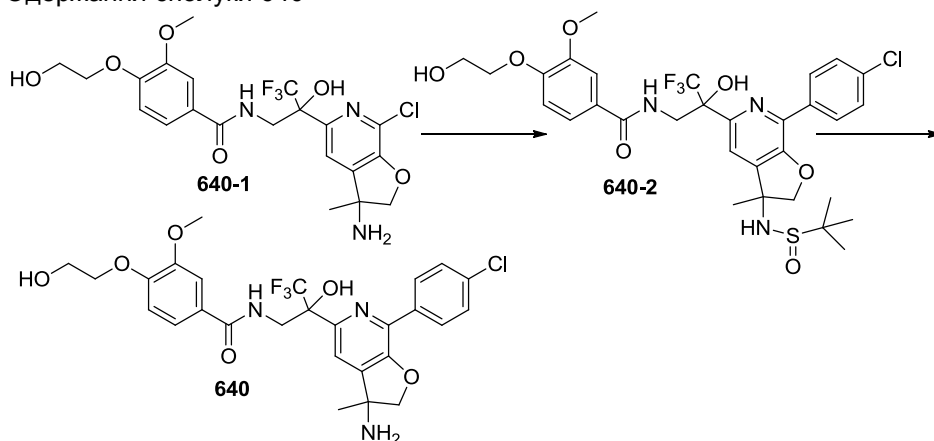
#### Одержання сполуки 591



- 5 [1383] До перемішуваної суміші сполуки 544 (50 мг, 0,075 ммоль) в суміші НОАс: ЕtОАс (6 мл, 5: 1) додавали Pd/C (30 мг). Суміш розміщували в атмосфері водня під тиском протягом декількох годин. Суміш фільтрували через пробку з цілиту і промивали пробу декілька разів етилацетатом. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 544. РХ/МС: m/z 582,10 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 391

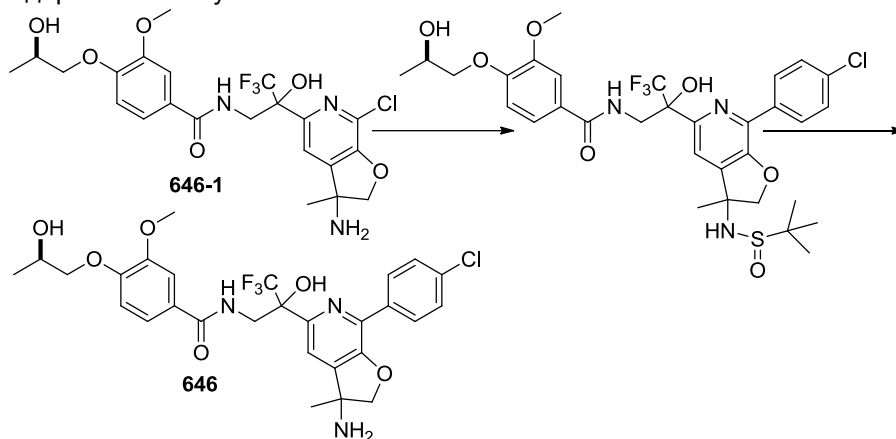
Одержання сполуки 640



- 10 [1384] Реакція поєднання по Сузукі сполуки 640-1 (50 мг) з 4-хлорфенілбороновою кислотою з наступним гідролізом сульфінаміду давала сполуку 640 (20 мг) у формі білої твердої речовини. РХ/МС: m/z 582,15 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 392

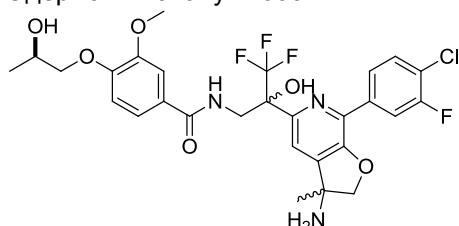
Одержання сполуки 646



- 15 [1385] Сполуку 646 (білу тверду речовину, 11,6 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури для 640 з використанням сполуки 646-1 (25 мг). РХ/МС: m/z 596,10 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 393

Одержання сполуки 666

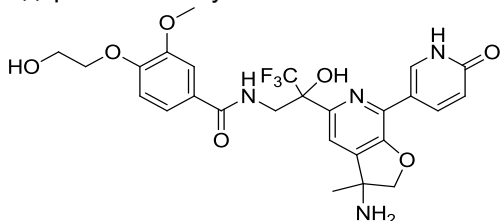


- 20 [1386] Сполуку 666 (білу тверду речовину, 6,7 мг) одержували, дотримуючись загальної

процедури для сполуки 640 з використанням сполуки 646-1 (20 мг) і 4-хлор-3-фторфенілборонової кислоти. РХ/МС:  $m/z$  614,15  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 394

Одержання сполуки 649

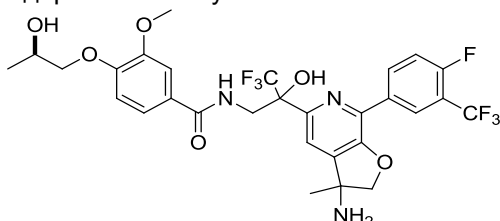


5

[1387] Сполуку 649 (білу тверду речовину, 19,6 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 640 з використанням сполуки 640-1 (40 мг) і (6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)боронової кислоти. РХ/МС:  $m/z$  565,15  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 395

Одержання сполуки 665

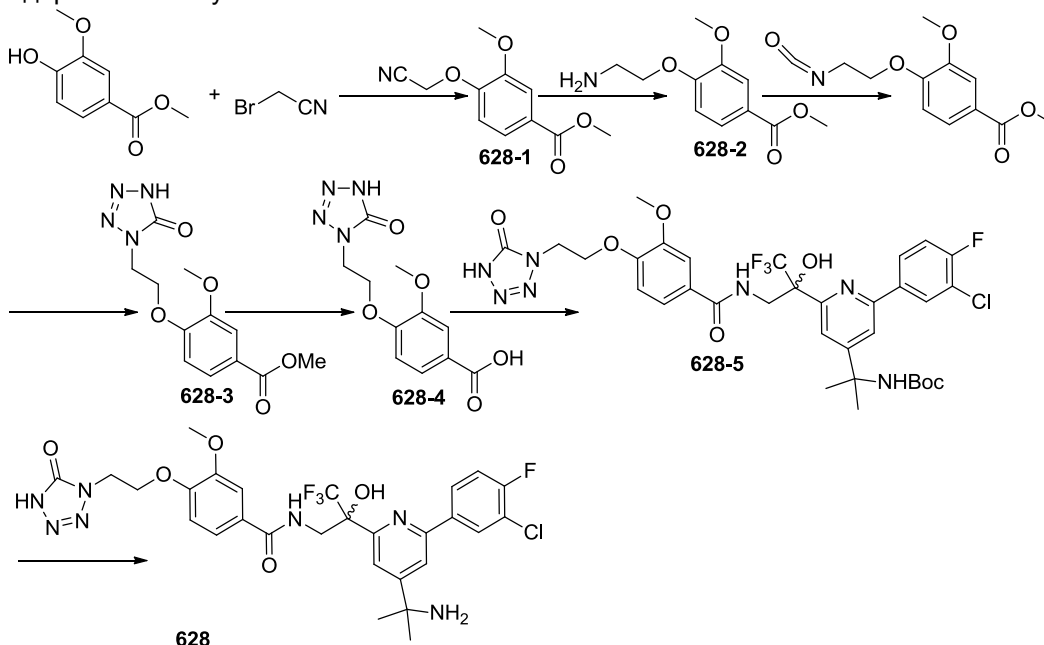


10

[1388] Сполуку 649 (білу тверду речовину, 9,2 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 640 з використанням сполуки 646-1 (35 мг) і (4-фтор-3-(трифторметил)феніл)боронової кислоти. РХ/МС:  $m/z$  648,15  $[M+H]^+$ .

## ПРИКЛАД 396

Одержання сполуки 628



15

[1389] До перемішуваної суміші метил-4-метоксибензоату (1 г, 5,49 ммоль) в ДМФ (5 мл) при к.т. додавали  $K_2CO_3$  (1,14 г, 8,24 ммоль) і 2-бромацетонітрил (653 мг, 5,49 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год, а потім розводили етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували 628-1 у формі білої твердої речовини.

20

[1390] До перемішуваної суміші сполуки 628-1 (600 мг, 2,72 ммоль) в ТГФ (6 мл) додавали по краплях розчин комплексу борану з DMS в ТГФ (0,26 мл, 2,72 ммоль) при к.т. Суміш повільно нагрівали до 60 °C протягом 1 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили

25

етилацетатом. Реакційну суміш нейтралізували вод. розчином HCl (1н.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв, а потім нейтралізували насич. розчином NaHCO<sub>3</sub>. Розділяли шари і екстрагували водний шар етилацетатом. Органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 628-2 у формі білої твердої речовини. PX/MC: m/z 226,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1391] До перемішуваної суміші сполуки 628-2 (40 мг, 0,177 ммоль) в ДХМ (0,6 мл) при 0 °C додавали дифосген (32 мг, 0,177 ммоль) і DIPEA (42 мкл, 0,27 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 20 хв, а потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в толуолі (0,5 мл) і додавали азидотриметилсилан (0,14 мл) і 1 краплю BF<sub>3</sub>. Додавали OEt<sub>2</sub>. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Неочищену суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили дихлорметаном. Реакційну суміш нейтралізували водою і екстрагували дихлорметаном. Органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 628-3 у формі білої твердої речовини (18 мг, 36%, в 2 етапи).

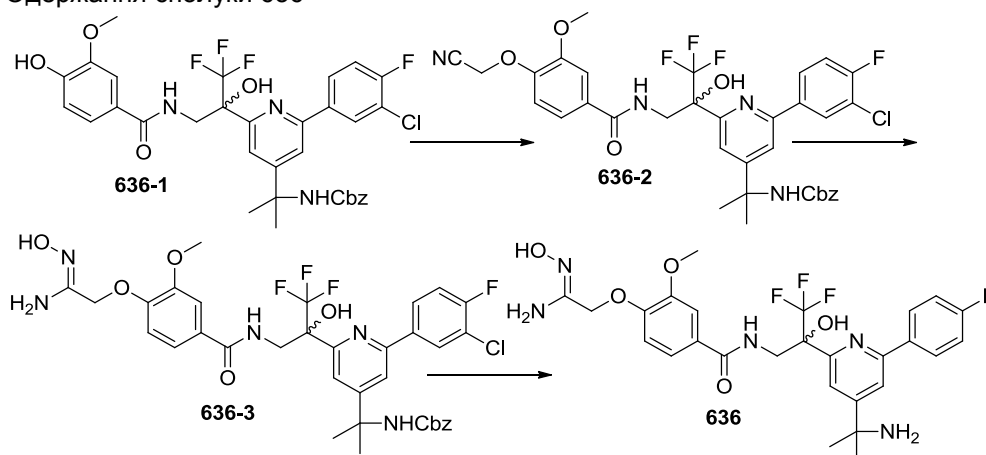
[1392] Сполуку 628-3 розчиняли в розчині HCl в диоксані (1 мл), додавали водний розчин HCl (6н., 1 мл) і нагрівали суміш при 80 °C протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 628-4 у формі білої твердої речовини. PX/MC: m/z 302,85 [M+Na]<sup>+</sup>.

[1393] До перемішуваної суміші трет-бутил-(2-(2-(3-аміно-1,1,1-трифтор-2-гідроксипропан-2-іл)-6-(3-хлор-4-фторфеніл)піридин-4-іл)пропан-2-іл)карбамату (8 мг, 0,0163 ммоль) і сполуки 628-4 (отриманої в попередньому етапі) в ДХМ (0,3 мл) додавали 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (6,2 мг, 0,032 ммоль), HOAt (4,5 мг, 0,033 ммоль) і триетаноламін (20 мкл). Суміш перемішували протягом 5 хв і нейтралізували реакційну суміш 2 краплями розчину HCl (1н.). Органічні шари переносили до другої колби і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували цільовий продукт у формі білої твердої речовини; PX/MC: m/z 754,20 [M+H]<sup>+</sup>.

[1394] Сполуку 628-5 розчиняли в розчині HCl в диоксані (5 мл, 4N). Суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання початкового матеріалу. Неочищену суміш концентрували при зниженому тиску і очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 628 у формі білої твердої речовини (8,5 мг). PX/MC: m/z 654,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 397

Одержання сполуки 636



[1395] До перемішуваної суміші сполуки 636-1 (130 мг, 0,192 ммоль) в ДМФ (1 мл) додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80 мг, 0,576 ммоль) і 2-бромацетонітрил (46 мг, 0,38 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання початкового матеріалу. Суміш розводили етилацетатом і промивали сольовим розчином. Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 636-2 у вигляді безбарвного масла (40 мг). PX/MC: m/z 715,15 [M+H]<sup>+</sup>.

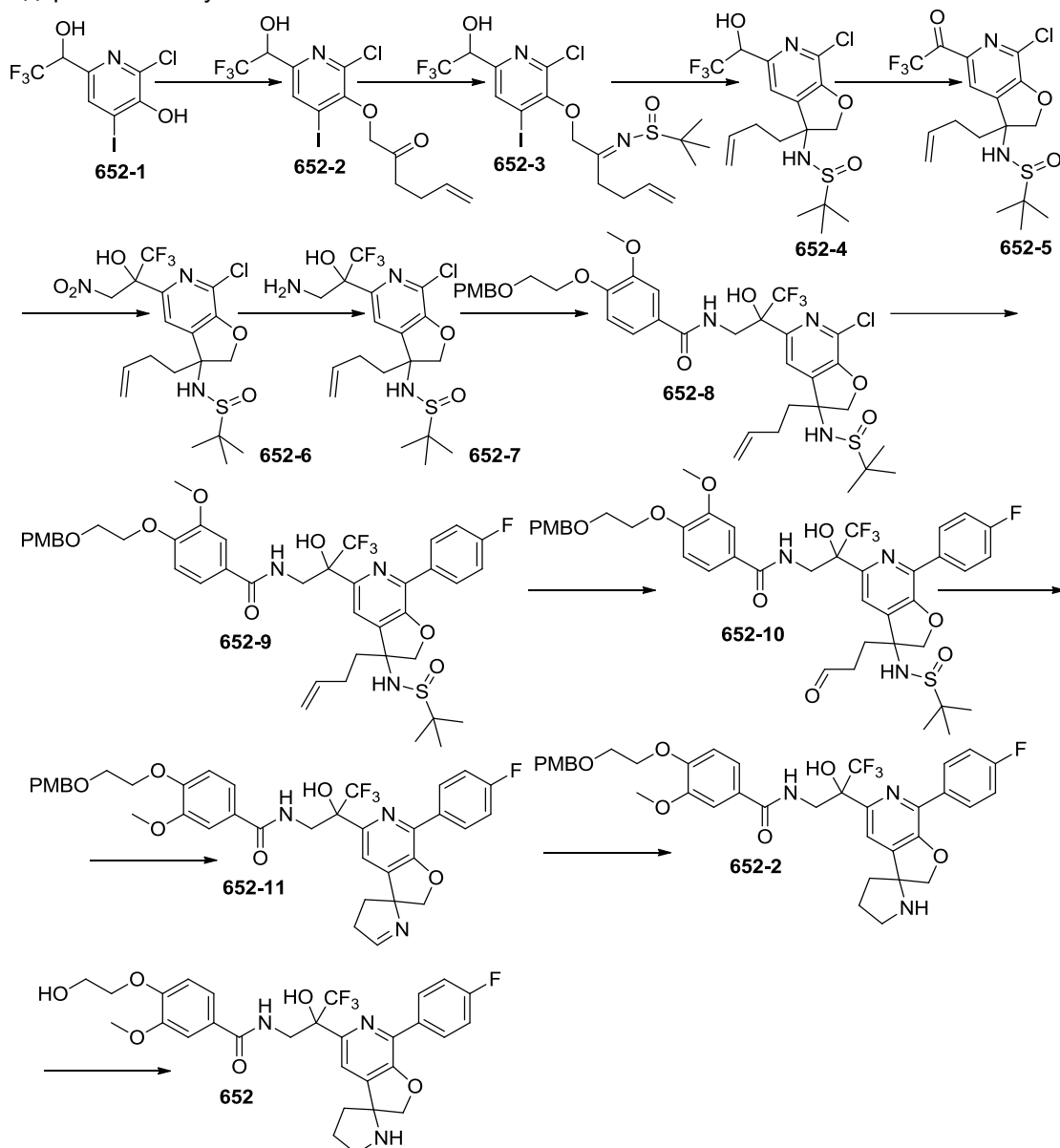
[1396] До перемішуваної суміші сполуки 636-2 (20 мг, 0,028 ммоль) в піридині (0,3 мл) додавали NH<sub>2</sub>OH·HCl (10 мг). Суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником

протягом декількох годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили толуолом і концентрували при зниженому тиску. Цей процес повторювали двічі. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 636-3 у вигляді безбарвного масла (10 мг).

- 5 [1397] До перемішуваної суміші сполуки 636-3 (10 мг, 0,013 ммоль) в суміші EtOAc: HOAc: EtOH (5: 1: 1,7 мл) додавали Pd/C (20 мг). Суміш розміщували в атмосфері водню під тиском протягом декількох годин. Суміш фільтрували через пробку з цілиту і промивали пробу декілька разів етилацетатом. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 636 (4,0 мг) у формі білої твердої речовини.
- 10 PX/МС:  $m/z$  580,15  $[M+H]^+$ .

# ПРИКЛАД 398

## Одержання сполуки 652



- 15 [1398] До перемішуваної суміші сполуки 652-1 (750 мг, 2,12 ммоль) додавали 1-хлоргекс-5-ен-2-он (390 мг, 2,33 ммоль) і карбонат калію (410 мг, 2,97 ммоль) в ацетоні (4,0 мл). Суміш перемішували при 50 °С протягом 2 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, залишок розділяли між водою і EtOAc. Розділяли шари, органічні шари сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 652-2 у формі білої
- 20 твердої речовини (480 мг, 50%). PX/МС:  $m/z$  449,90  $[M+H]^+$ .

[1399] Суміш сполуки 652-2 (420 мг, 1,18 ммоль), 2-метилпропан-2- сульфінаміду (157 мг, 1,31 ммоль) і етоксиду титану (IV) (770 мкл, 2,6 ммоль) в ТГФ (7 мл) нагрівали до 70 °С



(запечатаний посуд, дегазований і продутий  $N_2$ ). Суміш перемішували  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 3 год. Суміш розводили етилацетатом і водою додавали. Суміш перемішували протягом 5 хв, а потім фільтрували через шар цілиту. Розділяли шари і екстрагували водний шар етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили з використанням  $Na_2SO_4$  і фільтрували. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Неочищену сполуку 652-3 використовували на наступному етапі без подальшого очищення. РХ/МС:  $m/z$  552,95  $[M+H]^+$ .

[1400] Н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексані, 0,64 мл, 1,6 ммоль) додавали до розчину етилмагнію броміду (3,42 М в 2-Ме ТГФ, 0,24 мл, 0,8 ммоль) в ТГФ (2,5 мл), попередньо охолодженого до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Через 10 хв, суміш охолоджували до  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . додавали по краплях розчин сполуки 652-3 (460 мг, 0,83 ммоль) в ТГФ (1 мл) і перемішували суміш при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 15 хв. Реакційну суміш нейтралізували метанолом (MeOH) і розводили етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином і екстрагували водний шар етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Хроматографія залишку давала сполуку 652-4 у вигляді коричневатого масла. РХ/МС:  $m/z$  427,05  $[M+H]^+$ .

[1401] До перемішуваної суміші сполуки 652-4 (180 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали реагент Деса-Мартіна (537 мг, 1,26 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання початкового матеріалу. Суміш розводили етилацетатом. Реакційну суміш нейтралізували 5%  $NaHSO_3$  і насич. розчином  $NaHCO_3$ . Розділяли шари і екстрагували водний шар етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 652-5 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  443,1  $[M+H+H_2O]^+$ .

[1402] До перемішуваної суміші сполуки 652-5 (135 мг, 0,305 ммоль) в нітродетані (0,5 мл) при к.т. додавали триетаноламін (63 мкл, 0,46 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, а потім розводили дихлорметаном. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином  $NaHCO_3$ . Розділяли шари і екстрагували водний шар дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 652-6 у формі білої твердої речовини (140 мг, 94%). РХ/МС:  $m/z$  486,05  $[M+H]^+$ .

[1403] До перемішуваної суміші сполуки 652-6 (50 мг, 0,1 ммоль) в суміші EtOH: вода (10: 1, 1,1 мл) додавали Fe (28 мг, 0,5 ммоль) і  $NH_4Cl$  (27 мг, 0,5 ммоль). Суміш нагрівали при  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хв, і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили дихлорметаном (5 мл) і гасили реакцію розчином NaOH (2N, 1 мл). Розділяли шари і екстрагували водний шар дихлорметаном (2x5 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 652-7 у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  456,1  $[M+H]^+$ .

[1404] До перемішуваної суміші 3-метокси-4-(2-((4-метоксибензил) окси) етокси) ензойної кислоти (14,5 мг, 0,044 ммоль) в ДМФ (0,2 мл) додавали HATU (17 мг, 0,044 ммоль) і DIPEA (17 мкл, 0,088 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. додавали розчин 652-7 (20 мг, 0,044 ммоль) в ДМФ (0,1 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували 10% вод. розчином  $NaHCO_3$  (1 мл). Суміш розводили дихлорметаном, після чого відбувалося виділення продукту у воді з дихлорметаном. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 652-8 (6,5 мг, 19%) у формі білої твердої речовини. РХ/МС:  $m/z$  770,25  $[M+H]^+$ .

[1405] До перемішуваної суміші сполуки 652-8 (6,5 мг, 0,008 ммоль) в суміші ДМЕ: EtOH:  $H_2O$  (1,0 мл: 0,3 мл: 0,1 мл, дезоксигенированою перед використанням) додавали 4-фторфенілборонову кислоту (9 мг, 0,063 ммоль),  $K_3PO_4 \cdot 7H_2O$  (14,3 мг, 0,04 ммоль),  $KH_2PO_4$  (5,5 мг, 0,04 ммоль) і  $PdCl_2(dppf)$  (6,0 мг, 0,008 ммоль). Перемішували під дією мікрохвильового випромінювання при  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 5 год. Неочищений продукт концентрували при зниженому тиску і очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 652-9. РХ/МС:  $m/z$  830,2  $[M+H]^+$ .

[1406] До перемішуваної суміші сполуки 652-9 в суміші t-BuOH:  $H_2O$  (3: 1, 0,4 мл) додавали  $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$  (1 мг). Суміш перемішували протягом 2 год і додавали  $NaIO_4$  (5 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш завантажували без додаткової обробки в колонку з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 652-10. РХ/МС:  $m/z$  832,3  $[M+H]^+$ .

[1407] До перемішуваної суміші сполуки 652-10 в MeOH (1,0 мл) додавали розчин HCl в

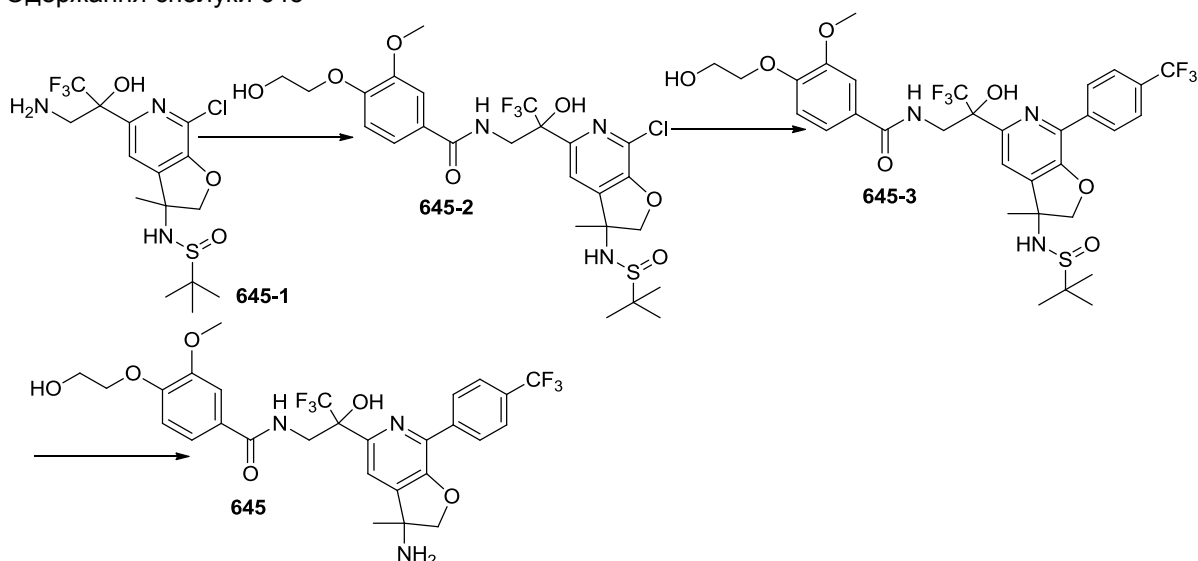
диоксані (0,2 мл). Суміш перемішували протягом 10 хв при к.т. і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 652-11 використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

[1408] Сполуку 652-11 розчиняли в MeOH (0,5 мл), додавали NaBH<sub>4</sub> (1,6 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв, а потім розводили етилацетатом. Реакційну суміш нейтралізували насич. розчином NaHCO<sub>3</sub>. Розділяли шари і екстрагували водний шар етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 652-12 використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

[1409] До перемішуваної суміші сполуки 652-12 в ДХМ (1,0 мл) додавали ТФУК (0,1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі до поглинання початкового матеріалу. Суміш розводили дихлорметаном і гасили реакцію холодним насич. розчином NaHCO<sub>3</sub>. Розділяли шари і екстрагували водний шар етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 652 у формі білої твердої речовини (1,0 мг). РХ/МС: m/z 592,20 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 399

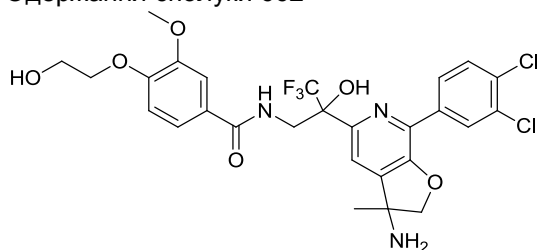
Одержання сполуки 645



[1410] Сполуку 645-2 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 635-2. РХ/МС: m/z 610,10 [M+H]<sup>+</sup>. Сполуку 645-3 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 635-3. РХ/МС: m/z 720,20 [M+H]<sup>+</sup>. Сполуку 645 (15,7 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 635 з використанням сполуки 645-3 (45 мг, 0,063 ммоль). РХ/МС: m/z 616,15 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 400

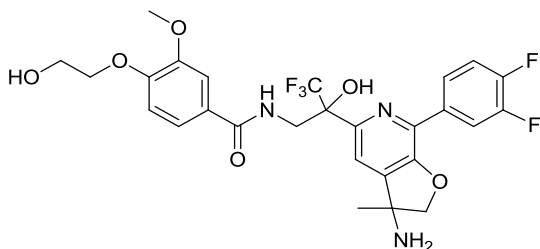
Одержання сполуки 662



[1411] Сполуку 662 (5,7 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 645. РХ/МС: m/z 616,10 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 401

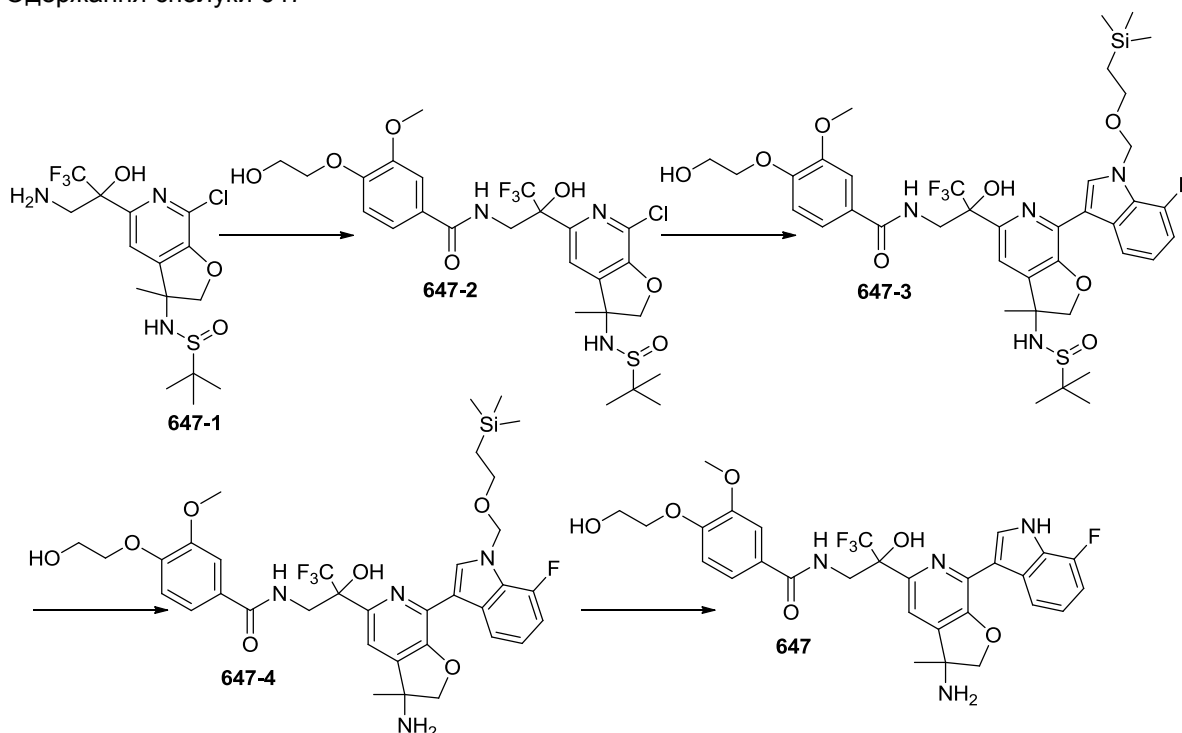
Одержання сполуки 663



[1412] Сполуку 663 (11,4 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 645. РХ/МС:  $m/z$  584,15  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 402

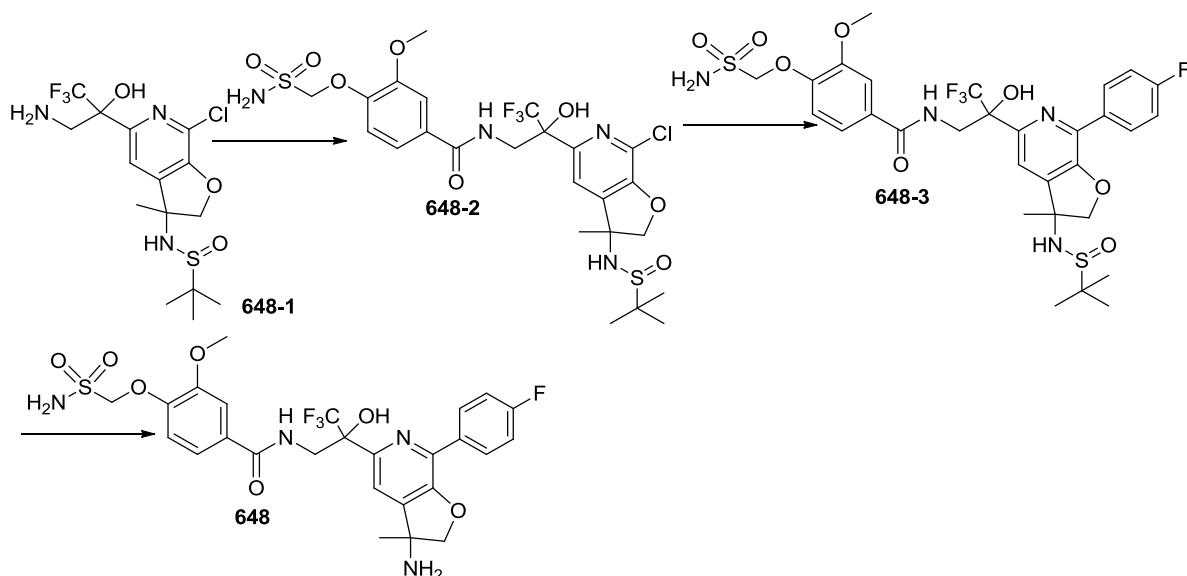
5 Одержання сполуки 647



[1413] Сполуку 647-3 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 635-3. РХ/МС:  $m/z$  839,25  $[M+H]^+$ . Сполуку 647-4 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 635. 647-4 (51 мг, 0,084 ммоль) обробляли тетрабутиламонію фторидом (TBAF) (1М в ТГФ, 0,1 мл, 0,1 моль) в ТГФ (2 мл) при 70 °С протягом 2 год. Суміш концентрували і очищували неочищений продукт хроматографією на силікагелі ( $CH_2Cl_2$ : MeOH:  $NH_3$ ) з одержанням сполуки 647 (10 мг, 19%). РХ/МС:  $m/z$  605,15  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 403

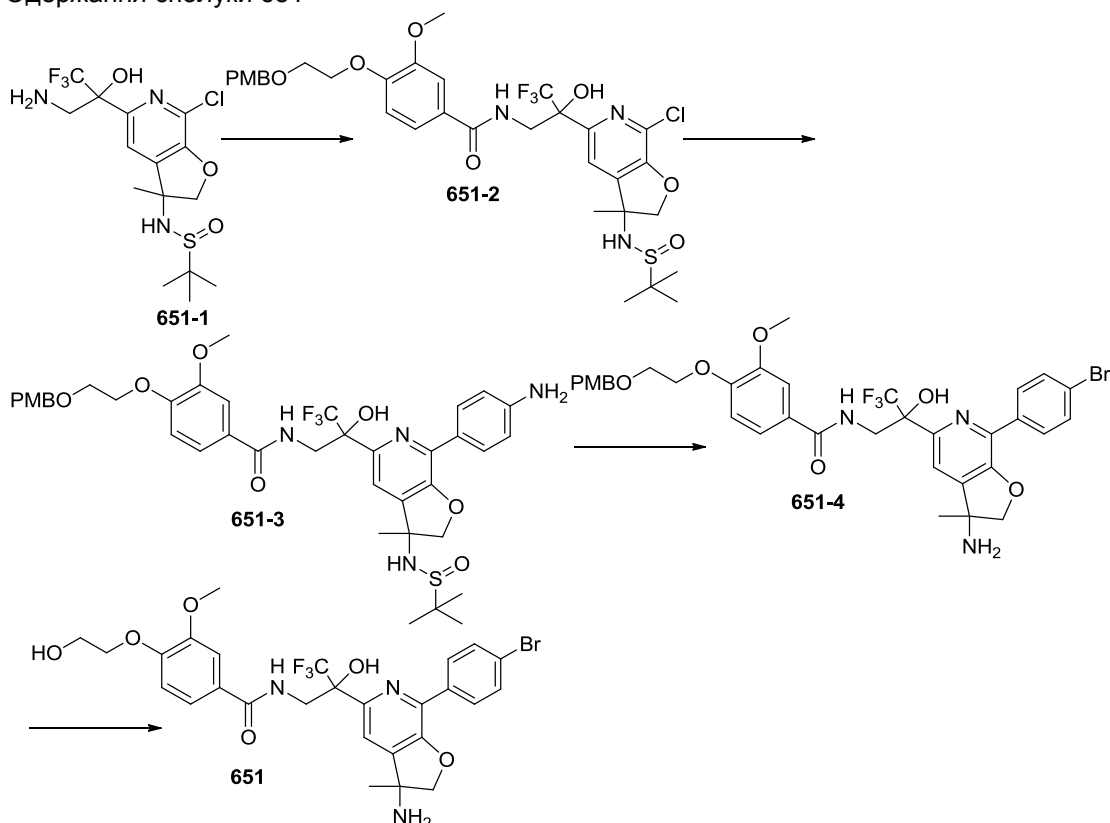
15 Одержання сполуки 648



[1414] Сполуку 648-2 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 637-4. РХ/МС:  $m/z$  629,05  $[M+H]^+$ . Сполуку 648-3 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 635-3. РХ/МС:  $m/z$  719,15  $[M+H]^+$ . Сполуку 648 (13,5 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 635 з використанням сполуки 648-3 (27 мг, 0,038 ммоль). РХ/МС:  $m/z$  615,15  $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 404

Одержання сполуки 651



[1415] Сполуку 651-2 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 637-2. РХ/МС:  $m/z$  730,20  $[M+H]^+$ . 651-3 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 637-3. РХ/МС:  $m/z$  787,30  $[M+H]^+$ .

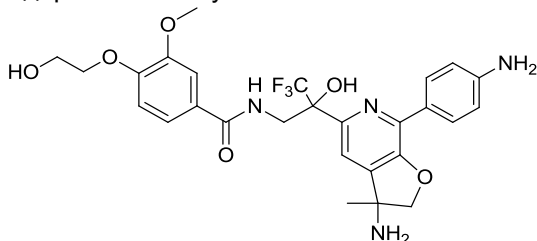
[1416] Розчин сполуки 651-3 (15 мг, 0,019 ммоль) в  $CH_3CN$  (0,5 мл) додавали по краплях до розчину ізопентилнітриту (4 мкл, 0,029 ммоль) і броміду міді (3 мг, 0,023 ммоль) в  $CH_3CN$  (1 мл) при 65 °С. Суміш перемішували при 65 °С протягом 1 год, а потім охолоджували до 0 °С. Реакційну суміш нейтралізували шляхом додавання 1н.  $HCl$ . Водний шар підлюговували

бікарбонатом натрію і екстрагували етилацетатом. Продукт використовували без подальшого очищення з одержанням сполуки 651-4. РХ/МС:  $m/z$  748,15  $[M+H]^+$ .

[1417] Трифтороцтову кислоту (0,1 мл) додавали до розчину сполуки 651-4 в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,9 мл) і перемішували реакційну суміш при к.т. протягом 5 хв. Суміш охолоджували до 0 °С. Реакційну суміш нейтралізували бікарбонатом і екстрагували етилацетатом. Продукт очищували 5 обернено-фазовою ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 651 (4,0 мг). РХ/МС: m/z 628,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### ПРИКЛАД 405

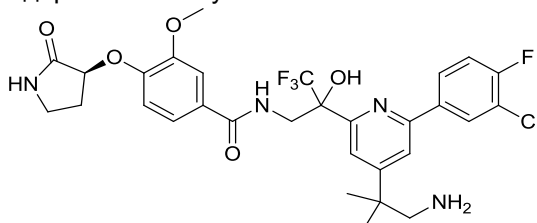
Одержання сполуки 661



[1418] Сполуку 661 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 651.  
PX/MS:  $m/z$  563,15  $[M+H]^+$ .

### ПРИКЛАД 406

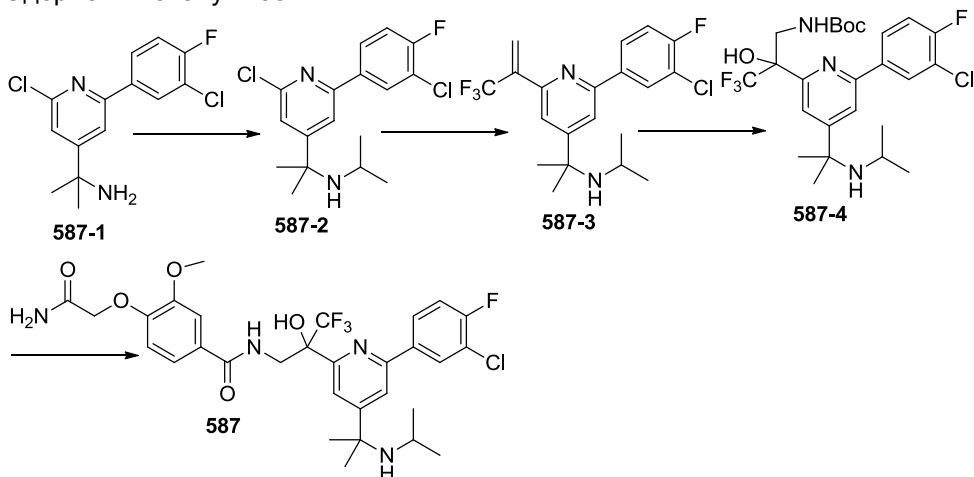
### Одержання сполуки 493



[1419] Сполуку 493 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 397 з використанням (S)-3-метокси-4-((2-оксопіролідін-3-іл) окси) бензойної кислоти. PX/MC: m/z 640,15 [M+H]<sup>+</sup>.

### ПРИКЛАД 407

### Одержання сполуки 587

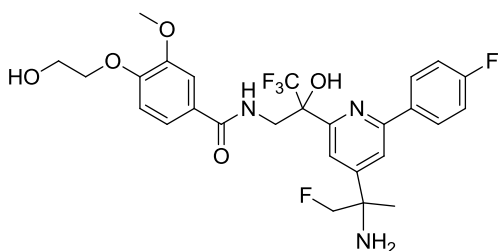


[1420] До перемішуваної суміші сполуки 587-1 (200 мг, 0,67 ммоль) в ДХЕ (1 мл) при к.т. додавали ацетон (78 мг, 1,33 ммоль), НОАс (10 мг) і Na(OAc) зВН (280 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили дихлорметаном і гасили реакцію холодним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Водний шар екстрагували дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонки з силікагелем, в результаті чого одержували сполуку 587-1 (180 мг, 79%) у вигляді безбарвного масла. РХ/МС: m/z 341,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1421] Сполуку 587 (35 мг) одержували в 4 етапи з 587-2 (180 мг). PX/MC:  $m/z$  641,15  $[M+H]^+$ .

### ПРИКЛАД 408

### Одержання сполуки 664

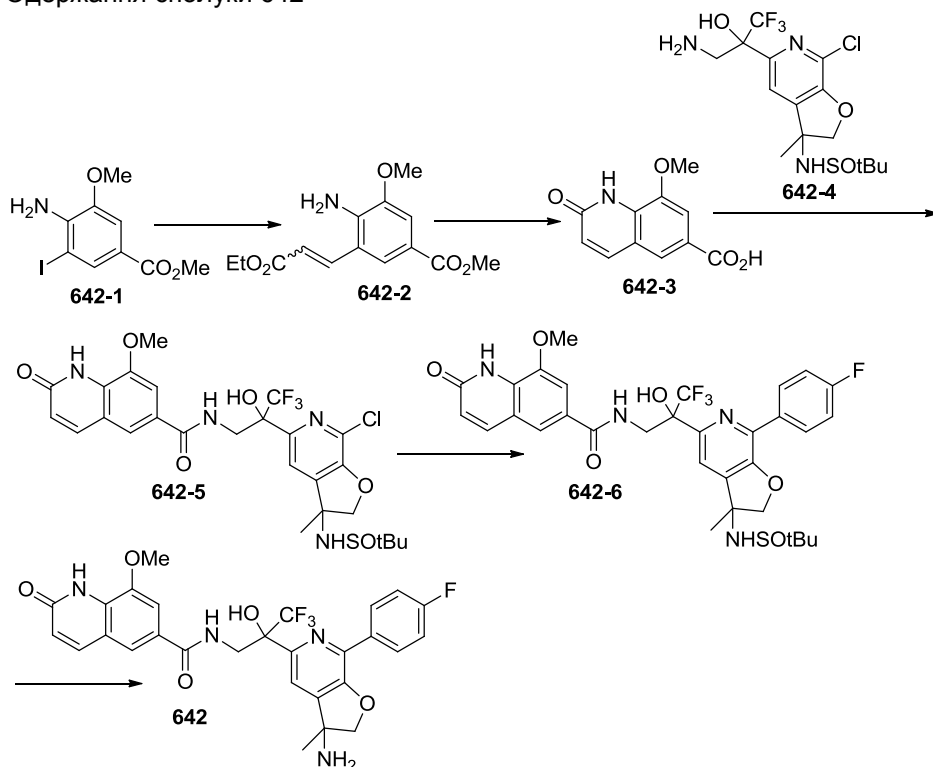


[1422] Сполука 664 являє собою єдиний діастереомер 626, і його одержували шляхом хірального поділу 626 в системі надкритичної рідинної хроматографії. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (+):  $m/z$  570,15  $[M+H]^+$ .

5

ПРИКЛАД 409

Одержання сполуки 642



[1423] До перемішуваної суміші сполуки 642-1 (540 мг, 1,76 ммоль) в ДМФ (5 мл, дезоксигенованої перед застосуванням) додавали  $Pd(OAc)_2$  (119 мг, 0,17 ммоль),  $PPh_3$  (102 мг, 0,387 ммоль), триетаноламін (0,3 мл, 2,11 ммоль) і етилакрилат (0,42 мл, 3,87 ммоль). Суміш перемішували при 85 °С протягом ночі. Суміш розводили етилацетатом і промивали сольовим розчином. Розділяли шари і екстрагували водний шар етилацетатом. Органічні шари сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 642-2 у вигляді жовтої твердої речовини (410 мг, 83%).  $PX/MS$ :  $m/z$  280,05  $[M+H]^+$ .

[1424] До перемішуваної суміші сполуки 642-2 в розчині  $HCl$  в диоксані (3 мл) додавали концентровану  $HCl$  (1 мл). Суміш перемішували при 90 °С протягом ночі. Неочищений продукт охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували сполуку 642-3 у вигляді коричневої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в толуолі і концентрували при зниженому тиску (2X). Неочищену сполуку 642-3 використовували на наступному етапі без подальшого очищення.  $PX/MS$ :  $m/z$  220,0  $[M+H]^+$ .

