



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **130727** (13) **C2**
(51) МПК (2026.01)

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/00
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

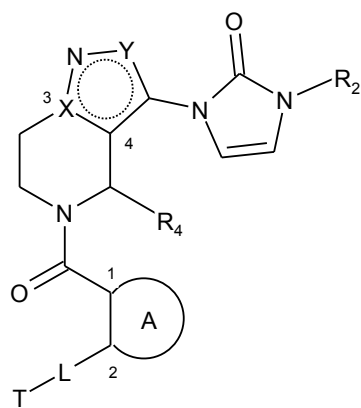
(21) Номер заявки:	а 2023 00616	(72) Винахідник(и):	Жень Цзайфан (CN), Сунь Сюєфен (CN), Чжоу Цзиньге (US)
(22) Дата подання заявки:	20.07.2021	(73) Володілець (володільці):	ЕККОДЖЕН ІНК., One Mifflin Place, Suite 400, Cambridge, MA 02138, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	30.04.2026	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	PCT/CN2020/102955, PCT/CN2021/070120	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 3517538 A1, 31.07.2019 WO 2019/166951 A1, 06.09.2019
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	20.07.2020, 04.01.2021		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	CN, CN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	04.10.2023, Бюл.№ 40		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	29.04.2026, Бюл.№ 17		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/CN2021/107216, 20.07.2021		

(54) СПОЛУКИ ТЕТРАГІДРОПІРАЗОЛО-ПІРАЗИНІЛ-ДИГІДРОІМІДАЗО АБО ТЕТРАГІДРОПІРАЗОЛО-ПІРИДИНІЛ-ДИГІДРОІМІДАЗО ТА СПОСОБИ ЇХНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Заявка стосується сполуки формули (I):

UA 130727 C2



(I)

або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру, які модулюють активність рецептора GLP-1, фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I), і способу лікування або профілактики захворювання, при якому GLP-1 рецептор грає роль.

Споріднені заявки

За цією заявкою запитується пріоритет Міжнародної заявки № PCT/CN2020/102955, поданої 20 липня 2020 р., і Міжнародної заявки № PCT/CN2021/070120, поданої 4 січня 2021 р., повний зміст кожної з яких повністю включені в цей документ за допомогою посилання.

5 Рівень техніки

Глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) являє собою інкретин з 30 або 31 амінокислоти, секретований L-клітинами тонкого кишечника. GLP-1 надає широкий спектр дій через рецептор GLP-1, таких як стимулювання глюкозозалежної секреції інсуліну, інгібування секреції глюкагону, затримка випорожнення шлунка і пригнічення харчування. Відповідно, аналоги GLP-1 демонструватимуть сильний вплив на зниження HbA1c і втрату ваги і були розроблені як ефективні терапевтичні агенти для лікування діабету і ожиріння. Аналоги GLP-1 також демонструють ефективність у поліпшенні серцево-судинних результатів і збереженні функції нирок у пацієнтів з діабетом, що забезпечує терапевтичні можливості для різних метаболічних порушень і пов'язаних з ними супутніх захворювань. Нещодавно було показано, що лікування ліраглутидом і семаглутидом зменшує кількість жиру в печінці і підвищує розподільну здатність NASH в клінічних випробуваннях, що передбачає потенційну користь для лікування NASH. Однак більшість цих аналогів GLP-1 вимагають інвазивного підшкірного введення. Семаглутид в певному складі можна вводити перорально, але як і раніше залишається проблема незручної схеми дозування і поганої біодоступності. Поліпшення метаболічної стабільності і біодоступності аналогів GLP-1 є складною задачею, ймовірно, через їхню пептидну природу.

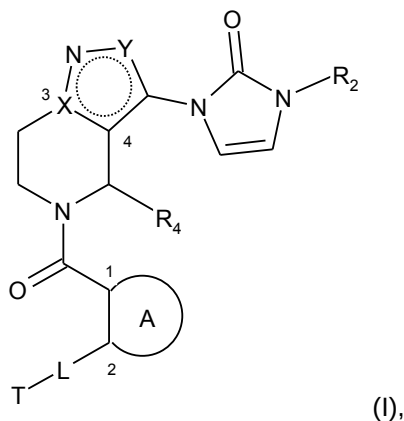
Зараз не існує схвалених низькомолекулярних агоністів рецептора GLP-1 для лікування діабету або інших метаболічних порушень, в яких грає роль рецептор GLP-1. Таким чином, існує потреба в низькомолекулярних агоністах рецептора GLP-1 як терапевтичних засобів для лікування цих порушень. Ця заявка звернена до цієї потреби.

25 Суть винаходу

У цій заявці запропоновані нові ліганди рецептора GLP-1, які можна використовувати для лікування захворювання або порушення, в якому грає роль рецептор GLP-1, наприклад, описаного в цьому документі, включаючи, але не обмежуючись ними, діабет, ожиріння, надмірну масу тіла, гіперліпідемію, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, атеросклероз, гіпертензію, інсульт, ішемічну хворобу серця, застійну серцеву недостатність, серцеві аритмії, діабетичну хворобу нирок, деменцію, хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера і захворювання печінки, такі як неалкогольна жирова хвороба печінки (NAFLD) і неалкогольний стеатогепатит (NASH).

Перший аспект заявки стосується сполуки формули (I):

35



або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату, проліків, стереоізомеру або таутомеру, де A, X, Y, T, L, R₂ і R₄ є такими, як детально описано нижче.

40 Інший аспект заявки стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) або сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, проліки, стереоізомер або таутомер і фармацевтично прийнятний розріджувач, ексципієнт або носій.

45 Інший аспект заявки стосується способу лікування або профілактики захворювання або порушення, опосередкованого рецептором GLP-1 (наприклад, захворювання або порушення, в якому грає роль рецептор GLP-1 або яке пов'язане з модуляцією рецептора GLP-1), як описано в цьому документі (наприклад, діабету, ожиріння, надмірної маси тіла, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, атеросклерозу, гіпертензії, інсульту, ішемічної

хвороби серця, застійної серцевої недостатності, серцевих аритмій, діабетичної хвороби нирок, недоумства, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера і захворювань печінки, таких як NAFLD і NASH). Спосіб включає введення суб'єкту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру, або терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) або сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, проліки, стереоізомер або таутомер і фармацевтично прийнятний розріджувач, ексципієнт або носій.

Інший аспект заявки стосується способу модулювання (наприклад, активації або стимуляції) рецептора GLP-1. Спосіб включає введення суб'єкту, який потребує такої модуляції, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру, або терапевтично ефективної кількості кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) або сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, проліки, стереоізомер або таутомер і фармацевтично прийнятний розріджувач, ексципієнт або носій.

Інший аспект заявки стосується сполуки формули (I) або сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру, або фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) або сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, проліки, стереоізомер або таутомер і фармацевтично прийнятний розріджувач, наповнювач або носій для застосування в способі лікування або профілактики захворювання або порушення, опосередкованого рецептором GLP-1 або модуляції (наприклад, активації або стимуляції) рецептора GLP-1.

Інший аспект заявки стосується застосування сполуки формули (I) або сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру, або фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) або сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, проліки, стереоізомер або таутомер і фармацевтично прийнятний розріджувач, ексципієнт або носій, при виробництві лікарського засобу для лікування або профілактики опосередкованого рецептором GLP-1 захворювання або порушення або для модулювання (наприклад, активації або стимуляції) рецептора GLP-1.

У цій заявці запропоновані модулятори (наприклад, агоністи) рецептора GLP-1, які є терапевтичними агентами при лікуванні таких захворювань, як діабет, ожиріння, порушення обміну речовин, серцево-судинні захворювання, захворювання печінки, NASH, захворювання нирок, нейродегенеративні захворювання й інші захворювання або порушення, пов'язані з модуляцією рецептора GLP-1.

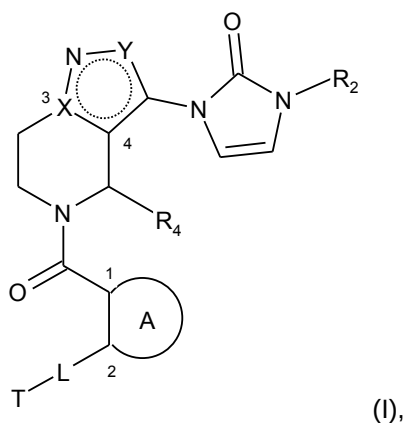
У цій заявці додатково запропоновані сполуки і композиції з поліпшеним терапевтичним профілем (наприклад, ефективністю, фармакодинамікою, безпекою) порівняно з відомими агоністами рецептора GLP-1 і альтернативними шляхами введення для лікування різних типів захворювань, включаючи діабет, ожиріння, порушення обміну речовин, серцево-судинні захворювання, захворювання печінки, NASH, захворювання нирок, нейродегенеративні захворювання й інші захворювання, пов'язані з модуляцією рецептора GLP-1.

Детальний опис

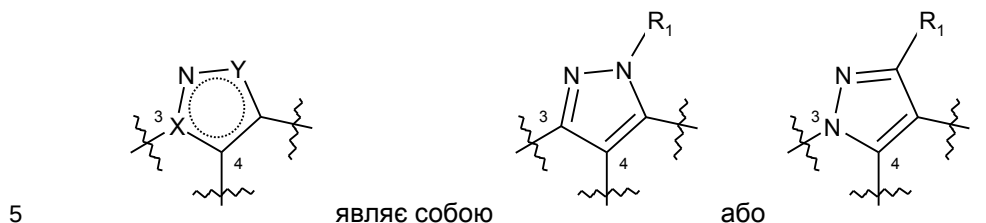
Сполуки заявки

Ця заявка стосується сполук і їхніх композицій, які здатні модулювати активність рецептора GLP-1. У заявці описані способи лікування, профілактики або полегшення захворювання або порушення, в якому грає роль рецептор GLP-1, шляхом введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за цією заявкою або її фармацевтично прийнятної солі, її сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру. Сполуки за цією заявкою можна використовувати для лікування різних захворювань і порушень, опосередкованих GLP-1, шляхом стимуляції рецептора GLP-1. Активація або стимуляція рецептора GLP-1 забезпечує лікування, профілактику або полегшення захворювань, включаючи, але не обмежуючись ними, діабет, ожиріння, метаболічні захворювання, серцево-судинні захворювання, захворювання печінки, неалкогольний стеатогепатит (NASH) і інші захворювання, пов'язані з модуляцією рецептора GLP-1.