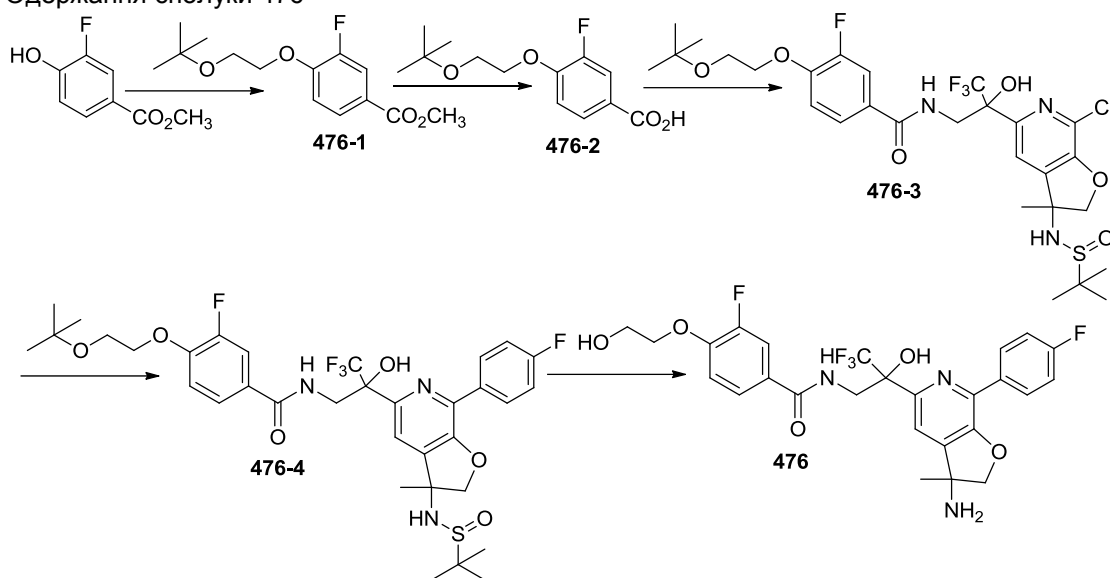
[1425] До перемішуваної суміші сполуки 642-3 (63 мг, 0,144 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) додавали 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (33 мг, 0,173 ммоль),  $HOAt$  (23 мг, 0,173 ммоль) і триетаноламін (41 мкл, 0,088 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. Додавали розчин сполуки 642-4 (60 мг, 0,144 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували 10% вод. розчином  $NaHCO_3$  (1 мл). Суміш розводили дихлорметаном, після чого відбувалося виділення продукту у воді з дихлорметаном. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 642-5 (20 мг) у формі білої твердої речовини.  $PX/MS$ :  $m/z$  617,1  $[M+H]^+$ .

[1426] До перемішуваної суміші сполуки 642-5 (20 мг, 0,032 ммоль) в суміші ДМЕ: EtOH: H<sub>2</sub>O (1,0 мл: 0,3 мл: 0,1 мл, дезоксигенованої перед використанням) додавали 4-фторфенілборонову кислоту (9 мг, 0,063 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (43 мг, 0,128 ммоль), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (17,4 мг, 0,128 ммоль) і PdCl<sub>2</sub>(dppf) (20 мг). Перемішували під дією мікрохвильового випромінювання при 110 °C протягом 5 год. Неочищений продукт концентрували при зниженому тиску, а потім очищували хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували сполуку 642-6 у вигляді коричневатого масла. РХ/МС: m/z 677,15 [M+H]<sup>+</sup>.

[1427] До перемішуваної суміші сполуки 642-6 в MeOH (1 мл) при к.т. додавали розчин HCl в диоксані (0,2 мл, 4н.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв, а потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували сполуку 642 (8,5 мг) у формі білої твердої речовини. РХ/МС: m/z 573,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 410

Одержання сполуки 476



[1428] Диізопропілазидикарбоксилат (0,29 мл, 1,5 ммоль) додавали до розчину метил-3-фтор-4-гідроксибензоату (0,21 г, 1,2 ммоль, моно-трет-бутилового ефіру етилгліколя (0,32 мл, 2,5 ммоль) і зв'язаного з полімером трифенілфосфіну (1,1 г, 1,9 ммоль) в ТГФ (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Смоли видаляли фільтрацією, а суміш концентрували. Продукт очищували колонковою хроматографією (гексан: етилацетат) з одержанням 476-1 (0,34 г, 98%).

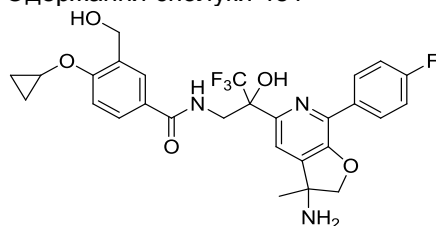
[1429] NaOH (2н., 3 мл) додавали до розчину сполуки 476-1 (0,34 г, 1,2 ммоль) в MeOH (10 мл) і нагрівали суміш зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. Суміш підкислювали 1 н. HCl і екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили і концентрували, в результаті чого одержували сполуку 476-2 (0,29 г, 91%).

[1430] Сполуку 476-3 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 635-2 з використанням сполуки 476-2. 476-4 одержували, дотримуючись загальної процедури для сполуки 635-3 з використанням сполуки 476-3.

[1431] HCl (4N в диоксані, 1 мл) додавали до розчину сполуки 476-4 (32 мг, 0,049 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 5 год. Суміш концентрували і очищували неочищений продукт методом ВЕРХ, в результаті чого одержували 476. РХ/МС: m/z 555,05 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 411

Одержання сполуки 481



[1432] Сполуку 481 (8,7 мг) одержували, дотримуючись загальної процедури для 645.

PX/MS: m/z 562,15 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 412

[1433] Наведені нижче сполуки були одержані у відповідності з одним або більше способами, описаними в даному тексті.

5

№	Структура	МС
472		n/o
484		568,0 [M+H] <sup>+</sup>
492		567,0 [M+H] <sup>+</sup>
668		579,2 [M+H] <sup>+</sup>
669		610,1 [M+Na] <sup>+</sup>
670		563 [M+H] <sup>+</sup>



№	Структура	MC
671		563,0 [M+H] <sup>+</sup>
672		578,0 [M+H] <sup>+</sup>
673		617,1 [M+H] <sup>+</sup>
674		591,1 [M+H] <sup>+</sup>
675		614,0 [M+Na] <sup>+</sup>
676		570,1 [M+H] <sup>+</sup>
677		H/O

№	Структура	МС
678		h/o
679		h/o
680		h/o
681		h/o
682		h/o

## ПРИКЛАД А

## Тест на активність щодо РСВ

- [1434] Тести на зниження цитопатичного ефекту (CPE) здійснювали, як описано у Sidwell і Hufman із співавт., Appl. Microbiol. (1971) 22(5): 797–801 із несуттєвими модифікаціями. Клітини HEp-2 (ATCC#, CCL-23) висівали при щільності 1,500 клітин/30 мкл на лунку в 384-лункові клітинні планшети (Corning#3701) за день перед проведенням тесту. Сполуки додавали в 384-лункові клітинні планшети за допомогою системи Labcyte POD 810 Plate Assembler. Кожну з досліджуваних сполук вносили в двох повторах в 384-клітинний планшет до досягнення кінцевих концентрацій, починаючи з 100 мкМ або 1 мкМ з використанням 1/3 послідовних розведень для 9 точок. Швидко розморожували штам Long респіраторного синцитіального вірусу (PCV) (ATCC#VR-26) шляхом поміщення у водяну баню при 37 °C. Розміщували на льоду до моменту використання. Віруси розводили до концентрації 100 TCID<sub>50</sub>/30 мкл живильним середовищем і 30 мкл розведеного РСВ додавали у відповідні лунки 384-лункових клітинних планшетів. В кожному планшеті залишали шістнадцять лунок в якості неінфікованих, необроблених контролей (CC) і в дев'ять лунок в планшеті додавали лише вірус в якості

контролю реплікації вірусу (VC). Кінцева концентрація ДМСО у всіх лунках складала 1%. Планшети інкубували при 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> протягом 5 діб.

[1435] Через 5 діб інкубації вивчали CPE клітин у всіх лунках. Контролі клітин (CC) мають бути природними і не повинні містити злиття клітин. Клітини в лунках з вірусним контролем (VC) повинні демонструвати ознаки вірусної цитопатології (гігантські утворення клітин, синцитій). Шість мікролітрів реагенту з наборі-8 для підрахунку клітин (ССК-8, Dojindo Molecular Technologies Inc., SK04-20) додавали в кожну лунку, що дозволило провести колориметричний тест по визначенню кількості виживших клітин за допомогою детектування активності дегідрогенази. Після інкубації протягом 3-4 годин вимірювали оптичне поглинання в кожній лунці за допомогою спектрофотометричного планшетного ридера при 450 нм з використанням 630 нм фільтру як описано в рівні техніки у відповідності з інструкціями виробника. 50% ефективну концентрацію (EC<sub>50</sub>) розраховували з використанням регресійного аналізу на підставі середнього значення оптичної щільності при кожній концентрації сполуки.

[1436] Сполуки Формули (I) в цьому тесті проявляють активність проти РСВ, як це показано в Таблицях А і В. Таблиця А включає сполуки зі значенням EC<sub>50</sub> менше 1 мкМ. Таблиця В включає сполуки зі значенням EC<sub>50</sub>, що дорівнює або більше 1 мкМ і менше 50 мкМ. Інші протестовані сполуки, що описані в даному описі, мали значення EC<sub>50</sub>, що дорівнює або більше 50 мкМ.

Таблиця А

Сполука	Сполука	Сполука	Сполука	Сполука	Сполука
101	228	325	423	504	586
115	232	326	424	505	587
116	234	327	425	507	590
116b	235	328	426	508	591
117	237	330	428	510	592
117b	238	331	429	514	593
118	239	333	431	515	594
118b	240	334	433	516	595
119	241	335	434	517	596
120	243	336	435	518	597
120b	244	338	436	519	598
122	245	339	442	520	599
122a	246	340	443	521	604d
123	248	342	444	525	605a
124	249	343	445	526	605b
125	250	344	447	527	605d
126	255	345	448	528	610
127	256	346	449	529	611
130	257	347	451	530	612
135	258	348	452	531	614
140	259	349	453	532	615
142	260	353	454	533	619
143	261	356	455	534	620
166	262	357	456	535	621
167	263	358	459	536	623b
176	267	359	460	537	624b
181	270	360	461	538	626
182	272	361	462	539	627
184	273	362	464	540	628
185	274	364	465	541	629
189	281	365	466	542	630
191	282	366	467	543	631
192	283	368	469	545	632
193	284	369	470	546	633b
194	285	370	473	547	634
195	287	371	474	548	635
198	289	372	475	550	638

Таблиця А

Сполука	Сполука	Сполука	Сполука	Сполука	Сполука
199	292	373	476	551	640
200	294	383	479	552	642
202	296	384	482	553	643
204	297	385	483	554	644
205	298	387	485	556	645
208	299	388	486	557	646
209	303	391	487	558	650
210	304	392	488	559	653
211	305	394	489	560	654
212	308	396	490	562	656
213	309	400	491	563	662
214	310	403	494	565	663
217	312	405	495	568	664
218	314	406	496	569	665
219	315	409	497	570	666
220	317	411	498	571	667
221	318	413	498d	574	
222	320	414	499	575	
223	321	415	500	577	
224	322	418	501	579	
226	323	419	502	580	
227	324	421	503	583	

Таблиця В

Сполука	Сполука	Сполука	Сполука	Сполука	Сполука
100	129	196	187	407	604b
102	131	206	190	410	604a
104	132	207	197	416	605c
106	133	215	236	417	607
107	134	216	268	432	608
108	137	229	276	437	609
109	145	233	277	438	623a
111	148	251	278	440	624a
112	149	252	279	450	633a
113	150	253	280	463	637
114	161	254	286	471	639
116a	165	264	290	477	655
117a	174	265	302	478	673
118a	175	266	313	484	
120a	177	275	337	492	
121	178	283	368	549	
122b	179	186	404	561	

## ПРИКЛАД Б

## Визначення цитотоксичності

- 5 [1437] Для визначення цитотоксичності сполук паралельно кожну зі сполук вносили в двох повторях в 384-лунковий клітинний планшет в кінцевих концентраціях, починаючи з 100 мкМ з використанням 1/2 послідовних розведень для 7 точок без додавання вірусу. Клітини інкубували при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub> протягом 5 діб. Додавали 6 мкл ССК-8 в кожну лунку і інкубували в інкубаторі з CO<sub>2</sub> при 37 °С протягом 3-4 годин. Планшети зчитували, в результаті чого одержували
- 10 значення оптичних щільностей, які використовували для розрахунку 50% цитотоксичної концентрації (CC<sub>50</sub>).

[1438] Сполуки Формули (I) не є цитотоксичними, як це показано в Таблицях С і D. Таблиця С включає сполуки зі значеннями CC<sub>50</sub> більшими за 100 мкМ. Таблиця D включає сполуки зі значенням CC<sub>50</sub>, яке дорівнює або менше 100 мкМ і більше 10 мкМ. Інші досліджувані сполуки,

що описані в даному описі, мали значення  $CC_{50}$  менше 10 мкМ.

Таблиця С

Сполука	Сполука	Сполука	Сполука	Сполука	Сполука
108	183	234	370	474	624a
109	187	236	373	484	624b
116a	189	244	387	492	625
117b	190	245	403	561	627
120	191	247	404	562	628
120b	192	248	405	580	634
121	194	287	406	604a	643
123	195	291	408	604b	653
135	196	292	419	608	655
150	199	294	420	611	670
175	205	302	421	612	671
176	206	303	427	613	672
177	209	304	439	615	673
178	213	331	441	616	674
179	220	335	446	620	675
180	228	345	447	621	
181	229	353	451	623a	
182	233	358	470	623b	

Таблиця D

Сполука	Сполука	Сполука	Сполука	Сполука
100	226	339	456	551
101	227	340	457	552
102	232	342	458	553
104	235	343	459	554
106	237	344	460	556
107	238	346	461	557
110	239	347	462	558
111	240	348	463	559
112	241	349	464	560
113	242	356	465	563
114	243	357	466	565
115	246	359	467	568
116	249	360	468	569
116b	250	361	469	570
117	251	362	471	571
117a	252	364	473	574
118	253	365	475	575
118a	254	366	476	577
118b	255	368	477	578
119	256	369	479	579
120a	257	371	482	583
122	258	372	483	586
122a	259	383	485	587
122b	260	384	486	590
124	261	385	487	592
125	262	386	488	593
126	263	388	489	594
127	264	391	490	595
129	265	392	491	596
130	266	396	495	597
131	267	400	496	598

Таблиця D

Сполука	Сполука	Сполука	Сполука	Сполука
132	268	407	498	599
133	269	409	498d	604c
134	270	410	500	605a
137	277	411	501	605b
140	278	412	502	605c
142	279	413	503	605d
143	283	414	504	606
145	285	415	507	607
148	286	416	510	609
149	288	417	514	610
161	289	418	515	614
163	290	422	516	617
165	293	423	517	619
166	295	424	518	626
167	296	425	525	629
174	297	426	526	630
184	298	428	527	631
185	299	429	528	632
186	305	430	529	633a
193	308	431	530	633b
197	309	432	531	635
200	310	433	532	637
202	312	434	533	638
204	313	435	534	639
207	315	436	535	640
208	317	437	536	642
210	318	438	537	644
211	320	440	538	645
212	321	442	539	646
214	322	443	540	650
215	326	444	541	654
216	327	445	542	656
217	328	448	543	662
218	330	449	545	663
219	333	450	546	664
221	334	452	547	665
222	336	453	548	666
223	337	454	549	
224	338	455	550	

## ПРИКЛАД В

Тест на інгібування полімерази РСВ

- 5 [1439] Стандартні тести щодо полімерази РСВ проводили в присутності 10 нМ рекомбінантного комплексу РСВ в реакційному буфері, що містить Трис-НСІ рН7,5, 6 мМ MgCl<sub>2</sub>, і інші добавки і субстрати, включаючи РНК-олігонуклеотиди і радіоактивно-мічені нуклеотиди. Стандартні реакційні суміші інкубували в 96-лункових планшетах протягом 2 год при 30 °С в присутності збільшуючій концентрації інгібітору. Реакцію зупиняли додаванням 90 мкл 0,1М ЕДТА і переносили продукти реакції в 96-лунковий планшет для зчитування.
- 10 планшета детектували радіоактивно-мічені РНК-продукти у відповідності зі стандартними процедурами з використанням сцинтиляційного лічильника Trilux Topcount. Концентрацію сполуки, при якій швидкість реакції, що каталізується ферментом, знижувалася на 50% (IC<sub>50</sub>), розраховували за допомогою згладжування кривою нелінійної регресії (сигмоїдальна). Значення IC<sub>50</sub> одержували у вигляді середнього значення декількох незалежних експериментів, зазначені
- 15 значення наведені в Таблицях Е і F.

[1440] Таблиця Е включає сполуки із значенням IC<sub>50</sub> < 1 мкМ. Таблиця F включає сполуки із значенням IC<sub>50</sub> < 10 мкМ. Таблиця G включає сполуки із значенням IC<sub>50</sub> < 100 мкМ.

Таблица Е

Сполука	Сполука	Сполука	Сполука	Сполука
101	254	359	482	577
115	255	360	483	578
116	256	361	485	579
116b	257	362	486	580
117	258	364	487	581
117b	259	365	488	582
118	260	366	489	583
118b	261	367	491	584
119	262	369	493	585
120	263	370	494	586
120b	264	371	495	588
122	266	372	496	589
122a	267	373	497	590
123	270	375	498	591
125	271	376	498c	593
126	272	378	498d	594
127	273	379	499	595
128	274	380	500	596
130	275	383	501	598
140	276	384	501	599
141	278	385	502	600
142	279	386	503	601
143	280	387	504	602
147	281	388	505	603
166	282	389	506	604d
167	283	390	507	605a
176	284	391	508	605c
179	285	392	509	605d
181	287	393	510	610
182	289	394	511	611
183	292	395	514	612
184	297	396	515	614
185	298	397	516	615
189	299	398	517	617
190	301	399	518	618
191	302	400	519	619
192	303	402	520	620
193	304	403	521	621
194	305	405	522	622
195	306	406	523	623b
196	307	409	524	624b
197	308	411	525	625
198	309	413	526	626
199	310	415	527	627
200	311	418	528	628
202	312	419	529	629
204	314	421	530	630
205	315	423	531	631
207	316	424	532	632
208	317	425	533	633a
209	318	428	534	633b
210	319	431	535	634
211	320	432	536	635
212	321	434	537	636

213	322	435	538	637
214	323	436	539	638
215	324	437	540	639
217	325	440	541	640
218	326	442	452	641
219	327	443	543	642
221	328	444	545	643
220	329	445	546	644
222	330	447	547	645
223	331	448	548	646
224	332	449	549	647
225	333	451	550	648
226	334	452	551	650
227	335	453	552	651
228	336	454	553	652
232	337	455	554	653
233	338	456	555	654
234	339	459	556	655
235	340	460	557	656
236	341	461	558	657
237	342	462	559	658
238	343	463	560	662
239	344	464	562	663
240	345	465	563	664
241	346	466	565	665
243	347	467	567	666
244	348	469	568	667
245	349	470	569	668
246	353	473	570	669
248	354	474	571	676
249	355	475	573	
250	356	476	574	
251	357	479	575	
252	358	481	576	

Таблица F

Сполука	Сполука	Сполука	Сполука	Сполука
109	174	296	478	604с
114	175	300	480	607
120a	177	313	484	608
122b	187	350	490	609
124	188	352	492	613
145	203	363	498b	616
146	216	377	512	623a
148	247	404	513	624a
149	253	416	561	659
150	265	417	564	660
151	268	426	572	672
153	277	438	592	673
154	286	450	597	
165	290	471	604a	
168	294	477	604b	



Таблиця G

Сполука	Сполука	Сполука	Сполука	Сполука
116a	161	230	407	427
117a	178	242	408	430
118a	180	295	412	439
135	186	368	420	441
144	201	382	422	446

## ПРИКЛАД Г

## Тест на РСВ

5 [1441] Ліцензію на використання субгеномного реплікону РСВ 395 в клітинах HeLa і APC126 одержали від Apath (Бруклін, Нью-Йорк), при цьому початково зазначений реплікон був отриманий Др. Mark Meerles з Центру вакцин і імунітету Дослідницького інституту Національного дитячого госпіталю в м. Колумбус, Огайо. Для одержання субгеномного реплікону РСВ з повнорозмірною рекомбінантною антигеномною кДНК РСВ, що кодує GFP (rg),

10 видаляли три гени, які кодують глікопротеїни SH, G і F. На їх місце вбудовували ген, що кодує бластицидин-S-дезаміназу, (bsd). За декілька стадій зазначений реплікон РСВ вводили в клітини HeLa (395 Hela) або клітини ВНК s (APC126). Як клітини 395 HeLa, так і клітини APC126, вирощували в середовищі Ігла, модифікованому за способом Дульбекко, (DMEM), що містить 4500 мг/л D-глюкози, L-глутаміну і 110 мг/л пірватату натрію (Invitrogen, кат. № 11995-040). Потім

15 в середовище додавали 10% (об./об.) фетальну бичачу сироватку (FBS) (Mediatech, кат. №35-010-CV), 1% (об./об.) пеніцилін/стрептоміцин (Mediatech, кат. № 30-002-CI) і 10 мкг/мл бластицидину (BSD) (Invivogen, кат. код ant-bl-1). Клітини підтримували при 37 °C в атмосфері 5% CO<sub>2</sub> з вологістю.

20 [1442] Визначення 50% інгібуючої концентрації (EC<sub>50</sub>), 90% інгібуючої концентрації (EC<sub>90</sub>) і 50% цитотоксичної концентрації (CC<sub>50</sub>) в клітинах з репліконом РСВ здійснювали з використанням наступної методики. В перший день наносили 5000 клітин з репліконом РСВ в кожну лунку 96-лункового планшету. На наступний день досліджувані сполуки розчиняли в 100% ДМСО з одержанням 100X кінцевої тестової концентрації. Готували серійні розведення кожної сполуки (1: 3) в 9 різних концентраціях. Сполуки в 100% ДМСО розводили до 10%

25 (об./об.) ДМСО шляхом розведення 1: 10 середовищем для вирощування клітин. Зразки 10 мкл сполук, розведених до 10% (об./об.) ДМСО середовищем для вирощування клітин, використовували для обробки клітин з репліконом РСВ в 96-лункових планшетах. Кінцева концентрація ДМСО складала 1% (об./об.). Клітини інкубували зі сполуками протягом 7 діб (для клітин 395Hela) або 3 діб (для клітин APC126) при 37 °C в атмосфері 5% CO<sub>2</sub>. В кожному тесті

30 був присутній позитивний контроль, який описаний вище в тесті реплікону РСВ.

[1443] Тест-систему з люцефифразою Renilla (Promega, кат. № E2820) використовували для вимірювання активності проти реплікону РСВ. Планшети для аналізу обробляли, як описано вище. Дані люмінесценції реєстрували з використанням багатоканального лічильника Victor3V, Perkin Elmer. Концентрацію EC<sub>50</sub>, концентрацію сполуки, необхідну для зниження кількості РНК реплікону РСВ на 50% щодо контрольного значення в необроблених клітинах, розраховували з графіка відсоткового зниження значення оптичної щільності (OD) в залежності від концентрацій сполуки з використанням прогнозуючої функції Microsoft Excel.

[1444] Тест на проліферацію клітин 395 HeLa або APC126 (Promega; люмінесцентний тест на життєздатність клітин CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay, кат. № G7572)

40 використовували для оцінки життєздатності клітин. Люмінесцентний тест на життєздатність клітин CellTiter-Glo® являє собою гомогенний метод визначення кількості живих клітин в культурі, оснований на кількісній оцінці присутнього АТФ, який надає дані про присутності метаболічно активних клітин. Тестовані планшети підготовлювали, як описано вище для тесту з репліконом. Реагент CellTiter-Glo (100 мкл) додавали в кожну лунку і інкубували при кімнатній температурі протягом 8 хвилин. Дані люмінесценції записували з використанням багатоканального лічильника Victor3V, Perkin Elmer. Концентрацію CC<sub>50</sub>, тобто концентрацію сполуки, необхідну для зниження кількості життєздатних клітин на 50% щодо контрольного значення в необроблених клітинах, розраховували з графіка відсоткового зниження значення люмінесценції в залежності від концентрацій сполуки з використанням прогнозуючої функції

50 Microsoft Excel.

[1445] Таблиця Н включає сполуки зі значеннями EC<sub>50</sub> меншими 1 мкМ. Таблиця І включає сполуки зі значеннями EC<sub>50</sub>, які дорівнюють або більше 1 мкМ і менше 50 мкМ. Інші

протестовані сполуки, що описані в даному описі, мали значення EC<sub>50</sub> 50 мкМ або більше.

Таблиця Н

Сполука	Сполука	Сполука	Сполука	Сполука
106	283	373	491	572
115	284	376	493	574
116	289	379	494	575
116b	292	380	496	576
117	298	383	497	577
117b	302	384	498	578
118	303	385	498d	579
118b	304	386	499	580
119	306	387	500	581
120	307	388	501	583
120b	308	389	502	584
122	309	390	503	585
122a	310	391	504	586
123	311	392	505	588
124	312	393	506	589
125	314	394	507	590
126	315	395	508	594
130	316	396	509	595
140	317	397	510	596
141	318	398	511	598
143	319	400	514	600
147	320	403	515	601
166	321	405	516	602
176	322	406	519	603
184	323	409	520	604d
189	324	411	521	605d
191	325	413	523	611
192	326	415	524	612
193	327	418	525	614
194	328	419	526	615
195	330	421	527	621
198	331	423	528	622
200	333	424	529	623b
202	334	425	530	624b
204	335	428	531	626
205	336	431	532	627
208	338	434	533	630
209	339	436	534	633b
211	341	437	535	634
218	342	442	536	635
223	343	443	538	636
224	344	444	539	637
226	345	445	540	638
228	346	447	542	640
232	347	448	543	641
237	348	449	545	642
239	349	452	546	643
240	354	453	547	644
241	355	454	548	645
243	356	455	550	646
244	357	456	551	647
245	358	459	552	650
246	359	460	554	651

248	360	462	555	653
249	361	466	556	659
250	362	467	558	663
255	363	470	560	664
260	364	483	561	665
271	365	485	562	667
272	366	486	563	672
273	369	487	564	675
275	370	488	567	
281	371	489	569	
282	372	490	571	

Таблиця І

Сполука
127
128
163
168
220
313
332
375
378
438
461

## ПРИКЛАД 15

Дослідження комбінування сполук

## 5 РСВ з репортером Renilla

[1446] РСВ, експресуючий люциферазу Renilla (A2-RL-line19F), був отриманий від Др. Martin Moore з Університету Еморі, Атланта, Джорджія, США. Вірусна кінетика *in vitro* A2-RL-line19F є подібною з кінетикою РСВ дикого типу (см. Notard, A.L., Virology (2012) 434(1): 129–136).

10 [1447] Клітини-реципієнти HEp-2 були придбані в ATCC (кат. № CCL-23) і ці клітини вирощували в середовищі DMEM/Ham's F-12 50/50 1×, що містить L-глутамін і 15 мМ NEPES (Mediatech, кат. № 10-092-CM). Потім в середовище додавали 5 % (об./об.) ФБС (Mediatech, кат. № 35-010-CV) і 1 % (об./об.) пеніцилін/стрептоміцин (Mediatech, кат. № 30-002-CI). Клітини HEp-2 підтримували при 37 °C в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub> з вологістю.

Обробка сполуками і дозування вірусу

15 [1448] Для визначення ефекту комбінації сполук згідно з даним винаходом здійснювали наступну процедуру. В перший день вносили 20000 клітин HEp-2 на лунку в 96-лунковий планшет. На наступний день тестовані сполуки розчиняли в 100 % ДМСО (для хімічних сполук) або 1×PBS (для біологічних зразків) для одержання 200х необхідної кінцевої концентрації. Потім наносили послідовні розведення (1: 3) сполуки (А) або її фармацевтично прийнятної солі в 9  
20 різних концентраціях по горизонталі в 96-лунковому планшеті, а послідовні розведення (1: 3) сполуки (В) або її фармацевтично прийнятної солі в 7 різних концентраціях по горизонталі в 96-лунковому планшеті. Серійно розведені 200х досліджувані зразки потім розводили 1: 10 в середовищі для вирощування клітин для одержання 20 досліджуваних зразків. Аліквоти об'ємом 5 мкл зазначених 20 досліджуваних зразків додавали в шахматному порядку до клітин в 90 мкл існуючого середовища. Також виділяли місто для титрування кожної сполуки окремо в якості  
25 референсних контролей. Через 12 годин попередньої інкубації досліджуваних зразків, A2-RL-line19F з MOI, дорівнює 0,5, додавали в планшет і продовжували інкубувати протягом 2 днів при 37 °C в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub>.

Визначення активності проти РСВ

30 [1449] Для вимірювання активності проти реплікону РСВ використовували тест-систему з люциферазою Renilla (Promega, кат. № E2820). Планшети для аналізу підготовлювали, як описано вище. Значення люмінесценції регистрували з використанням багатоканального лічильника Victor3V, Perkin Elmer.

Тест на життєздатність клітин

[1450] Для вимірювання життєздатності клітин використовували люмінесцентний тест на життєздатність клітин (CellTiter-Glo, кат. № G7572, Promega). Люмінесцентний тест на життєздатність клітин CellTiter-Glo® являє собою гомогенний метод визначення життєздатних клітин в культурі на основі кількісного оцінювання присутності АТФ, який надає дані о присутності метаболічно активних клітин. Тестуємі планшети підготовлювали так само, як і в тесті проти РСВ, за винятком того, що в тесті на життєздатність клітин, до клітин не додавали вірус. Аліквоти 100 мкл реагенту CellTiter-Glo додавали в кожну лунку і інкубували при кімнатній температурі протягом 8 хвилин. Дані люмінесценції записували з використанням багатоканального лічильника Victor3V, Perkin Elmer.

#### Аналіз даних

[1451] Кожний експеримент проводили п'ять разів (N=5) як для визначення активності проти РСВ, так і для визначення життєздатності клітин. Одержані значення середнього відсоткового інгібування реплікону і активності проти РСВ аналізували з використанням моделі для аналізу взаємодії двох сполук, аналізу ізоболограм і/або моделі Причарда.

#### Аналіз ізоболограм

[1452] Ефекти комбінації сполук оцінювали за допомогою моделі адитивності Лоу, в якій експериментальні дані аналізували з використанням CalcuSyn (Biosoft, Фергюссон, Місурі) - комп'ютерної програми, заснованої на методі Chou і Talalay. Розраховували значення комбінаційного індекса (CI) і ізоболограму для кожної експериментальної комбінації. Значення CI <1, 1, і >1 вказують на синергізм, адитивний ефект і антагонізм, відповідно. У випадку синергізму, CI < 0,1 означає дуже сильний синергізм; CI 0,1-0,3 означає сильний синергізм; CI 0,3-0,7 означає синергізм і CI 0,7-0,85 означає помірний синергізм. Аналіз ізоболограм, які графічним чином представляють адитивні, синергічні і антагоністичні ефекти сполук, також використовували для моделювання взаємодії протівірусних активностей. В цьому графічному зображенні значення ефективної концентрації (EC) для одної сполуки наносять на одній вісі, а відповідне значення EC для другої сполуки наносять на другу вісь; лінія, що з'єднає ці, дві означає кількості кожної сполуки в комбінації, які потрібні для досягнення еквівалентного значення EC, за умови, що їх ефекти адитивні.

#### Модель Причарда (MacSynergy II)

[1453] Комп'ютерне забезпечення MacSynergy II було люб'язно надано Др. М. Prichard (Університет Мічигану). Ця програма дозволяє проводити тривимірне вивчення взаємодій сполук для всіх значень даних, отриманих при комбінації в шахматному порядку двох інгібіторів моделі незалежності Бліса. Довірчі інтервали визначали на підставі даних в дублікатах. Якщо зазначені 95 % довірчі інтервали (CL) не перекривають теоретичну адитивну поверхню, взаємодія між цими двома сполуками суттєво відрізняється від адитивного. Області синергізму або антагонізму, які можуть бути визначені і відображені в графічному вигляді в трьох вимірностях, представляють собою відносне значення синергізму або антагонізму у відсотках при двох концентраціях сполук. Області синергізму і антагонізму базуються на моделі незалежності Бліса, в якій передбачається, що обидві сполуки діють незалежно на різні мішені. Набір розрахованих виражень в долях відповідей faAB в моделі незалежності Бліса розраховується як  $faAB = faA + faB - faA \cdot faB$  з faA і faB, являють собою долі можливих відповідей, наприклад % інгібування, сполук згідно з даним винаходом А і В в кількостях dA і dB, відповідно, і описує % інгібування комбінацією сполук згідно з даним винаходом А і В в кількості (dA+dB). Якщо  $faAB > faA + faB - faA \cdot faB$ , значить має місце синергізм за Блісом; якщо  $faAB < faA + faB - faA \cdot faB$ , значить має місце антагонізм за Блісом. Області 95 % синергізму/антагонізму представляють собою підсумовування відмінностей між спостережуваним інгібуванням і зазначеним 95 % довірчим інтервалом при прогнозуванні faAB в умовах моделі незалежності Бліса. Для аналізу даних використовували комп'ютерне забезпечення MacSynergy II.

[1454] Опис областей в MacSynergy II: <25 мкМ<sup>2</sup> % = адитивність; 25-50 мкМ<sup>2</sup> % = слабкий синергізм; 50-100 мкМ<sup>2</sup> % = суттєвий синергізм; >100 мкМ<sup>2</sup> % = сильний синергізм. Для комбінації 574 і BMS-433771 (інгібітор білка злиття) область синергізму складала 24,9 мкМ<sup>2</sup> % (адитивність/слабкий синергізм).

#### ПРИКЛАД F

##### Аналіз бляшкоутворення вірусу парагрипу-3 (PIV-3)

[1455] Клітини MA-104 вирощували в 24-лунковому планшеті до 90 % конфлюентності в присутності мінімального живильного середовища (MEM), що містить 10 % фетальної бичачої сироватки і антибіотики (C-EMEM). Потім клітини двічі промивали неполним мінімальним живильним середовищем (NC-EMEM). Тестуємі зразки розчиняли в ДМСО в концентрації для зберігання 10 мМ.

[1456] Потім аліквоту 0,5 мл тестованого зразка в різних концентраціях вносили в лунку в

трьох повторях і інкубували 60 хв при 37 °C з 5 % CO<sub>2</sub> для дифузії тестованого зразка в клітини MA-104. Після зазначеного інкубаційного періоду, зразок PIV типу 3 людини розморожували і розводили середовищем NC-EMEM до досягнення концентрації вірусу 10<sup>4</sup> БУО/мл. Потім аліквоту 0,1 мл вносили у всі лунки, за винятком лунок з негативним контролем і лунок з контролем токсичності тестованих зразків. Після інфікування планшети інкубували протягом 72 год. при 37 °C при 5 % CO<sub>2</sub>. Після інкубації планшети досліджували під мікроскопом для оцінки цитотоксичності. Супернатанти відбирали для підрахунку кількості вірусу з використанням стандартного тесту бляшкоутворення з використанням клітин MA-104 в якості індикатора.

[1457] Для проведення тесту бляшкоутворення клітини MA-104 вирощували до конфлюентності в 24-лункових планшетах. Клітини промивали безсироватковим середовищем перед інокуляцією лунок у двох повторях серійними 10-кратними розведеннями зразка супернатанта. Через 1 годину інкубації при 37 °C зразки відсмоктували і в кожен лунку додавали 1,0 мл покривного середовища з метилцелюлозою. Через 6 діб вирощування клітини фіксували і офарблювали 0,06 % кристалічним фіолетовим в 1 % глутаральдегіді і підраховували вірусні бляшки. Дані аналізували за допомогою програмного забезпечення Prism з визначенням EC<sub>50</sub>, що означає концентрацію сполуки, яка спричиняє зниження вірусного навантаження на 50 % щодо контрольного значення вірусного навантаження (VC).

#### ПРИКЛАД G

Тест на TCID<sub>50</sub> метапневмовірусу (hMPV) людини

[1458] Клітини LLC-MK2 вирощували в 24-лункових планшетах до 90 % конфлюентності в присутності мінімального живильного середовища (MEM) що містить 10 % фетальної бичачої сироватки і антибіотики (C-EMEM). Потім клітини двічі промивали неповним мінімальним живильним середовищем (NC-EMEM). Тестовані зразки розчиняли в ДМСО в концентрації для зберігання 10 мМ.

[1459] Потім аліквоти 0,5 мл тестованого зразка в різних концентраціях вносили в лунку в трьох повторях і інкубували 60 хв при 37 °C з 5 % CO<sub>2</sub> для дифузії тестованого зразка в клітини LLC-MK2. Після зазначеного інкубаційного періоду, зразок метапневмовірусу людини розморожували і розводили середовищем NC-EMEM до досягнення концентрації вірусу 10<sup>4</sup> БУО/мл. Потім аліквоту 0,1 мл вносили у всі лунки, за винятком лунок з негативним контролем і лунок з контролем токсичності тестованих зразків. Після інфікування планшети інкубували протягом 72 год. при 37 °C при 5 % CO<sub>2</sub>. Після інкубації планшети досліджували під мікроскопом для оцінки цитотоксичності. Супернатанти відбирали для підрахунку кількості вірусу з використанням стандартного тесту TCID<sub>50</sub> бляшкоутворення з використанням клітин LLC-MK2 в якості індикатора. Дані аналізували за допомогою програмного забезпечення Prism з визначенням EC<sub>50</sub>, що означає концентрацію сполуки, яка визиває зниження вірусного навантаження на 50 % щодо контрольного значення вірусного навантаження (VC).

[1460] Крім усього іншого, хоча все вищевикладене було описано в деталях за допомогою ілюстрацій і прикладів для цілей ясності і кращого розуміння, фахівець у даній області техніки розуміє, що може бути зроблена численна кількість різних модифікацій, які не виходять за рамки даного опису. Тому слід ясно розуміти, що варіанти, які описані в даному описі, наведені винятково в ілюстративних цілях і не обмежують рамки даного винаходу, але також містять у собі всі модифікації і альтернативи, відповідні до об'єму і сутності даного винаходу.

#### ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Аліос БіоФарма, Інк.

Ван, Гуані

Бейгельман, Леонід

Труон, Ан

Наполітано, Кармела

Андреотті, Даніель

Хе, Хайін

Стейн, Карін Енн

<120> ПРОТИВІРУСНІ СПОЛУКИ

<130> ALIOS.079WO

5

<140> Непризначений

<141> 2014-08-19

<150> US 61/868519

10

<151> 2013-08-21

<150> US 61/945048

<151> 2014-02-26

15

<160> 4

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

20

<211> 28

<212> PRT

<213> Штучна Послідовність

<220>

25

<223> Основний поліпептид

<400> 1

Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln

1

5

10

15

30

Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu

20

25

<210> 2

35

<211> 35

<212> PRT

<213> Штучна Послідовність

<220>

40

<223> Основний поліпептид

<400> 2

Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu

1 5 10 15

5 Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala Gly

20 25 30

Lys Ser Thr

35

10

<210> 3

<211> 21

<212> ДНК

<213> Штучна Послідовність

15

<220>

<223> Комбінована ДНК/РНК Молекула: Синтетичний  
олігонуклеотид

20

<400> 3

ggсисииаgc aaagusaagt t 21

<210> 4

<211> 21

25

<212> ДНК

<213> Штучна Послідовність

<220>

<223> Комбінована ДНК/РНК Молекула: Синтетичний  
олігонуклеотид

30

<400> 4

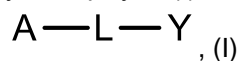
сиигасиуug сиааgассt t 21

35

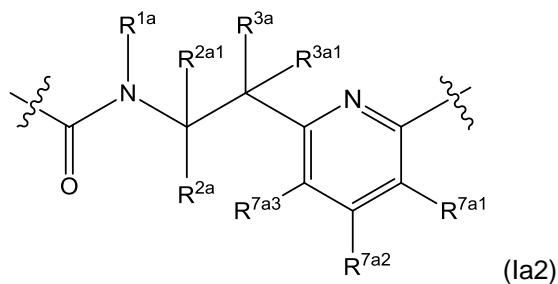
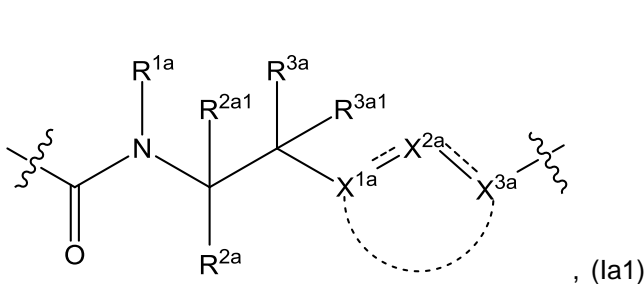
# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має наступну структуру:

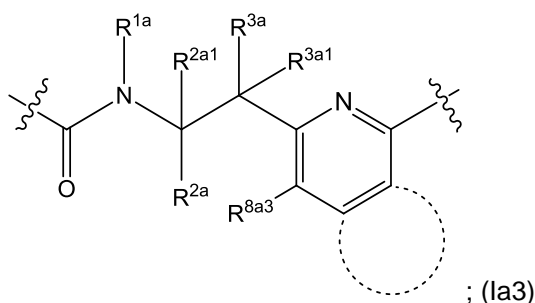
40



де: L вибраний з групи, яка складається з:



i



A вибраний з групи, що складається з необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкенілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного арил(С<sub>1-2</sub>алкілу), необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного 5-18-членного гетероциклілу;

Y вибраний з групи, що складається з необов'язково заміщеного циклоалкенілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу;

R<sup>1a</sup> являє собою водень або незаміщений С<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>2a</sup> і R<sup>2a1</sup> кожний незалежно вибраний з групи, що складається з водню, незаміщеного С<sub>1-4</sub>алкілу, необов'язково заміщеного арил(С<sub>1-6</sub>алкілу), необов'язково заміщеного гетероциклілу(С<sub>1-6</sub>алкілу), алкоксіалкілу, аміноалкілу, гідроксіалкілу і гідрокси; або

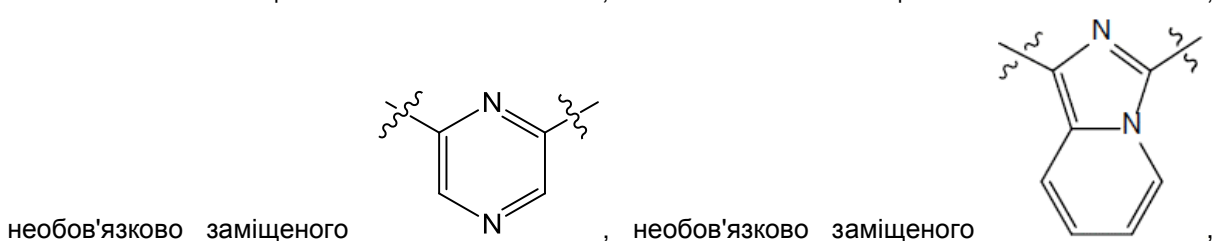
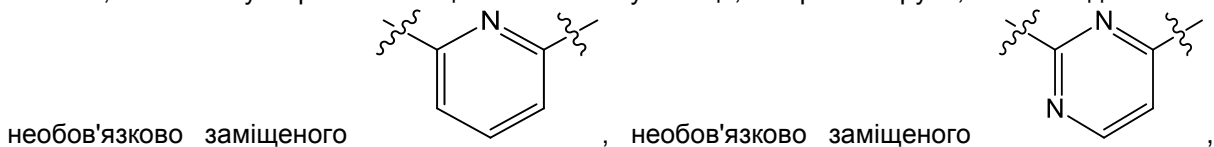
R<sup>2a1</sup> являє собою водень, і R<sup>1a</sup> і R<sup>2a</sup> разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 5-членний гетероцикліл або необов'язково заміщений 6-членний гетероцикліл,

де, коли L являє собою (Ia1), ----- між X<sup>1a</sup> і X<sup>2a</sup> являє собою одинарний або подвійний зв'язок X<sup>1a</sup> і X<sup>2a</sup>; ----- між X<sup>2a</sup> і X<sup>3a</sup> являє собою одинарний або подвійний зв'язок X<sup>2a</sup> і X<sup>3a</sup>; за умови, що

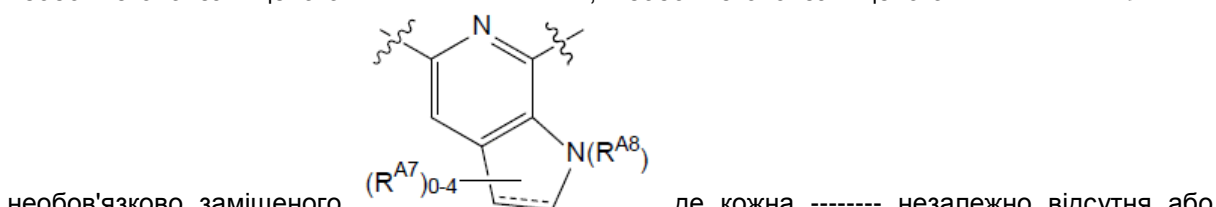
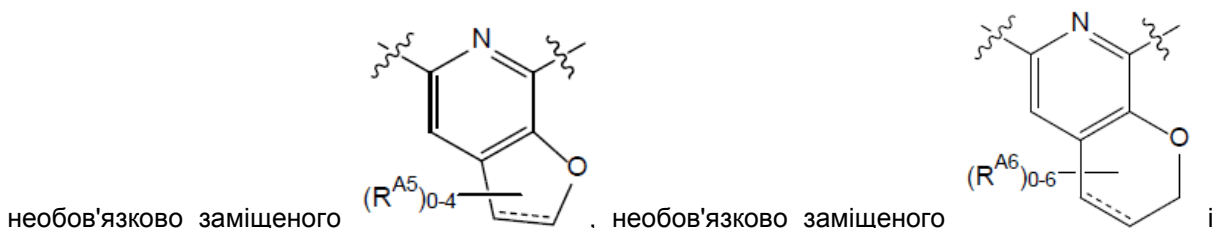
----- між X<sup>1a</sup> і X<sup>2a</sup> і ----- між X<sup>2a</sup> і X<sup>3a</sup> не можуть обидва бути подвійними зв'язками, і щонайменше один із ----- являє собою подвійний зв'язок; і пунктирне півколо разом з X<sup>1a</sup> і X<sup>3a</sup>, з якими воно зв'язане, утворюють кільце або систему кілець;

X<sup>1a</sup>, X<sup>2a</sup> і X<sup>3a</sup> кожний незалежно являє собою С, N або О, і утворюють кільце або систему кілець, які являють собою необов'язково заміщений гетероцикліл, утворений шляхом об'єднання X<sup>1a</sup> і X<sup>3a</sup> один з одним; за умови, що валентності X<sup>1a</sup>, X<sup>2a</sup> і X<sup>3a</sup> в кожному випадку незалежно насичені замісником, вибраним з водню і необов'язково заміщеного С<sub>1-4</sub>алкілу, і X<sup>1a</sup>, X<sup>2a</sup> і X<sup>3a</sup> є незарядженими;

або X<sup>1a</sup>, X<sup>2a</sup> і X<sup>3a</sup> утворюють кільце або систему кілець, вибрані з групи, яка складається з





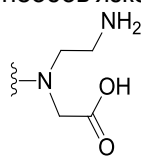


необов'язково заміщеного -----, де кожна ----- незалежно відсутня або являє собою зв'язок; кожен  $R^{A5}$ , кожен  $R^{A6}$  і кожен  $R^{A7}$  незалежно являє собою незаміщений  $C_{1-6}$ алкіл, галоген, гідрокси, аміно, монозаміщений аміно, дизаміщений аміно або  $-NH-S(=O)C_{1-4}$ алкіл; і  $R^{A8}$  являє собою водень або незаміщений  $C_{1-6}$ алкіл;

за умови, що, коли L являє собою (Ia2),  $R^{7a1}$ ,  $R^{7a2}$  і  $R^{7a3}$  кожен незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, необов'язково заміщеного  $C_{1-8}$ алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$ алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$ алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$ циклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гідроксіалкілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-8}$ алкокси, необов'язково заміщеного алкоксіалкілу, аміно, монозаміщеного аміно, дизаміщеного аміно, гало( $C_{1-8}$ алкілу), галоалкілу, необов'язково заміщеного О-амідо і необов'язково заміщеного С-карбоксі;

за умови, що, коли L являє собою (Ia3), пунктирне півколо разом з двома атомами вуглецю, з якими він зв'язаний, утворюють необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або необов'язково заміщений гетероцикліл; і  $R^{8a3}$  вибраний з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, необов'язково заміщеного  $C_{1-8}$ алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$ алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$ алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$ циклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гідроксіалкілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-8}$ алкокси, необов'язково заміщеного алкоксіалкілу, аміно, монозаміщеного аміно, дизаміщеного аміно, гало( $C_{1-8}$ алкілу), галоалкілу і необов'язково заміщеного С-карбоксі; і

$R^{3a}$  і  $R^{3a1}$  незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, гідрокси, галогену, аміно, необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-4}$ алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-4}$ алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$ циклоалкілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$ алкокси, -О-карбоксі, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного



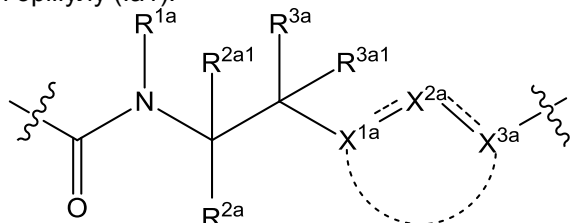
гетероциклілу,  $CHF_2$ ,  $CF_3$  і, за умови, що  $R^{3a}$  і  $R^{3a1}$  не можуть обидва бути воднем; або

$R^{3a}$  і  $R^{3a1}$  разом утворюють  $=N-OR^a$ ; і

де, коли група заміщена, указана група заміщена одним або більше замісниками, індивідуально і незалежно вибраними з  $C_{1-6}$ алкілу, алкенілу, алкінілу,  $C_{3-10}$ циклоалкілу,  $C_{3-10}$ циклоалкенілу, ацилалкілу, гідрокси, алкокси, алкоксіалкілу, аміноалкілу, амінокислоти,  $C_{6-14}$ арилу, 4-14-членного гетероарилу, 3-18-членного гетероциклілу, арил(алкілу), гетероарил(алкілу), гетероцикліл(алкілу), гідроксіалкілу, ацилу, ціано, галогену, тіокарбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, О-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, С-карбоксі, О-карбоксі, ізоціанато, тіоціанато, ізотіоціанато, азидо, нітро, силілу, сульфенілу, сульфінілу, сульфонілу, галоалкілу, галоалкокси, тригалометансульфонілу, тригалометансульфонамідо, аміно, монозаміщеного аміно, дизаміщеного аміно, де  $C_{1-6}$ алкіл, алкеніл, алкініл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкеніл, ацилалкіл, гідрокси, алкокси, алкоксіалкіл, аміноалкіл, амінокислота,  $C_{6-14}$ арил, 4-14-членний гетероарил, 3-18-членний гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл), гетероцикліл(алкіл), гідроксіалкіл, ацил, тіокарбоніл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, С-карбоксі, О-карбоксі, сульфеніл, сульфініл, сульфоніл, галоалкіл і галоалкокси, кожен

незалежно, незаміщений або заміщений одним або більше замісниками, індивідуально і незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-балкілу, алкенілу, алкінілу, C<sub>3-10</sub>циклоалкілу, C<sub>3-10</sub>циклоалкенілу, ацилалкілу, гідрокси, алкокси, алкоксіалкілу, аміноалкілу, амінокислоти, C<sub>6-14</sub>арилу, 4-14-членного гетероарилу, 3-18-членного гетероциклілу, арил(алкілу), гетероарил(алкілу), гетероцикліл(алкілу), гідроксіалкілу, ацилу, ціано, галогену, тіокарбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, О-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, С-карбоксі, О-карбоксі, ізоціанато, тіоціанато, ізотіоціанато, азидо, нітро, силілу, сульфенілу, сульфінілу, сульфонілу, галоалкілу, галоалкокси, тригалометансульфонілу, тригалометансульфонамідо, аміно, монозаміщеного аміно, дизаміщеного аміно.

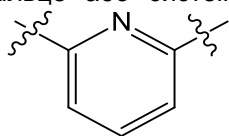
2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що I являє собою Формулу (Ia1):



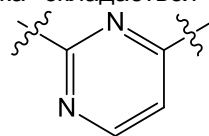
3. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожен з  $X^{1a}$ ,  $X^{2a}$  і  $X^{3a}$  незалежно являє собою C, N або O, і утворюють кільце або систему кілець, які являють собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероциклі, утворений шляхом об'єднання  $X^{1a}$  і  $X^{3a}$  один з одним; за умови, що валентності  $X^{1a}$ ,  $X^{2a}$  і  $X^{3a}$  в кожному випадку незалежно насичені замісником, вибраним з водню і необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$ -алкілу, і  $X^{1a}$ ,  $X^{2a}$  і  $X^{3a}$  є незарядженими.

4. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожен з  $X^{1a}$ ,  $X^{2a}$  і  $X^{3a}$  незалежно являє собою C, N або O, і утворюють кільце або систему кілець, які являють собою необов'язково заміщений біциклічний гетероциклі, утворений шляхом об'єднання  $X^{1a}$  і  $X^{3a}$  один з одним; за умови, що валентності  $X^{1a}$ ,  $X^{2a}$  і  $X^{3a}$  в кожному випадку незалежно насичені замісником, вибраним з водню і необов'язково заміщеного C-1-алкілу, і  $X^{1a}$ ,  $X^{2a}$  і  $X^{3a}$  є незарядженими.

5. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $X^{1a}$ ,  $X^{2a}$  і  $X^{3a}$  утворюють кільце або систему кілець, вибрані з групи, яка складається з необов'язково

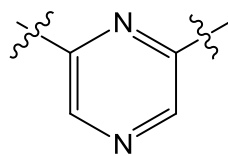


заміщеного

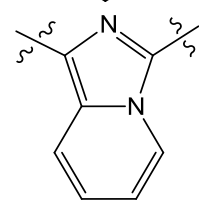


, необов'язково заміщеного

, необов'язково

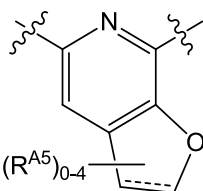


заміщеного

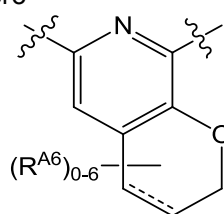


необов'язково заміщеного

, необов'язково

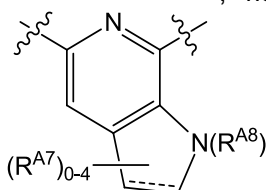


заміщеного




необов'язково заміщеного

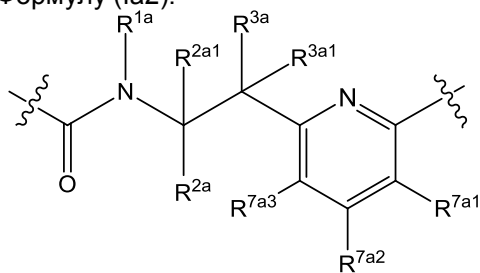
і необов'язково



заміщеного

заміщеного  $(R^{A5})_{0-4}$  ; причому кожна ----- незалежно відсутня або являє собою зв'язок; кожен  $R^{A5}$ , кожен  $R^{A6}$ , кожен  $R^{A7}$  незалежно являє собою незаміщений  $C_{1-6}$ алкіл, галоген, гідрокси, аміно, монозаміщений аміно, дизаміщений аміно, або  $-NH-S(=O)C_{1-4}$ алкіл; і  $R^{A8}$  являє собою водень або незаміщений  $C_{1-6}$ алкіл.

6. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що L являє собою Формулу (Ia2):



де  $R^{7a1}$ ,  $R^{7a2}$  і  $R^{7a3}$  кожен незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, необов'язково заміщеного  $C_{1-8}$ алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$ алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$ алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$ циклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гідроксіалкілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-8}$ алкокси, необов'язково заміщеного алкоксіалкілу, аміно, монозаміщеного аміно, дизаміщеного аміно, гало( $C_{1-8}$ алкілу), галоалкілу, необов'язково заміщеного О-амідо і необов'язково заміщеного С-карбоксі.

7. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^{7a1}$  являє собою  $C_{1-4}$ алкокси, і  $R^{7a2}$  і  $R^{7a3}$  обидва являють собою водень.

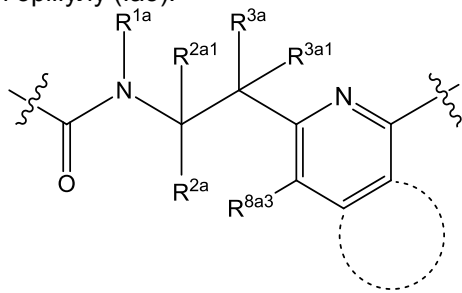
8. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^{7a1}$  являє собою водень,  $R^{7a2}$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкіл, і  $R^{7a3}$  являє собою водень.

9. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що заміщений  $C_{1-4}$ алкіл в  $R^{7a2}$  містить замісник, вибраний з групи, яка складається з галогену, гідрокси,  $C_{1-4}$ алкокси, необов'язково заміщеного арил( $C_{1-4}$ алкілу), необов'язково заміщеного С-карбоксі, аміно, монозаміщеного аміно, дизаміщеного аміно, необов'язково заміщеного С-амідо, необов'язково заміщеного N-амідо, необов'язково заміщеного N-карбамілу, необов'язково заміщеного N-сульфонамідо, необов'язково заміщеної сечовини, необов'язково заміщеного амідину і необов'язково заміщеної ацетилсечовини.

10. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^{7a1}$  являє собою водень,  $R^{7a2}$  являє собою необов'язково заміщений гетероцикліл, і  $R^{7a3}$  являє собою водень.

11. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^{7a1}$  являє собою монозаміщений аміно, і  $R^{7a2}$  і  $R^{7a3}$  обидва являють собою водень.

12. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що L являє собою Формулу (Ia3):



де пунктирне півколо разом з двома атомами вуглецю, з якими воно зв'язане, утворюють необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або необов'язково заміщений гетероцикліл; і  $R^{8a3}$  вибраний з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, необов'язково заміщеного  $C_{1-8}$ алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$ алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$ алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$ циклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гідроксіалкілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-8}$ алкокси, необов'язково заміщеного алкоксіалкілу, аміно, монозаміщеного аміно, дизаміщеного аміно, гало( $C_{1-8}$ алкілу), галоалкілу і необов'язково заміщеного С-карбоксі.

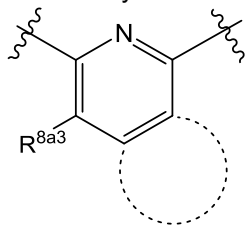
13. Сполука за п. 12 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що пунктирне півколо разом з двома атомами вуглецю, з якими воно зв'язане, утворюють необов'язково заміщений 5-членний циклоалкіл або необов'язково заміщений 6-членний циклоалкіл.

14. Сполука за п. 12 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що пунктирне півколо разом з двома атомами вуглецю, з якими воно зв'язане, утворюють необов'язково заміщений арил.

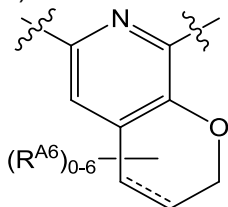
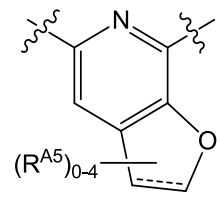
5 15. Сполука за п. 12 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що пунктирне півколо разом з двома атомами вуглецю, з якими воно зв'язане, утворюють необов'язково заміщений 5-членний гетероарил або необов'язково заміщений 6-членний гетероарил.

10 16. Сполука за п. 12 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що пунктирне півколо разом з двома атомами вуглецю, з якими воно зв'язане, утворюють необов'язково заміщений 5-членний гетероцикліл або необов'язково заміщений 6-членний гетероцикліл.

17. Сполука за п. 12 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що

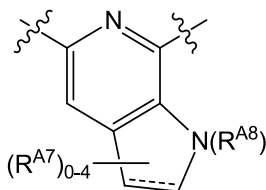


у Формулі (Ia3) являє собою необов'язково заміщений



необов'язково заміщений

або необов'язково заміщений



15 ; причому кожна ----- незалежно відсутня або являє собою зв'язок; кожен  $R^{A5}$ , кожен  $R^{A6}$  і кожен  $R^{A7}$  незалежно являє собою галоген, незаміщений  $C_{1-6}$ алкіл, гідрокси, аміно, монозаміщений аміно, дизаміщений аміно,  $-(CH_2)_{1-4}OH$ ,  $-(CH_2)_{1-4}NH_2$  або N-сульфінамід, або два  $R^{A5}$ , два  $R^{A6}$  або два  $R^{A7}$  об'єднані з утворенням необов'язково заміщеного 5-членного кільця, - необов'язково заміщеного 6-членного кільця; і  $R^{A8}$  являє собою водень або

20 незаміщений  $C_{1-6}$ алкіл.

18. Сполука за будь-яким з пп. 2-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^{1a}$  являє собою водень.

19. Сполука за будь-яким з пп. 2-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^{1a}$  являє собою незаміщений  $C_{1-4}$ алкіл.

25 20. Сполука за будь-яким з пп. 2-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^{2a}$  і  $R^{2a1}$  обидва являють собою водень.

21. Сполука за будь-яким з пп. 2-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^{2a}$  являє собою водень, і  $R^{2a1}$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкіл.

30 22. Сполука за будь-яким з пп. 2-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^{2a}$  являє собою водень, і  $R^{2a1}$  являє собою необов'язково заміщений арил( $C_{1-6}$ алкіл) або необов'язково заміщений гетероцикліл( $C_{1-6}$ алкіл).

23. Сполука за будь-яким з пп. 2-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^{2a}$  являє собою водень, і  $R^{2a1}$  являє собою алкоксіалкіл, аміноалкіл, гідроксіалкіл або гідрокси.

35 24. Сполука за будь-яким з пп. 2-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^{2a1}$  являє собою водень, і  $R^{1a}$  і  $R^{2a}$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 5-членний гетероцикліл або необов'язково заміщений 6-членний гетероцикліл.

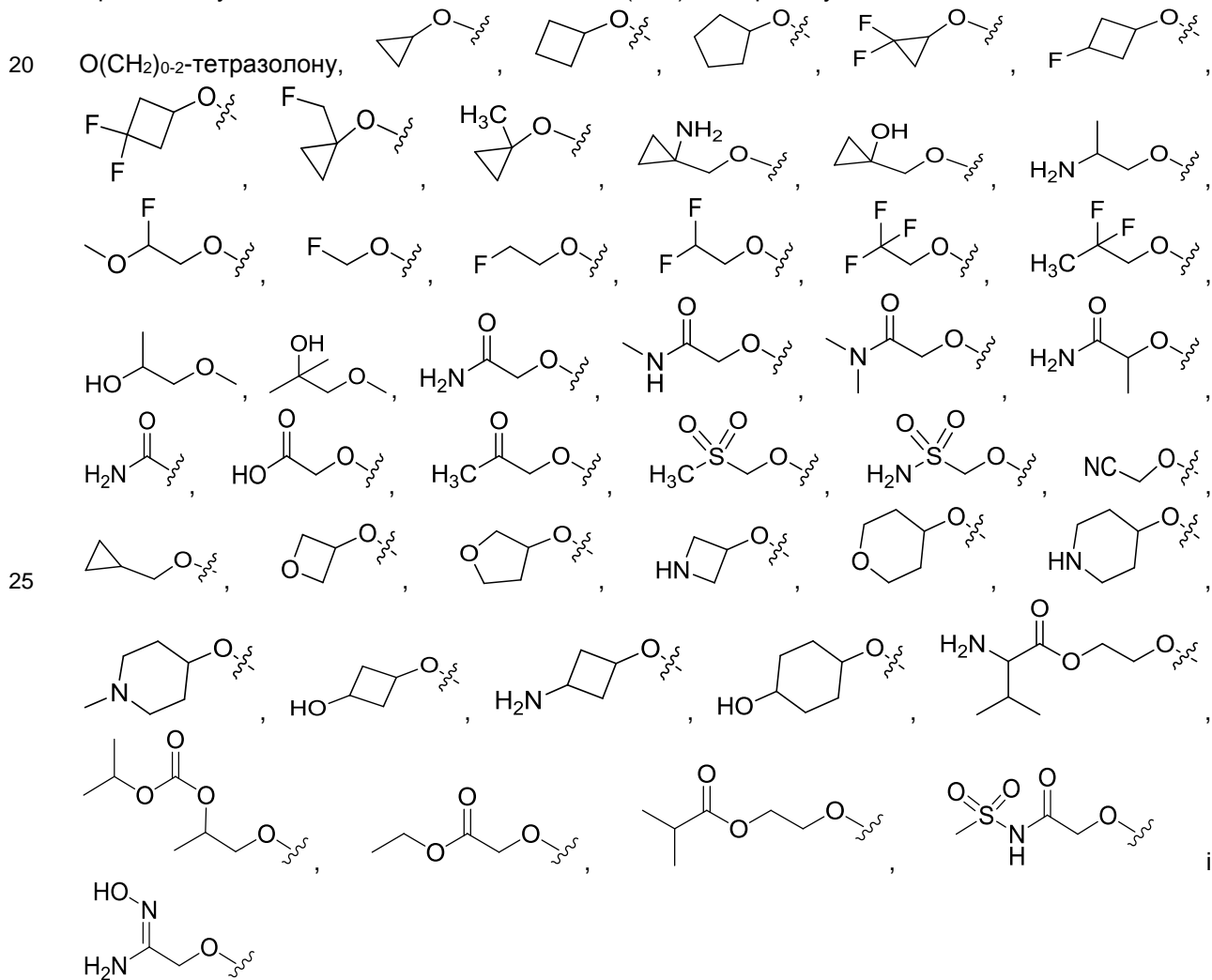
40 25. Сполука за будь-яким з пп. 2-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^{2a}$  і  $R^{2a1}$  обидва являють собою необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкіл.

26. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^{3a1}$  вибраний з групи, яка складається з аміно, незаміщеного  $C_{1-4}$ алкілу, незаміщеного

C<sub>2-4</sub>алкенілу, незаміщеного C<sub>2-4</sub>алкінілу, незаміщеного C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, незаміщеного C<sub>1-4</sub>алкокси, гідрокси, галогену і незаміщеного гетероарилу.

27. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3a1</sup> являє собою гідрокси.
- 5 28. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3a</sup> являє собою гідрокси, і R<sup>3a1</sup> вибраний з групи, яка складається з аміно, незаміщеного C<sub>1-4</sub>алкілу, незаміщеного C<sub>2-4</sub>алкенілу, незаміщеного C<sub>2-4</sub>алкінілу, незаміщеного C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, незаміщеного C<sub>1-4</sub>алкокси, гідрокси, галогену, -О-карбоксі, незаміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероциклілу.
- 10 29. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3a</sup> являє собою гідрокси, і R<sup>3a1</sup> являє собою незаміщений C<sub>1-4</sub>алкіл.
30. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3a</sup> являє собою гідрокси, і R<sup>3a1</sup> являє собою незаміщений C<sub>2-4</sub>алкініл.
31. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3a</sup> являє собою гідрокси, і R<sup>3a1</sup> являє собою CF<sub>3</sub>.
- 15 32. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3a</sup> являє собою гідрокси, і R<sup>3a1</sup> являє собою CHF<sub>2</sub>.
33. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3a</sup> являє собою галоген, і R<sup>3a1</sup> являє собою CF<sub>3</sub>.
- 20 34. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3a</sup> являє собою галоген, і R<sup>3a1</sup> являє собою CHF<sub>2</sub>.
35. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3a</sup> являє собою гідрокси, і R<sup>3a1</sup> являє собою незаміщений C<sub>3-6</sub>циклоалкіл.
36. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3a</sup> являє собою галоген, і R<sup>3a1</sup> являє собою незаміщений C<sub>3-6</sub>циклоалкіл.
- 25 37. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> обидва являють собою галоген.
38. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3a1</sup> являє собою незаміщений C<sub>1-4</sub>алкіл.
- 30 39. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3a</sup> являє собою незаміщений C<sub>1-4</sub>алкокси, і R<sup>3a1</sup> являє собою незаміщений C<sub>1-4</sub>алкіл.
40. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що один з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> являє собою заміщений C<sub>1-4</sub>алкіл, що містить замісник, вибраний з групи, яка складається з галогену, гідрокси, аміно, монозаміщеного аміно, дизаміщеного аміно, -N-амідо, необов'язково заміщеного моноциклічного гетероарилу і необов'язково заміщеного моноциклічного гетероциклілу; а інший з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> являє собою гідрокси.
- 35 41. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що один з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> являє собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил або необов'язково заміщений моноциклічний гетероцикліл; а інший з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> являє собою гідрокси.
- 40 42. Сполука за п. 41 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що один з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> вибраний з групи, яка складається з необов'язково заміщеного імідазолу, необов'язково заміщеного піразолу, необов'язково заміщеного піролідину, необов'язково заміщеного піперидину, необов'язково заміщеного піперазину, необов'язково заміщеного морфоліну, необов'язково заміщеного триазолу, необов'язково заміщеного піперазину і необов'язково заміщеного азетидину; а інший з R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> являє собою гідрокси.
- 45 43. Сполука за будь-яким з пп. 2-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3a</sup> і R<sup>3a1</sup> разом утворюють N=OR<sup>a</sup>.
44. Сполука за будь-яким з пп. 1-43 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що А являє собою необов'язково заміщений арил.
- 50 45. Сполука за п. 44 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що А являє собою необов'язково заміщений феніл.
46. Сполука за п. 45 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що А являє собою феніл, що містить один або більше замісників, вибраних з групи, яка складається з незаміщеного C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного C<sub>1-4</sub>алкілу, циклоалкілу, гідрокси, заміщеного C<sub>1-4</sub>алкокси, незаміщеного C<sub>1-4</sub>алкокси, галогену, галоалкілу, необов'язково заміщеного галоалкокси, нітро, аміно, монозаміщеного аміно, дизаміщеного аміно, -О-амідо, сульфенілу, алкоксіалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного моноциклічного гетероарилу, необов'язково заміщеного моноциклічного гетероциклілу, необов'язково заміщеного арил(C<sub>1-4</sub>алкілу), необов'язково заміщеного моноциклічного гетероарил(C<sub>1-4</sub>алкілу), необов'язково заміщеного моноциклічного гетероциклілу(C<sub>1-4</sub>алкілу), гідроксіалкілу і аміноалкілу.
- 60

47. Сполука за п. 45 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що А являє собою феніл, що містить один або більше замісників, вибраних з групи, яка складається з метилу, етилу, пропілу, бутилу, гідрокси, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, т-бутокси, фенокси, бром, хлору, фтору, трифторметилу, дифторметокси, трифторметокси, ціано, N,N-диметиламіну, N,N-діетиламіну, N-метил-N-етиламіну, N-метиламіну, N-етиламіну, аміно, N-амідо, N-сульфонамідо, алкілтіо, необов'язково заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного імідазолу, необов'язково заміщеного морфолінілу, необов'язково заміщеного піразолу, необов'язково заміщеного піролідинілу, необов'язково заміщеного піридинілу, необов'язково заміщеного піперидинілу, необов'язково заміщеного піперидиону, необов'язково заміщеного піролідиону, необов'язково заміщеного піримідину, необов'язково заміщеного піразину, необов'язково заміщеного 1,2,4-оксадіазолу,  $-(CH_2)_{1-4}-OH$ ,  $-(CH_2)_{1-2}-NH(CH_3)$ , необов'язково заміщеного  $-(CH_2)_{1-2}$ -імідазолу, необов'язково заміщеного  $-(CH_2)_{1-2}$ -піролідину, необов'язково заміщеного  $-(CH_2)_{1-2}$ -імідазолідину,  $-O(CH_2)_2-NH_2$ ,  $-O(CH_2)_2-NH(CH_3)$ ,  $-O(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ ,  $-O-(CH_2)_{2-4}OH$ ,  $-O(CH_2)_2OCH_3$ , необов'язково заміщеного  $-O(CH_2)_{0-2}$ -циклопентанону, необов'язково заміщеного  $-O(CH_2)_{0-2}$ -піролідину, необов'язково заміщеного  $-O(CH_2)_{0-2}$ -морфолінілу, необов'язково заміщеного  $-O(CH_2)_{0-2}$ -триазолу, необов'язково заміщеного  $-O(CH_2)_{0-2}$ -імідазолу, необов'язково заміщеного  $-O(CH_2)_{0-2}$ -піразолу, необов'язково заміщеного  $-O(CH_2)_{0-2}$ -тетрагідрофурану, необов'язково заміщеного  $-O(CH_2)_{0-2}$ -піролідину, необов'язково заміщеного  $-O(CH_2)_{0-2}$ -тетразолу, необов'язково заміщеного  $-O(CH_2)_{0-2}$ -тетразолону,



48. Сполука за будь-яким з пп. 45-47 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що А являє собою феніл, який містить два замісники.

49. Сполука за будь-яким з пп. 1-43 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що А являє собою необов'язково заміщений циклоалкіл або необов'язково заміщений циклоалкеніл.

50. Сполука за будь-яким з пп. 1-43 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що А являє собою необов'язково заміщений арил( $C_{1-2}$ алкіл).

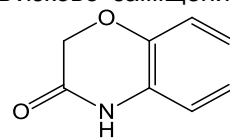
51. Сполука за будь-яким з пп. 1-43 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що А являє собою необов'язково заміщений гетероарил.

52. Сполука за п. 51 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій необов'язково заміщений гетероарил вибраний з групи, яка складається з необов'язково заміщеного імідазолу, необов'язково заміщеного тіазолу, необов'язково заміщеного фурану, необов'язково заміщеного тіофену, необов'язково заміщеного піролу, необов'язково заміщеного піридину, необов'язково заміщеного піримідину, необов'язково заміщеного піразину, необов'язково заміщеного хінолону, необов'язково заміщеного імідазолу, необов'язково заміщеного оксазолу, необов'язково заміщеного ізоксазолу, необов'язково заміщеного бензоімідазолу, необов'язково заміщеного бензоксазолу, необов'язково заміщеного бензотіазолу і необов'язково заміщеного імідазо[1,2-а]піримідину.

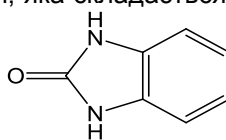
53. Сполука за будь-яким з пп. 1-43 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що А являє собою необов'язково заміщений гетероциклі.

54. Сполука за п. 53 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій необов'язково заміщений

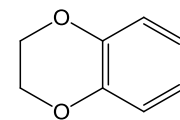
15 гетероциклі вибраний з групи, яка складається з необов'язково заміщеного



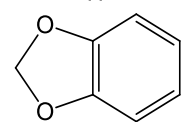
необов'язково заміщеного



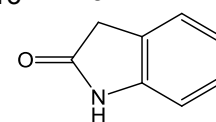
, необов'язково заміщеного



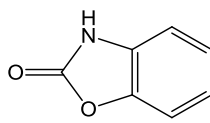
необов'язково заміщеного



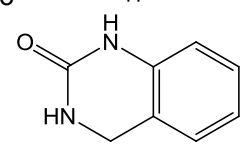
, необов'язково заміщеного



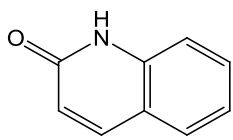
необов'язково заміщеного



, необов'язково заміщеного



необов'язково заміщеного



20 55. Сполука за будь-яким з пп. 1-54 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою необов'язково заміщений арил.

56. Сполука за п. 55 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою феніл, який містить один замісник.

25 57. Сполука за п. 55 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою феніл, який містить два замісники.

58. Сполука за будь-яким з пп. 1-54 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил.

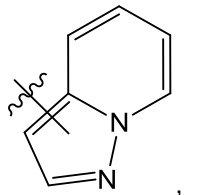
59. Сполука за п. 58 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил вибраний з групи, яка складається з необов'язково заміщеного імідазолу, необов'язково заміщеного фурану, необов'язково заміщеного тіофену, необов'язково заміщеного піролу, необов'язково заміщеного піримідину, необов'язково заміщеного піразину, необов'язково заміщеного піридину, необов'язково заміщеного піразолу, необов'язково заміщеного оксазолу, необов'язково заміщеного ізоксазолу і необов'язково заміщеного тіазолу.

35 60. Сполука за будь-яким з пп. 1-54 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою необов'язково заміщений біциклічний гетероарил.

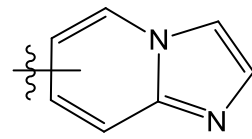
61. Сполука за п. 60 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що необов'язково заміщений біциклічний гетероарил вибраний з групи, яка складається з необов'язково заміщеного бензотіофену, необов'язково заміщеного бензофурану, необов'язково заміщеного індолу, необов'язково заміщеного хіноліну, необов'язково заміщеного ізохіноліну, необов'язково заміщеного бензооксазолу, необов'язково заміщеного бензоізоксазолу, необов'язково заміщеного бензоізотіазолу, необов'язково заміщеного бензотіазолу, необов'язково заміщеного бензоімідазолу, необов'язково заміщеного

бензотриазолу, необов'язково заміщеного 1Н-індазолу, необов'язково заміщеного 2Н-індазолу,

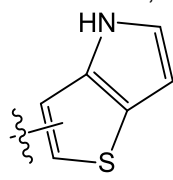
необов'язково заміщеного



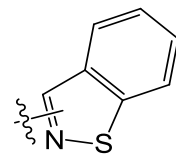
, необов'язково заміщеного



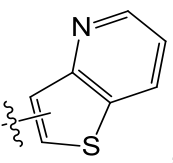
необов'язково заміщеного



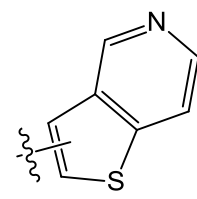
, необов'язково заміщеного



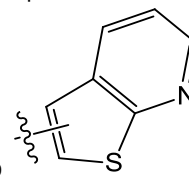
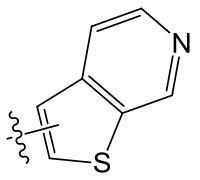
необов'язково заміщеного



, необов'язково заміщеного



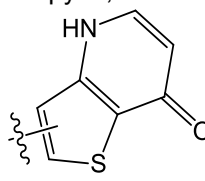
5 необов'язково заміщеного і необов'язково заміщеного



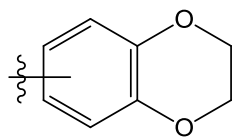
62. Сполука за будь-яким з пп. 1-54 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою необов'язково заміщений гетероциклі.

63. Сполука за п. 62 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що необов'язково заміщений гетероциклі вибраний з групи, яка складається з необов'язково

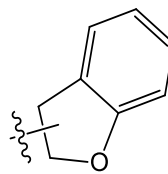
10 заміщеного піридинону, необов'язково заміщеного



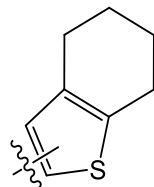
, необов'язково заміщеного



, необов'язково заміщеного



і необов'язково заміщеного



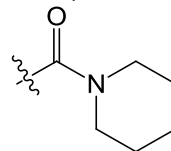
64. Сполука за будь-яким з пп. 1-54 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою необов'язково заміщений циклоалкенілі.

15 65. Сполука за будь-яким з пп. 1-55 і 58-64 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що Y не містить замісників.

66. Сполука за будь-яким з пп. 1-64 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що Y містить як замісники один або більше R<sup>B</sup>, причому кожен R<sup>B</sup> незалежно вибраний з групи, яка складається з ціано, галогену, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub>алкілу, незаміщеного C<sub>2-4</sub>алкенілу, незаміщеного C<sub>2-4</sub>алкінілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного 5- або 6-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 5- або 6-членного гетероциклілу, гідрокси, C<sub>1-4</sub>алкокси, алкоксіалкілу, C<sub>1-4</sub>галоалкілу, галоалкокси, незаміщеного



ацилу, необов'язково заміщеного -С-карбоксі, необов'язково заміщеного -С-амідо, сульфону, карбонілу, аміно, монозаміщеного аміно, дизаміщеного аміно і

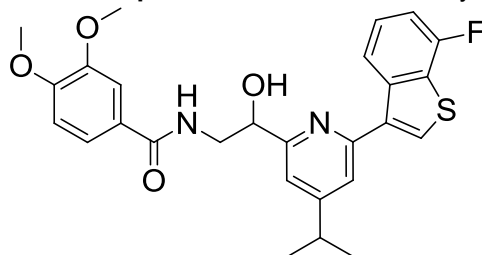


карбонілу, аміно, монозаміщеного аміно, дизаміщеного аміно і

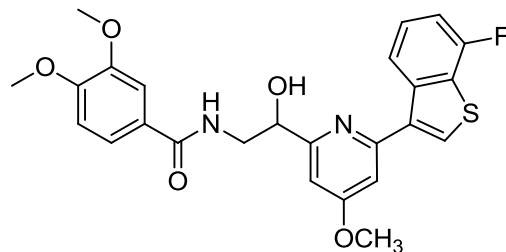
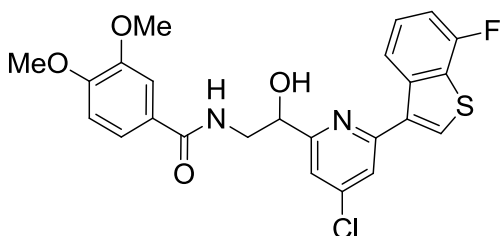
67. Сполука за будь-яким з пп. 1-54 і 66 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою необов'язково заміщений бензотіофен.

5 68. Сполука за будь-яким з пп. 1-54 і 66 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою необов'язково заміщений бензофуран або необов'язково заміщений індол.

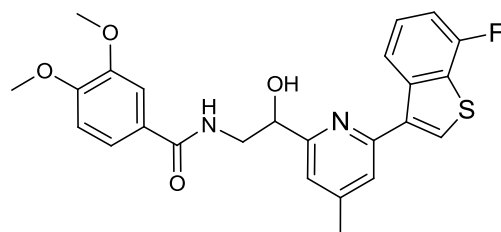
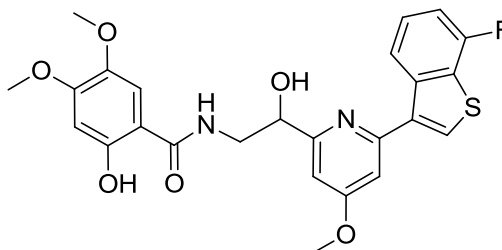
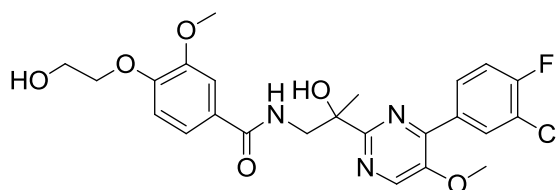
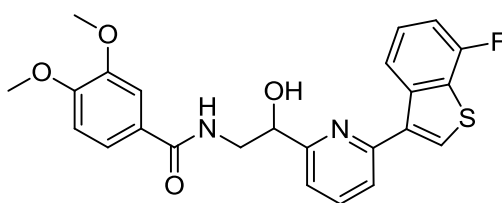
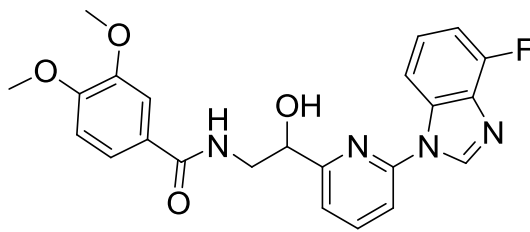
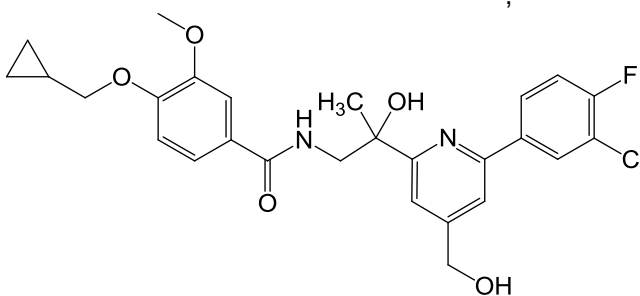
69. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що сполука

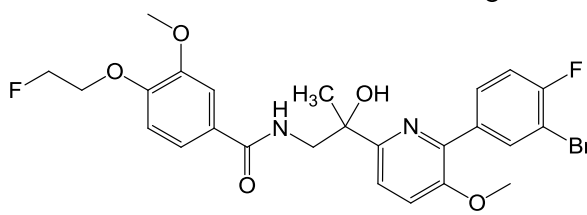
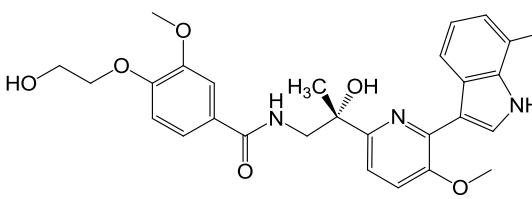
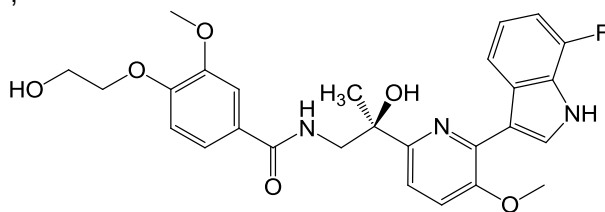
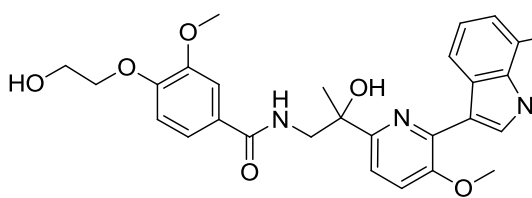
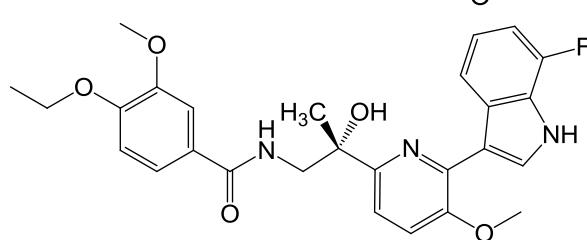
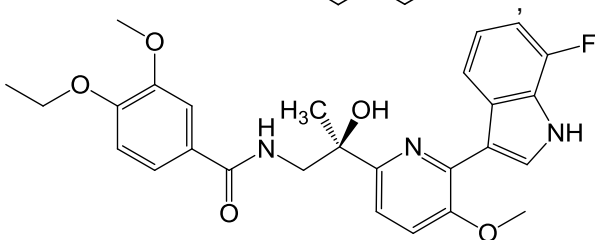
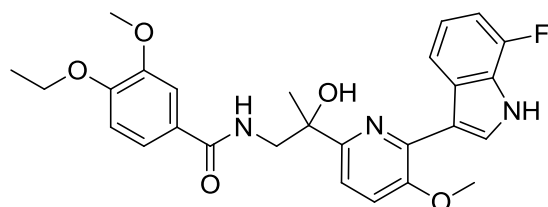
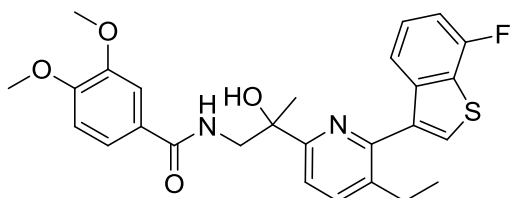
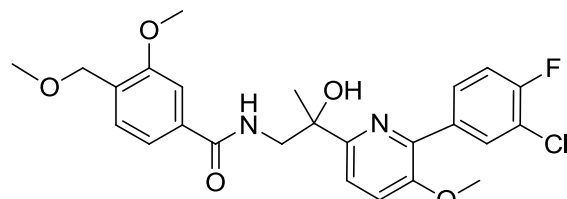
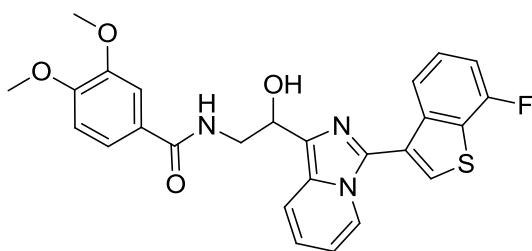


вибрана з групи, яка складається з:

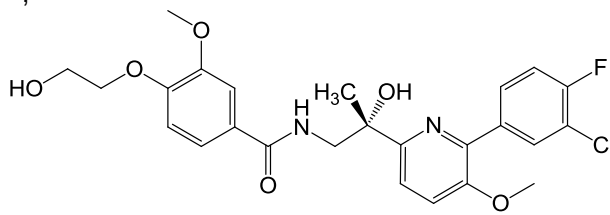
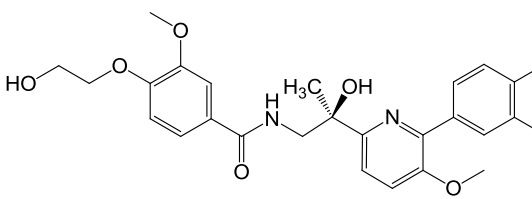
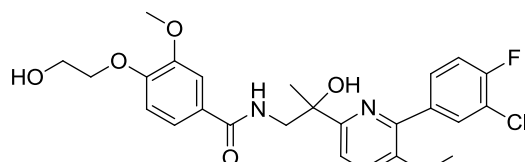
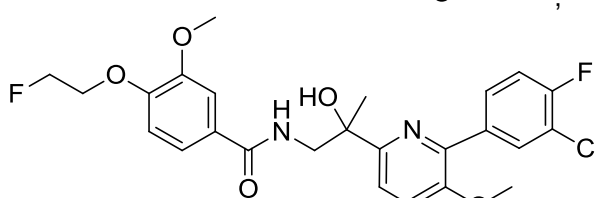
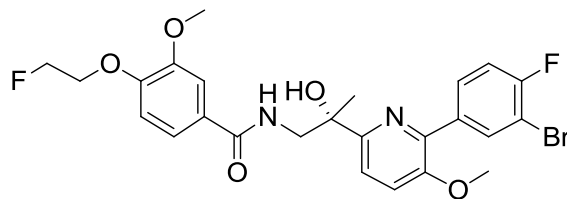
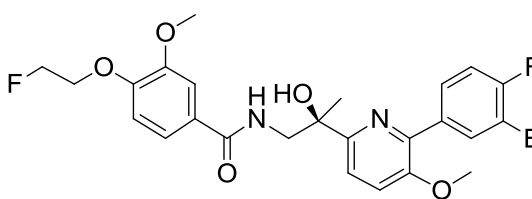