У першому аспекті заявки описана сполука Формули (I):



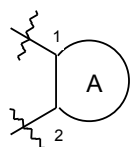
або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, стереоізомер або таутомер, де:



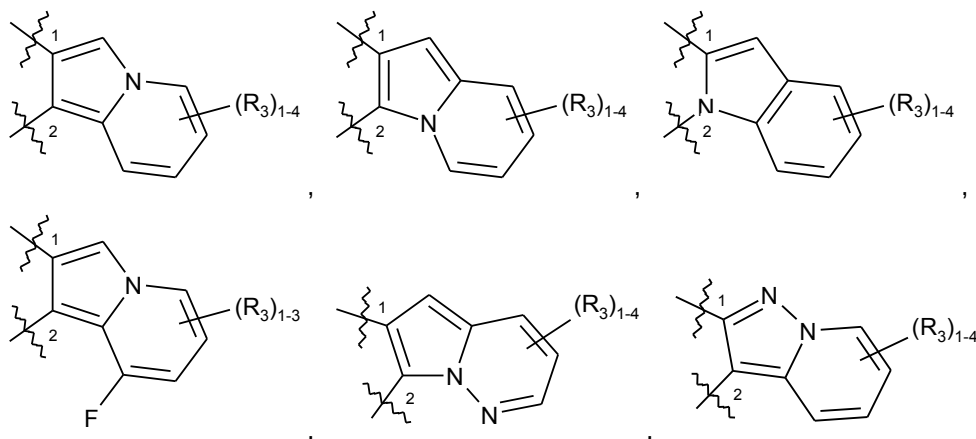
R_1 являє собою $(C_{R_1}C_{R_2})_{0-2}-C_3-C_6$ циклоалкіл, $(C_{R_1}C_{R_2})_{0-2}$ -феніл або $(C_{R_1}C_{R_2})_{0-2}$ -гетероарил, який містить одне 5- або 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, де циклоалкіл, феніл або гетероарил необов'язково заміщені одним або кількома замісниками, незалежно
10 вибраними із C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галогеналкілу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогену, NH_2 , $NH-(C_1-C_6$ алкілу), $N(C_1-C_6$ алкілу) $_2$, CN, NO_2 і C_3-C_6 циклоалкілу, де циклоалкіл являє собою спіро-, місточковий або моно-циклоалкіл;

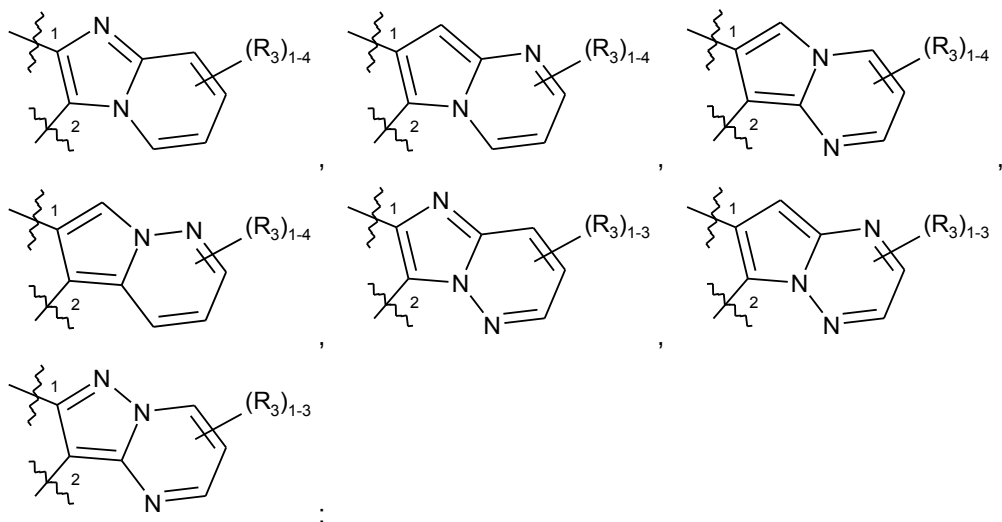
кожний R_c незалежно являє собою H, C_1-C_3 алкіл або C_1-C_3 галогеналкіл;

R_2 являє собою C_3-C_{10} циклоалкіл, феніл, гетероцикліл, який містить одне або два 5- або 6-членні кільця і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, або гетероарил, який містить одне або два 5- або 6-членні кільця і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, де циклоалкіл, феніл, гетероцикліл або гетероарил необов'язково заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із
15 C_1-C_6 алкілу, необов'язково заміщеного C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкілу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогену, NH_2 , $NH-(C_1-C_6$ алкілу), $N(C_1-C_6$ алкілу) $_2$, CN і NO_2 , де циклоалкіл являє собою спіро-, місточковий або моно-циклоалкіл;



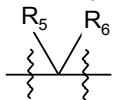
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із





- 5 кожний R_3 незалежно являє собою галоген, C_3 - C_{10} циклоалкіл, феніл, гетероцикліл, який містить одне або два 3-6-членні кільця і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, або гетероарил, який містить одне або два 5- або 6-членні кільця і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, де циклоалкіл, феніл, гетероцикліл або гетероарил необов'язково заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH, галогену, NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкілу), N (C_1 - C_6 алкілу) $_2$, CN і NO_2 , де циклоалкіл являє собою спіро-, містчковий або моно-циклоалкіл, за умови, що щонайменше один R_3 являє собою циклоалкіл, феніл, гетероцикліл або гетероарил;

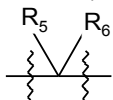
R_4 являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, NH -(C_1 - C_6 алкіл), N (C_1 - C_6 алкіл) $_2$ або CN;



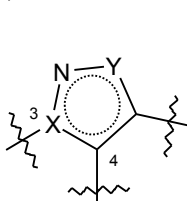
- 15 L являє собою або феніленіл, де феніленіл необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси і галогену, або де якщо феніленіл, заміщений двома замісниками, приєднаними до сусідніх атомів вуглецю в феніленільному кільці, два замісники, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, можуть утворювати 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S;

- 20 R_5 і R_6 кожний незалежно являє собою H, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH або галоген або R_5 і R_6 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C_3 - C_6 циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH і галогену; і

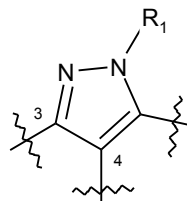
25 T являє собою $C(O)OH$, $(CH_2)NHS(O)_2$ -(C_1 - C_6 алкіл) або гетероарил, який містить одне 5- або 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, де гетероарил необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкілом, C_1 - C_6 галогеналкілом, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH, галогеном або



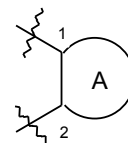
- 30 оксо і якщо L являє собою , T не є $C(O)OH$, або якщо L являє собою феніленіл, заміщений двома замісниками, приєднаними до сусідніх атомів вуглецю в феніленільному кільці і два замісники, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце, T являє собою H,



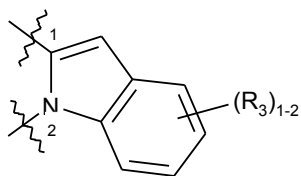
за умови, що якщо



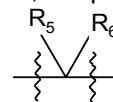
являє собою ,



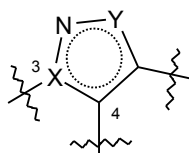
являє собою



, Т являє собою оксадіазолоніл, кожний R_3 незалежно являє собою F, гетероцикліл, який містить одне або два 3-6-членні кільця і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S або гетероарил, який містить одне або два 5- або 6-членні кільця і 1-3 гетероатоми, вибрані із N,

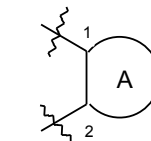
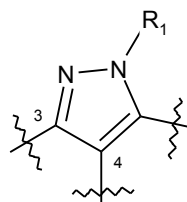


5 O і S, де гетероцикліл або гетероарил необов'язково заміщений, L являє собою R_5 і R_6 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C_3-C_6 циклоалкіл, то C_3-C_6 циклоалкіл не заміщений;

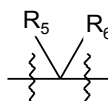
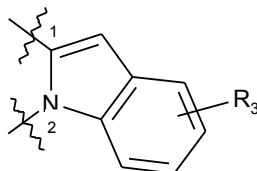


за умови, що якщо

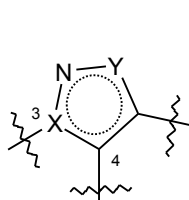
являє собою



, являє собою

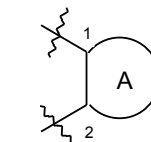
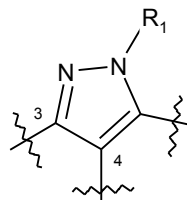


10 , Т являє собою оксадіазолоніл, L являє собою R_5 і R_6 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють незаміщений C_3-C_6 циклоалкіл і R_3 являє собою гетероцикліл, який містить одне 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, то R_3 заміщений;

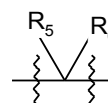
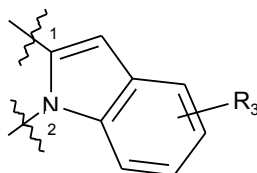


за умови, що якщо

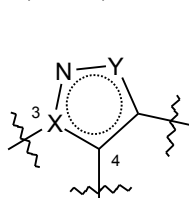
являє собою



, являє собою

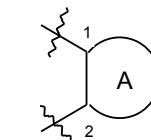
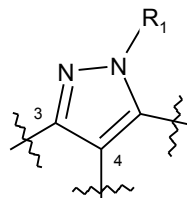


15 , Т являє собою оксадіазолоніл, L являє собою R_5 і R_6 кожний являє собою метил, то R_3 не є гетероарилом, який містить одне 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S; і

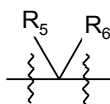
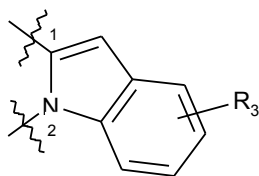


за умови, що якщо

являє собою

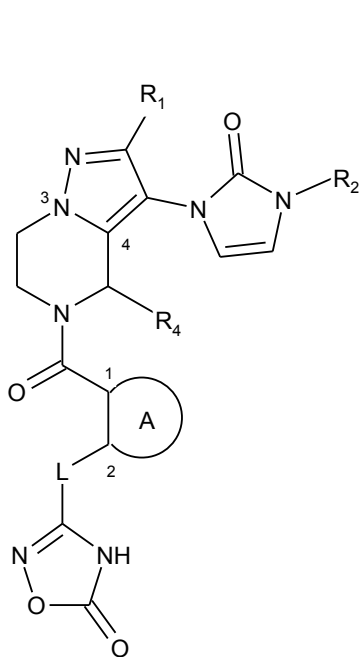


, являє собою

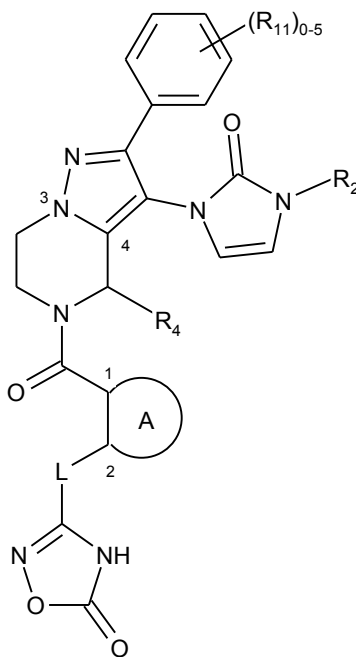


, L являє собою , R₅ і R₆ кожний являє собою Н і R₃ являє собою гетероциклі, який містить одне 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, О і S, то R₃ заміщений.