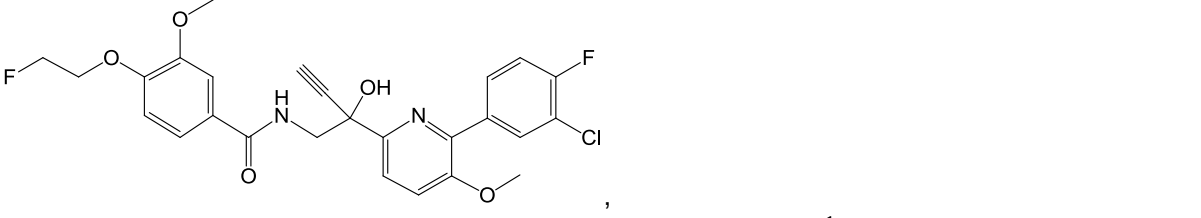
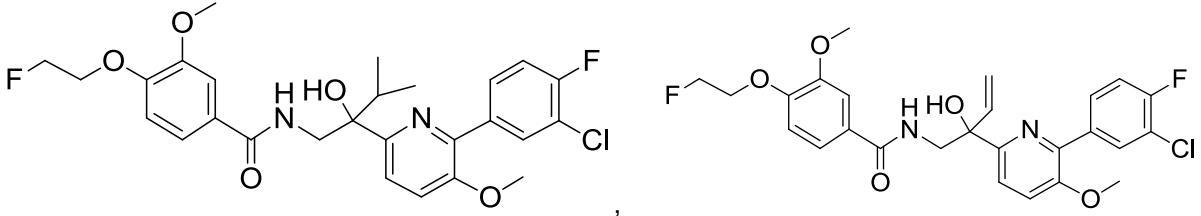
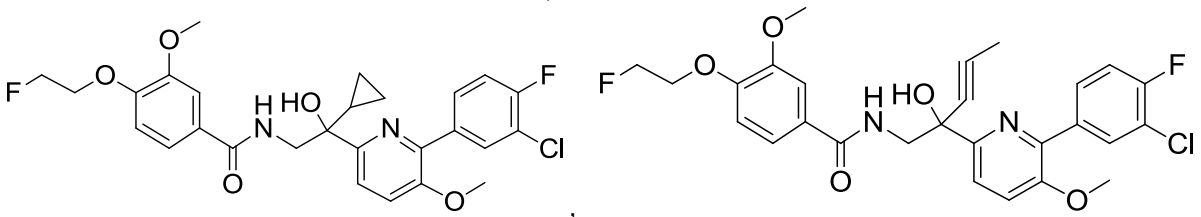
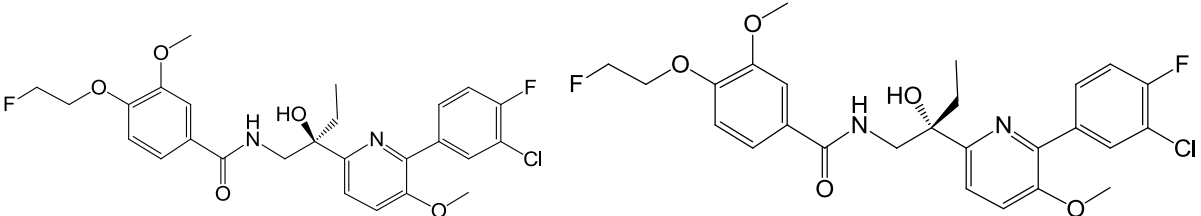
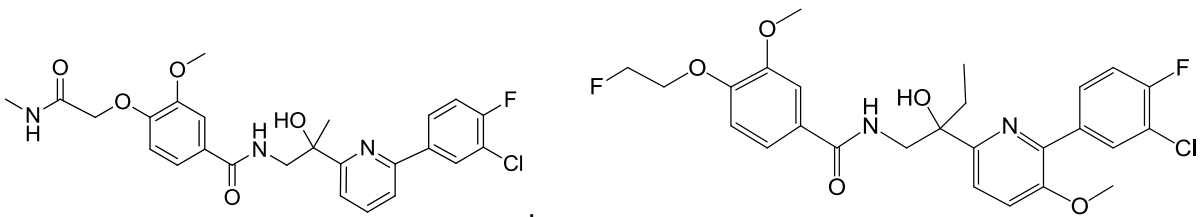
10



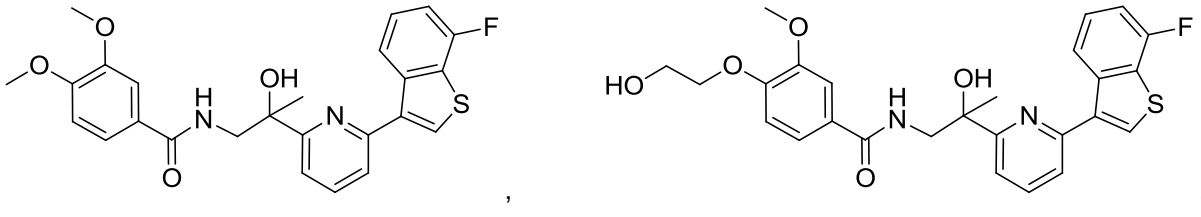
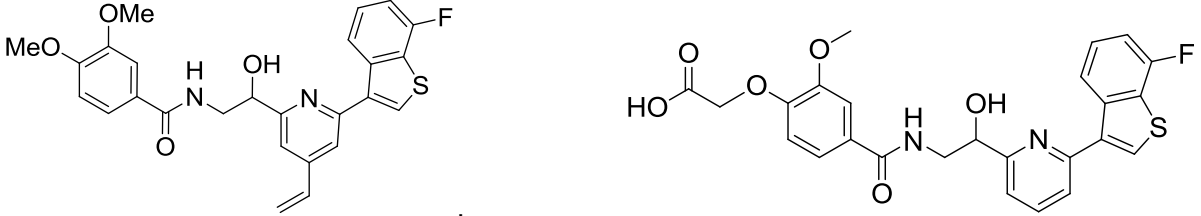
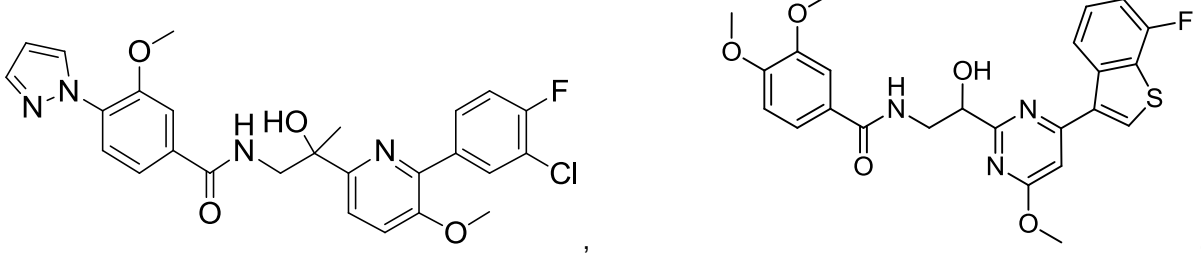


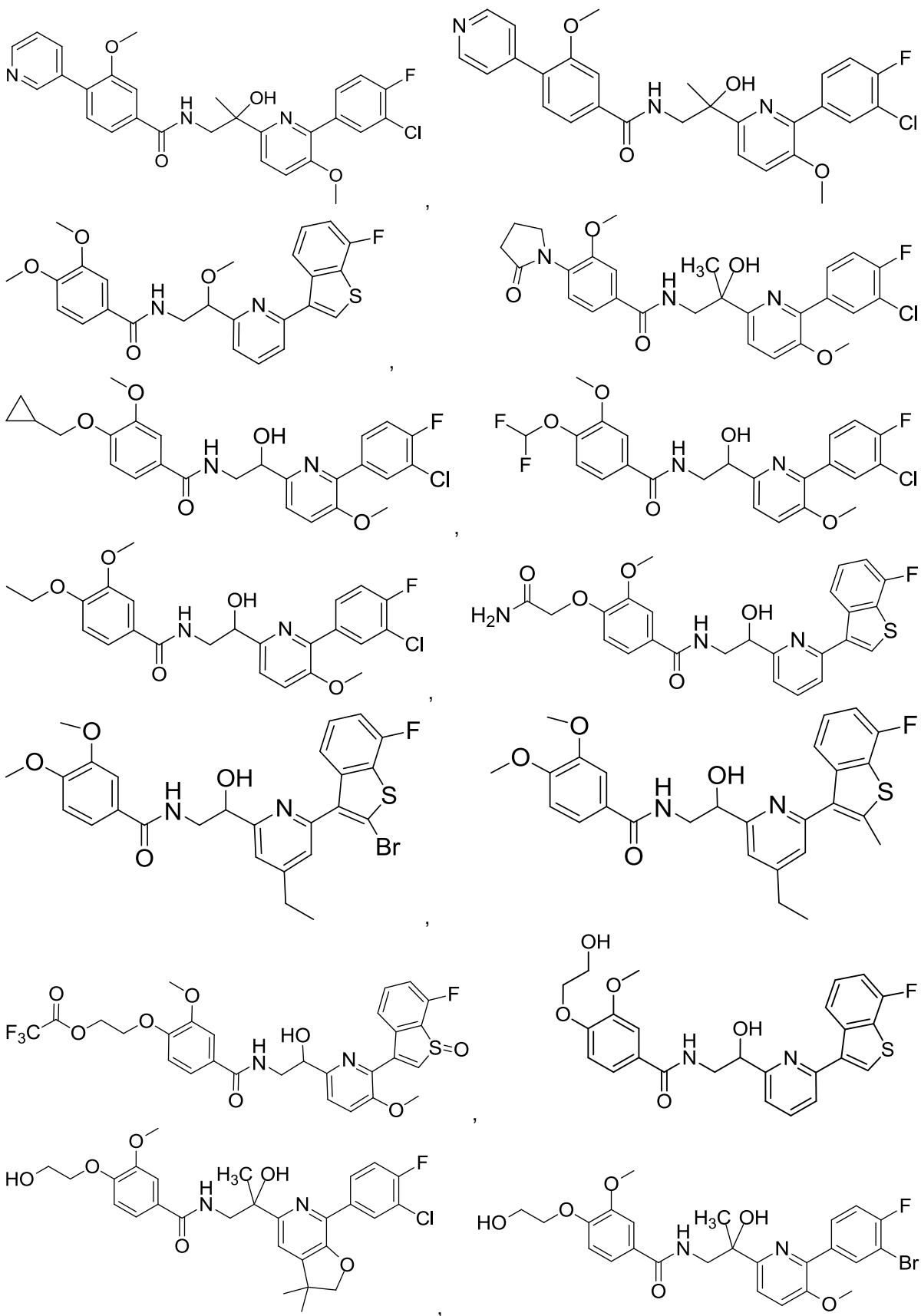
5

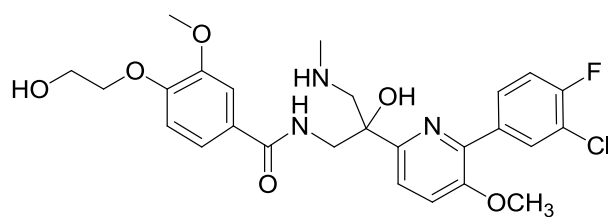
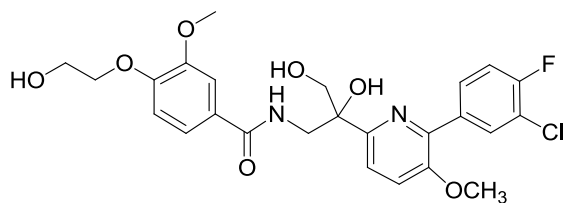
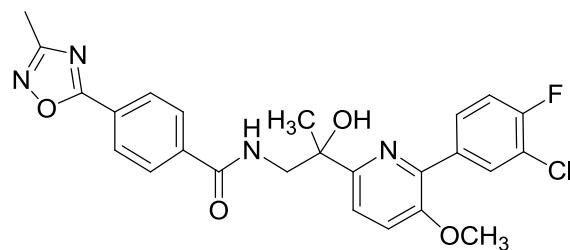
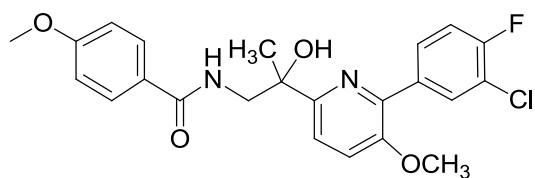
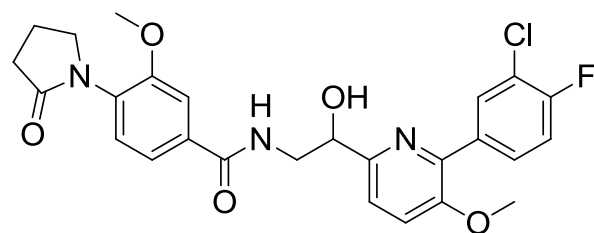
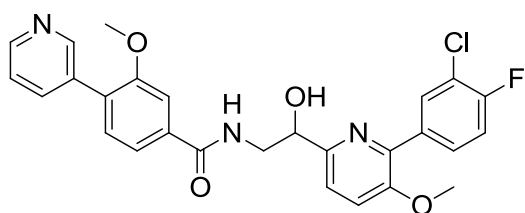
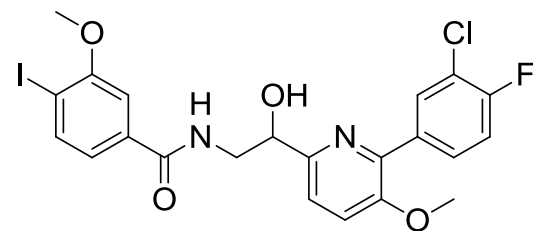
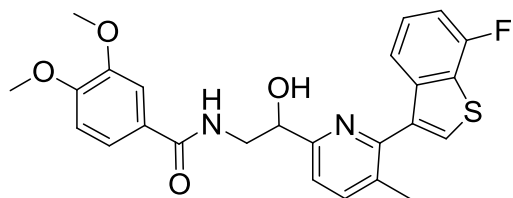
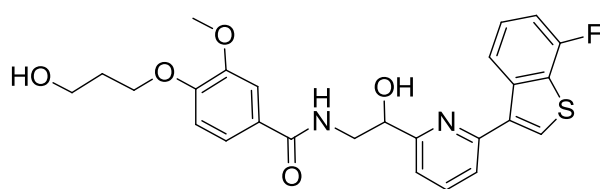
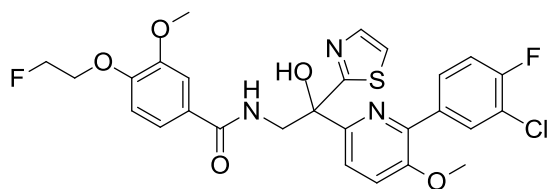




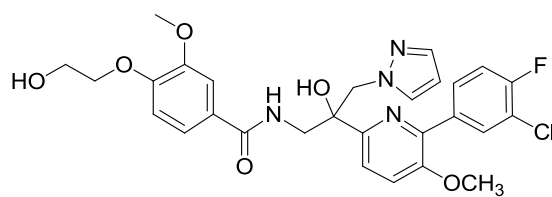
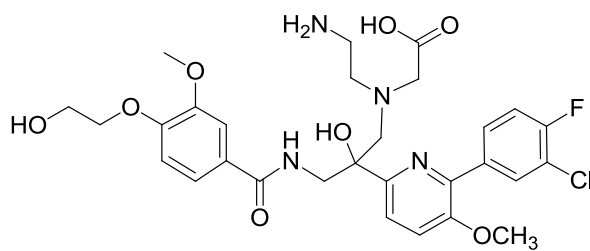
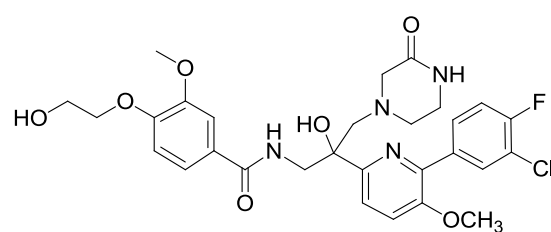
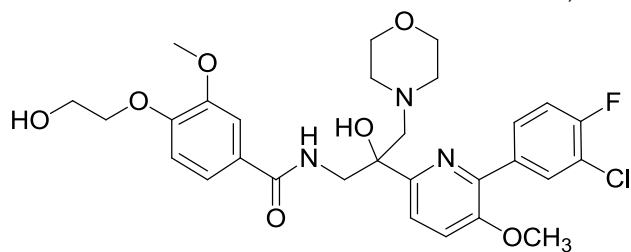
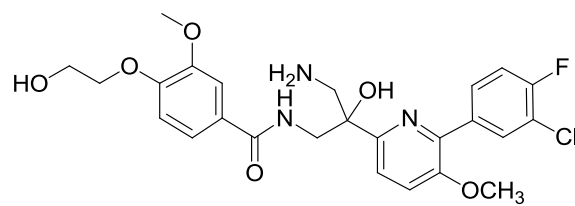
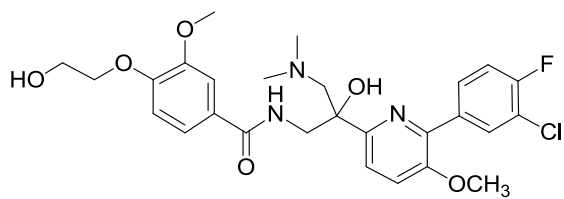
5

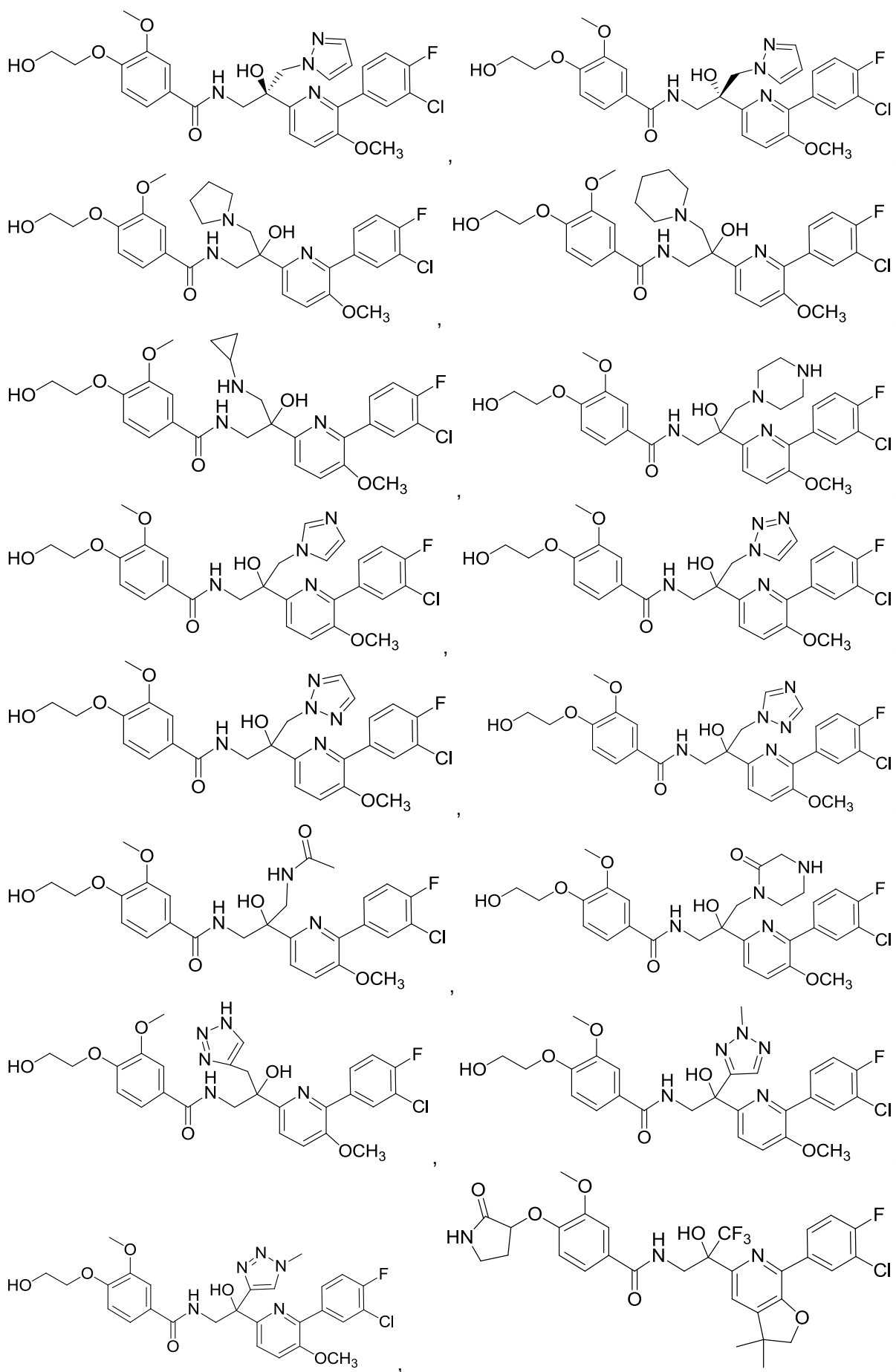


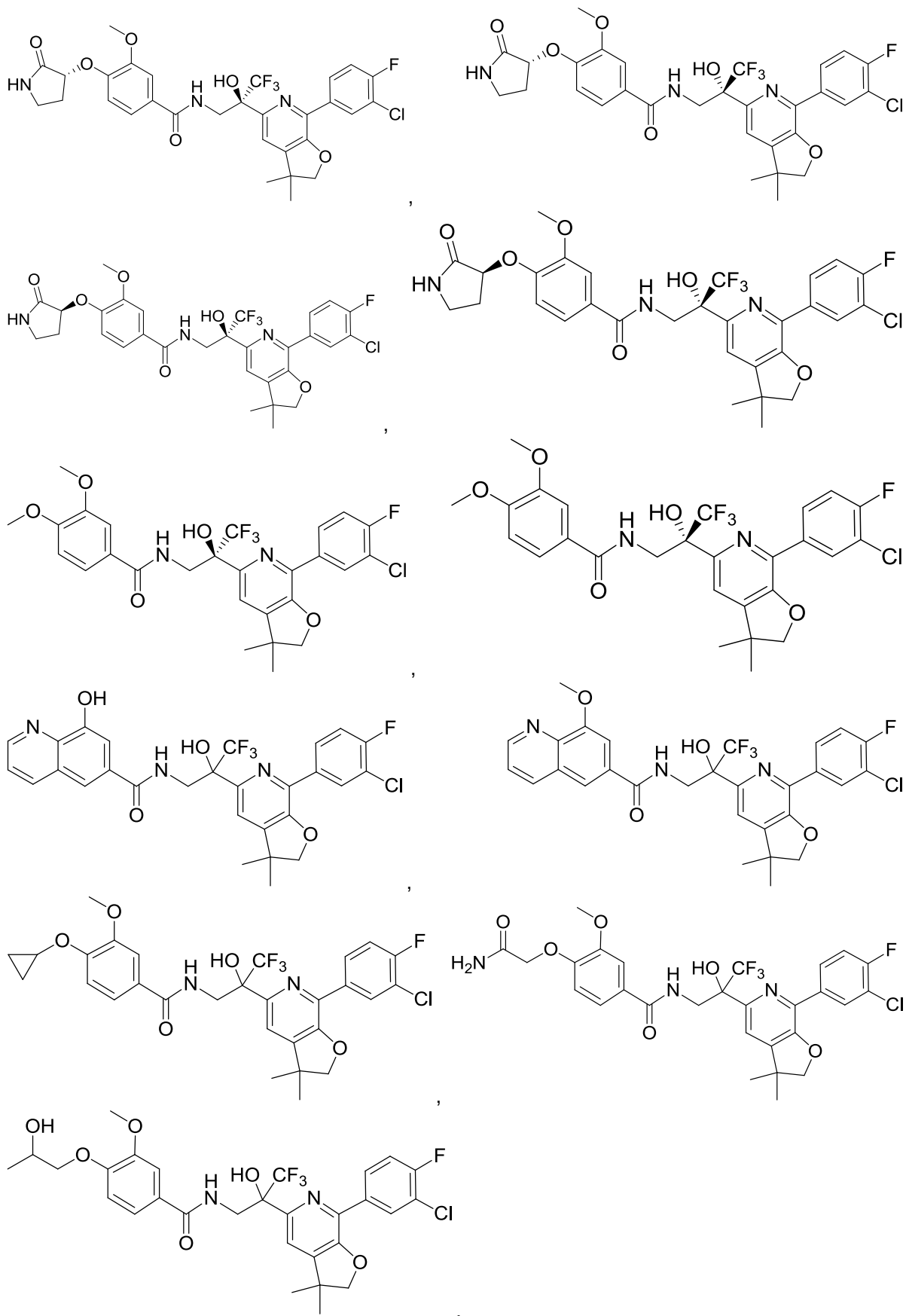


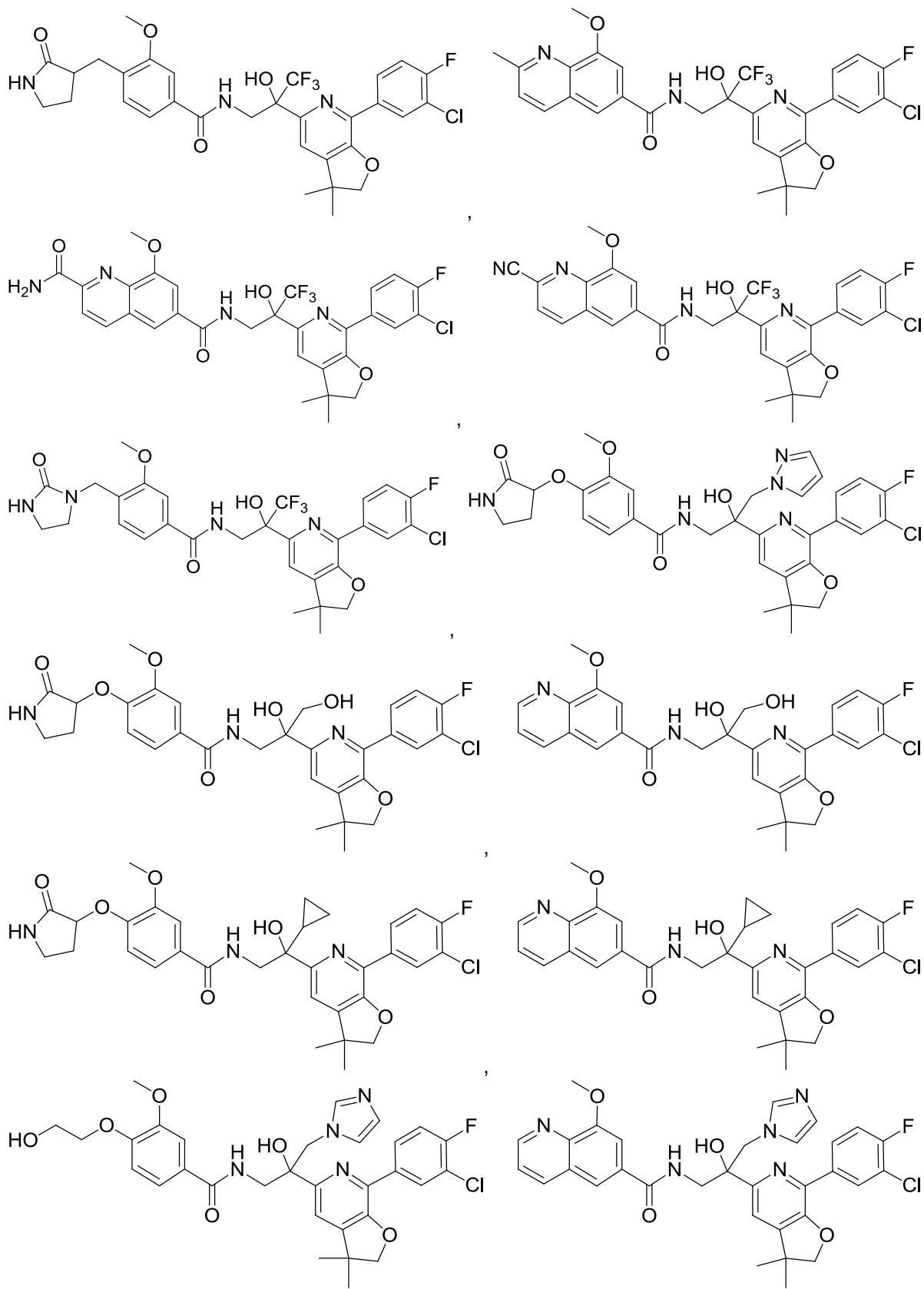


5

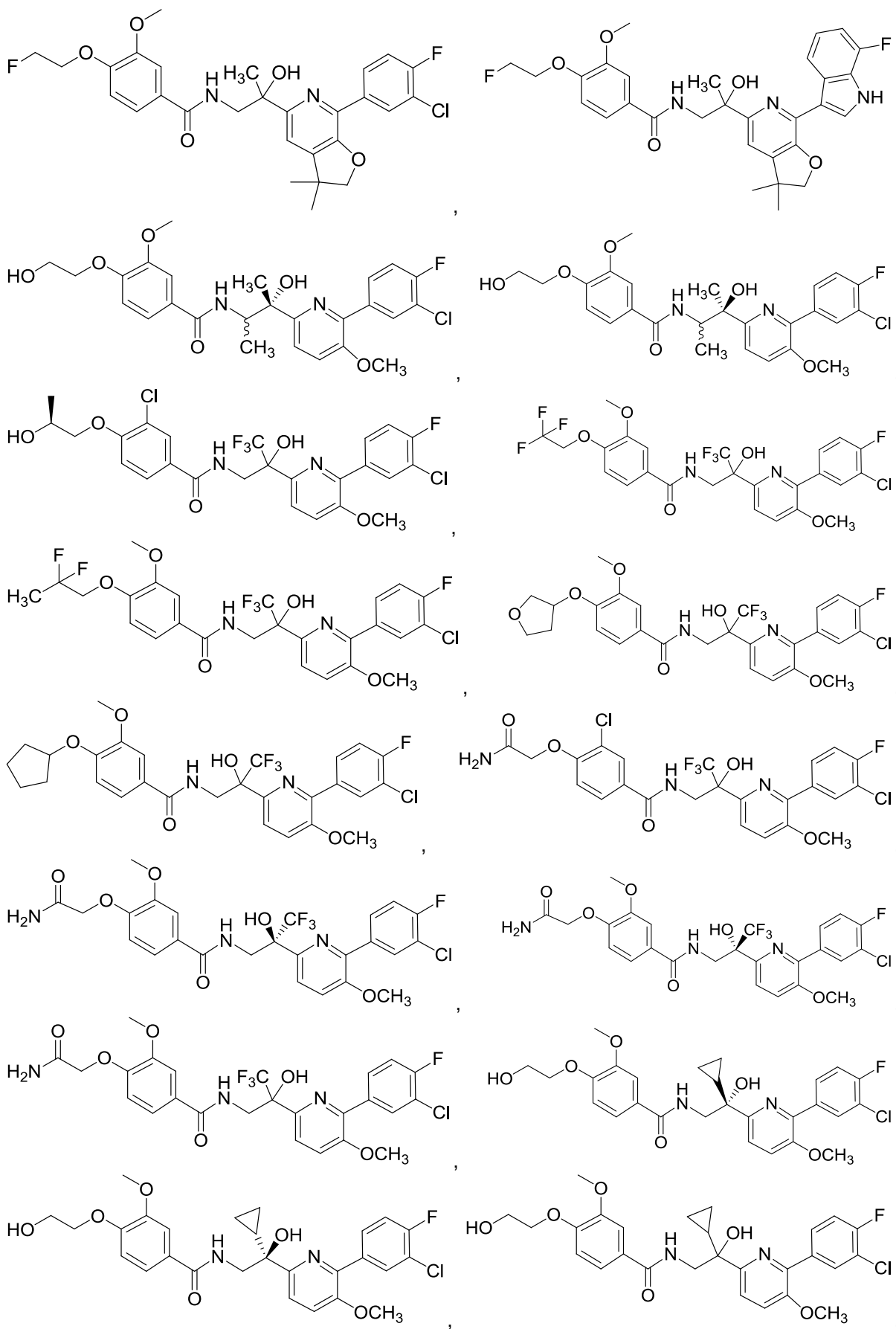


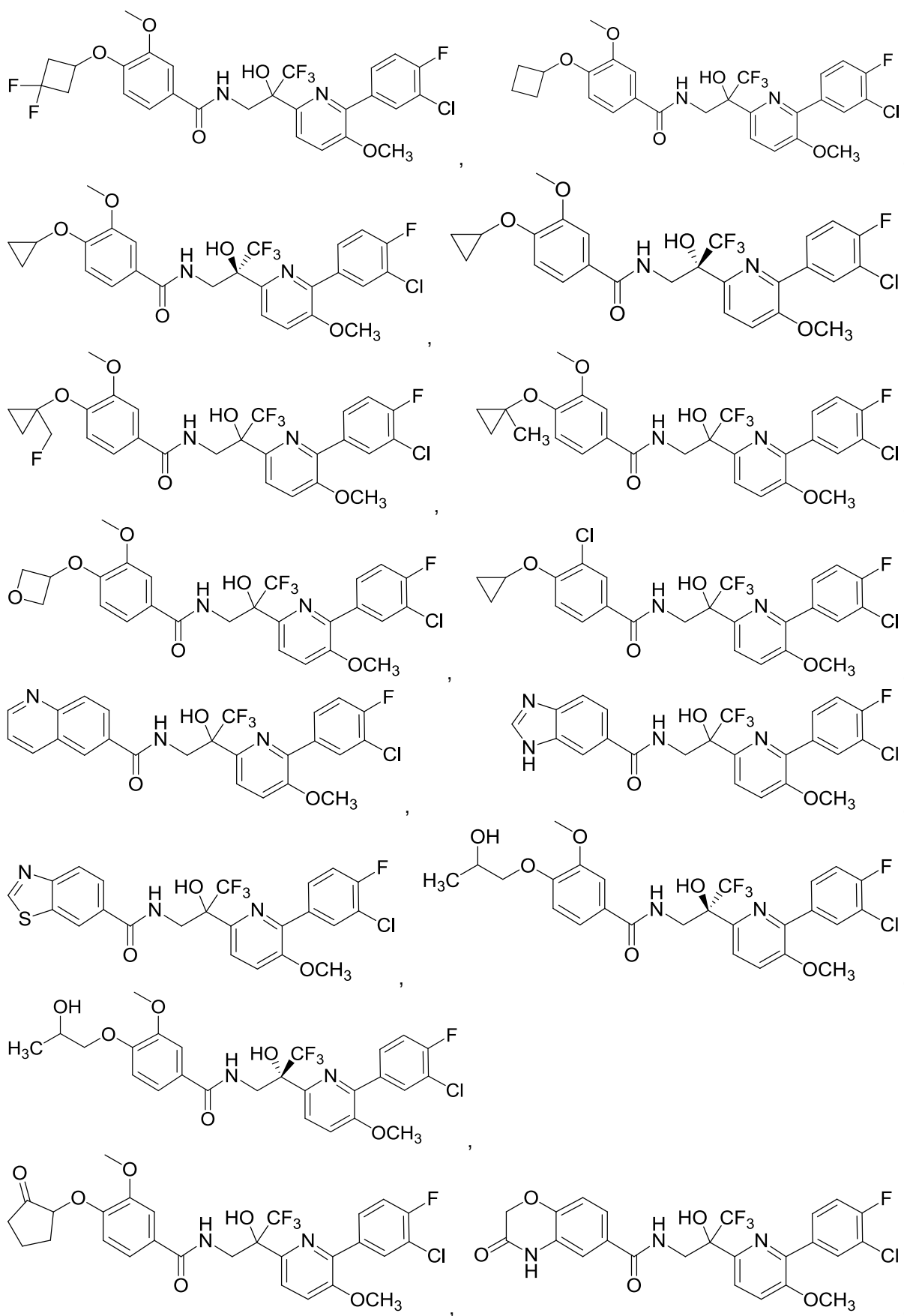




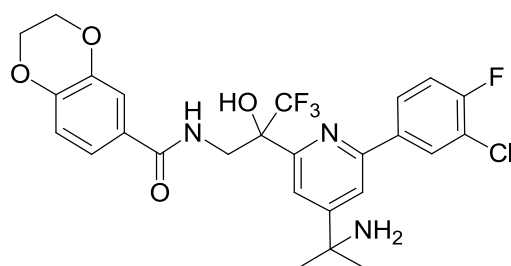
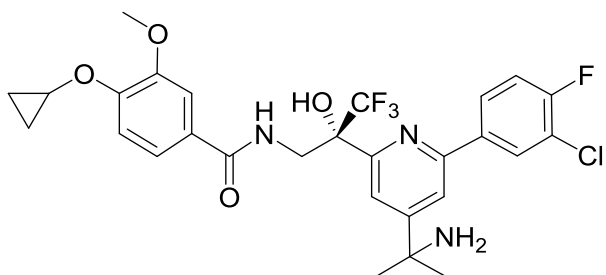
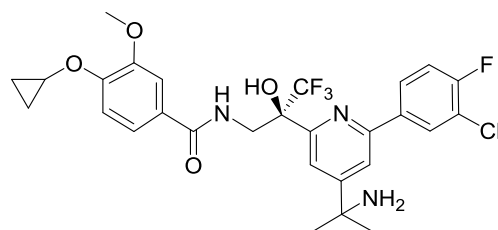
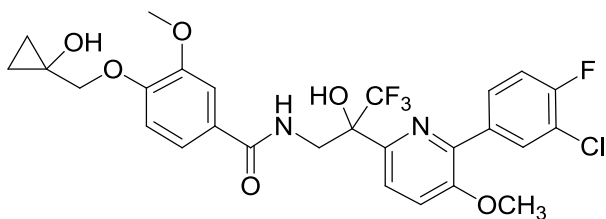
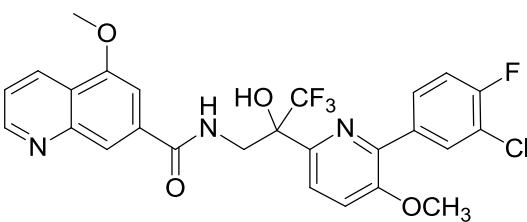
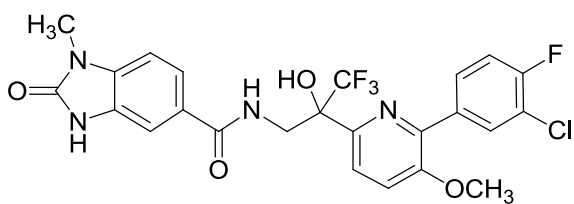
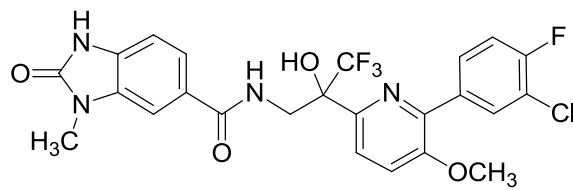
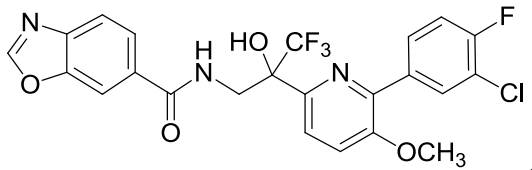
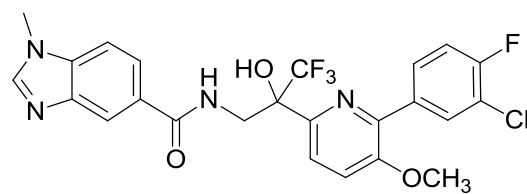
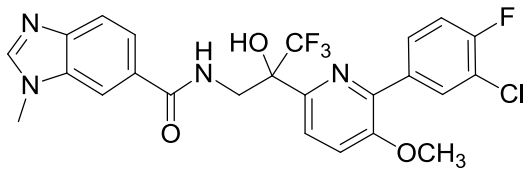
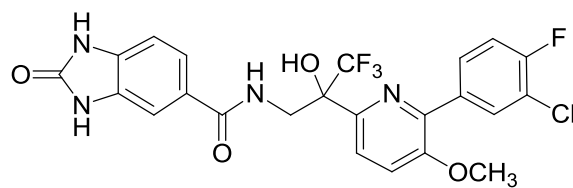
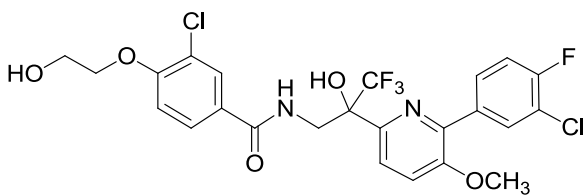
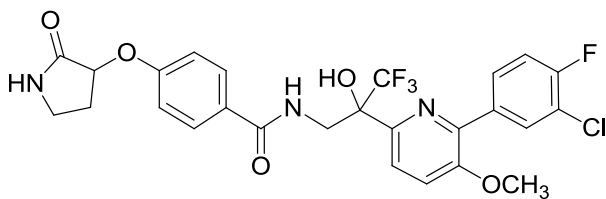
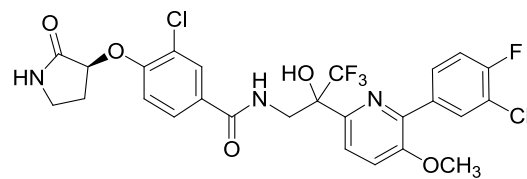
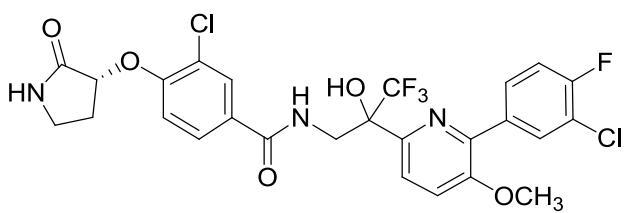


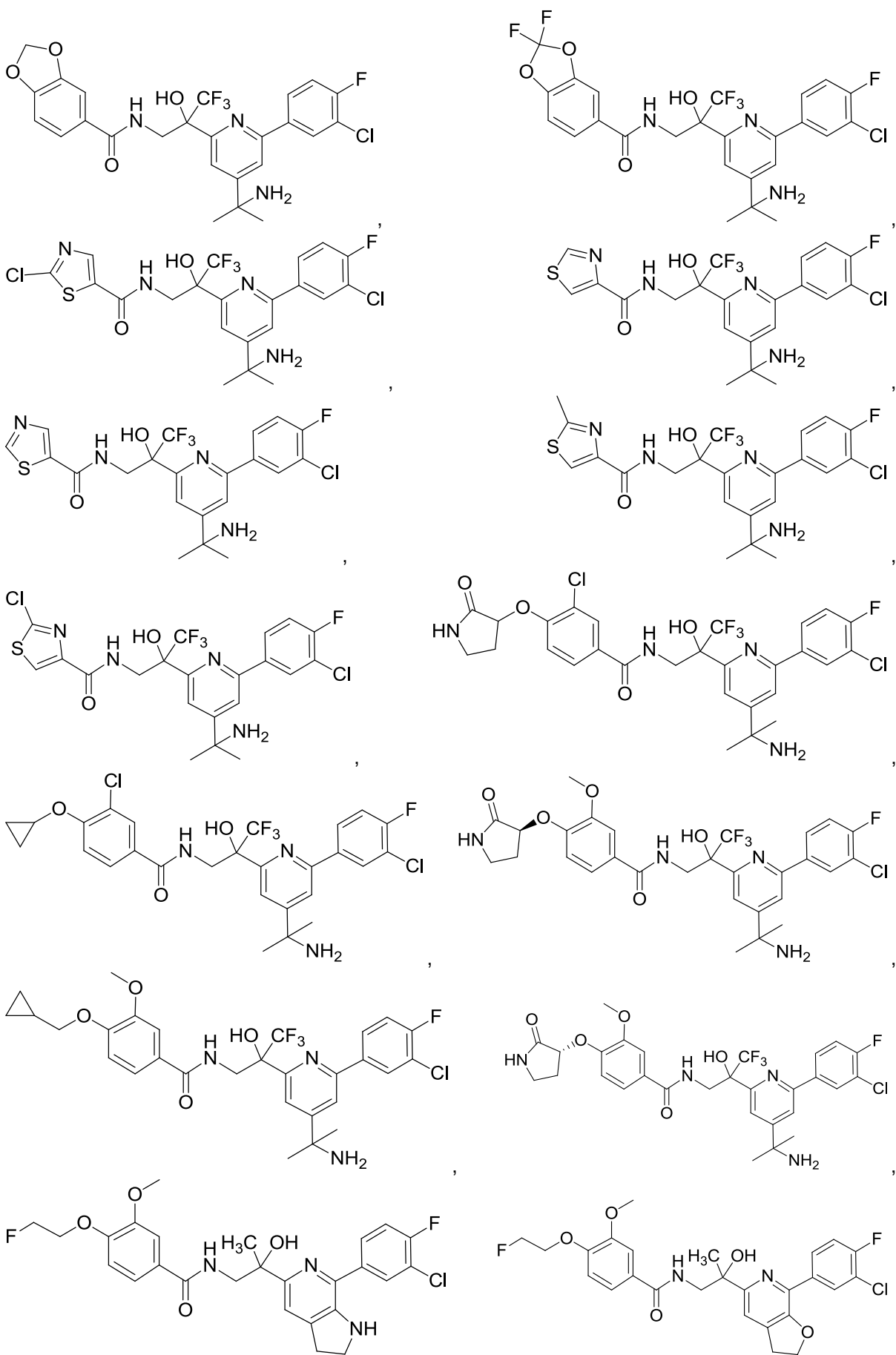


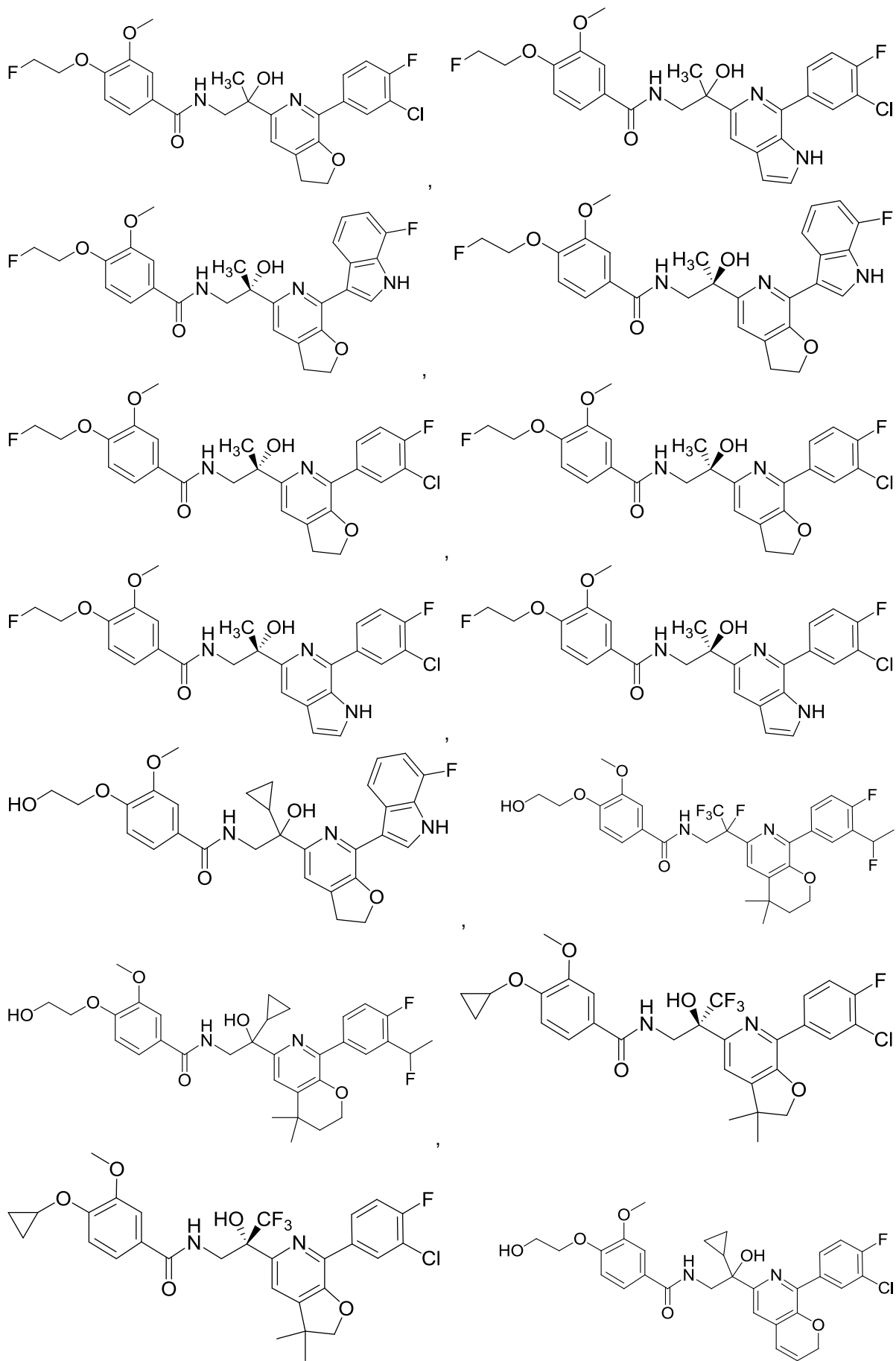


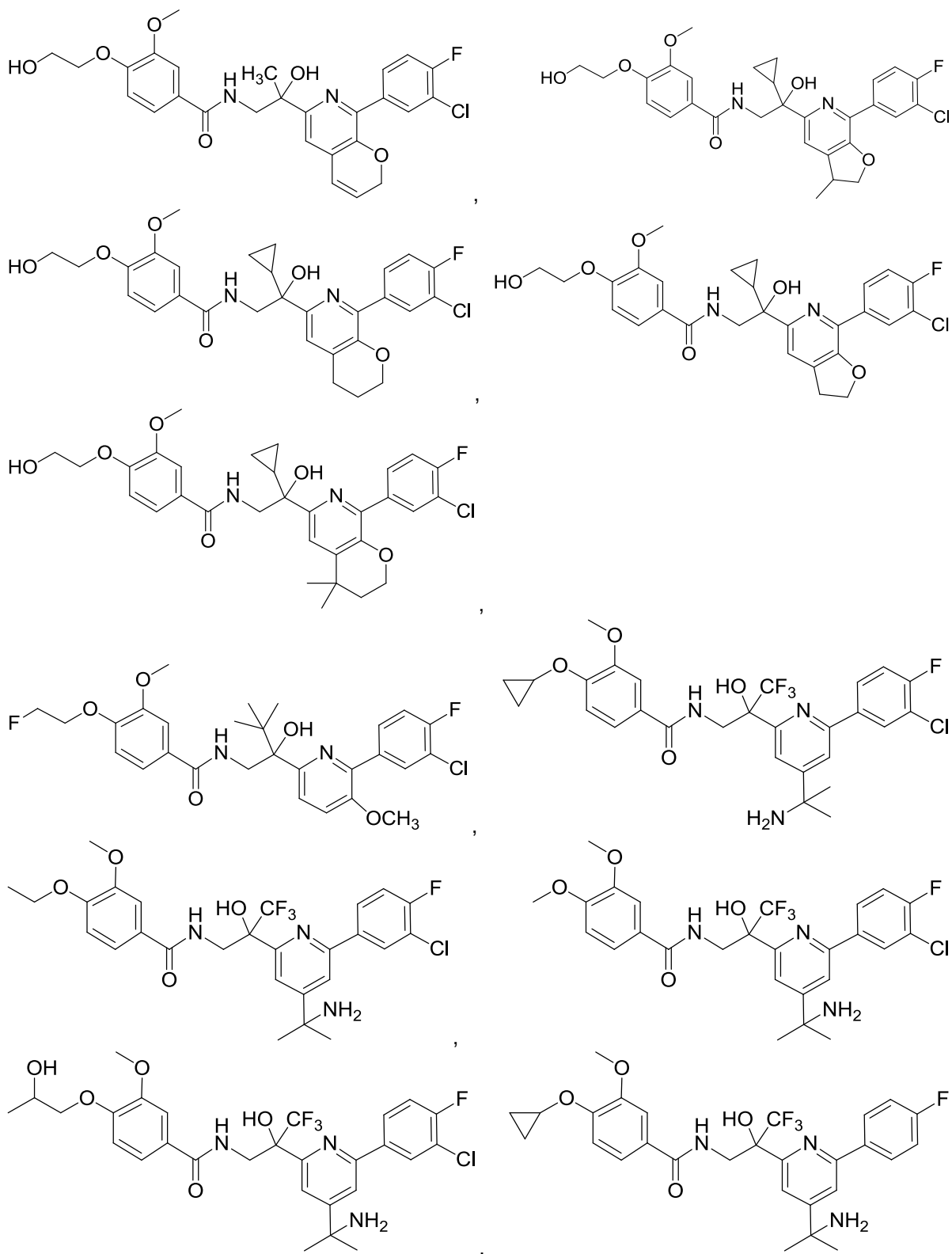


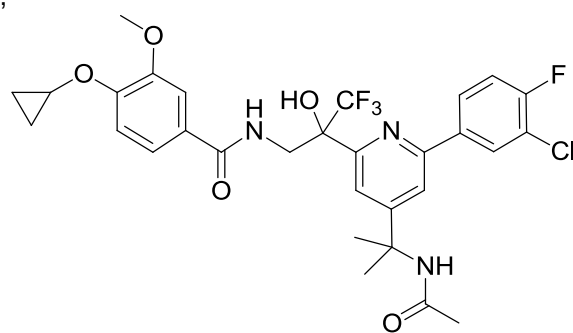
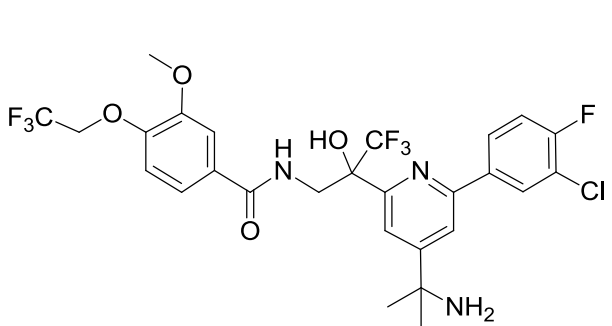
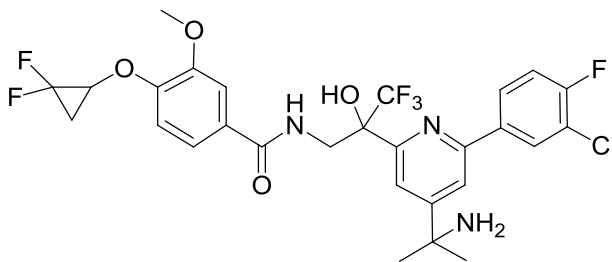
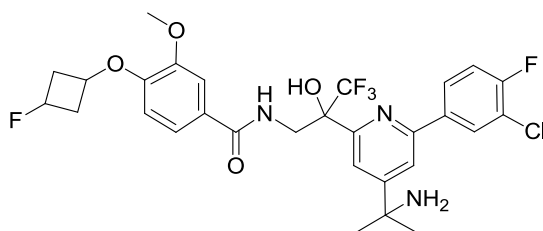
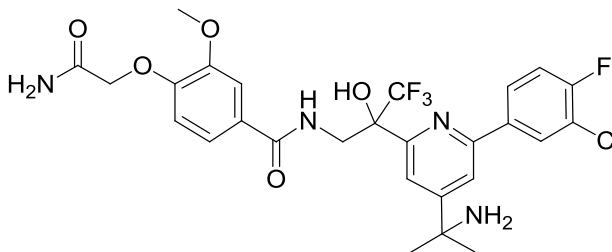
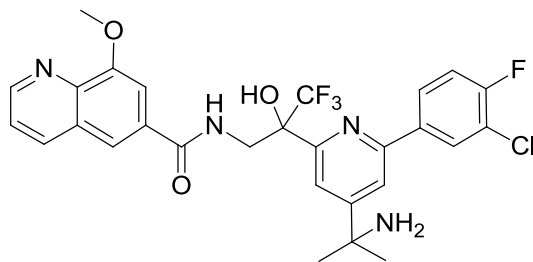
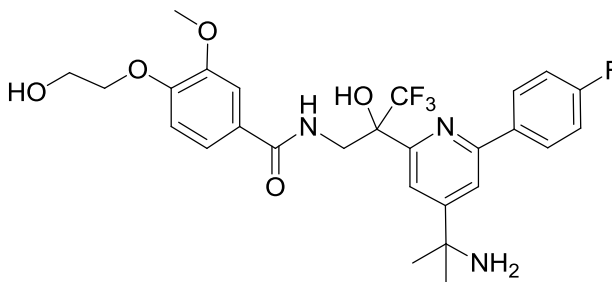
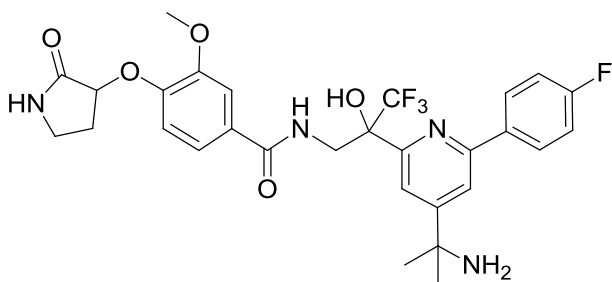
5



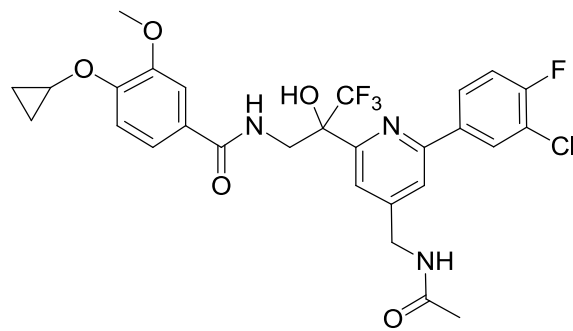
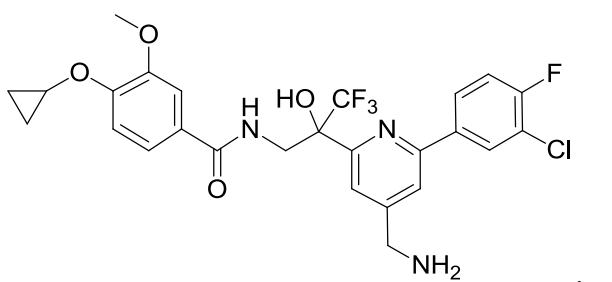


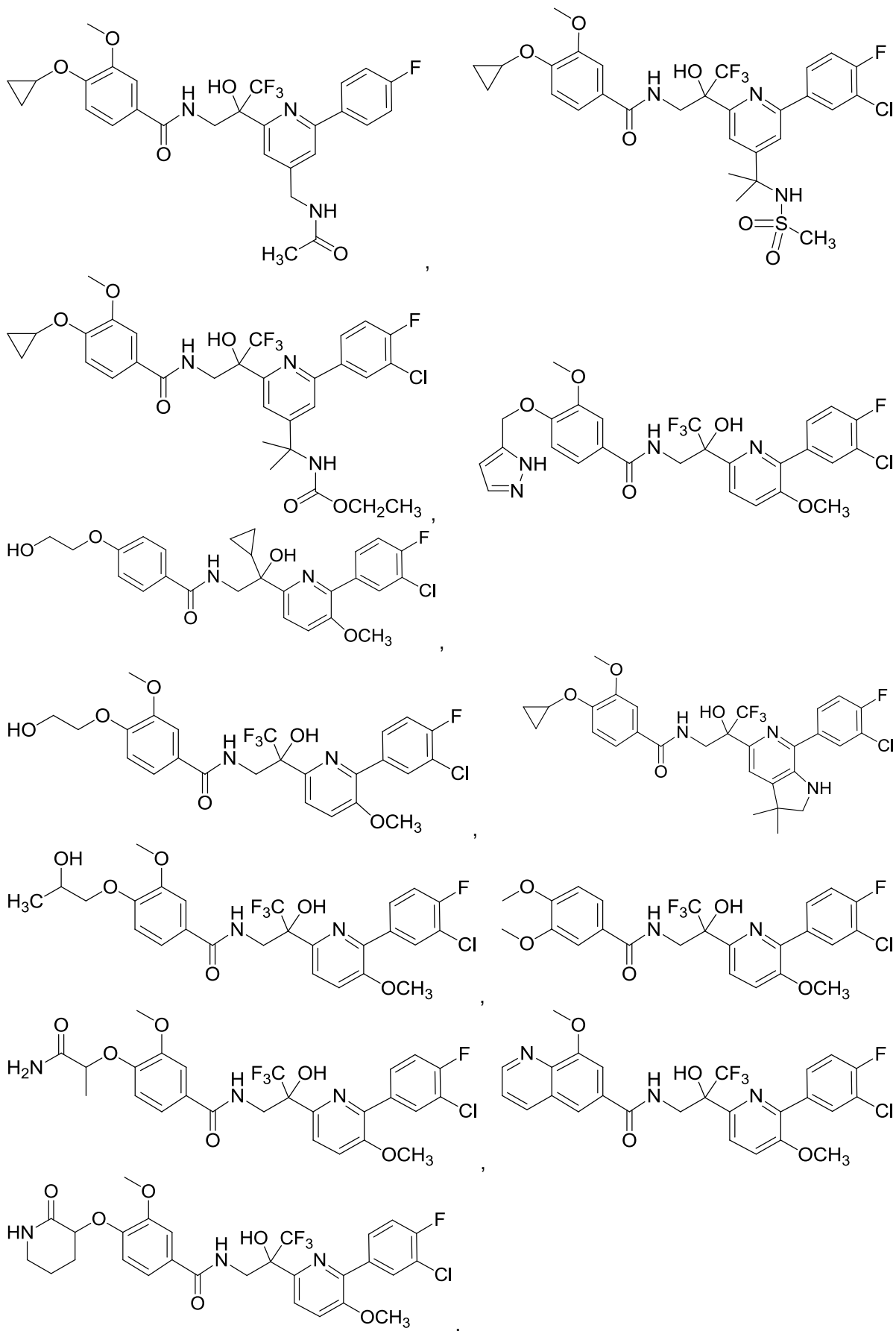




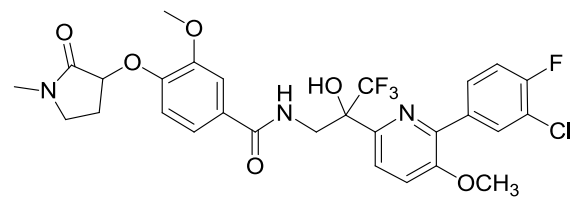
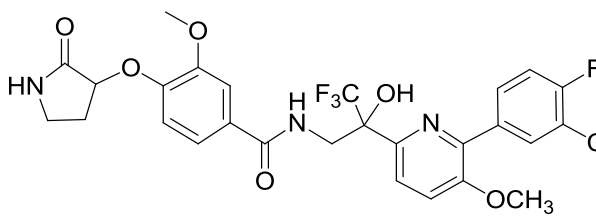
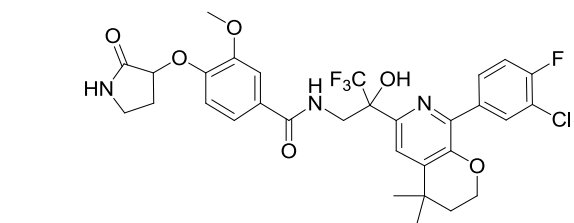
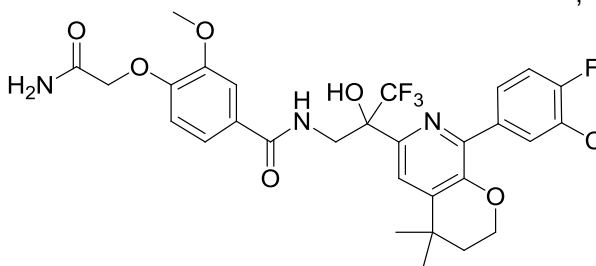
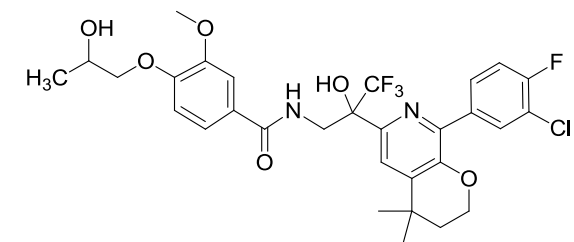
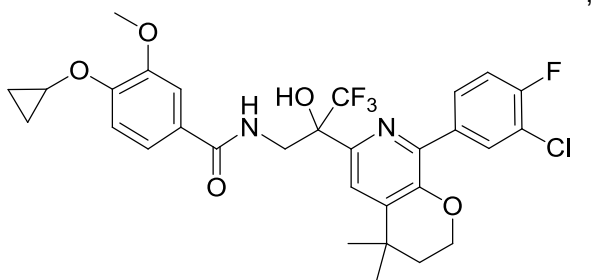
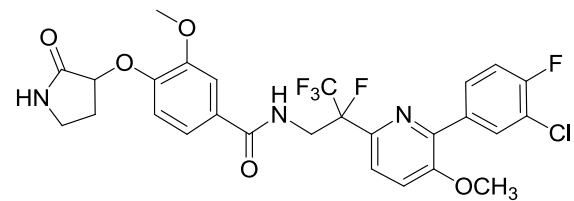
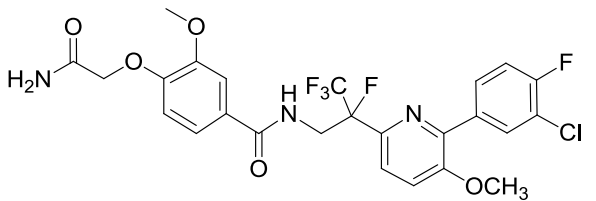
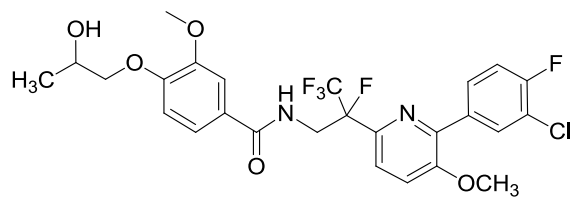
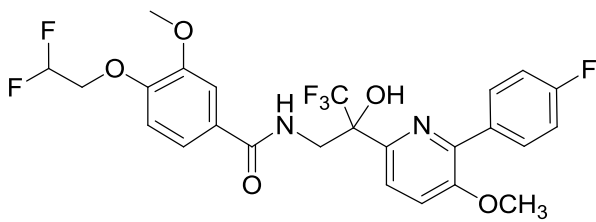


5

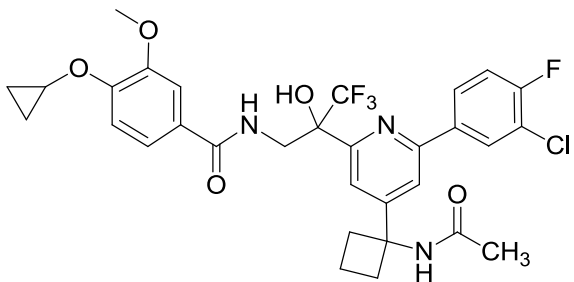
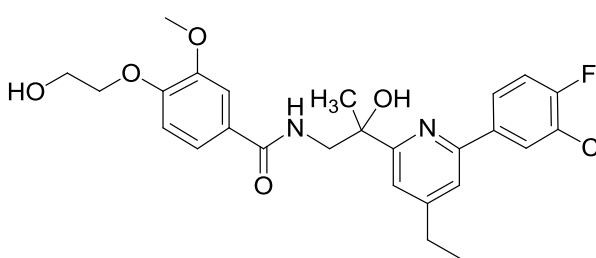
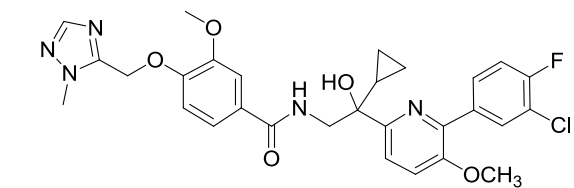
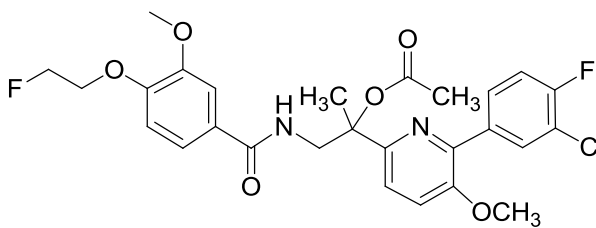


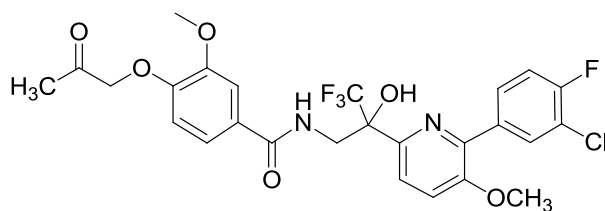
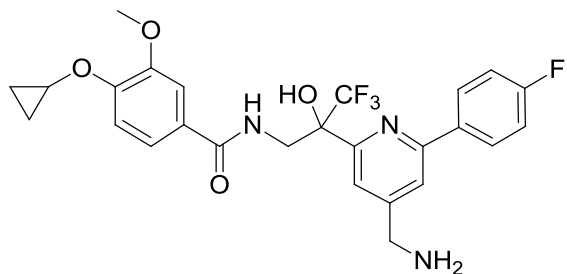
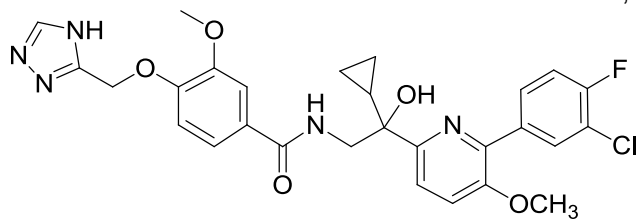
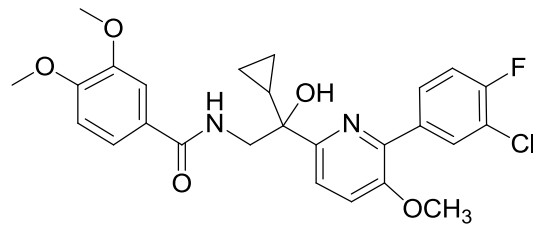
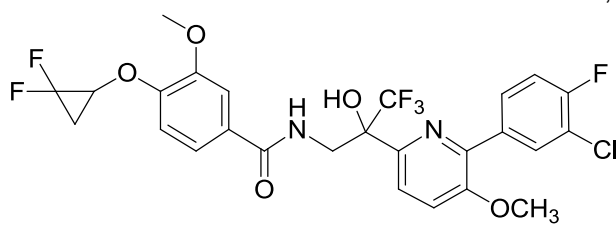
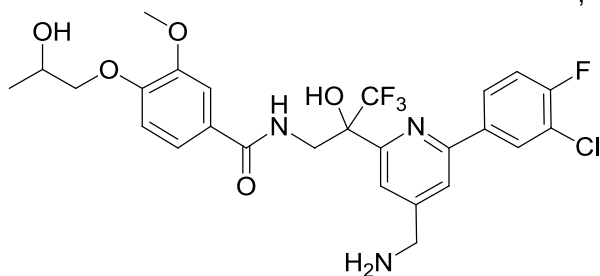
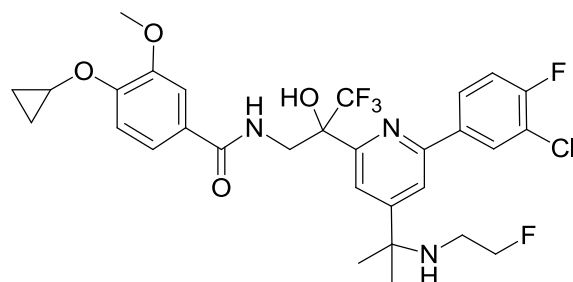
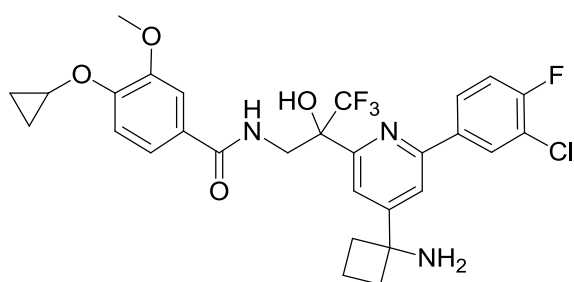




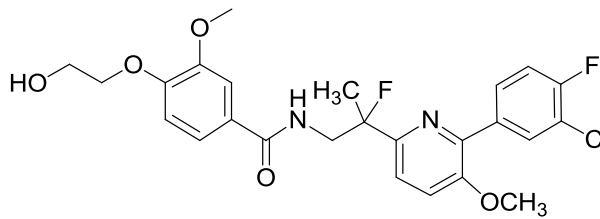
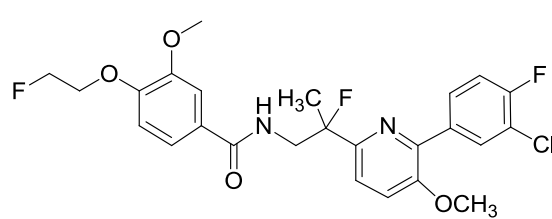
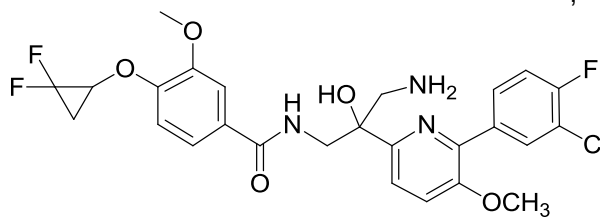


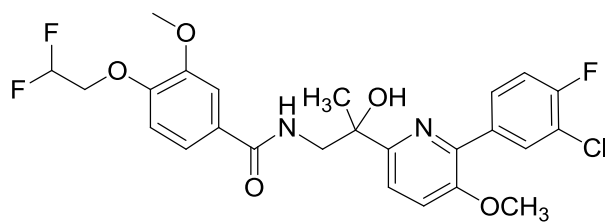
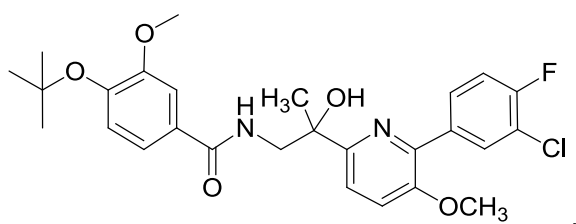
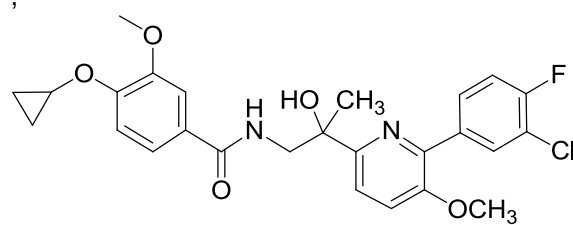
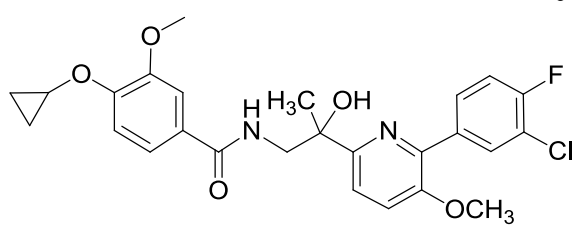
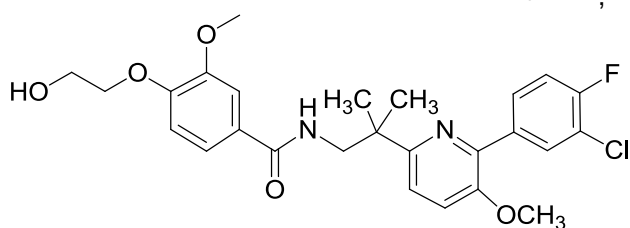
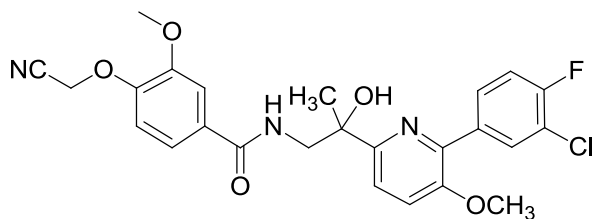
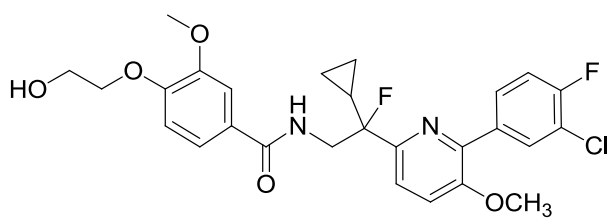
5



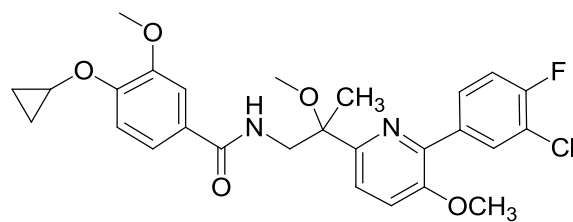
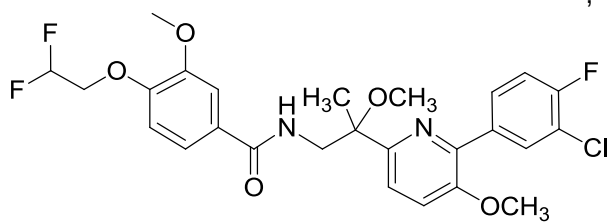
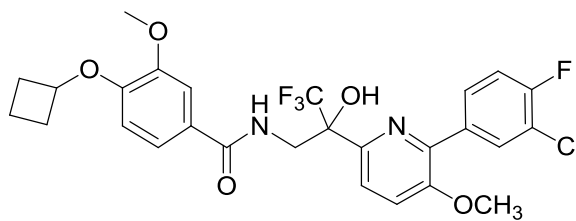
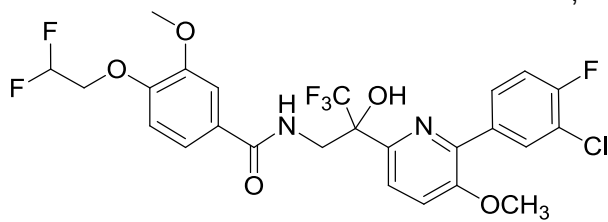


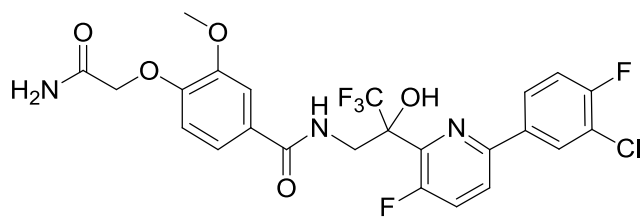
5



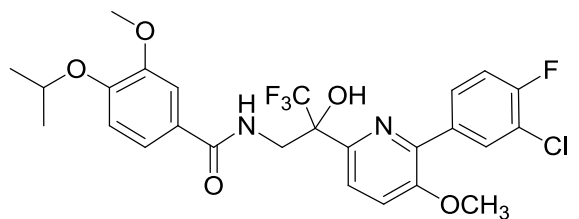


5

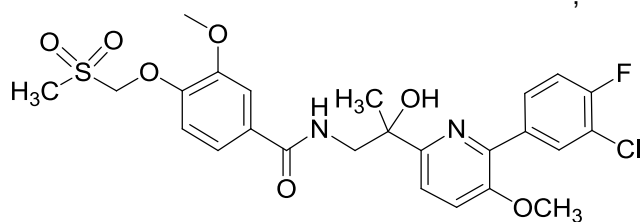




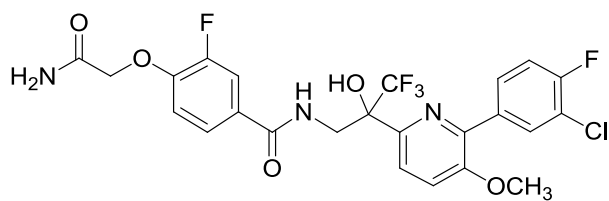
,



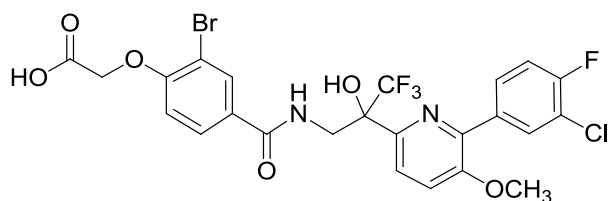
,



,

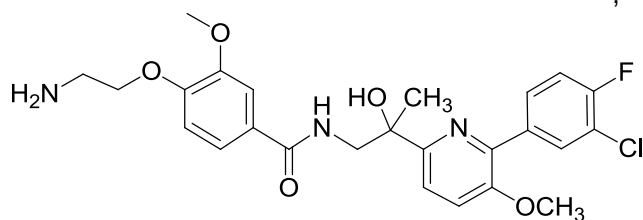


,

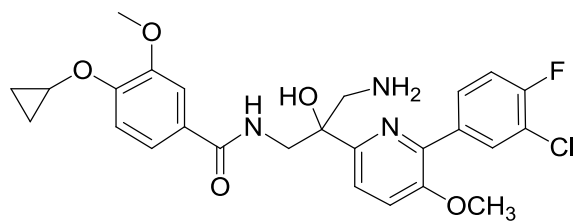


,

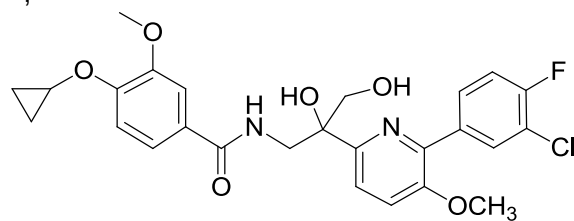
5



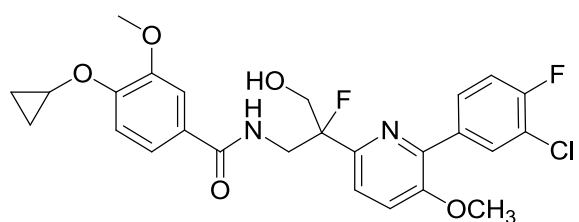
,



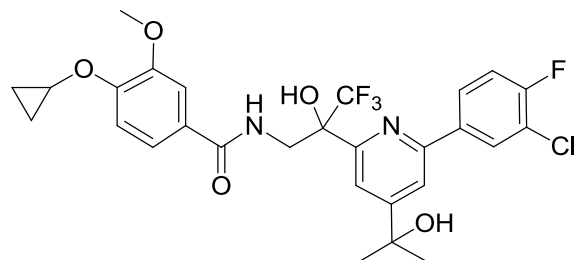
,



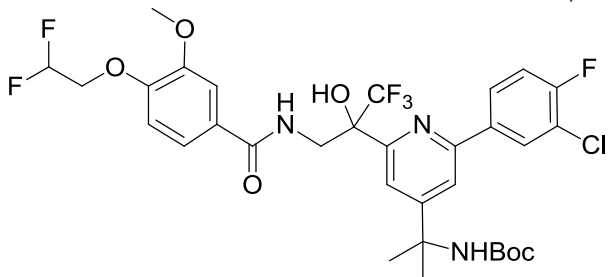
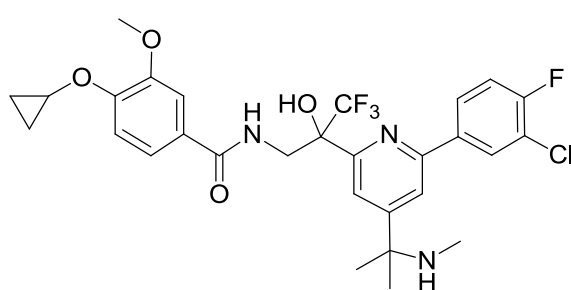
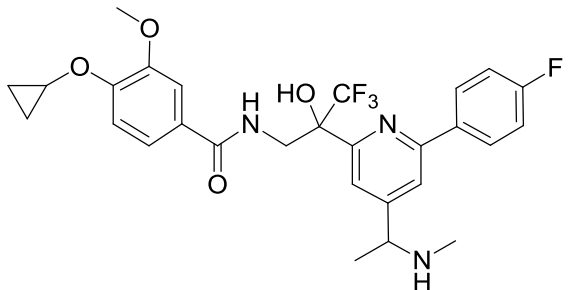
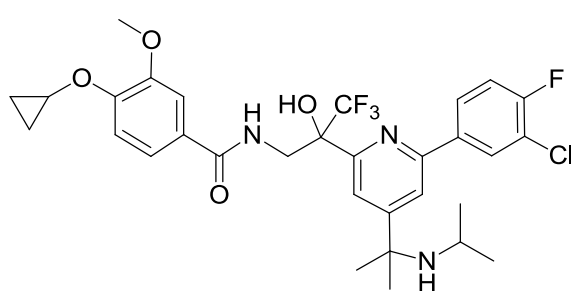
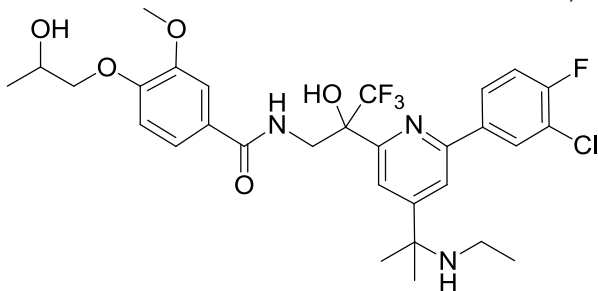
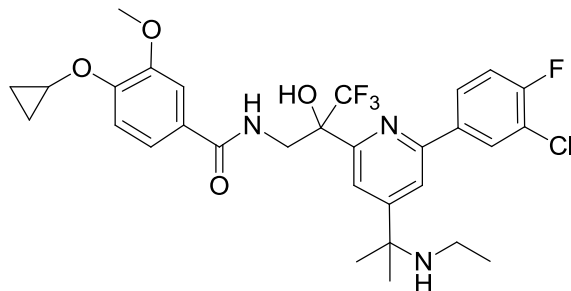
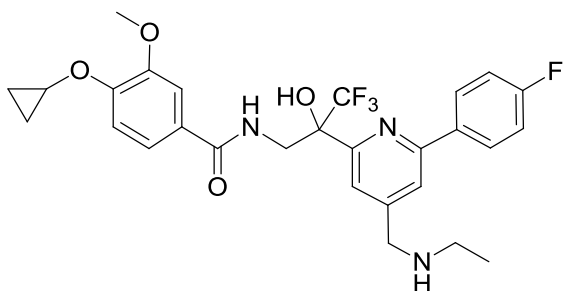
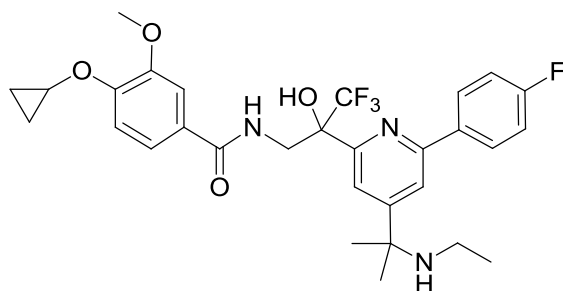
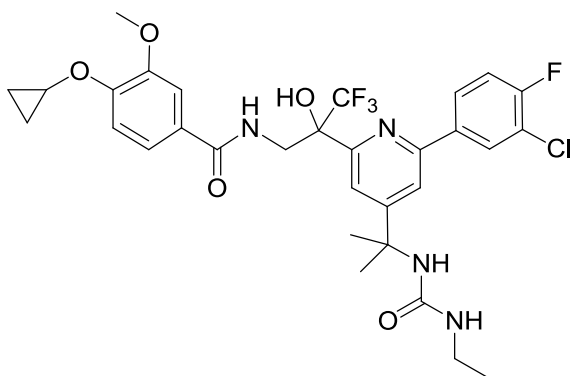
,



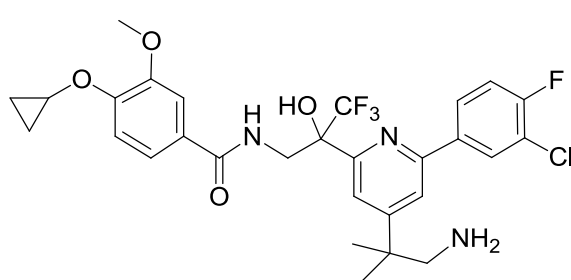
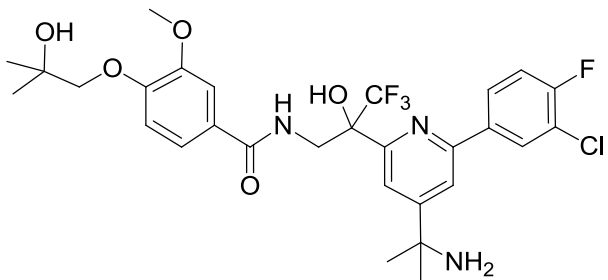
,

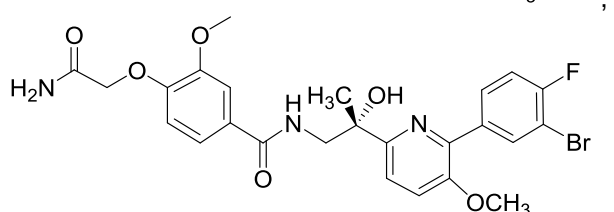
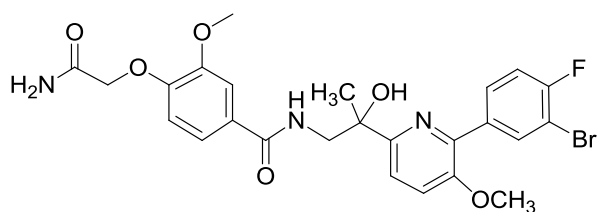
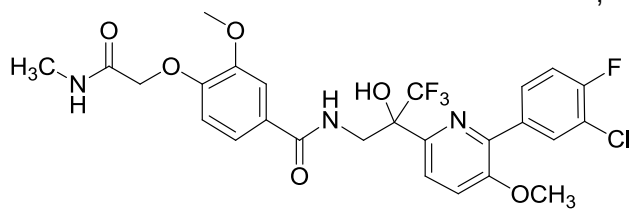
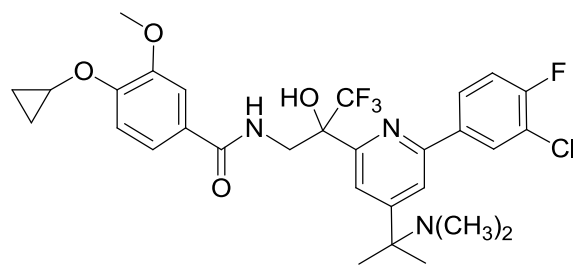
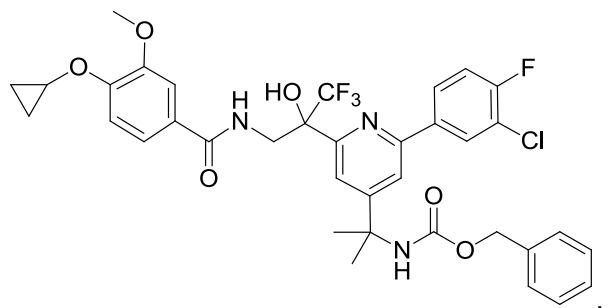
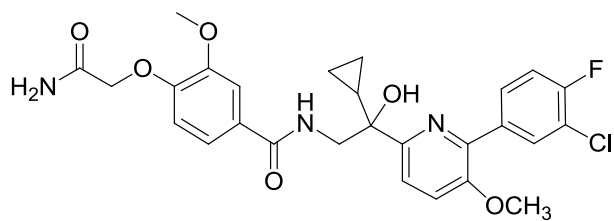