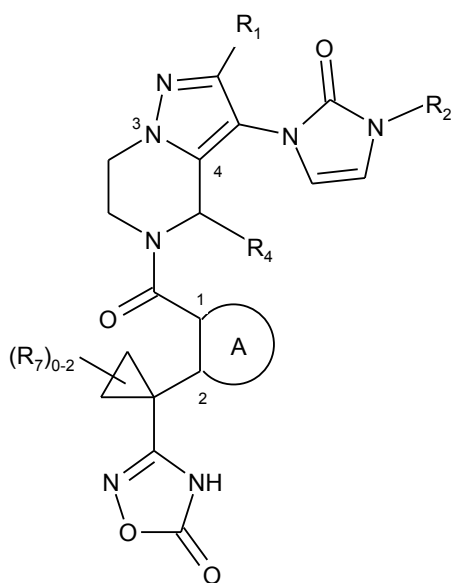
У деяких варіантах здійснення, сполуки формули (I) мають структуру формули (Ia1), (Ia2), (Ia3), (Ia4), (Ia5), (Ia6), (Ia7), (Ia8), (Ia9), (Ia10) або (Ia11):



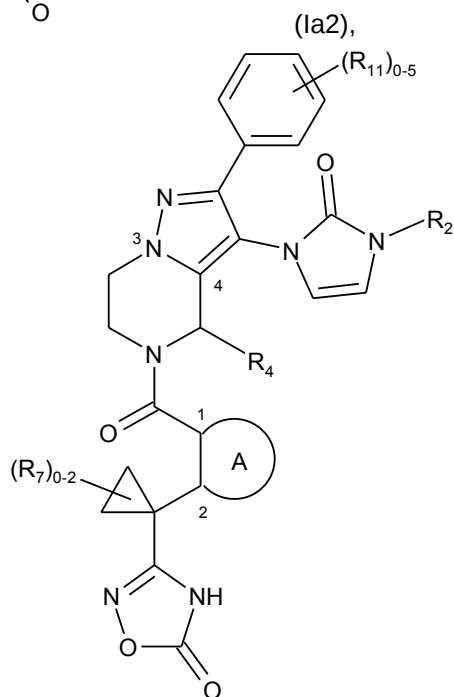
(Ia1),



(Ia2),

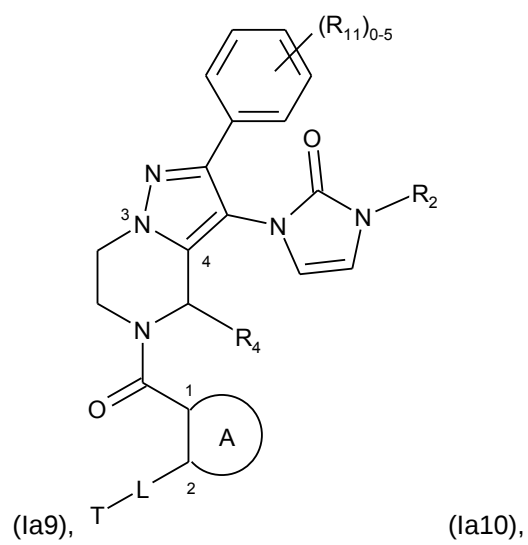
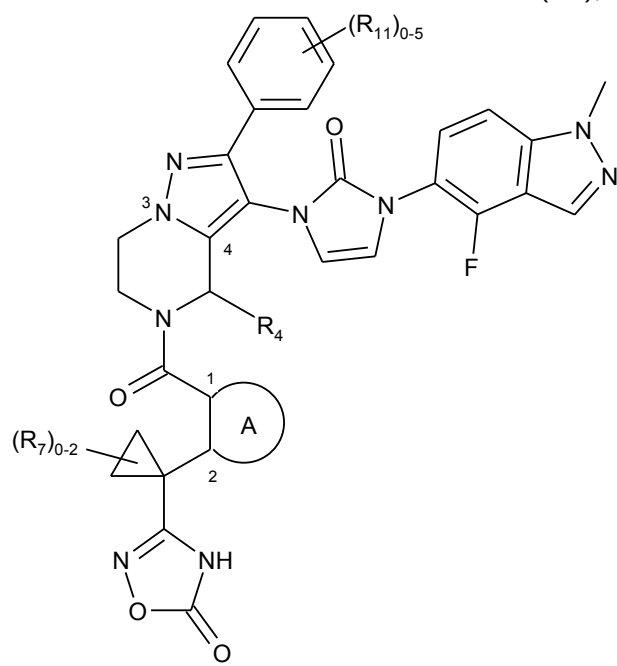
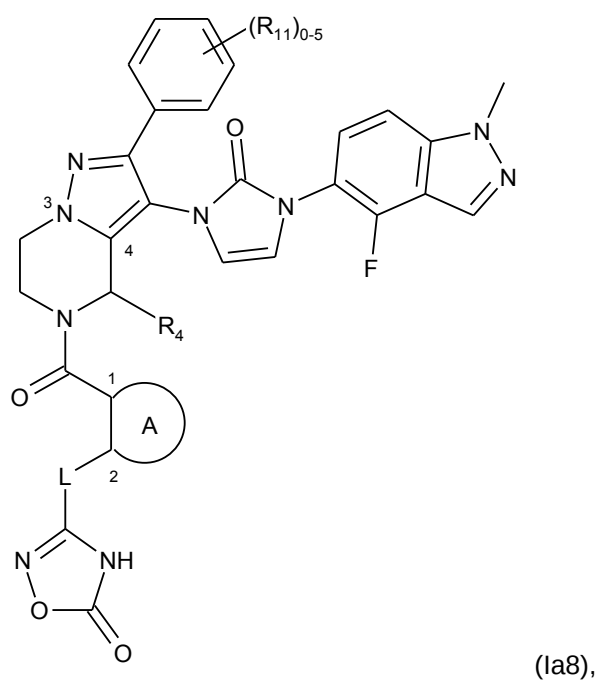