,

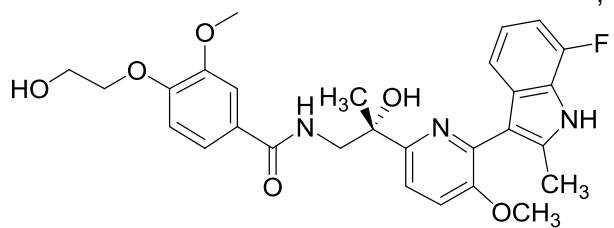
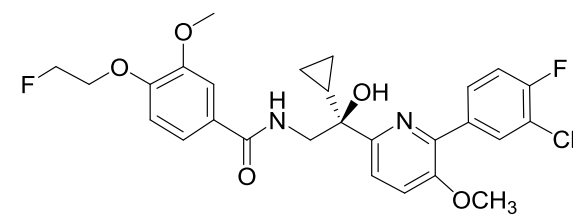
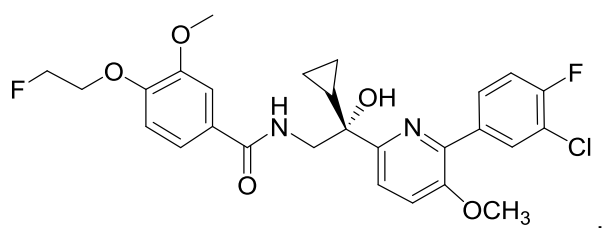
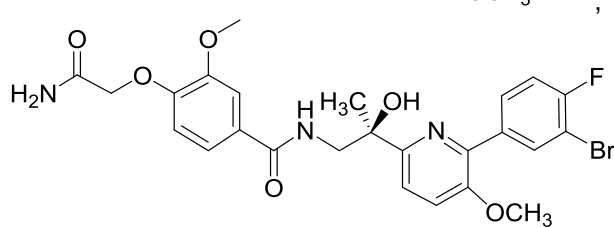


5

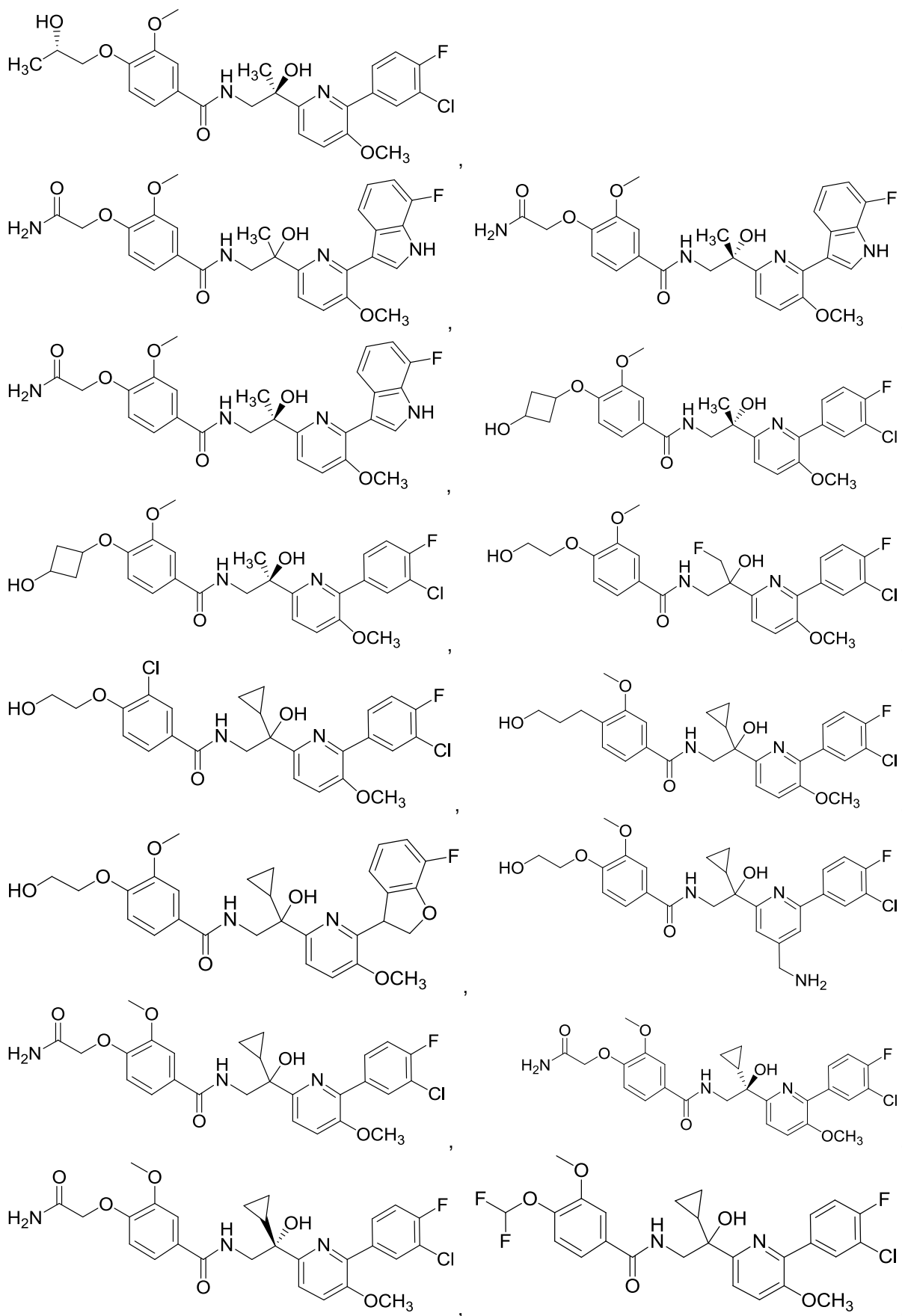




5

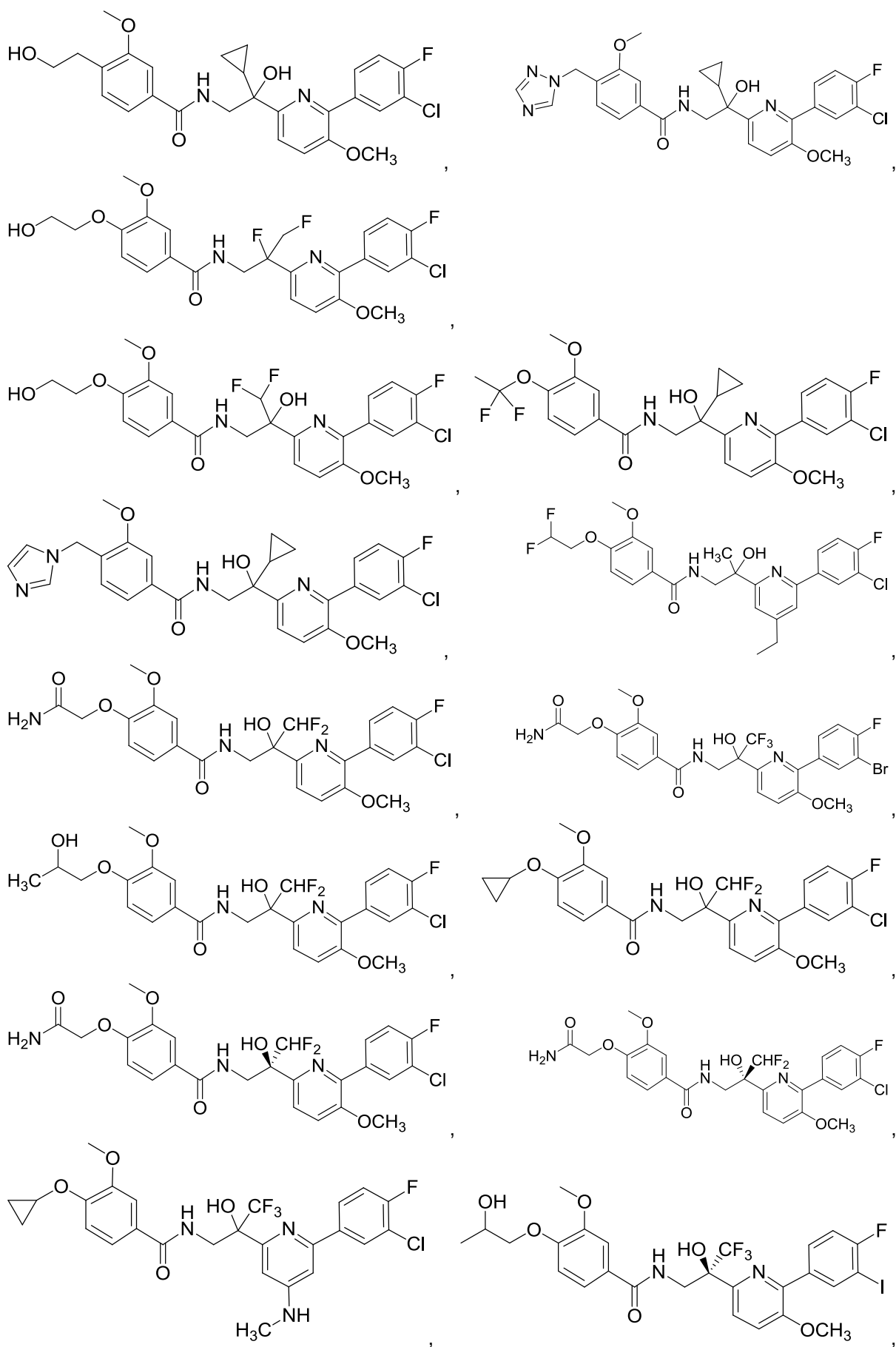




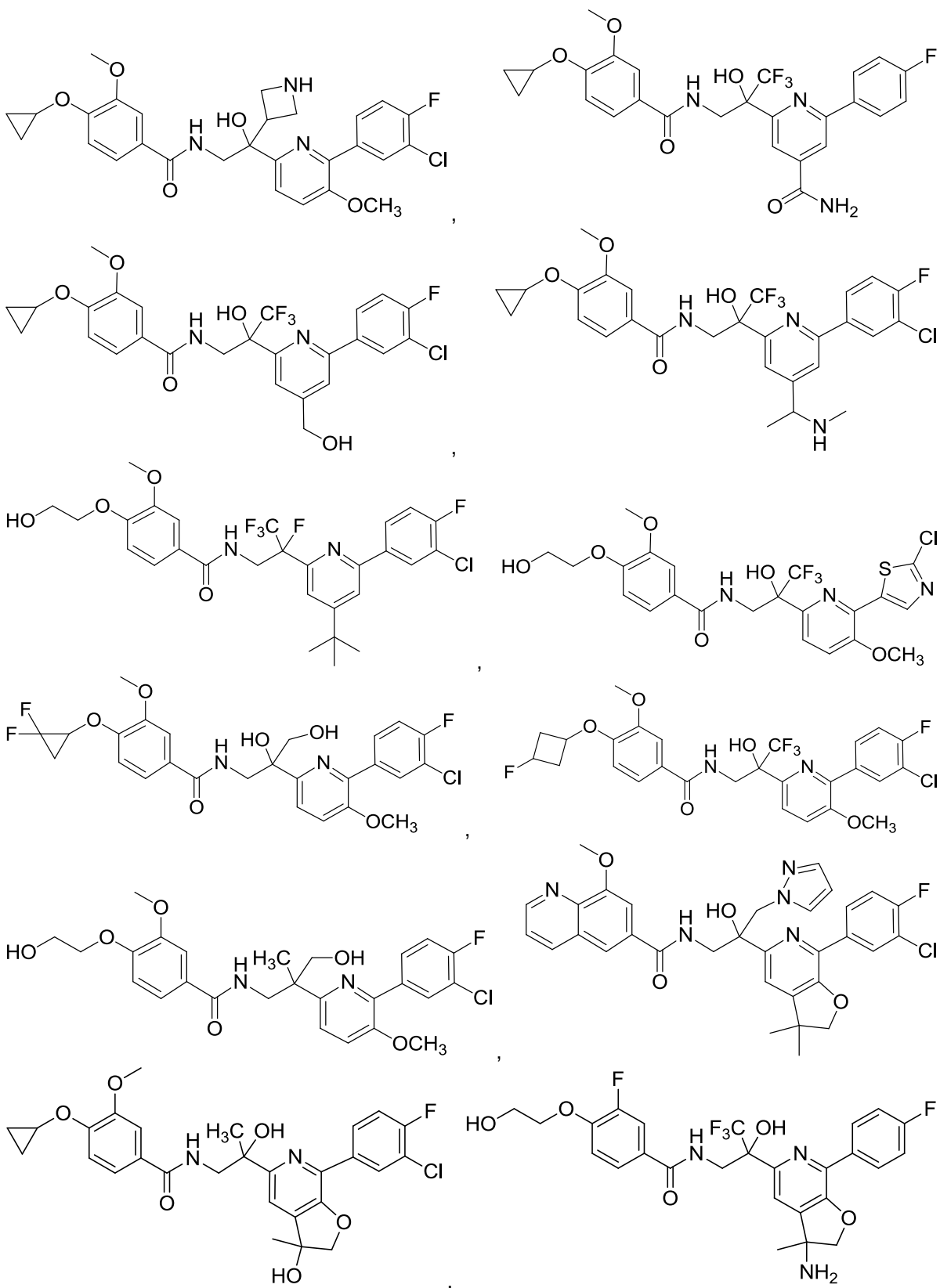




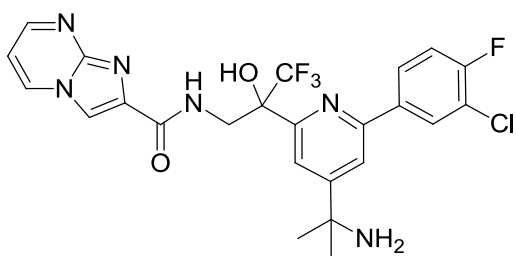
5



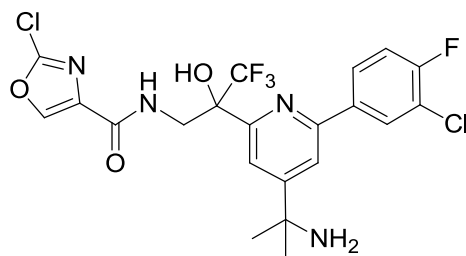




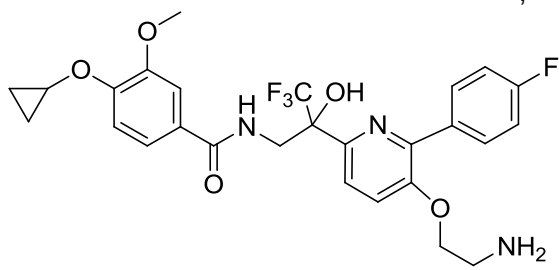
5



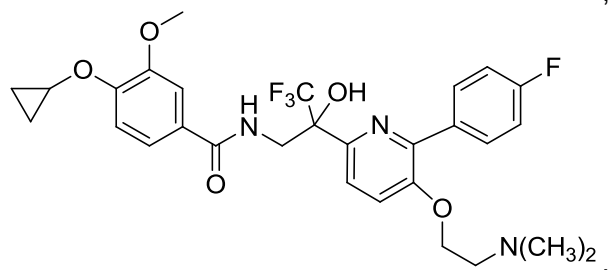
,



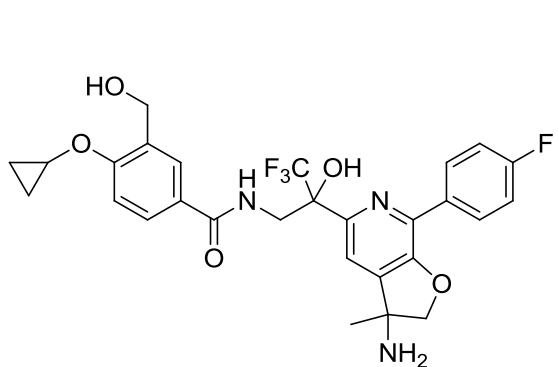
,



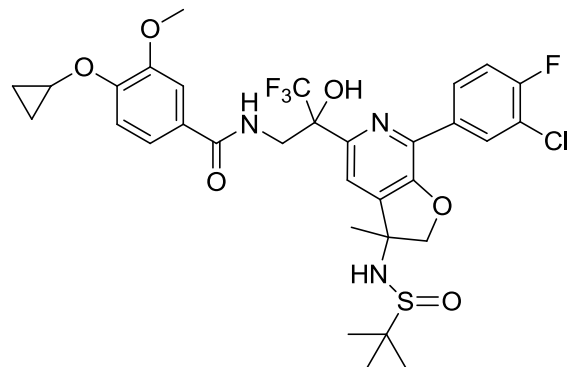
,



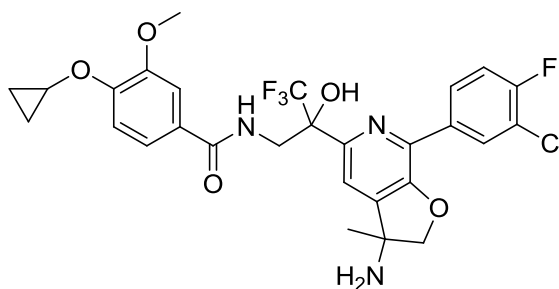
,



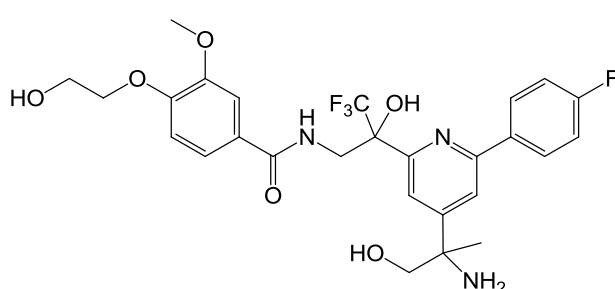
,



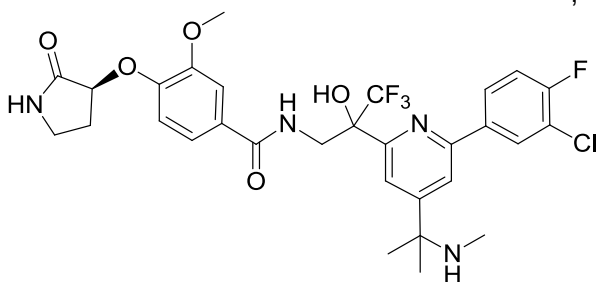
,



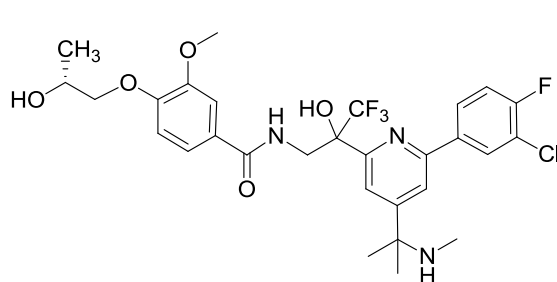
,



,

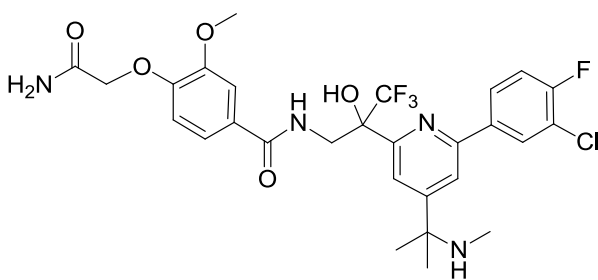


,

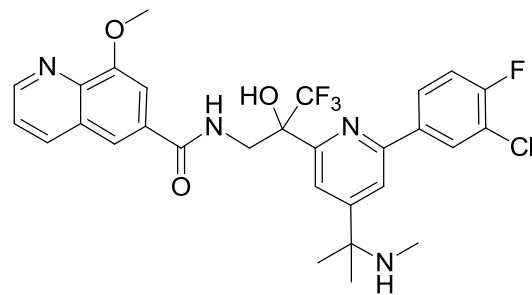


,

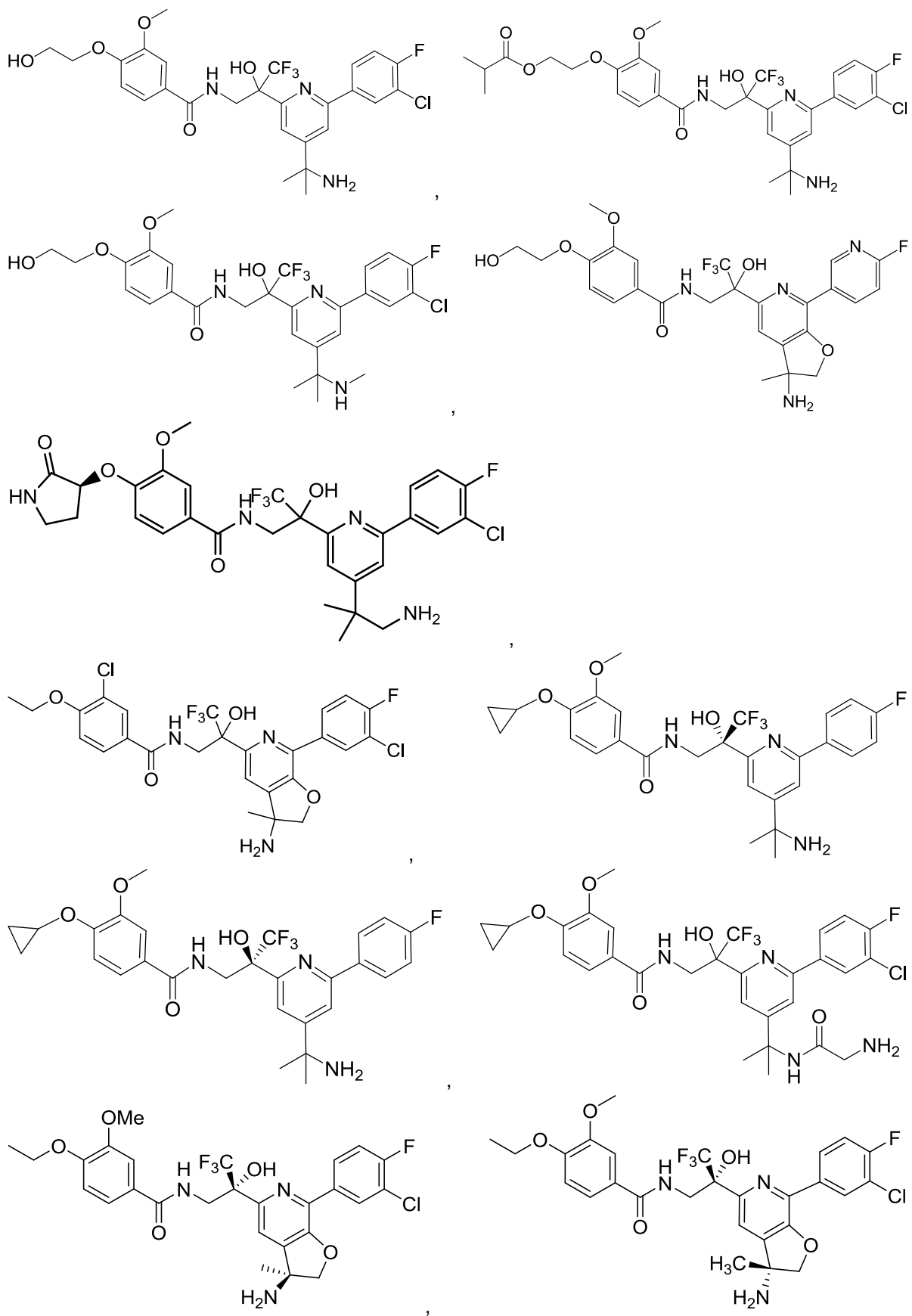
5

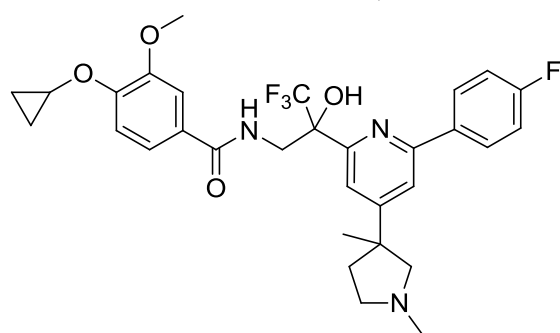
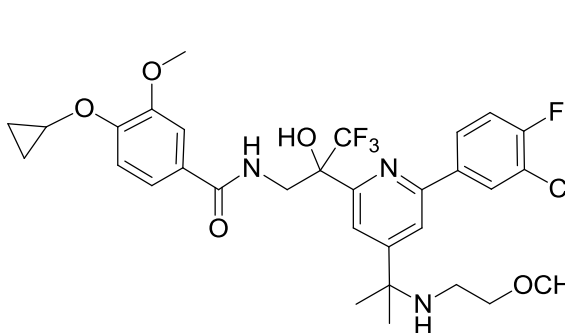
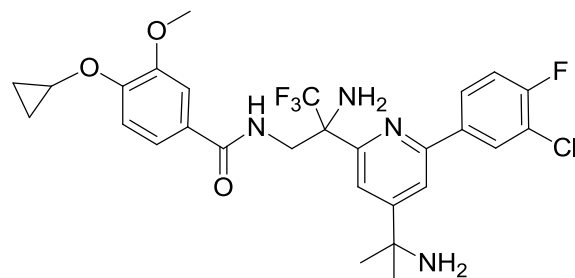
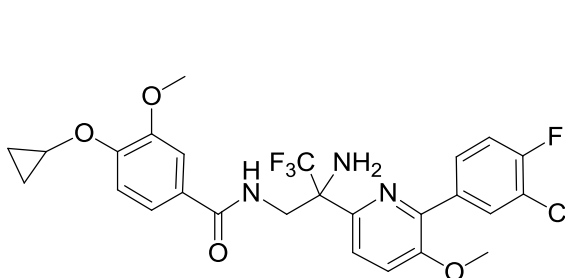
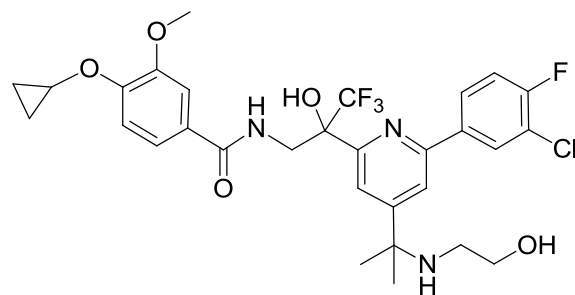
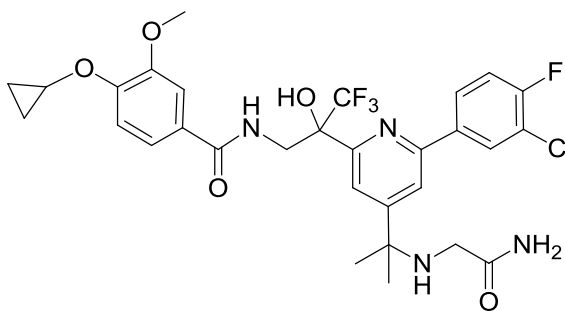
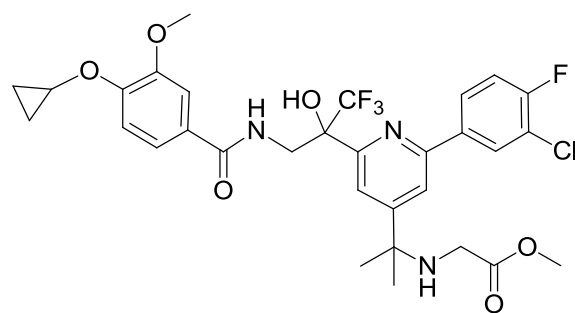
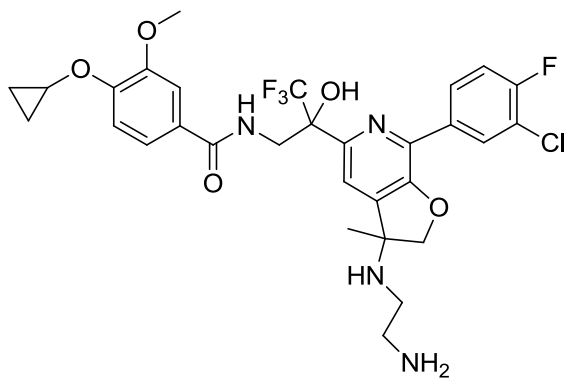
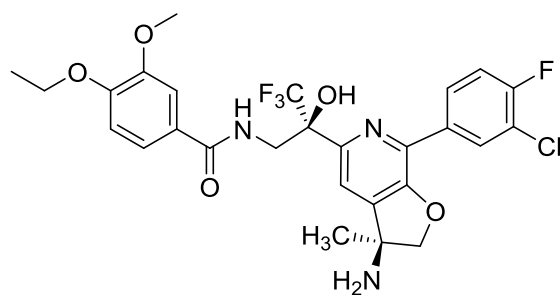
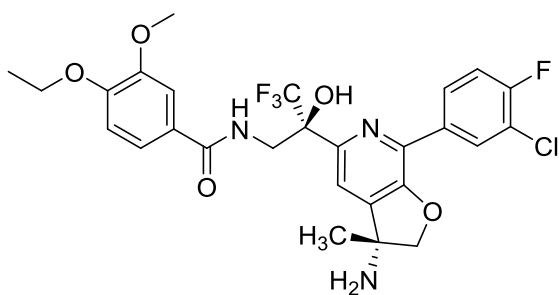


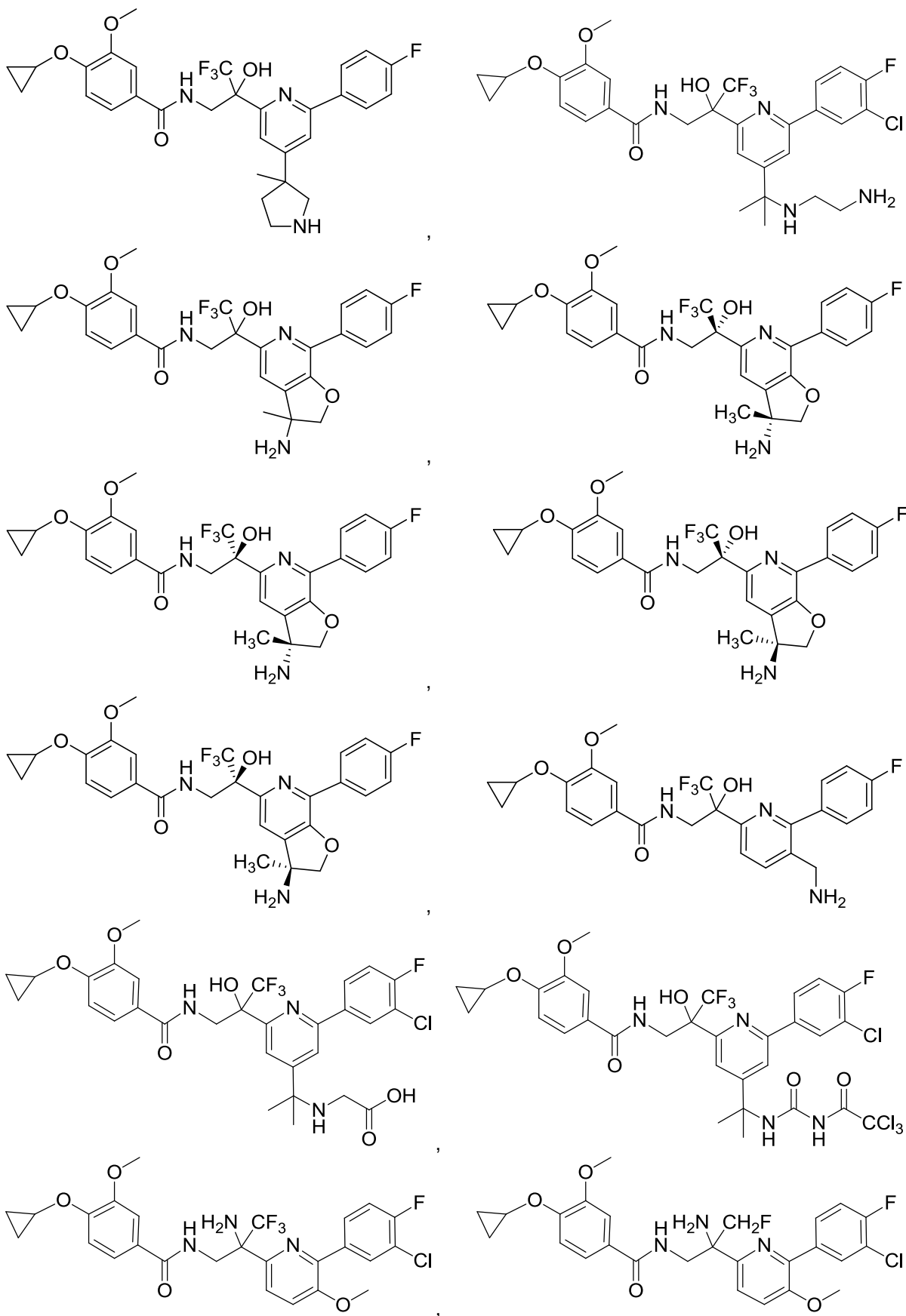
,

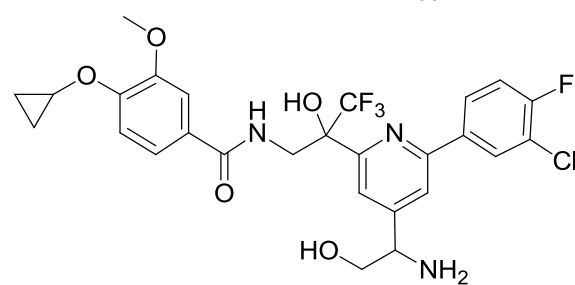
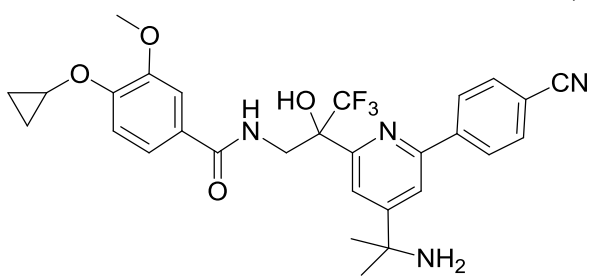
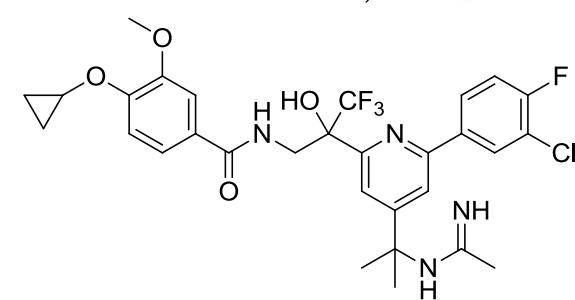
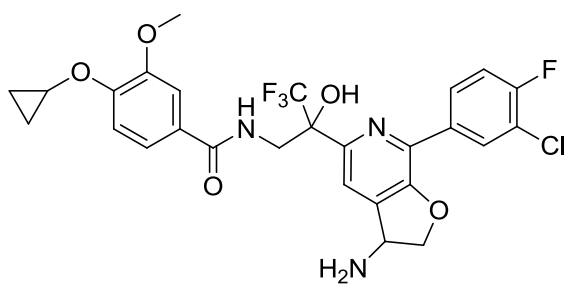
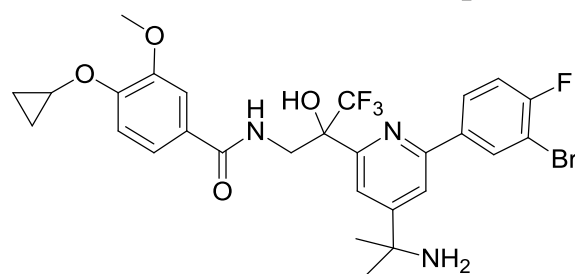
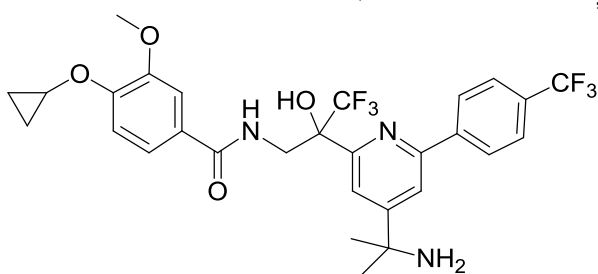
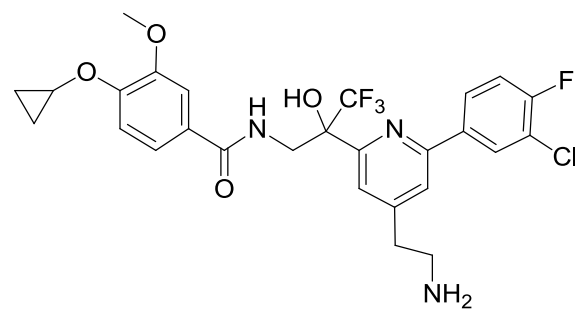
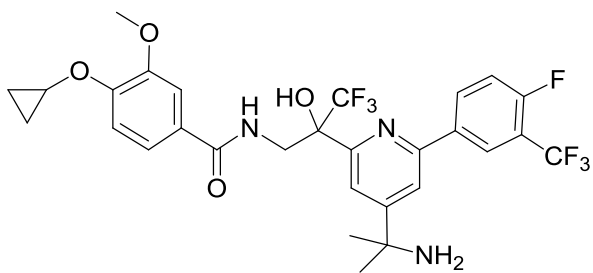
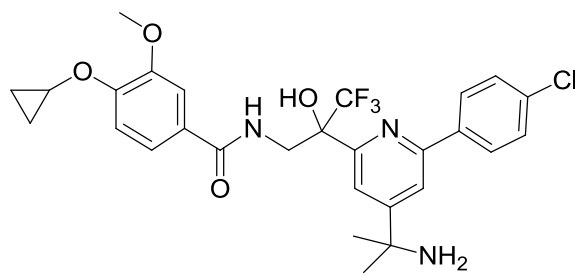
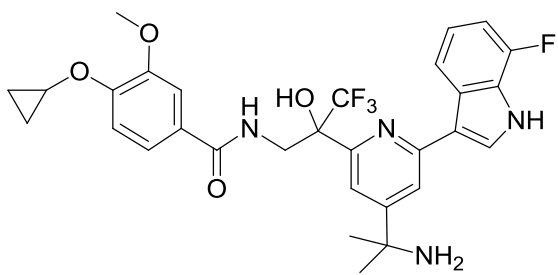


,

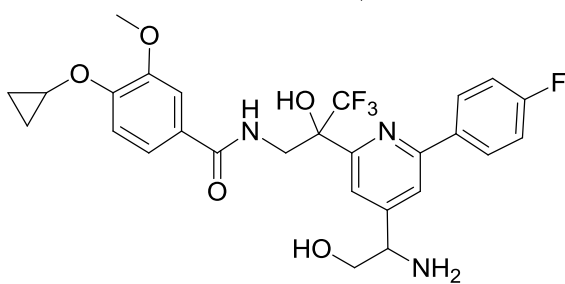




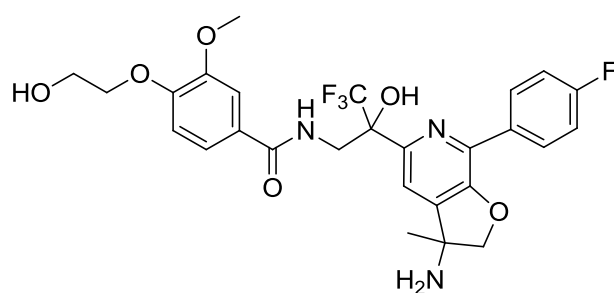
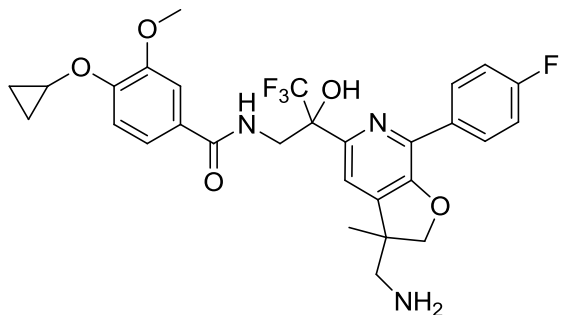
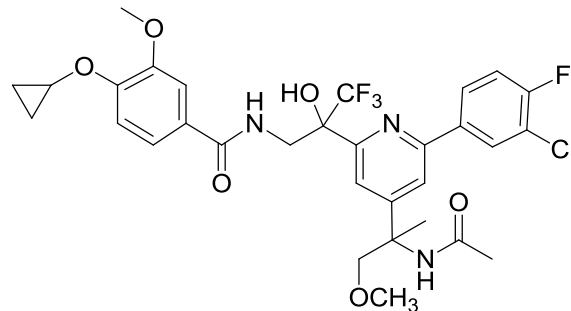
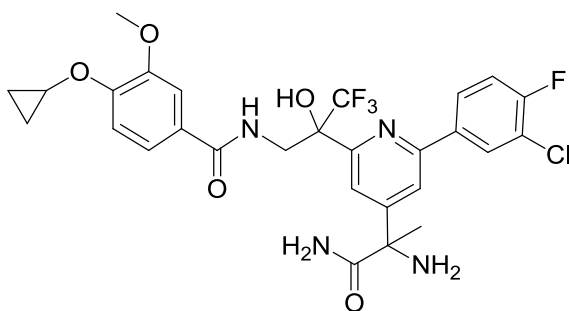
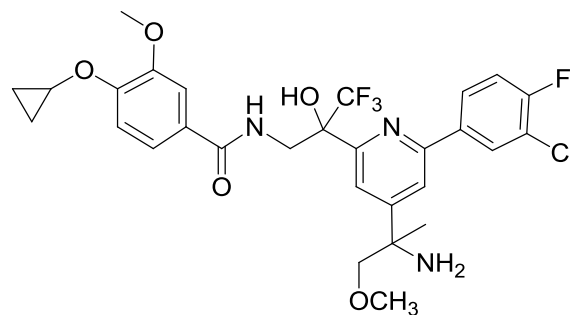
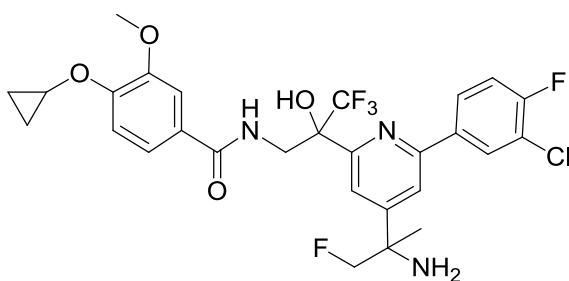
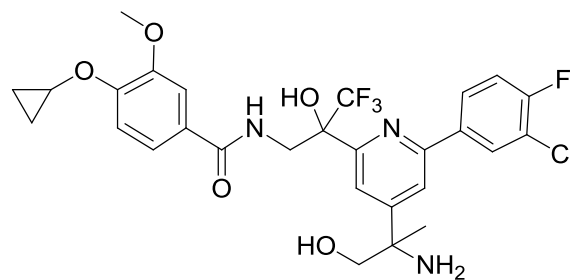
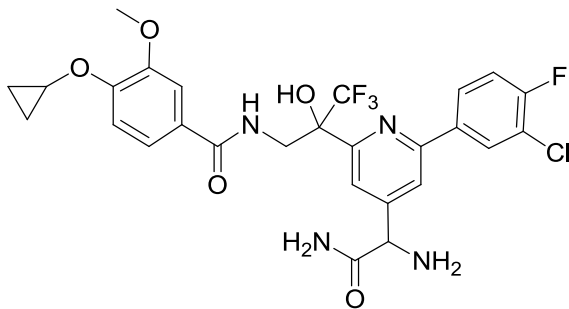
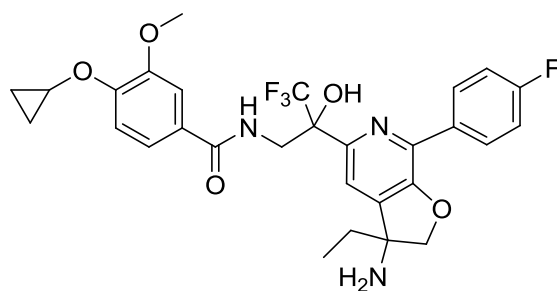
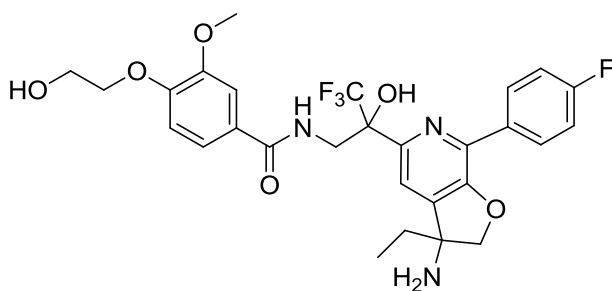




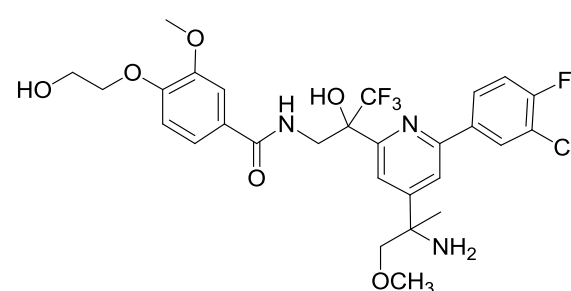
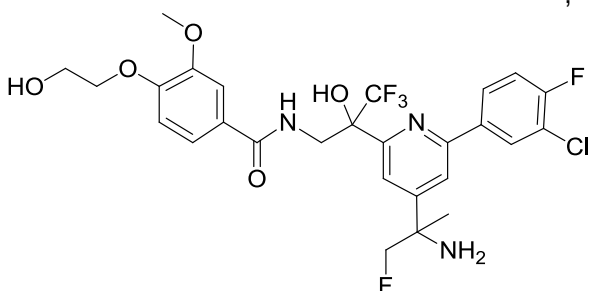
5