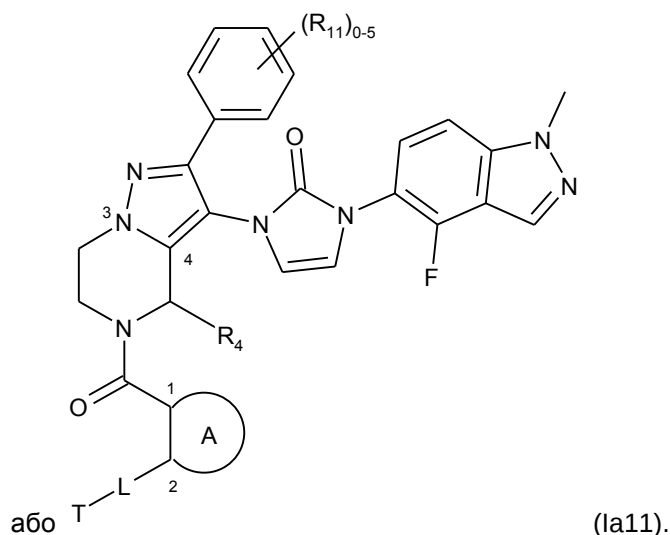
(Ia3),



(Ia4),

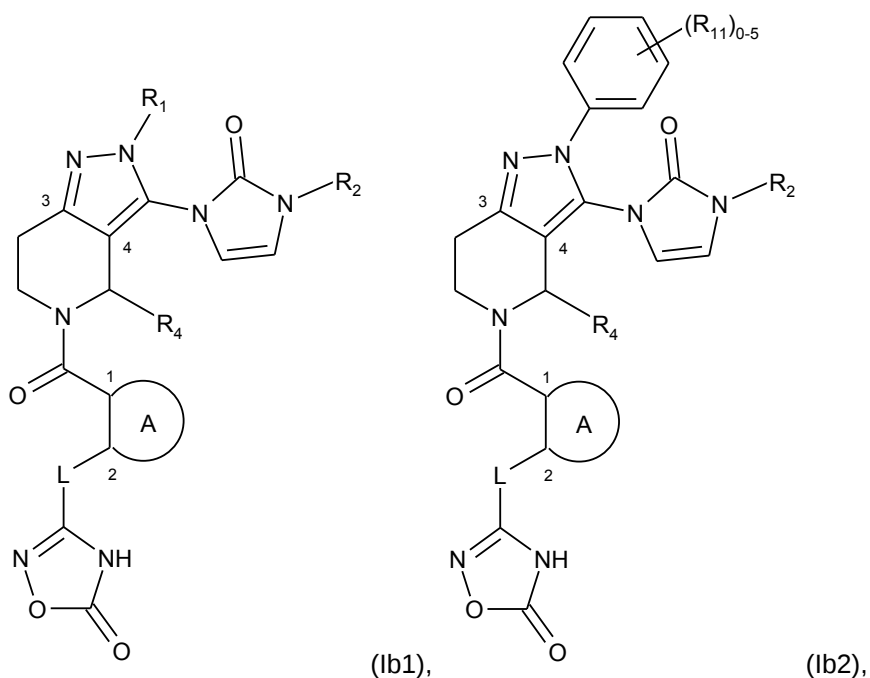


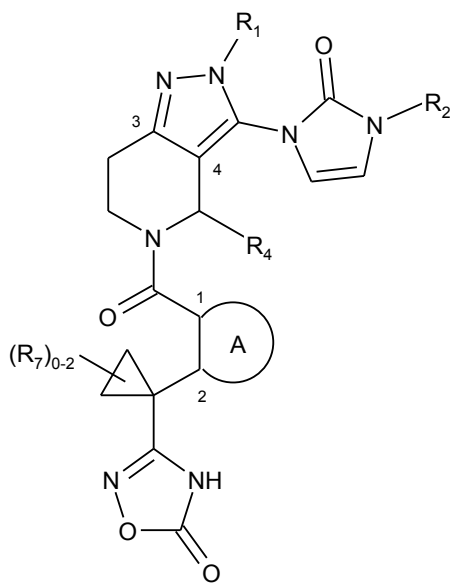




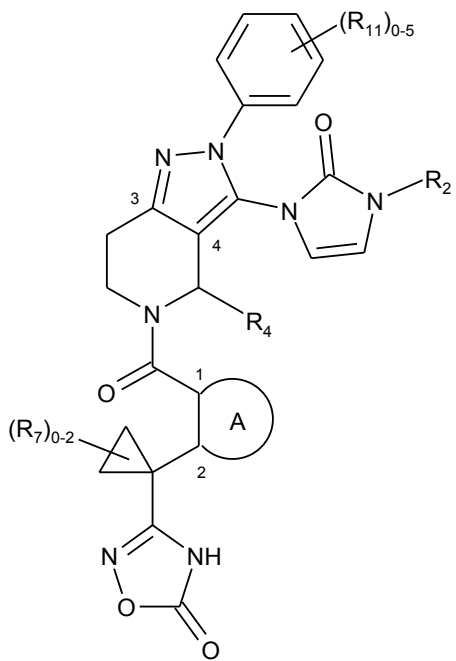
або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, стереоізомер або таутомер, де:

- 5 кожний R_7 незалежно являє собою C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH або галоген; і
- кожний R_{11} незалежно являє собою C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галоген, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$, CN, NO_2 або C_3-C_6 циклоалкіл.
- 10 У деяких варіантах здійснення, сполуки формули (I) мають структуру формули (Ib1), (Ib2), (Ib3), (Ib4), (Ib5), (Ib6), (Ib7), (Ib8), (Ib9), (Ib10) або (Ib11):

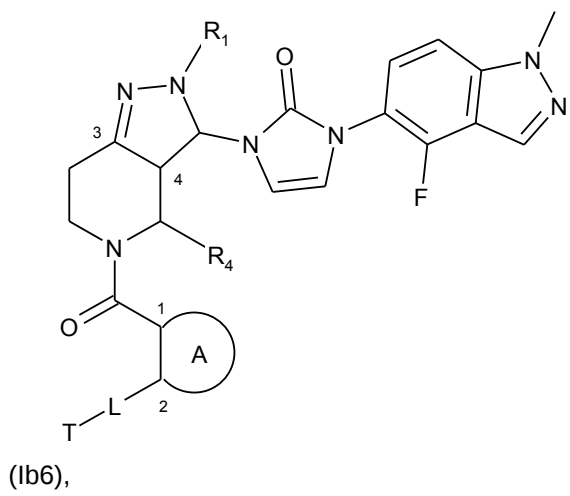




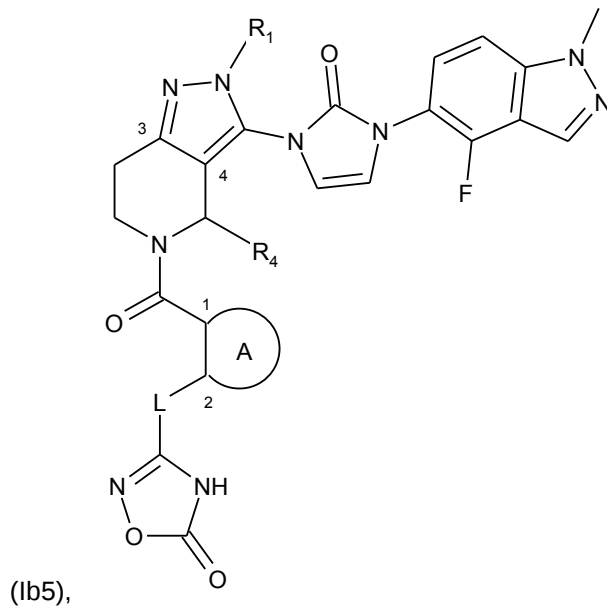
(lb3),



(lb4),

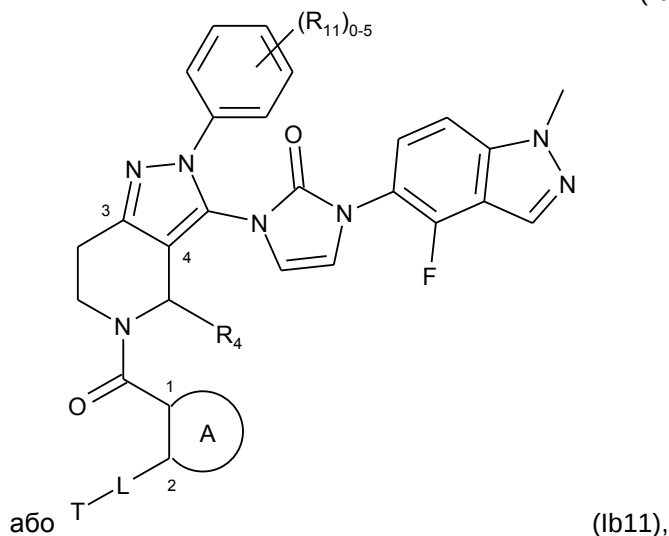
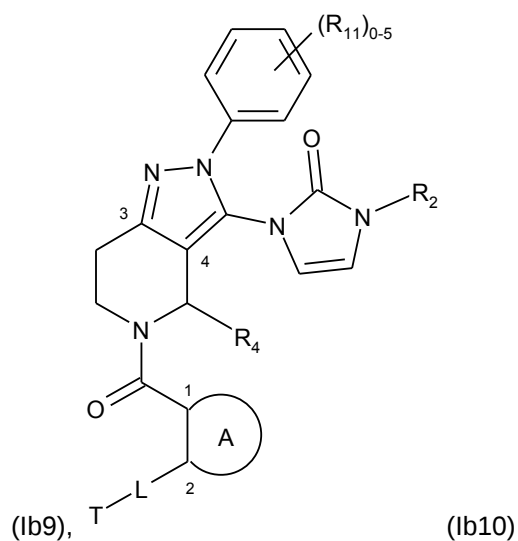
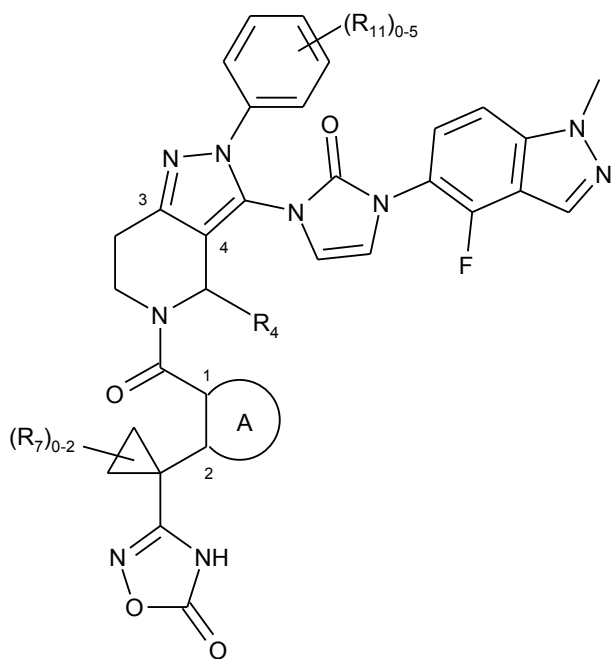


(lb6),



(lb5),

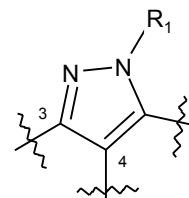
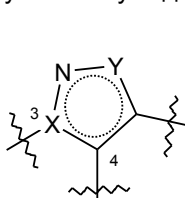




або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, стереоізомер або таутомер, де:
 5 кожний R_7 незалежно являє собою C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH або галоген; і

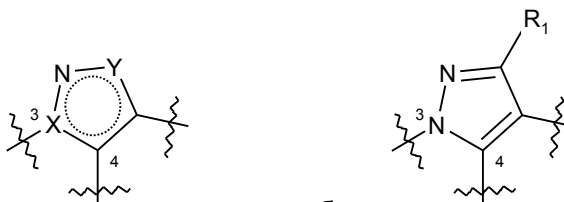
кожний R_{11} незалежно являє собою C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галоген, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$, CN, O_2 або C_3-C_6 циклоалкіл.

10 Для кожної із формул, описаних у кожному із документів, де застосовно:



У деяких варіантах здійснення,

являє собою



У деяких варіантах здійснення,

являє собою

У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-2}$ -феніл, заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із прямого C_1 - C_6 алкілу або розгалуженого C_3 - C_6 алкілу (наприклад, метилу, етил, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу), прямого C_1 - C_6 галогеналкілу або розгалуженого C_3 - C_6 галогеналкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу, кожний із яких заміщений одним або кількома галогеном (наприклад, F, Cl)), прямого C_1 - C_6 алкокси або розгалуженого C_3 - C_6 алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс, трет-бутокс, пентокс або гексилокс), прямого C_1 - C_6 галогеналкокси або розгалуженого C_3 - C_6 галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс, трет-бутокс, пентокс або гексилокс, кожний із яких заміщений одним або кількома галогеном (наприклад, F, Cl)), OH, галогену (наприклад, F, Cl, Br або I), NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкілу) (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу), N -(C_1 - C_6 алкілу)₂ (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу), CN, NO_2 і C_3 - C_6 циклоалкілу ((наприклад, циклопропілу, циклобутилу, цикlopентилу або циклогексилу).

У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-2}$ -феніл, заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із прямого C_1 - C_4 алкілу або розгалуженого C_3 - C_4 алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу), прямого C_1 - C_4 галогеналкілу або розгалуженого C_3 - C_4 галогеналкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), прямого C_1 - C_4 алкокси або розгалуженого C_3 - C_4 алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс або трет-бутокс), прямого C_1 - C_4 галогеналкокси або розгалуженого C_3 - C_4 галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс або трет-бутокс, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), OH, галогену (наприклад, F, Cl, Br або I), NH_2 , NH -(C_1 - C_4 алкілу) (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу), N -(C_1 - C_4 алкілу)₂ (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу), CN, NO_2 і C_3 - C_6 циклоалкілу ((наприклад, циклопропілу, циклобутилу, цикlopентилу або циклогексилу).

У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-2}$ -феніл, заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із прямого C_1 - C_4 алкілу або розгалуженого C_3 - C_4 алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу), прямого C_1 - C_4 галогеналкілу або розгалуженого C_3 - C_4 галогеналкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), прямого C_1 - C_4 алкокси або розгалуженого C_3 - C_4 алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс або трет-бутокс), прямого C_1 - C_4 галогеналкокси або розгалуженого C_3 - C_4 галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс або трет-бутокс, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)) і галогену (наприклад, F, Cl, Br або I).

У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-2}$ -феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, як описано у кожному із документів.

У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-2}$ -феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними із метилу, метокси, CF_3 , F і Cl.

У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-1}$ -феніл, заміщений одним або двома замісниками, як описано у кожному із документів.

У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-1}$ -феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, як описано у кожному із документів.

У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-1}$ -феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними із метилу, метокси, CF_3 , F і Cl.

У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою феніл, заміщений одним або двома

У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-1}-C_3-C_6$ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, біциклобутаніл, біциклопентаніл або біциклогексаніл) необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними із метилу, метокси, CF_3 , F і Cl.

5 У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою циклогексил або біциклопентаніл, кожний із яких необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.

У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою циклогексил або біциклопентаніл, кожний із яких необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, як описано у кожному із документів.

10 У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою циклогексил або біциклопентаніл, кожний із яких необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними із метилу, метокси, CF_3 , F і Cl.

У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-2}$ -гетероарил, який містить одне 5- або 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із прямого C_1-C_6 алкілу або розгалуженого C_3-C_6 алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу), прямого C_1-C_6 галогеналкілу або розгалуженого C_3-C_6 галогеналкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), прямого C_1-C_6 алкокси або розгалуженого C_3-C_6 алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс, трет-бутокс, пентокс або гексикс), прямого C_1-C_6 галогеналкокси або розгалуженого C_3-C_6 галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс, трет-бутокс, пентокс або гексикс, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), OH, галогену (наприклад, F, Cl, Br або I), NH_2 , $NH-(C_1-C_6)$ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу), $N(C_1-C_6)$ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу), CN, NO_2 і C_3-C_6 циклоалкілу ((наприклад, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу).

У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-2}$ -гетероарил, який містить одне 5- або 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із прямого C_1-C_4 алкілу або розгалуженого C_3-C_4 алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу), прямого C_1-C_4 галогеналкілу або розгалуженого C_3-C_4 галогеналкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), прямого C_1-C_4 алкокси або розгалуженого C_3-C_4 алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс або трет-бутокс), прямого C_1-C_4 галогеналкокси або розгалуженого C_3-C_4 галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс або трет-бутокс, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), OH, галогену (наприклад, F, Cl, Br або I), NH_2 , $NH-(C_1-C_4)$ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу), $N(C_1-C_4)$ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу), CN, NO_2 і C_3-C_6 циклоалкілу ((наприклад, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу).

У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-2}$ -гетероарил, який містить одне 5-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений, як описано у кожному із документів.

50 У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-1}$ -гетероарил, який містить одне 5-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений, як описано у кожному із документів.

У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою гетероарил, який містить одне 5-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений, як описано у кожному із документів.

55 У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-2}$ -гетероарил, який містить одне 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений, як описано у кожному із документів.

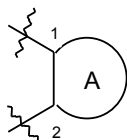
У деяких варіантах здійснення, R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-1}$ -гетероарил, який містить одне 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений, як описано у

гексилу, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси або розгалуженого C₃-C₆ алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокси, і-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси або гексилокси), прямого C₁-C₆ галогеналкокси або розгалуженого C₃-C₆ галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокси, і-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси або гексилокси, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), OH, галогену (наприклад, F, Cl, Br або I), NH₂, NH-(C₁-C₆ алкілу) (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу), N(C₁-C₆ алкілу)₂ (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу), CN і NO₂.

У деяких варіантах здійснення, R_2 являє собою індазоліл, імідазопіридиніл, феніл або біциклооктаніл, кожний із яких необов'язково незалежно заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із C_1-C_6 алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу), необов'язково заміщеного прямого C_1-C_6 алкокси або розгалуженого C_3-C_6 алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс, трет-бутокс, пентокс або гексилокс), прямого C_1-C_6 галогеналкілу або розгалуженого C_3-C_6 галогеналкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), прямого C_1-C_6 алкокси або розгалуженого C_3-C_6 алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс, трет-бутокс, пентокс або гексилокс), прямого C_1-C_6 галогеналкокси або розгалуженого C_3-C_6 галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс, трет-бутокс, пентокс або гексилокс), кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl), OH, галогену (наприклад, F, Cl, Br або I), NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$ (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу), $N(C_1-C_6 \text{ алкілу})_2$ (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу), CN і NO_2 .

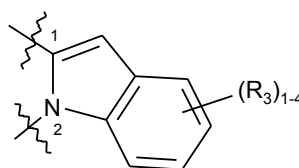
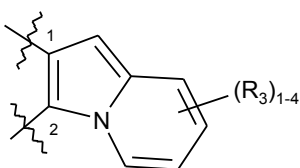
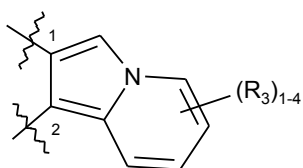
У деяких варіантах здійснення, R₂ являє собою індазоліл, імідазопіридиніл, феніл або біциклооктаніл, кожний із яких необов'язково незалежно заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із C₁-C₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу), необов'язково заміщеного прямого C₁-C₆ алкокси або розгалуженого C₃-C₆ алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс, трет-бутокс, пентокс або гексилокс), прямого C₁-C₆ галогеналкілу або розгалуженого C₃-C₆ галогеналкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси або розгалуженого C₃-C₆ алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс, трет-бутокс, пентокс або гексилокс), прямого C₁-C₆ галогеналкокси або розгалуженого C₃-C₆ галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс, трет-бутокс, пентокс або гексилокс, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), OH і галогену (наприклад, F, Cl, Br або I).

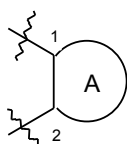
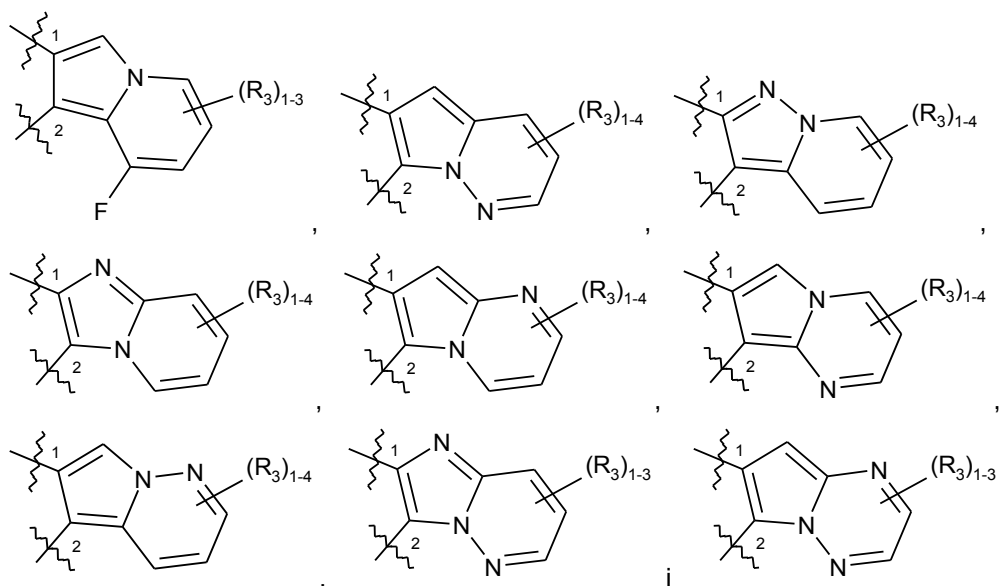
У деяких варіантах здійснення, R₂ являє собою індазоліл, імідазопіридиніл, феніл або біциклооктаніл, кожний із яких необов'язково незалежно заміщений одним, двома або трьома замісниками, як описано у кожному із документів.