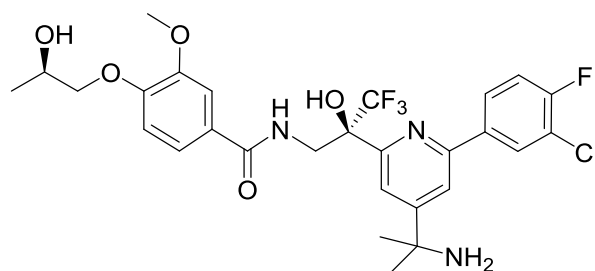
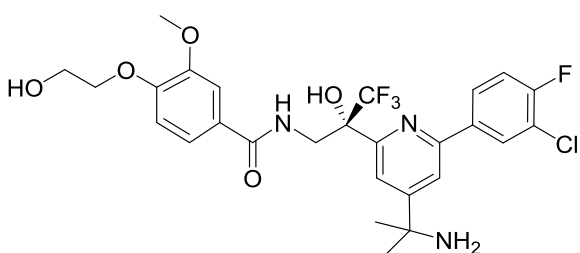
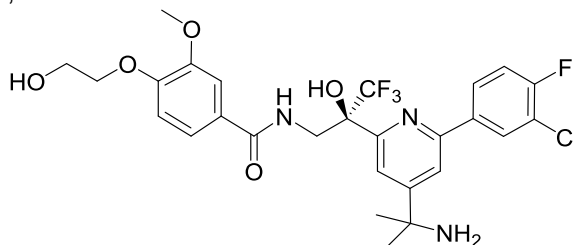
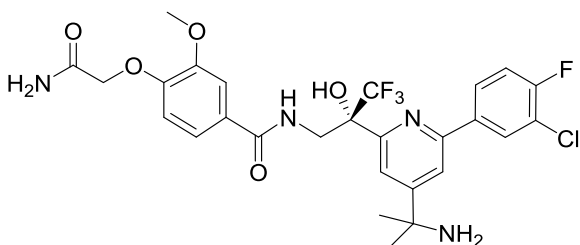
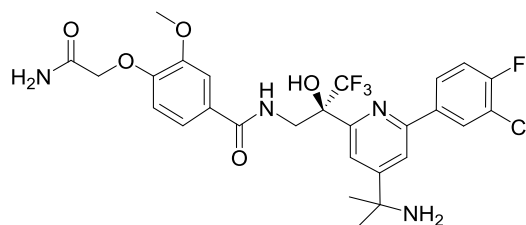
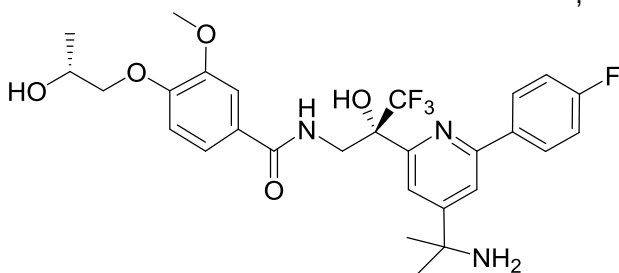
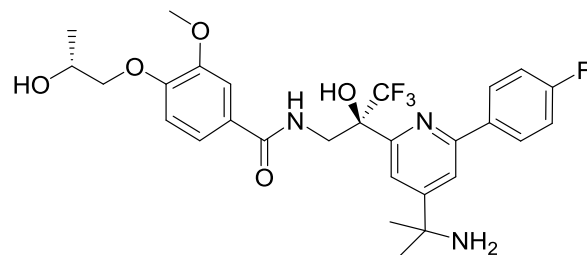
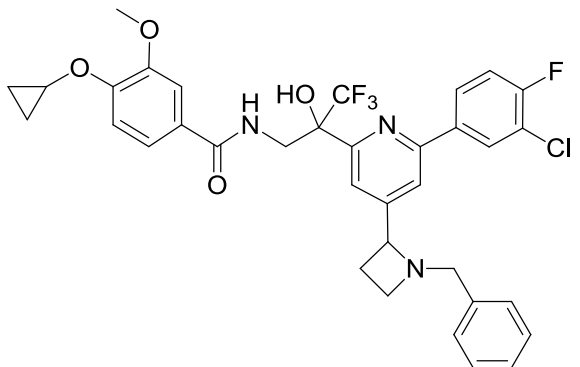
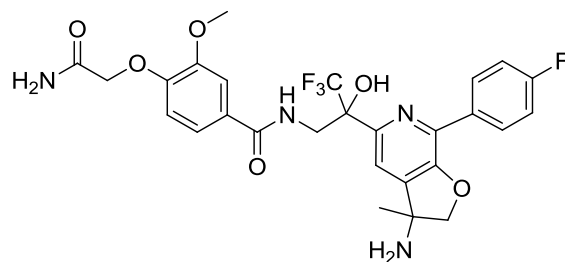
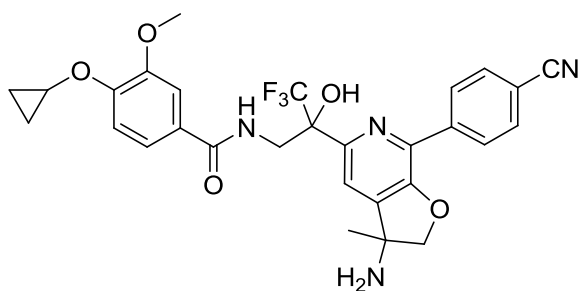




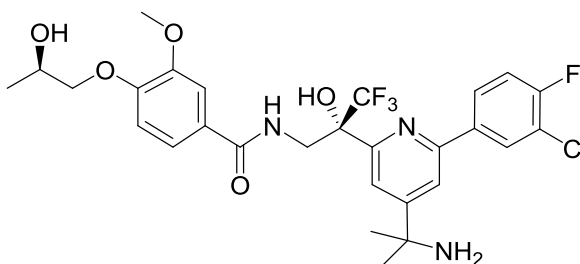


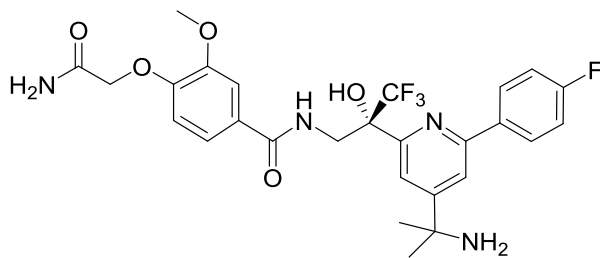
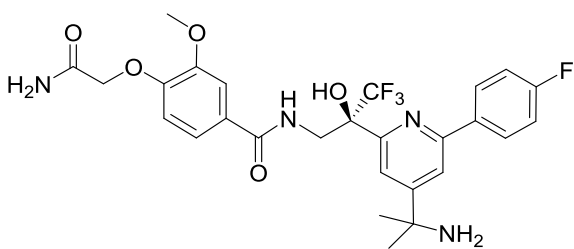
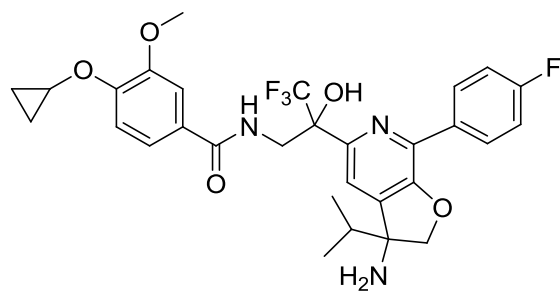
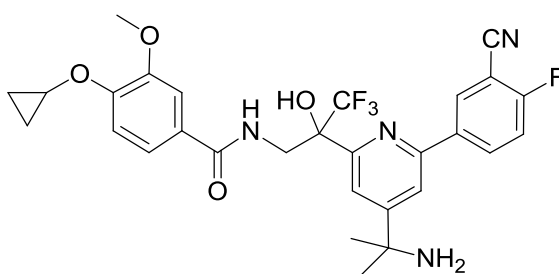
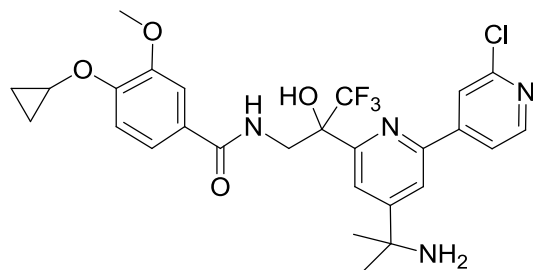
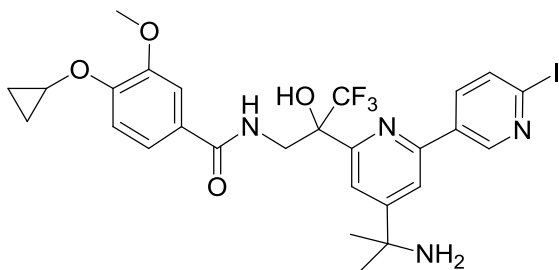
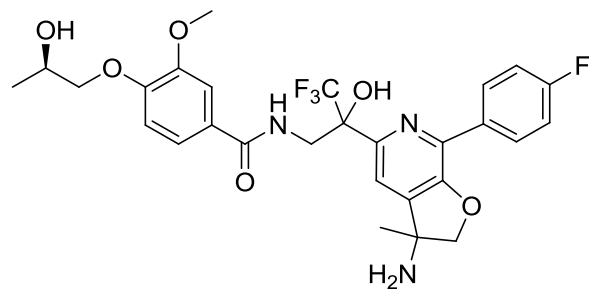
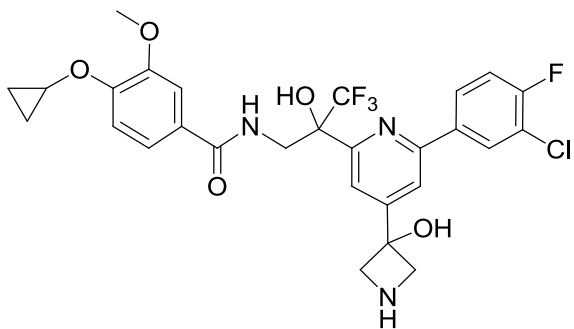
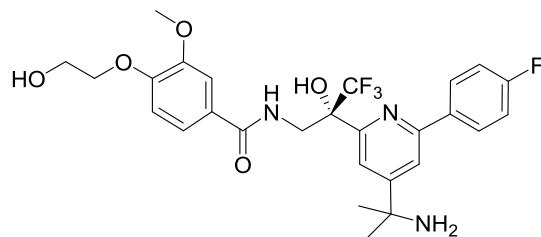
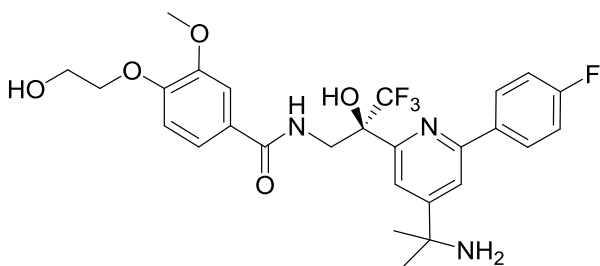
5



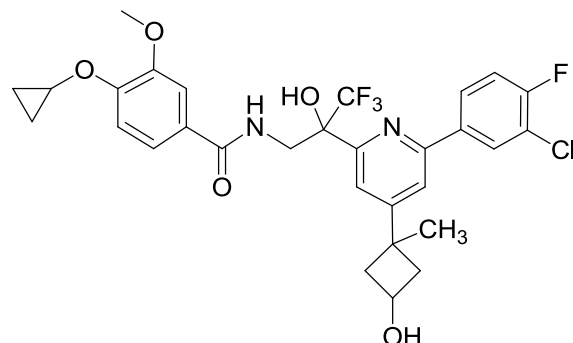
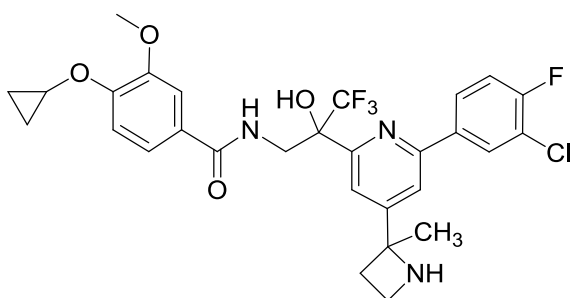


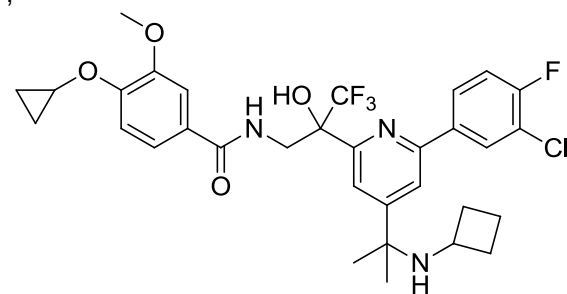
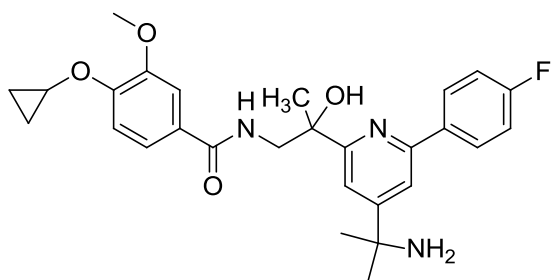
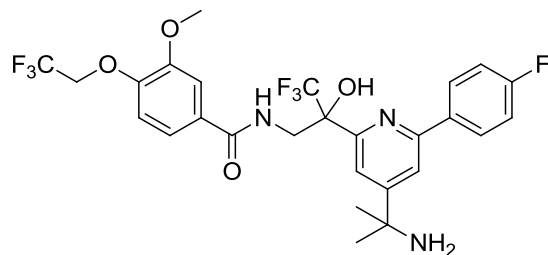
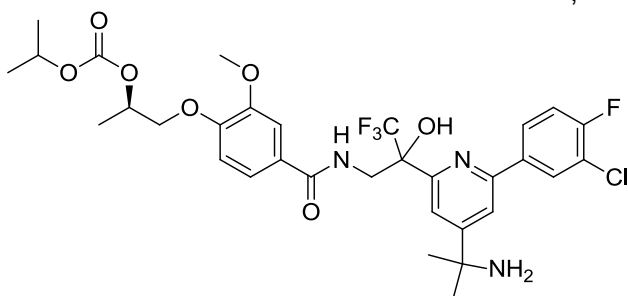
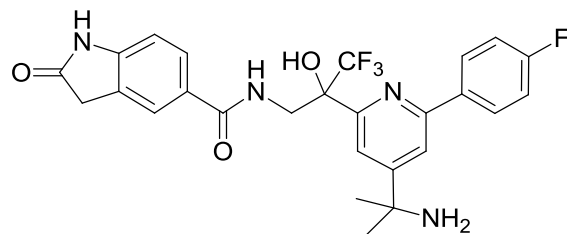
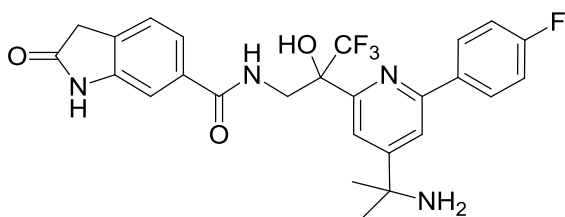
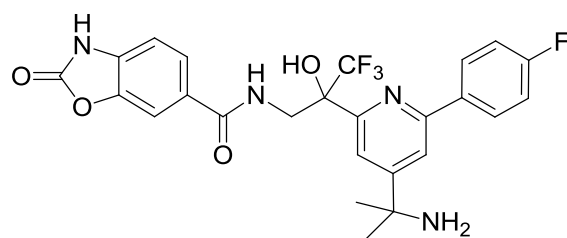
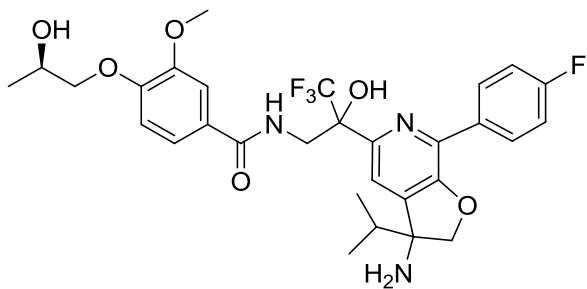
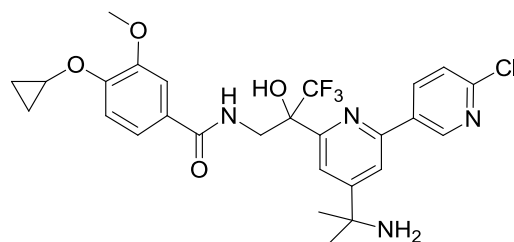
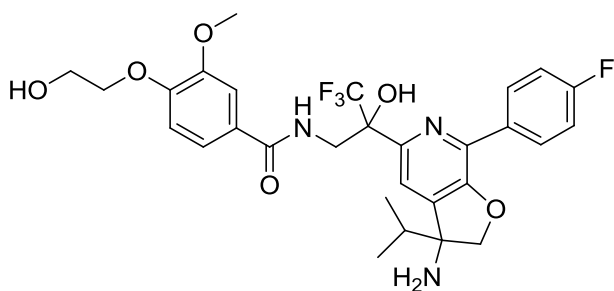
5



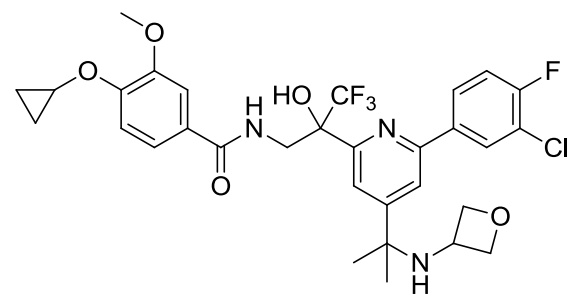
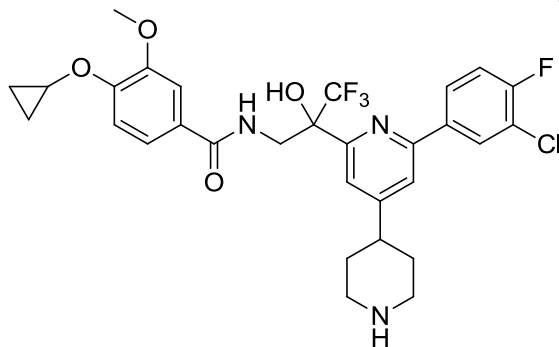


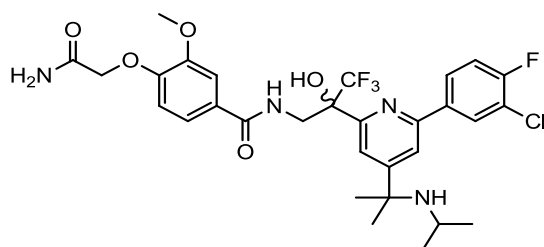
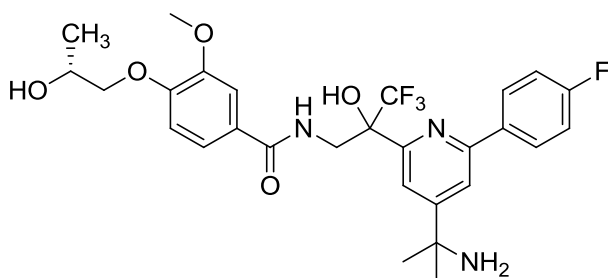
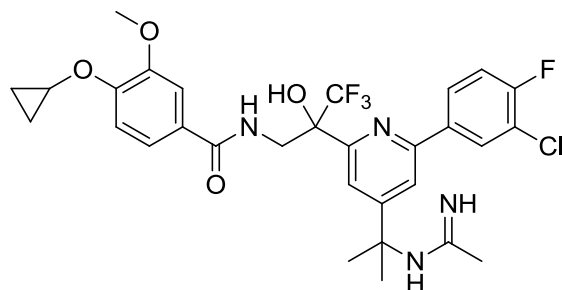
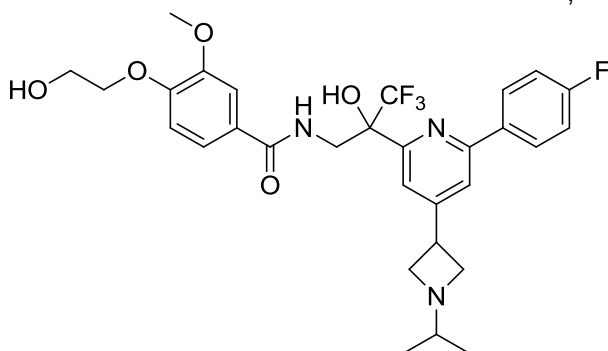
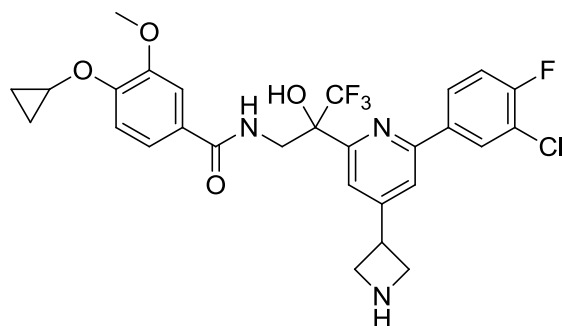
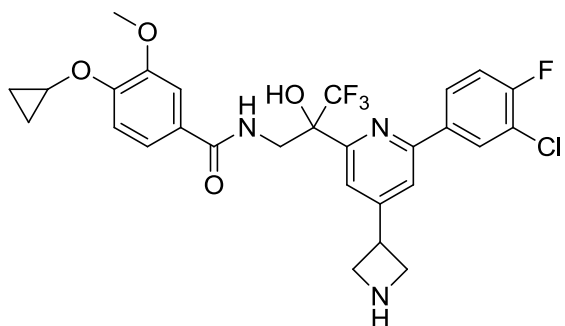
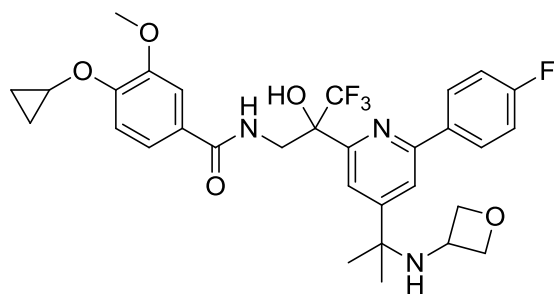
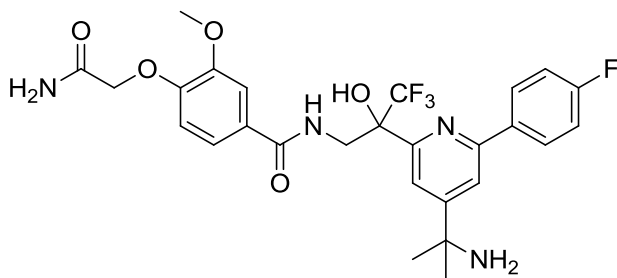
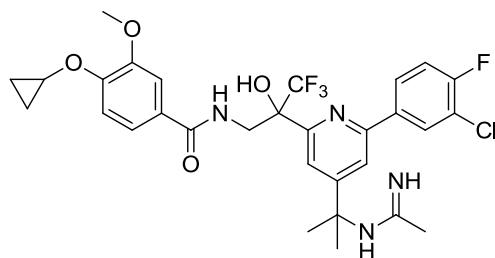
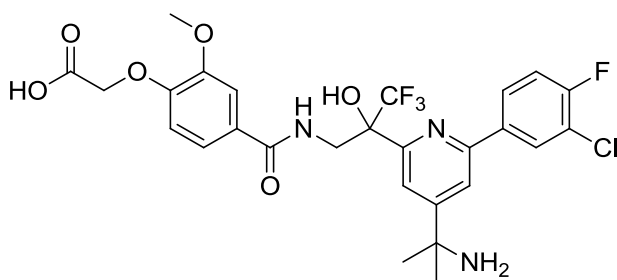
5

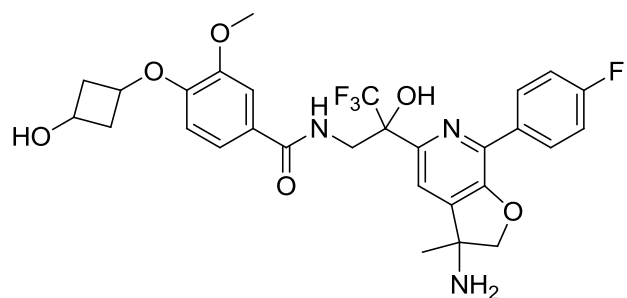
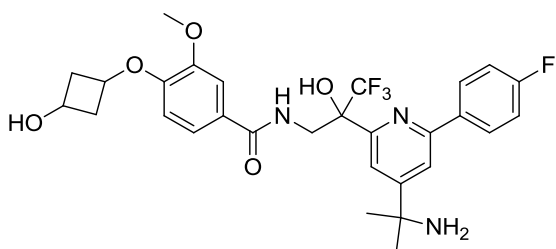
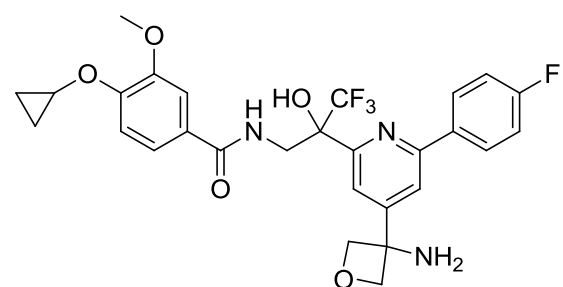
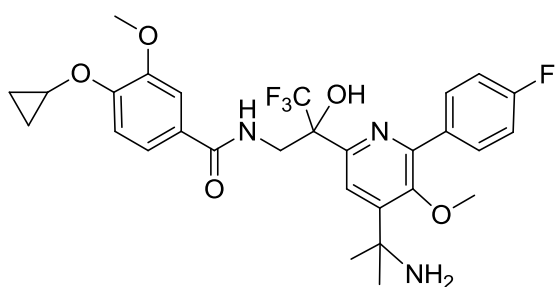
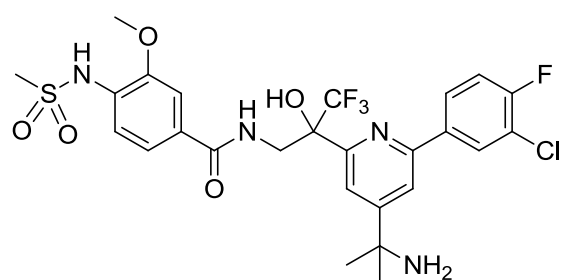
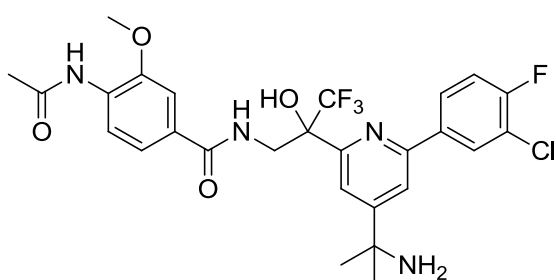
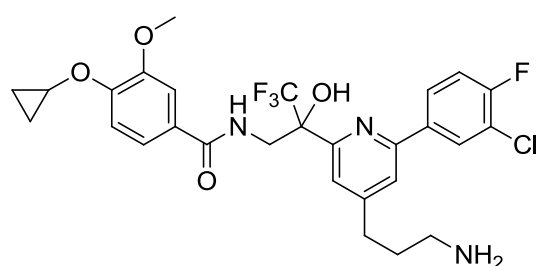
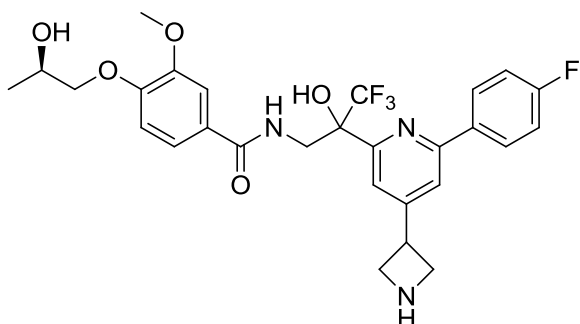
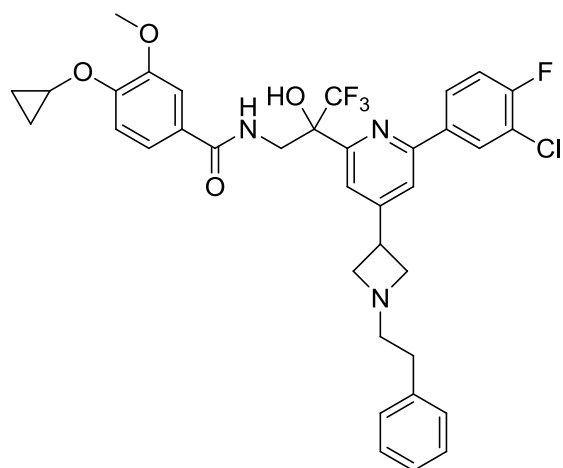
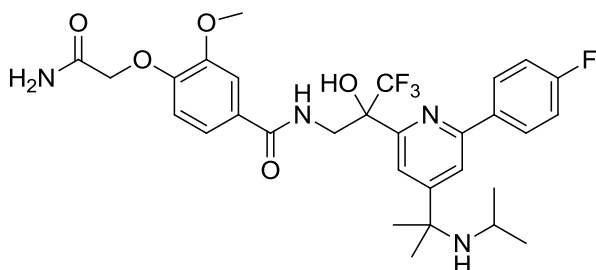


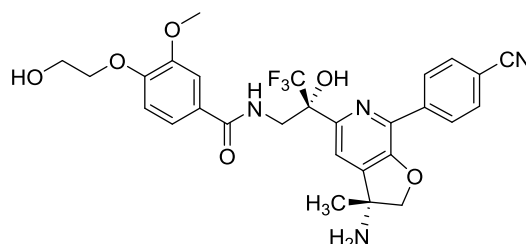
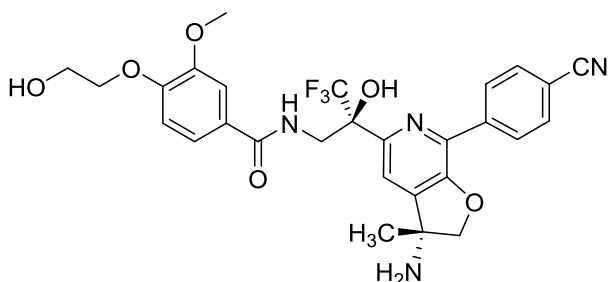
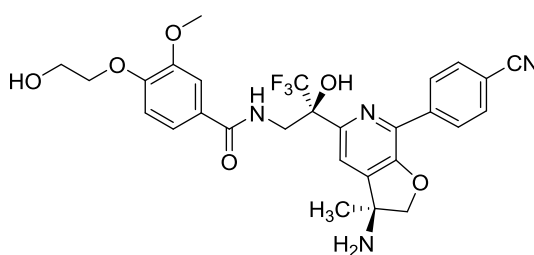
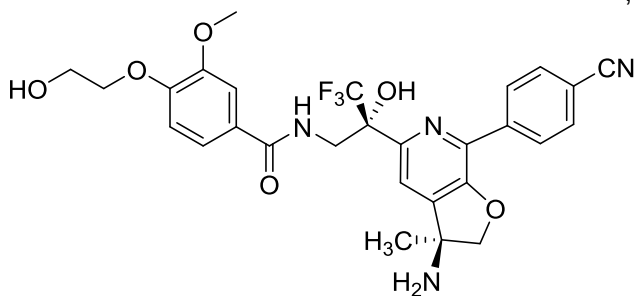
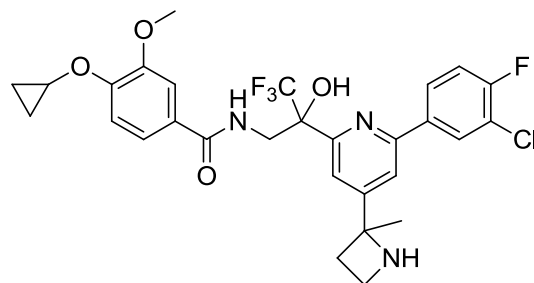
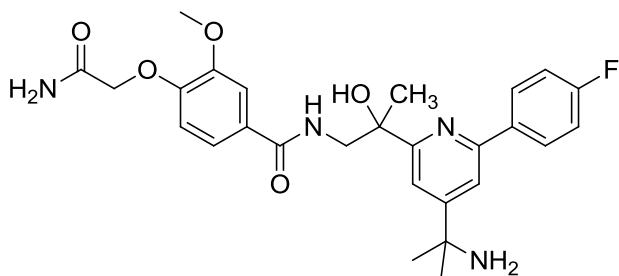
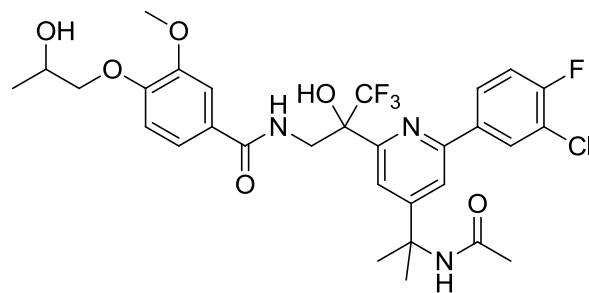
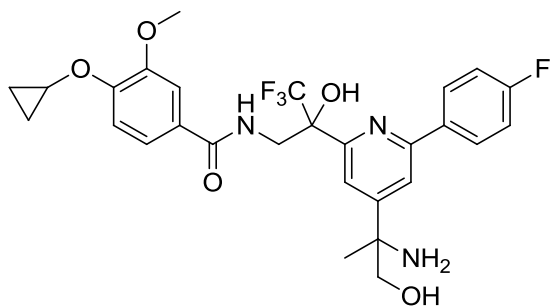
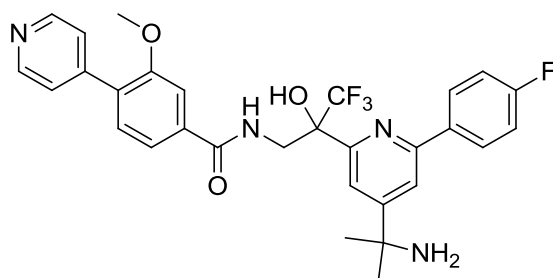
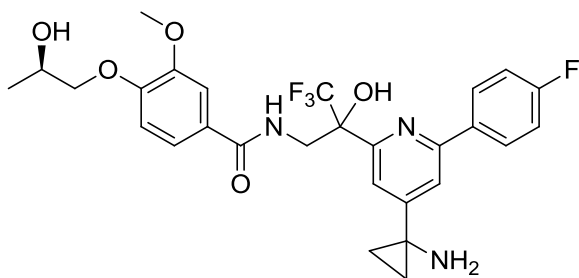


5

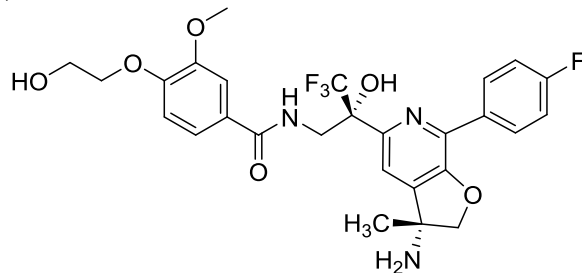
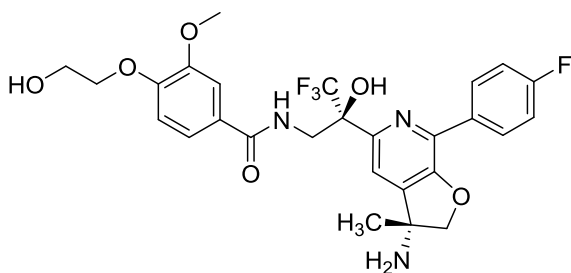


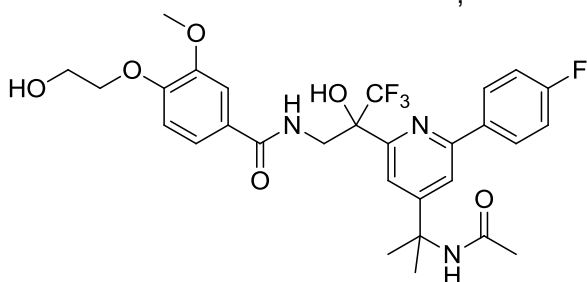
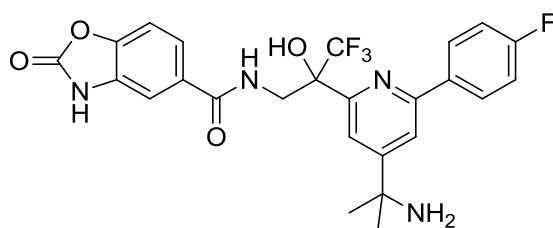
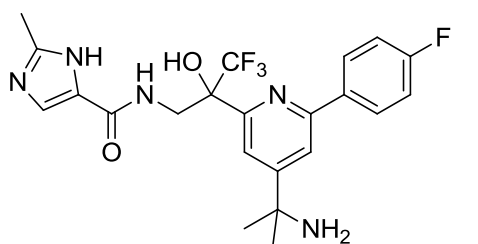
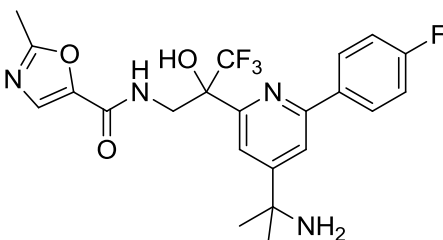
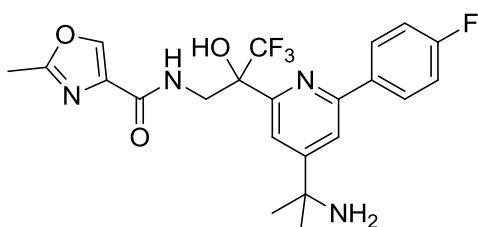
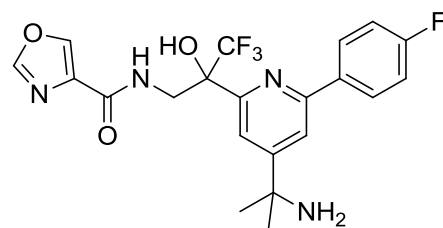
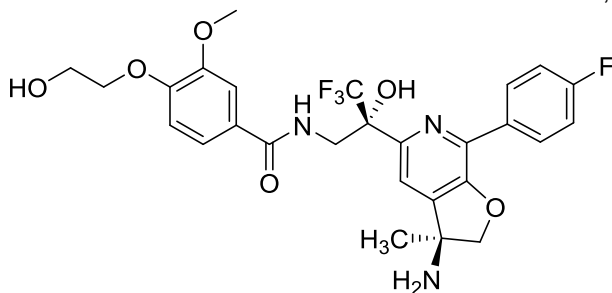
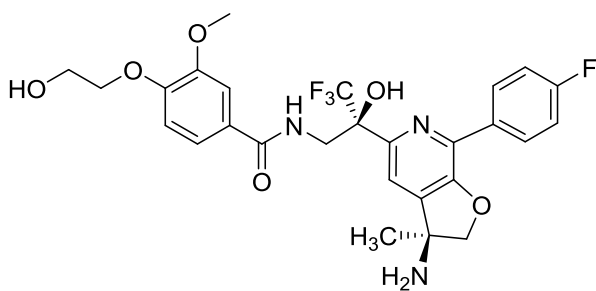




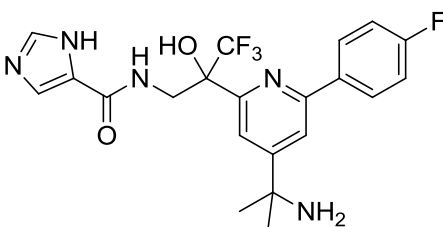
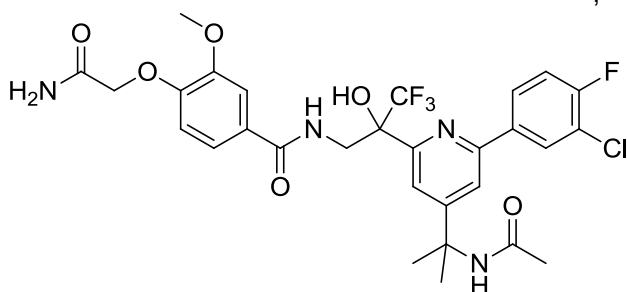


5

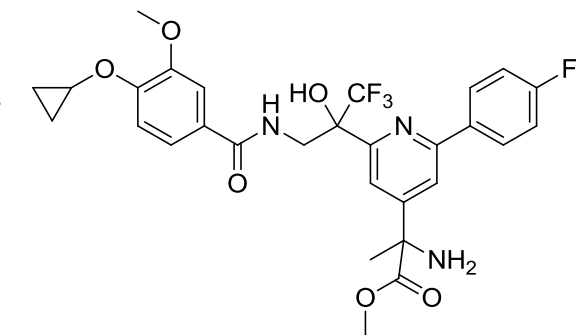
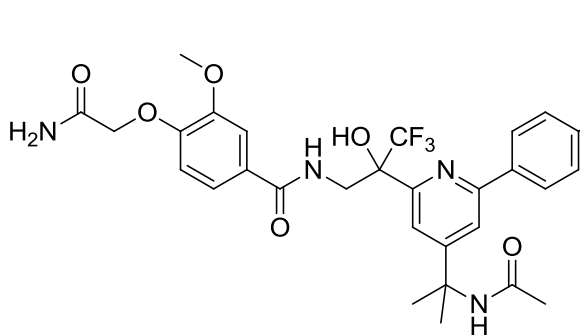
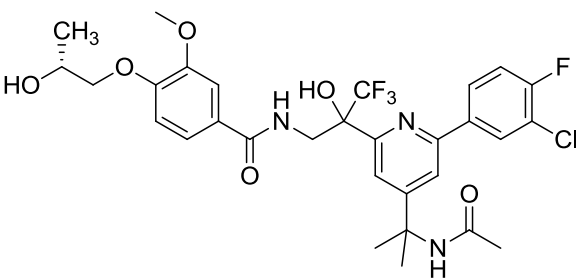
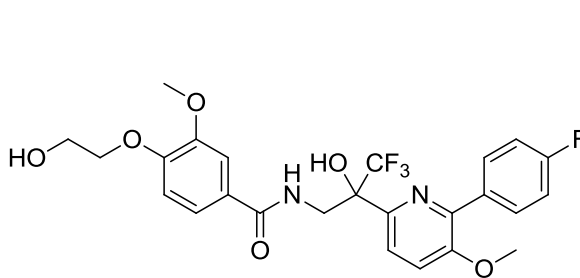
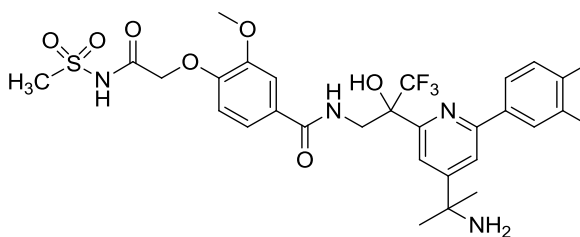
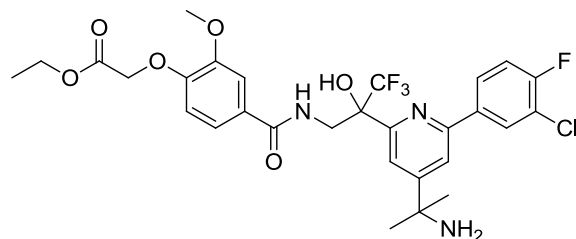
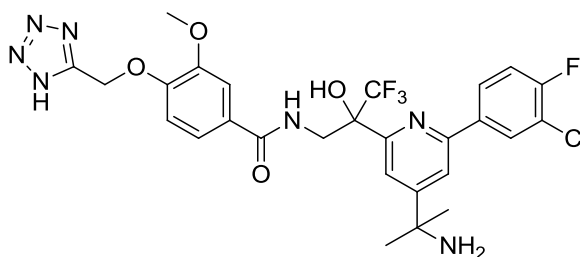
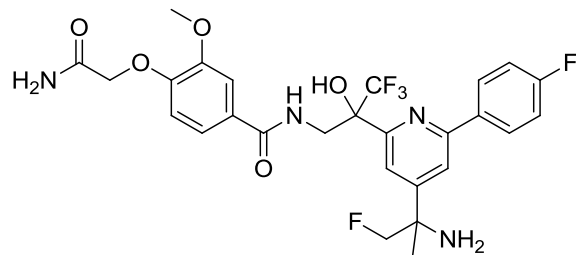
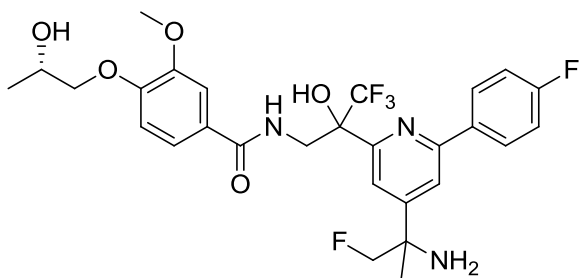