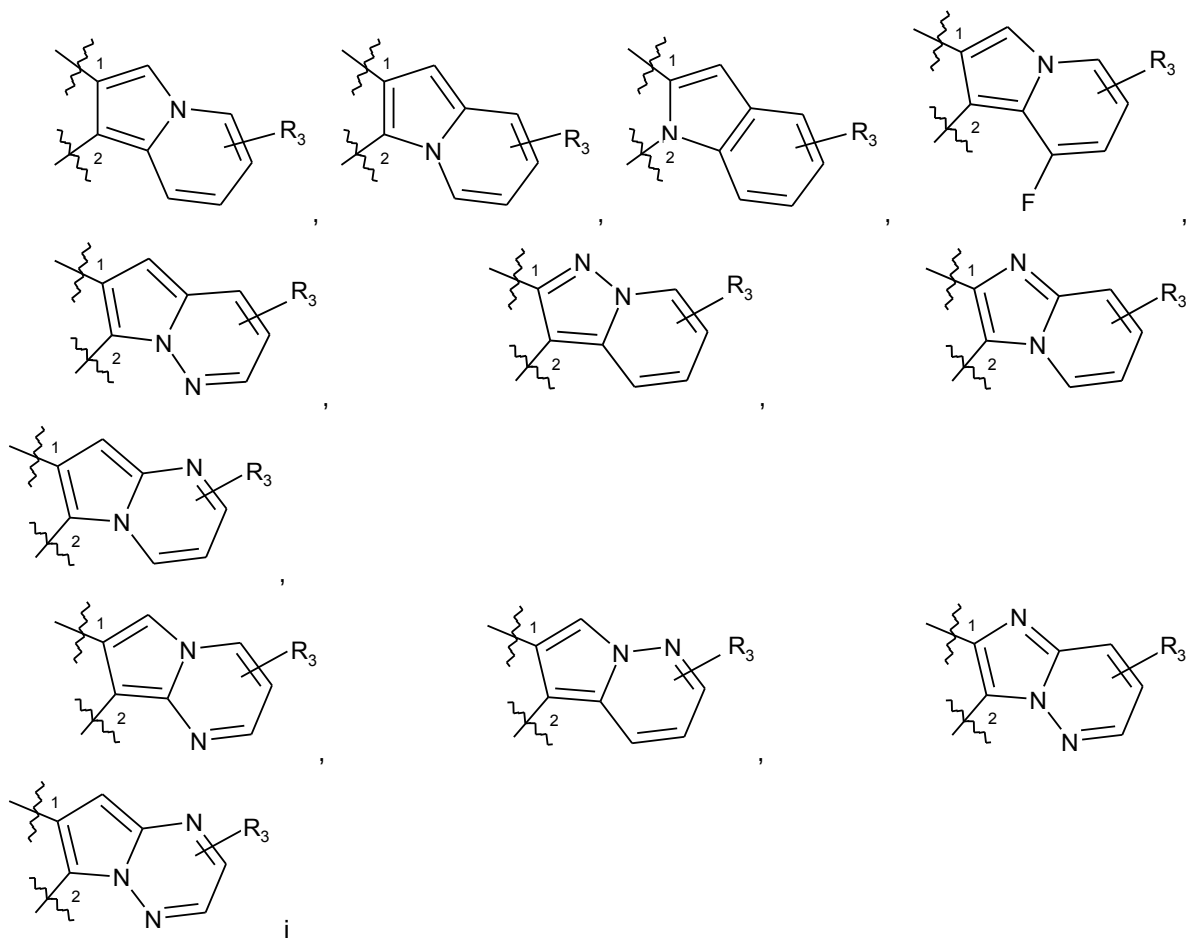
У деяких варіантах здійснення,
вибране із

являє собою біциклічне гетероарильне кільце,

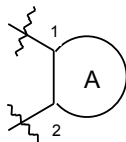
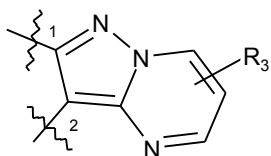




5 У деяких варіантах здійснення, являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



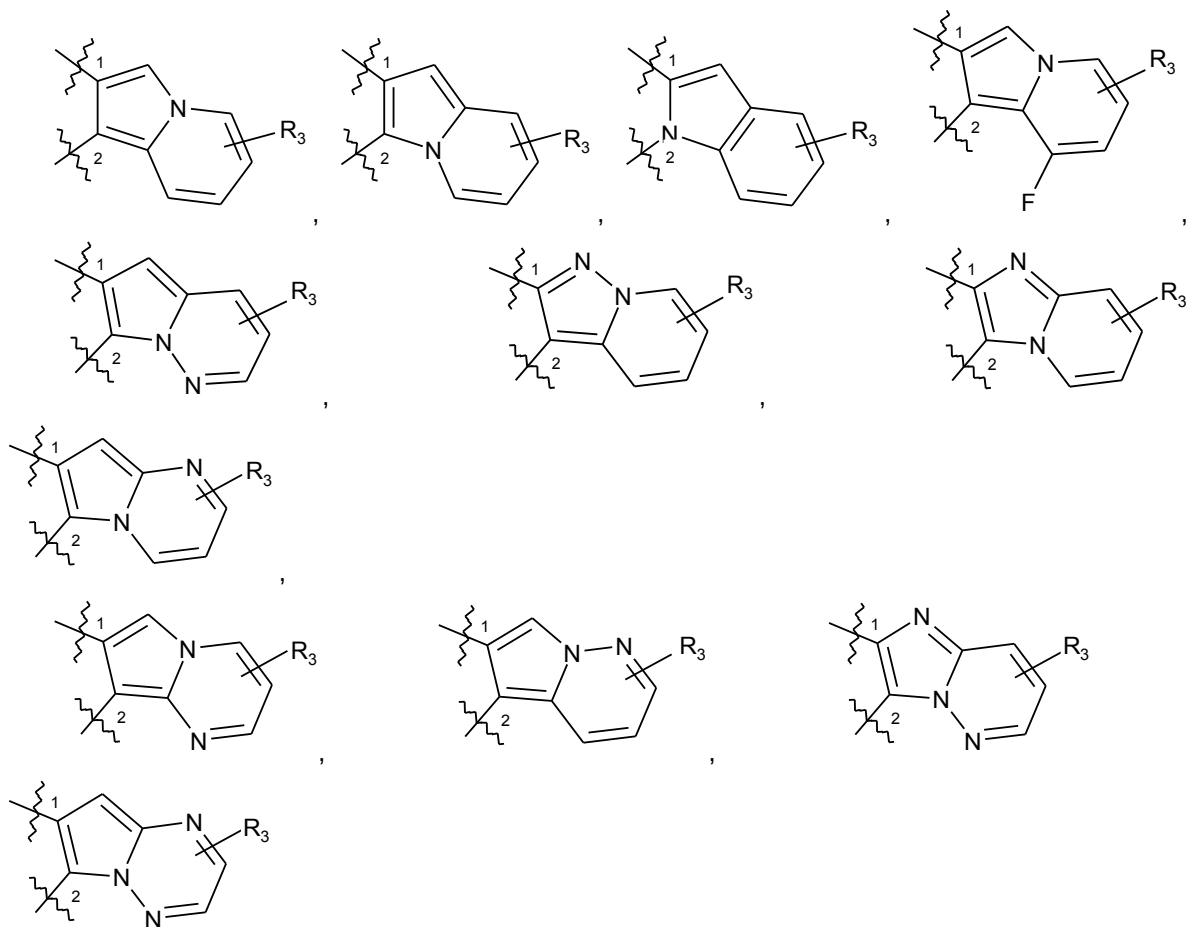
10



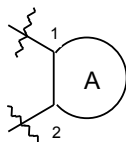
У деяких варіантах здійснення,
вибране із

являє собою біциклічне гетероарильне кільце,

5

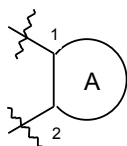
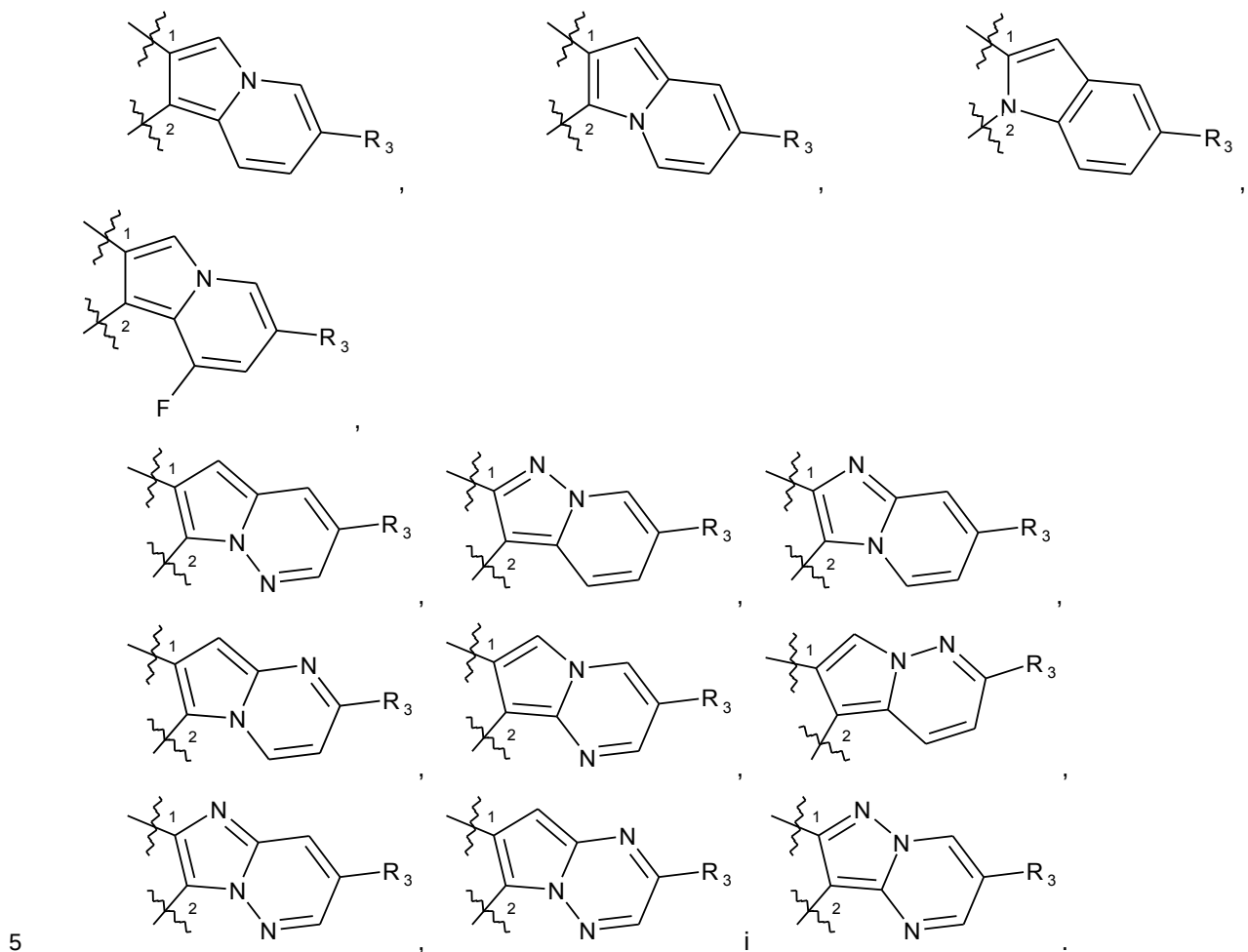


10



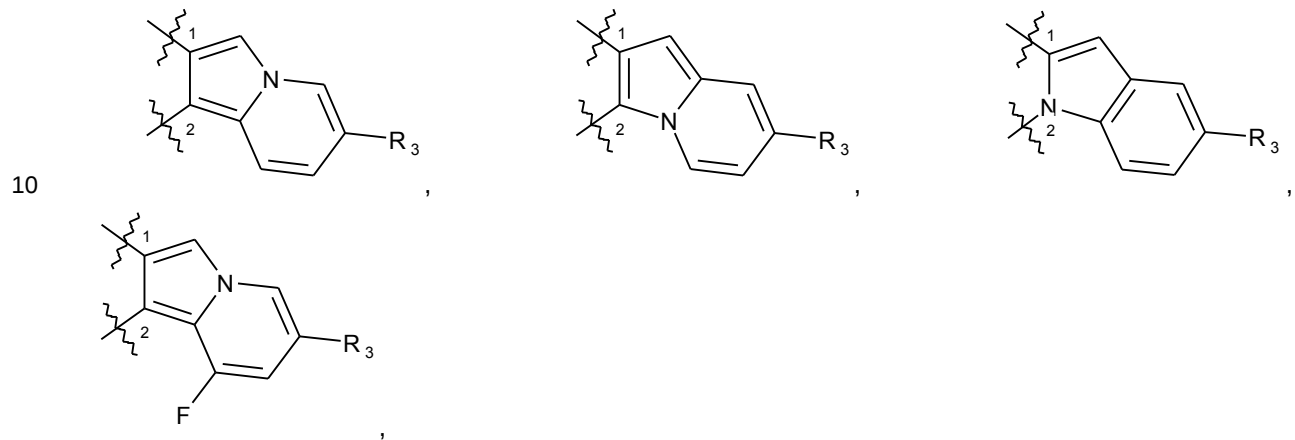
У деяких варіантах здійснення,
вибране із

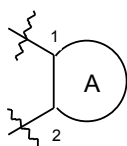
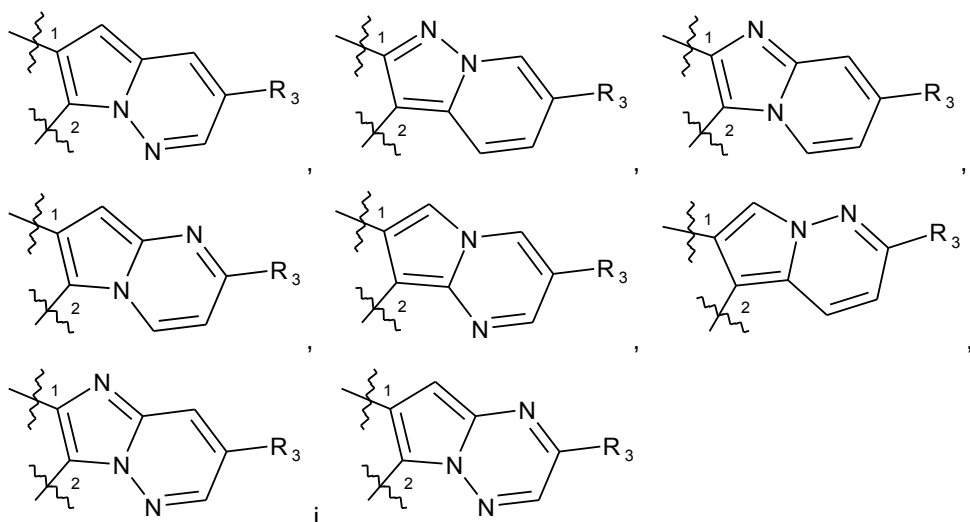
являє собою біциклічне гетероарильне кільце,



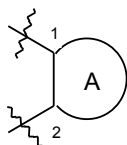
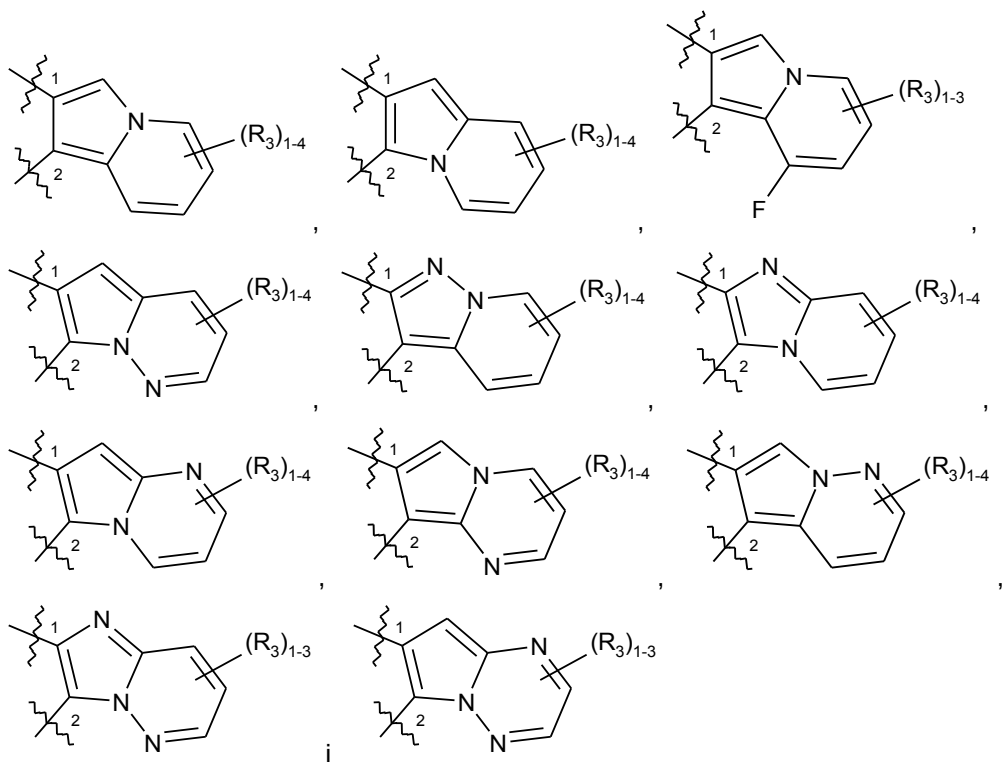
У деяких варіантах здійснення, вибране із

являє собою біциклічне гетероарильне кільце,



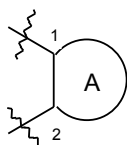
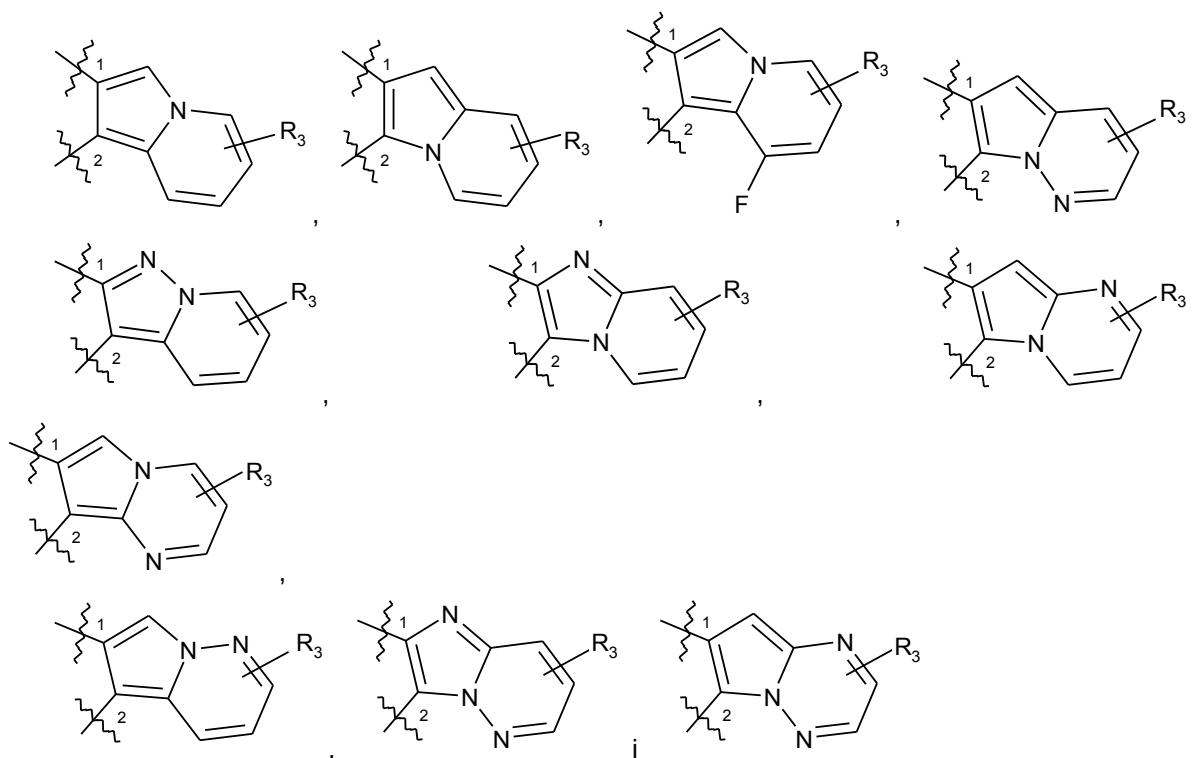


5 У деяких варіантах здійснення, являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



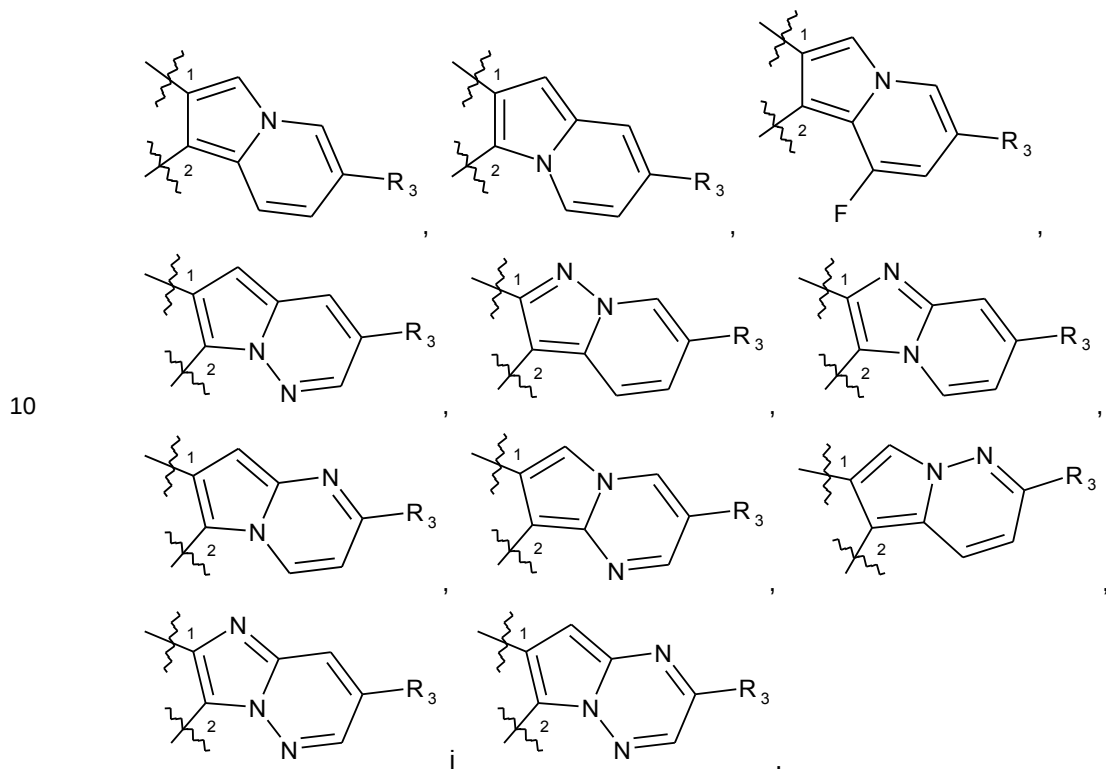
10 У деяких варіантах здійснення, являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