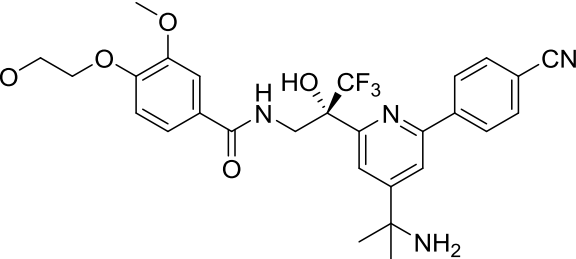
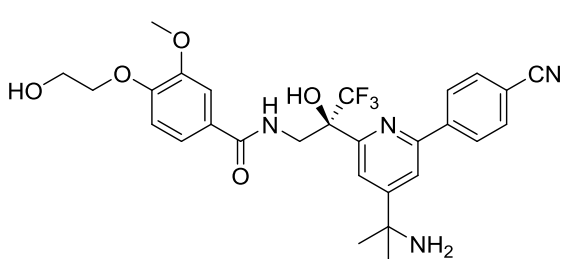
5

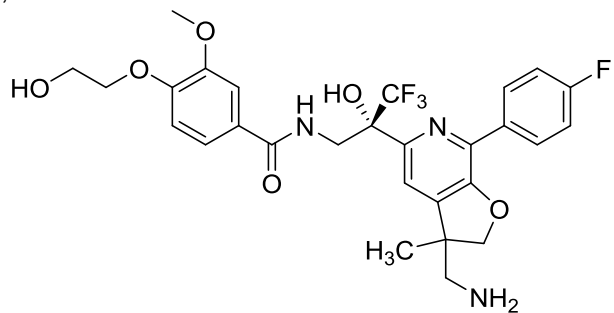
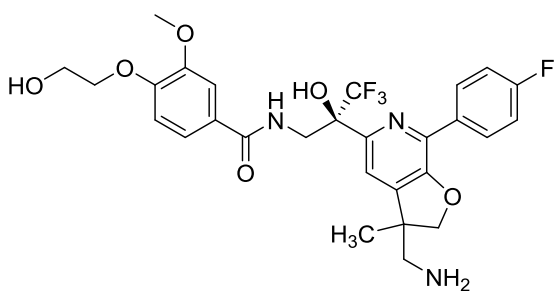
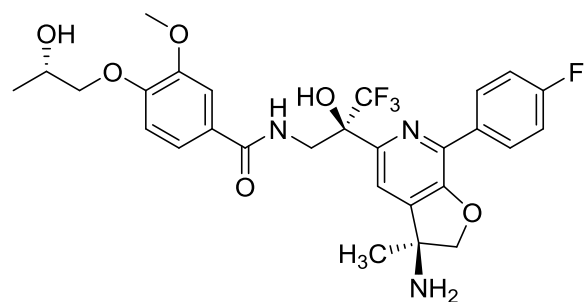
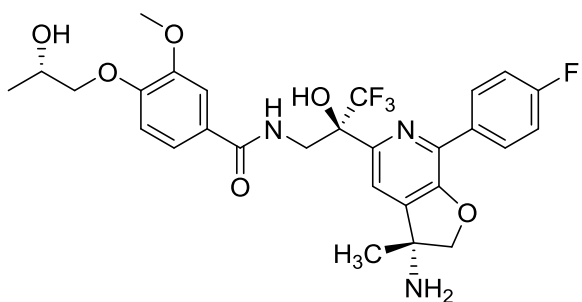
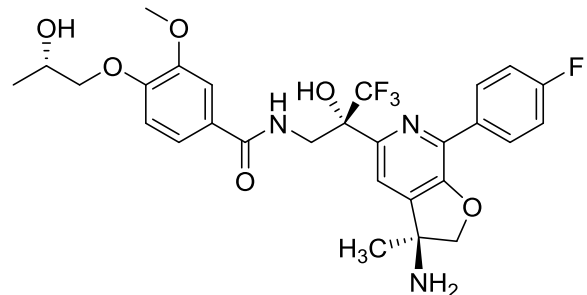
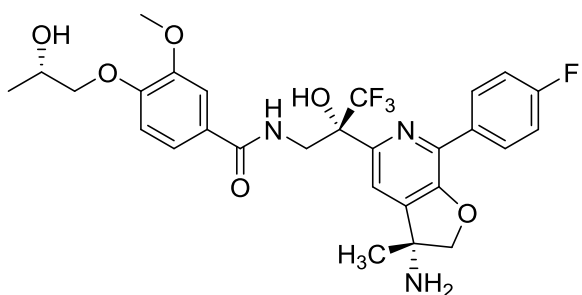
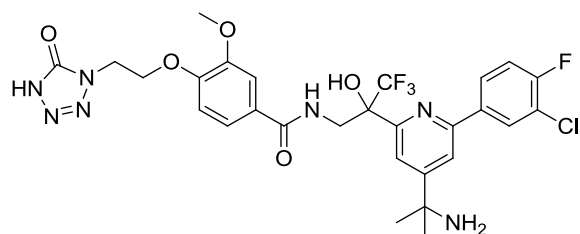
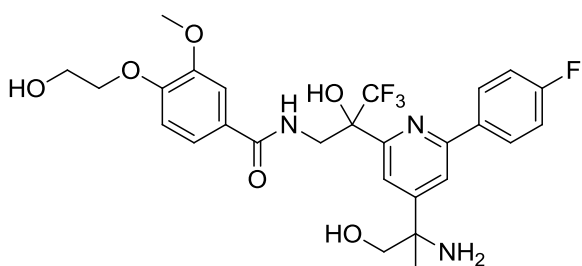
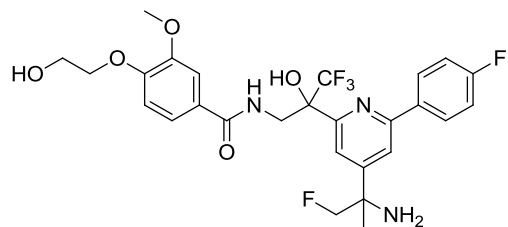
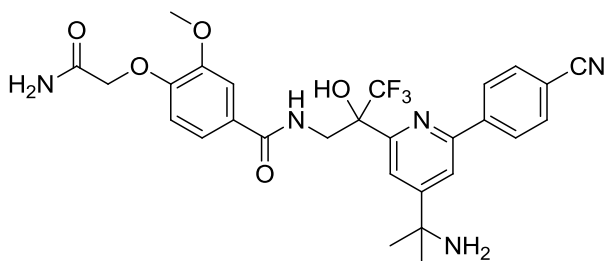
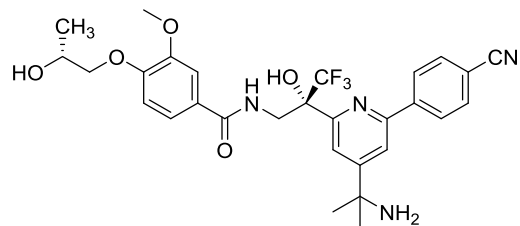


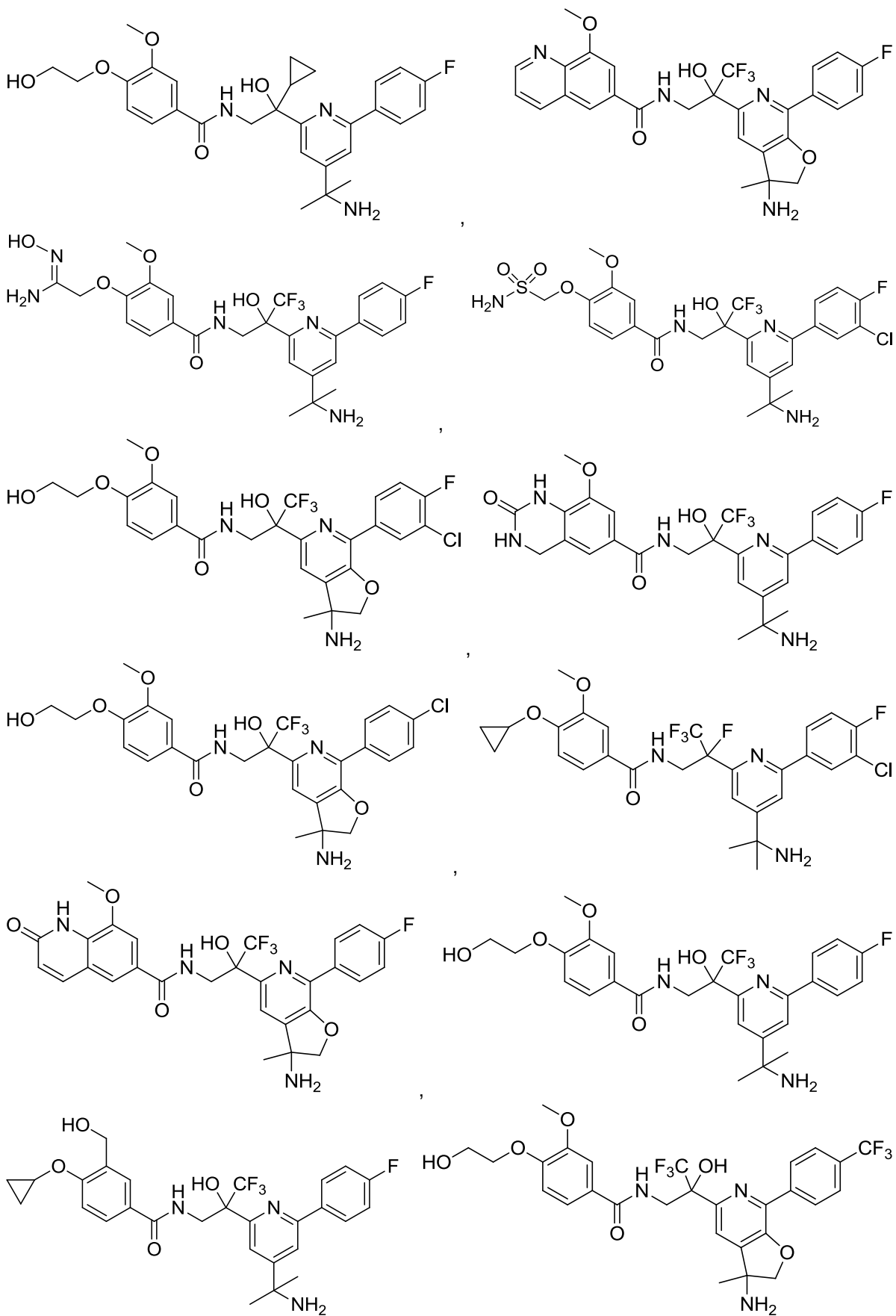




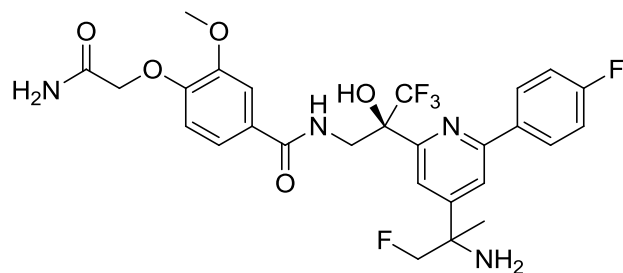
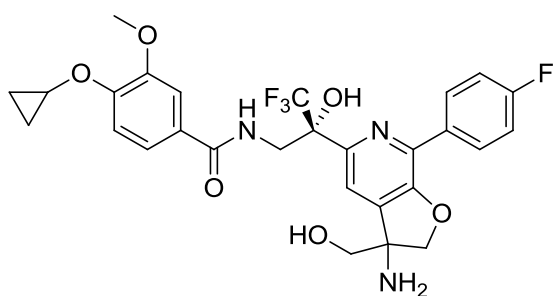
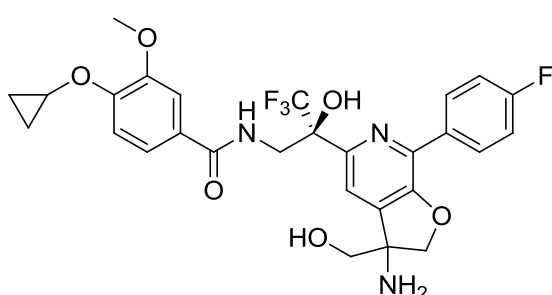
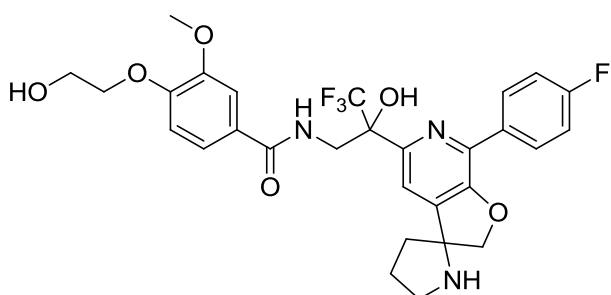
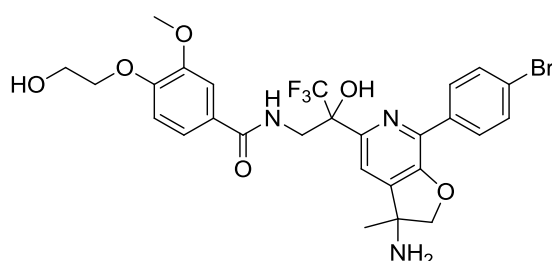
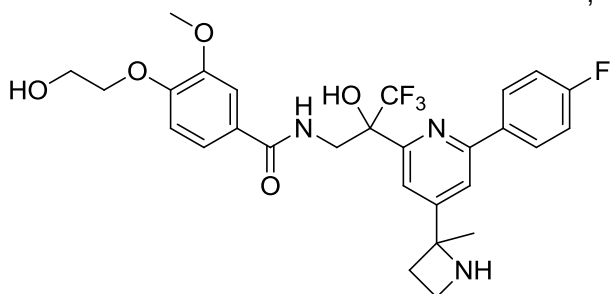
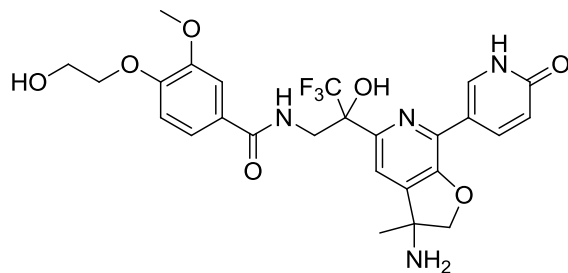
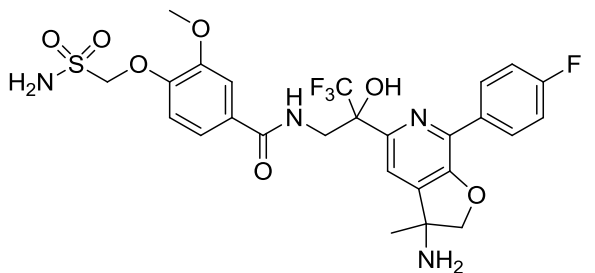
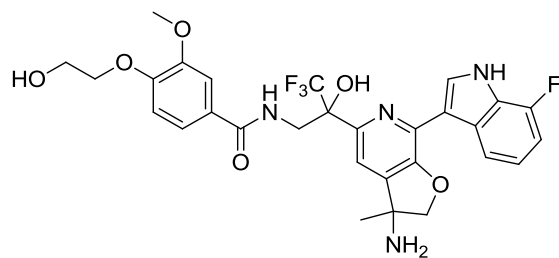
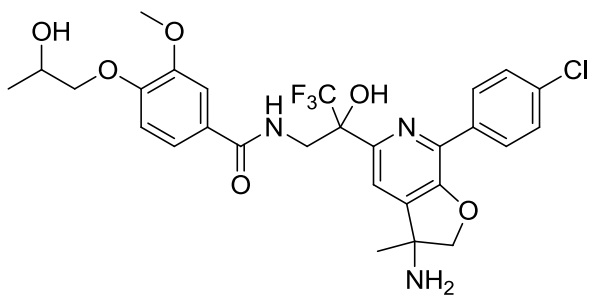
5



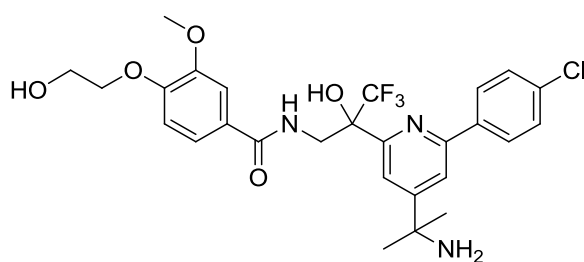
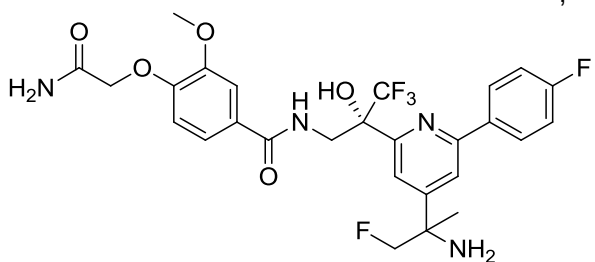


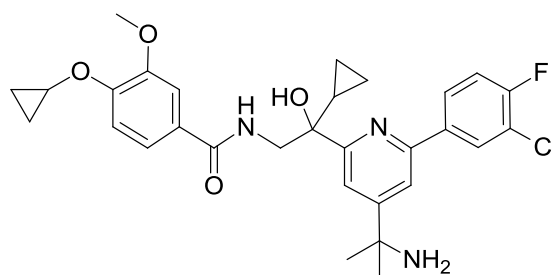
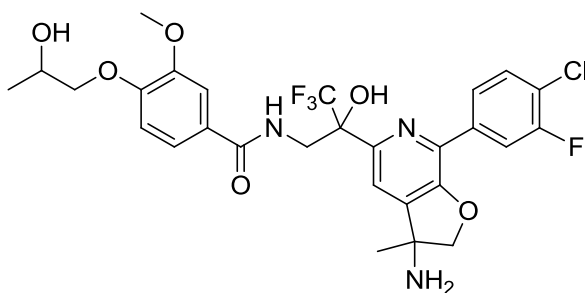
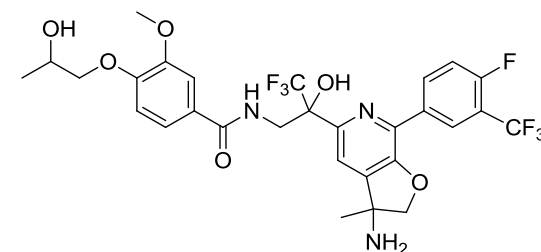
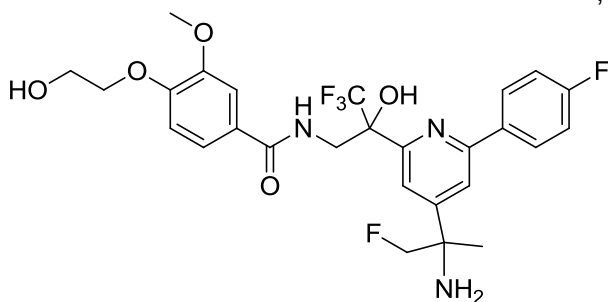
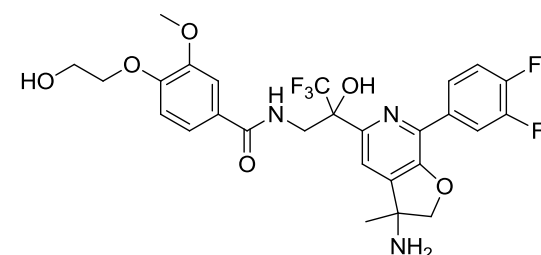
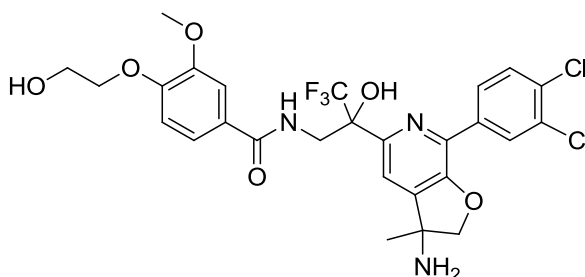
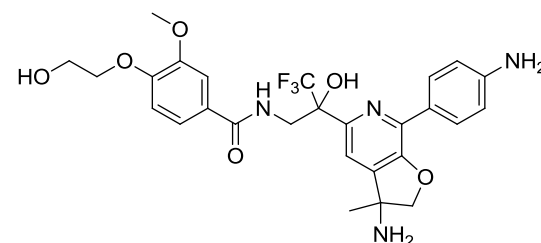
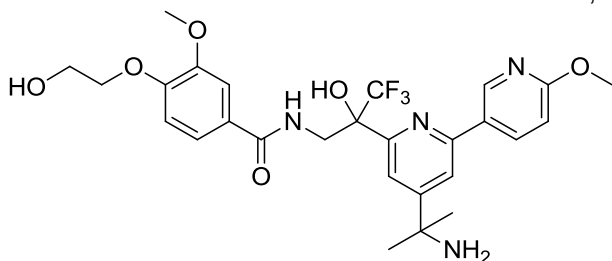
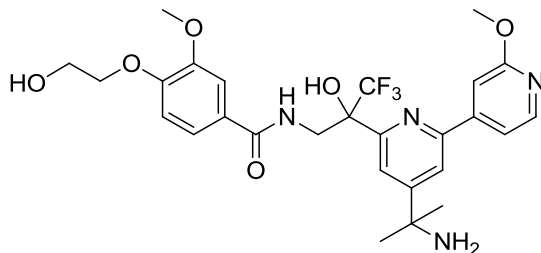
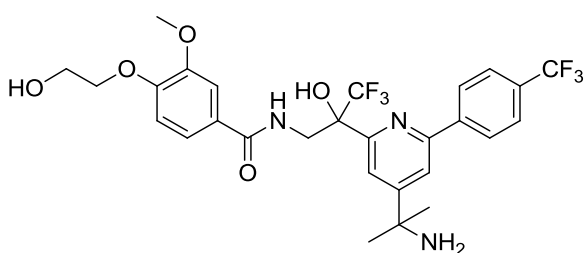


5

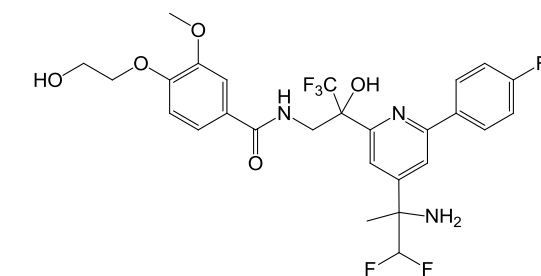
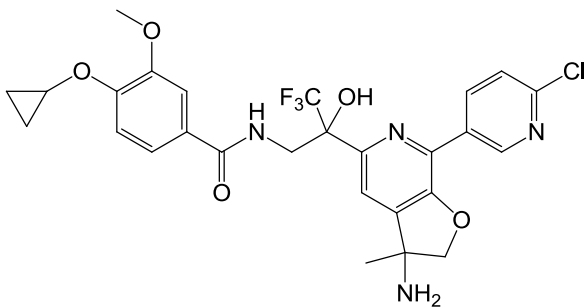


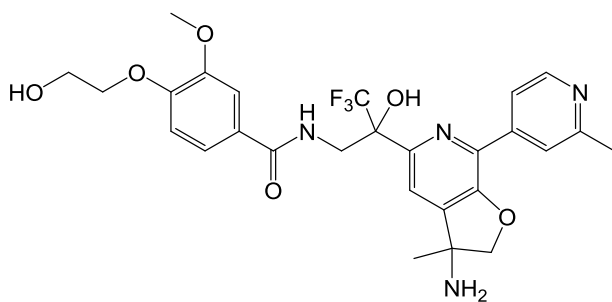
5



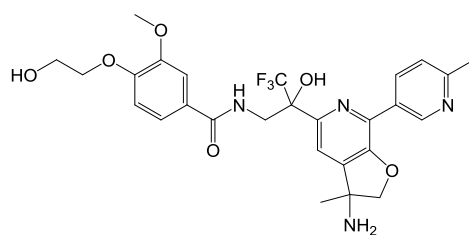


5

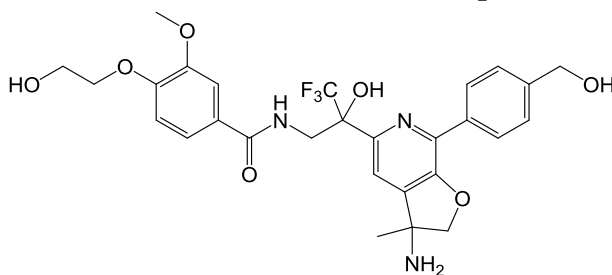




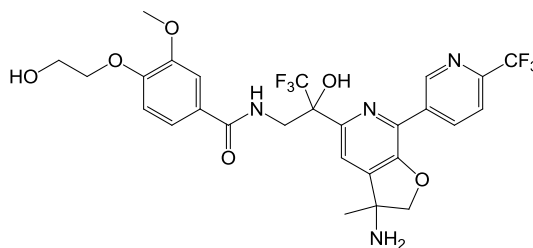
,



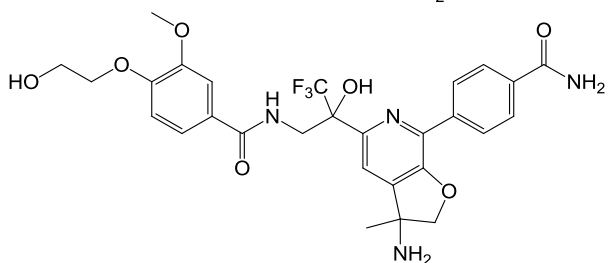
,



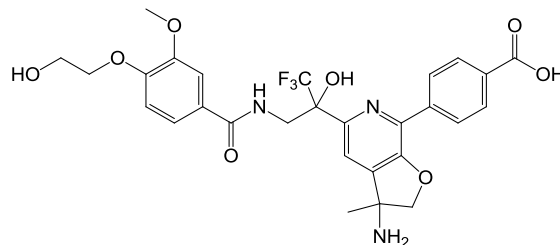
,



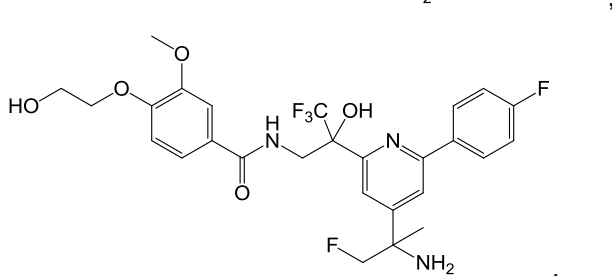
,



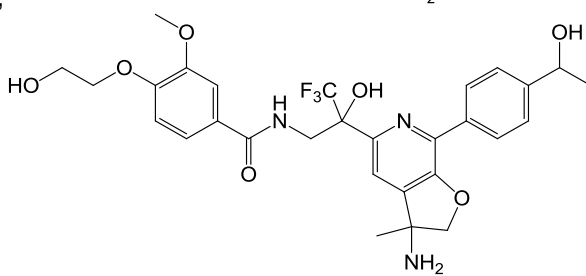
,



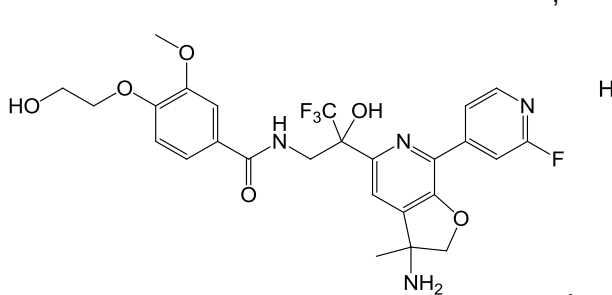
,



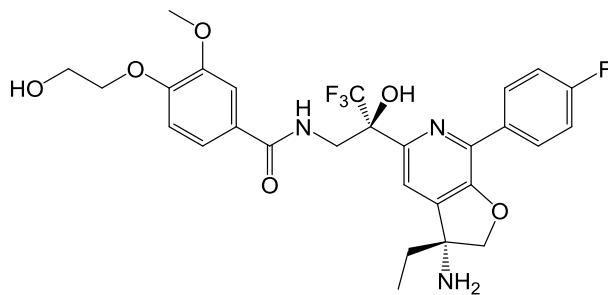
,



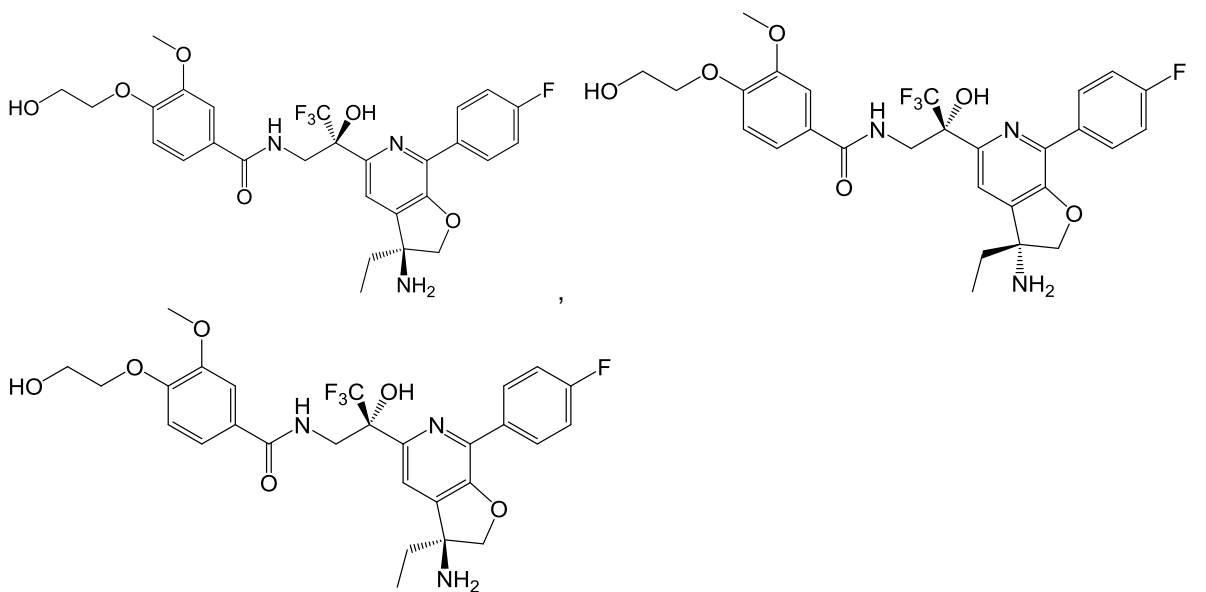
,



,

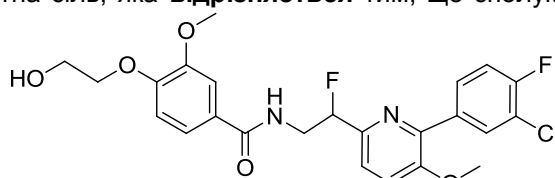


,

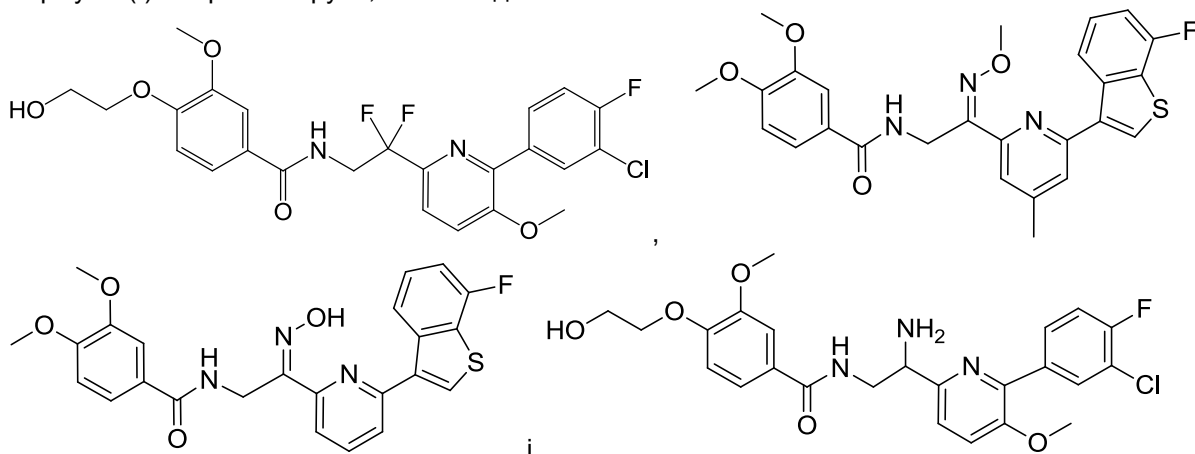


і фармацевтично прийнятних солей будь-якої з перерахованих вище сполук.

70. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що сполука



5 Формули (I) вибрана з групи, яка складається з:



і фармацевтично прийнятних солей будь-якої з перерахованих вище сполук.

71. Фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-70 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, допоміжну речовину або їхню комбінацію.

72. Спосіб полегшення або лікування параміксовірусної інфекції, що включає введення пацієнту, у якого ідентифікована параміксовірусна інфекція, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-70 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за п. 71.

73. Спосіб інгібування реплікації параміксовірусу, що включає здійснення контакту клітини, інфікованої параміксовірусом, з ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-70 або її фармацевтично прийнятної солі або з фармацевтичною композицією за п. 71.

74. Спосіб інгібування реплікації параміксовірусу, що включає здійснення контакту клітини, інфікованої параміксовірусом, у пацієнта, в якого ідентифікована параміксовірусна інфекція, з ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-70 або її фармацевтично прийнятної солі або з фармацевтичною композицією за п. 71.

75. Спосіб за будь-яким з пп. 72-74, який **відрізняється** тим, що параміксовірус являє собою респіраторно-синцитіальний вірус людини.

76. Спосіб полегшення або лікування параміксовірусної інфекції, що включає введення пацієнту, у якого ідентифікована параміксовірусна інфекція, ефективної кількості сполуки за будь-яким з

пп. 1-70 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за п. 71 в комбінації з одним або більше додатковими агентами.

77. Спосіб за п. 76, який **відрізняється** тим, що параміксовірус являє собою респіраторно-синцитіальний вірус людини; і при цьому один або більше додаткових агентів вибрані з групи, яка складається з антитіла до РСВ (респіраторно-синцитіального вірусу), інгібітора білка злиття, інгібітора N-білка, інгібітора полімерази РСВ, інгібітора інозин-5'-монофосфатдегідрогенази (IMPDH), інтерферону і іншої сполуки, яка інгібує вірус РСВ, і фармацевтично прийнятних солей будь-якого з вказаних вище агентів.

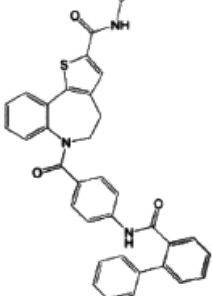
78. Спосіб за п. 77, який **відрізняється** тим, що один або більше додаткових агентів вибрані з групи, яка складається з імуноглобуліну проти РСВ для внутрішньовенного введення - RSV-IGIV, палівізумабу, мотавізумабу, 1-циклопропіл-3-[[1-(4-гідроксибутил)бензімідазол-2-іл]метил]імідазо[4,5-с]піридин-2-ону (BMS-433771), 4,4'-біс-{4,6-біс-[3-(біс-карбамоїлметилсульфамоїл)-феніламіно]-(1,3,5)триазин-2-іламіно}-біфеніл-2,2"-дисульфонової кислоти (RFI-641), 4,4'-біс[4,6-ді[3-амінофеніл-N,N-біс(2-карбамоїлетил)-сульфоніліміно]-1,3,5-триазин-2-іламіно]-біфеніл-2,2'-дисульфонової кислоти, динатрієвої солі (CL387626), 2-[[2-[[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]аміно]-4-метил-1H-бензімідазол-1-іл]-6-метил-3-піридинолу (JNJ-2408068), 2-[[6-[[2-(3-гідроксипропіл)-5-метилфеніл]аміно]метил]-2-[[3-(морфолін-4-іл)пропіл]аміно]бензімідазол-1-іл]метил]-6-метилпіридин-3-олу (TMC-353121), 5,5'-біс[1-(((5-аміно-1H-тетразоліл)іміно)метил)]2,2',4"-метилідинтрисфенолу (VP-14637, MDT-637), N-(2-гідроксіетил)-4-метокси-N-метил-3-(6-метил-[1,2,4]триазоло[3,4-а]фталазин-3-іл)бензолсульфонамід (P13), 2-((2-((1-(2-аміноетил)піперидин-4-іл)аміно)-4-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)метил)-6-метилпіридин-3-олу (R170591), 1,4-біс(3-метилпіридин-4-іл)-1,4-діазепану (C15), (R)-9b-(4-хлорфеніл)-1-(4-фторбензоїл)-2,3-дигідро-1H-імідазо[1',2':1,2]піроло[3,4-с]піридин-5(9bH)-ону (BTA9981), [2,2-біс(докосилоксіоксиметил)пропіл-5-ацетамідо-3,5-дидезокси-4,7,8,9-тетра-О-(натрійоксисульфоніл)-D-гліцери-D-галакто-2-нонулопіранозид]онату (MBX-300), BTA-C286, N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-амінопіролідін-1-іл)-6-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)-4-хлорфеніл)метансульфонамід (GS-5806), анти-РСВ нанотіла, інгібітора білка злиття, (S)-1-(2-фторфеніл)-3-(2-оксо-5-феніл-2,3-дигідро-1H-бензо[e][1,4]діазепін-3-іл)сечовини (PCB-604), STP-92, iKT-041, 6-{4-[(біфеніл-2-ілкарбоніл)аміно]бензоїл}-N-циклопропіл-5,6-дигідро-4H-тієно[3,2-d][1]бензазепін-2-карбоксамід (YM-53403), N-циклопропіл-5-(4-(2-(піролідін-1-іл)бензамідо)бензоїл)-5,6,7,10-тетрагідробензо[b]циклопента[d]азепін-9-карбоксамід, 6-(4-(2-(2-окса-7-азаспіро[3,5]нонан-7-іл)нікотинамід)бензоїл)-N-циклопропіл-5,6-дигідро-4H-бензо[b]тієно[2,3-d]азепін-2-карбоксамід, 4-аміно-8-(3-{[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]аміно}пропіл)-6,6-диметил-2-(4-метил-3-нітрофеніл)-1H-імідазо[4,5-h]-ізохінолініл-7,9(6H,8H)-діону, AZ27, рибавіріну 5-етиніл-1-бета-D-рибофуранозилімідазол-4-карбоксамід (EICAR), 4-гідрокси-3-бета-D-рибофуранозилпіразол-5-карбоксамід (піразофуріну), 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксимідаміду (тарибавіріну, вірамідину), 1,3,4-тіадіазол-2-ілціанамід (LY253963), тетрагідрофуран-3-іл-3-(3-(3-метокси-4-(оксазол-5-іл)феніл)уреїдо)бензилкарбамату (VX-497), (4E)-6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)-4-метилгекс-4-єнової кислоти (мікофенолової кислоти), 2-морфолін-4-ілетил-(E)-6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1H-2-бензофуран-5-іл)-4-метилгекс-4-єноату (мікофенолату мофетилу), інтерферону 1 типу, інтерферону 2 типу, інтерферону 3 типу, дволанцюжкового РНК-олігонуклеотиду, 5-метил-N-[4-(трифторметил)феніл]-ізоксазол-4-карбоксамід (лефлумомід), N-(2-хлор-4-метилфеніл)-2-((1-(4-метоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)тіо)пропанамід (JMN3-003), препарату рекомбінантного CC10 людини для інтратрахеального введення (CG-100), високотитрового імуноглобуліну людини (RI-001), ненейтралізуючого МАТ проти G-білка (mAb 131-2G), ALN-PCB01, ALN-PCB02, Medi-559, Medi-534 і Medi-557 і фармацевтично прийнятних солей будь-якої з перерахованих вище сполук.

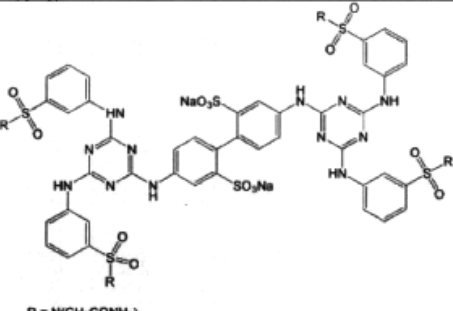
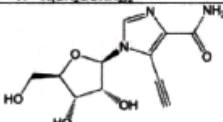
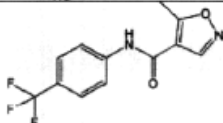


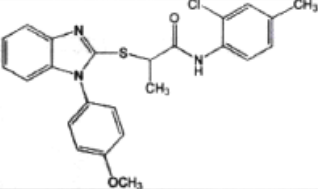
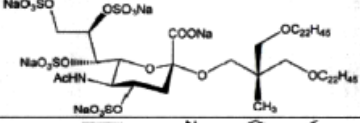
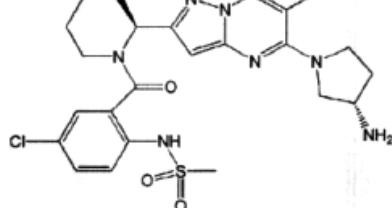
Назва або CAS - номер	Назва за IUPAC	Структура
BMS-433771	1-циклопропіл-3-[[1-(4-гідроксибутил)бензімідазол-2-іл]метил]імідазо[4,5-с]піридин-2-он	
VP-14637 (MDT-637)	5,5'-біс[1(((5-аміно-1H-тетразоліл)аміно)метил)]2,2',4''-метилдинтрисфенол	
JNJ-2408068	2-[[2-[[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]аміно]-4-метил-1H-бензімідазол-1-іл]-6-метил-3-піридинол]	

Назва або CAS - номер	Назва за IUPAC	Структура
TMC-353121	2-[[6-[[[2-(3-гідроксипропіл)-5-метилфеніл]аміно]метил]-2-[[3-(морфолін-4-іл)пропіл]аміно]бензімідазол-1-іл]метил]-6-метилпіридин-3-ол	
P13	N-(2-гідроксиетил)-4-метокси-N-метил-3-(6-метил-[1,2,4]триазоло[3,4-а]фталазін-3-іл)бензолсульфонамід	
C15	1,4-біс(3-метилпіридин-4-іл)-1,4-діазепан	

Назва або CAS - номер	Назва за IUPAC	Структура
R170591	2-((2-((1-(2-аміноетил)піперидин-4-іл)аміно)-4-метил-1H-бензо[д]імідазо-1-іл)метил)-6-метилпіридин-3-ол	
BTA9981	(R)-9b-(4-хлорфеніл)-1-(4-фторбензоіл)-2,3-дигідро-1H-імідазо[1',2':1,2]піроло[3,4]піридин-5(9bH)он (BTA9981)	
RSV-604	(S)-1-(2-фторфеніл)-3-(2-оксо-5-феніл-2,3-дигідро-1H-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл)сечовина	

Назва або CAS - номер	Назва за IUPAC	Структура
YM-53403	6-[4-[(бісфеніл-2-ілкарбоніл)аміно]бензоіл]-N-циклопропіл-5,6-дигідро-4H-тієно[3,2-d][1]бензазепін-2-карбоксамід	

Назва або CAS - номер	Назва за IUPAC	Структура
RFI-541	4,4'-біс-[4,6-біс-[3-(біс-карбамоілметил-сульфамойл)-феніламіно]-(1,3,5)триазин-2-іламіно]-біфеніл-2,2''-дисульфонова кислота	 $R = N(CH_2CONH_2)_2$
EICAR	5-етиніл-1-бета-D-рибофуранозилімідазол-4-карбоксамід	
лефлумомід	5-метил-N-[4-(трифторметил)феніл]-ізоксазол-4-карбоксамід	

Назва або CAS - номер	Назва за IUPAC	Структура
JMN3-003	N-(2-хлор-4-метилфеніл)-2-((1-(4-метоксифеніл)-1H-бензо[d]мідазол-2-іл)тіо)-пропанамід	
MBX300	[2,2-біс(докосилокси-оксиметил)пропіл-5-ацетамідо-3,5-дидезокси-4,7,8,9-тетра-О-(натрій-оксисульфоніл)-D-гліцеро-D-галакто-2-нонулопіранозид]онат	
GS-5806	N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-амінопролідін-1-іл)-6-метилпіразоло[1,5-a]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)-4-хлорфеніл)метансульфонамід	

Назва або CAS - номер	Назва за IUPAC	Структура
	N-циклопропіл-5-(4-(2-(піролідин-1-іл)бензамідо)бензоїл)-5,6,7,10-тетрагідробензо[б]циклопента[д]азепін-9-карбоксамід	
851658-10-1	4-аміно-8-(3-((2-(3,4-диметоксифеніл)етил)аміно)пропіл)-6,6-диметил-2-(4-метил-3-нітрофеніл)-1H-імідазо[4,5-h]ізохінолін-7,9(6H, 8H)-діон	

Назва або CAS - номер	Назва за IUPAC	Структура
піразофури	4-гідрокси-3-бета-D-рибофуранозилпіразол-5-карбоксамід	
Таривавірин(вірамідин)	1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксимідамід	
рибавірин	1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід	
LY253963	1,3,4-тіадіазол-2-ілцианамід	
VX-497	тетрагідрофуран-3-іловий ефір 3-(3-(3-метокси-4-(оксазол-5-іл)феніл)уреїдо)бензилкарбамінової кислоти	

Назва або CAS - номер	Назва за IUPAC	Структура
Мікофенолова кислота	(4E)-6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)-4-метилгекс-4-єнова кислота	
Мікофенолат мофетил	2-морфолін-4-ілетіловий ефір (E)-6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1H-2-бензофуран-5-іл)-4-метилгекс-4-єноват	