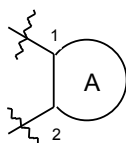
15



У деяких варіантах здійснення,
вибране із

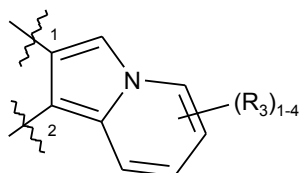
являє собою біциклічне гетероарильне кільце,



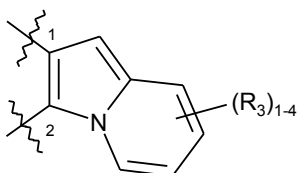


У деяких варіантах здійснення,
вибране із

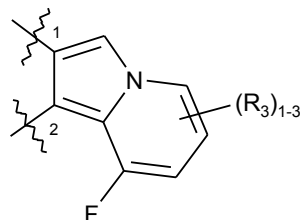
являє собою біциклічне гетероарильне кільце,



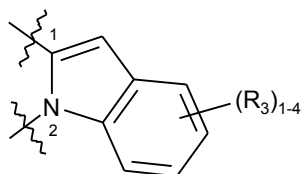
,



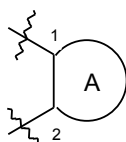
,



i

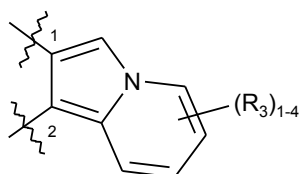


5

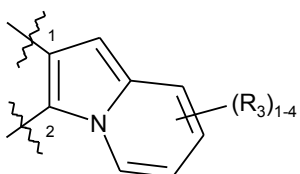


У деяких варіантах здійснення,
вибране із

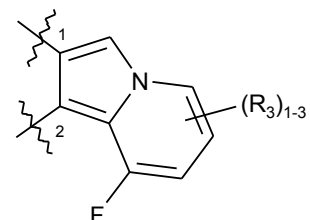
являє собою біциклічне гетероарильне кільце,



,

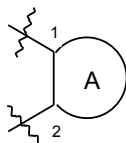


i



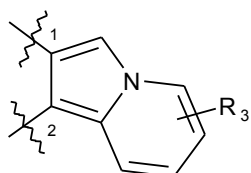
.

10

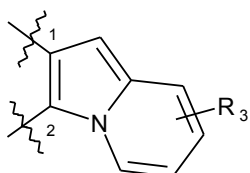


У деяких варіантах здійснення,
вибране із

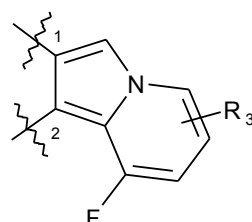
являє собою біциклічне гетероарильне кільце,



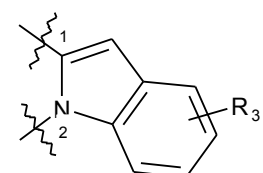
,



,

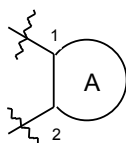


i



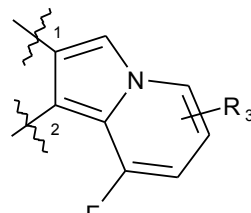
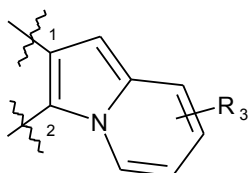
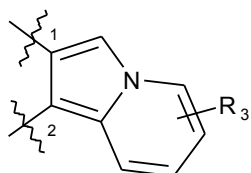
.

15

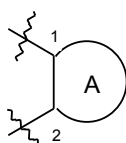


У деяких варіантах здійснення,
вибране із

являє собою біциклічне гетероарильне кільце,

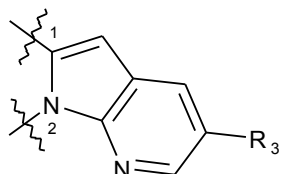
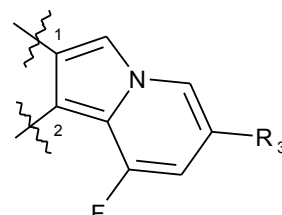
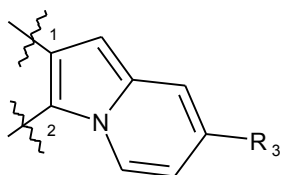
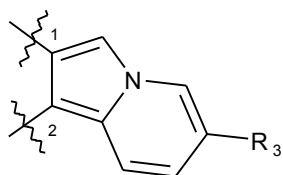


5

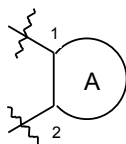


У деяких варіантах здійснення,
вибране із

являє собою біциклічне гетероарильне кільце,

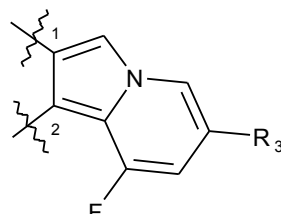
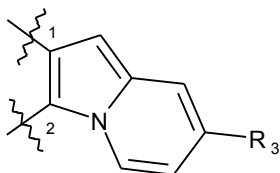
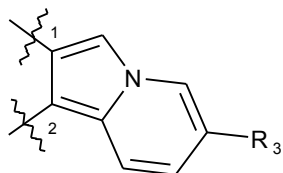


10

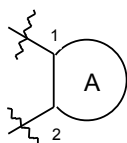


У деяких варіантах здійснення,
вибране із

являє собою біциклічне гетероарильне кільце,



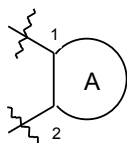
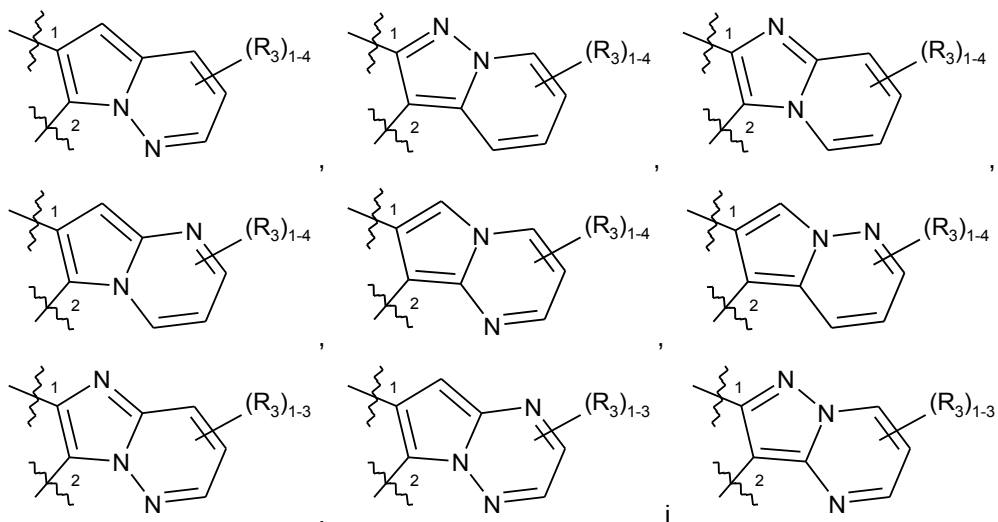
15



У деяких варіантах здійснення,
вибране із

являє собою біциклічне гетероарильне кільце,

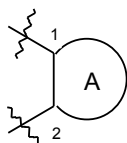
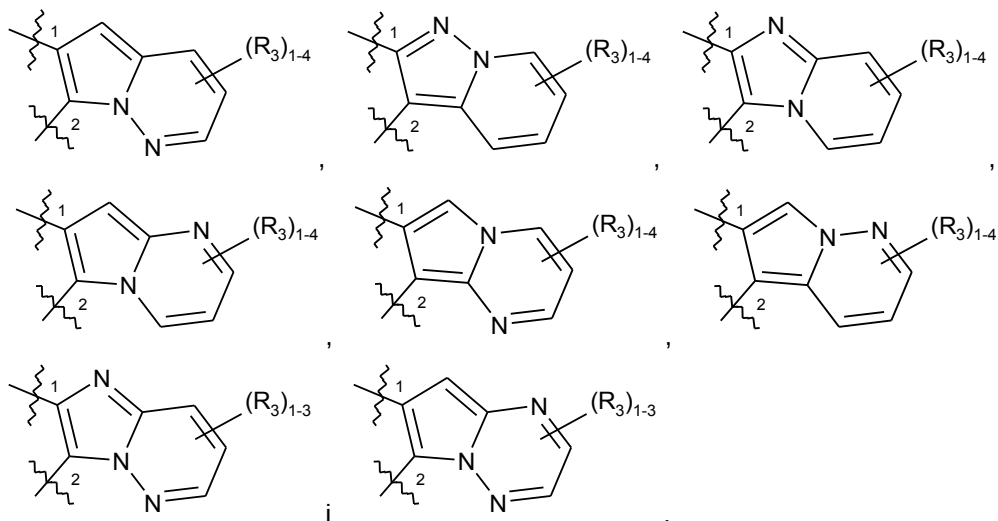
5



У деяких варіантах здійснення,
вибране із

являє собою біциклічне гетероарильне кільце,

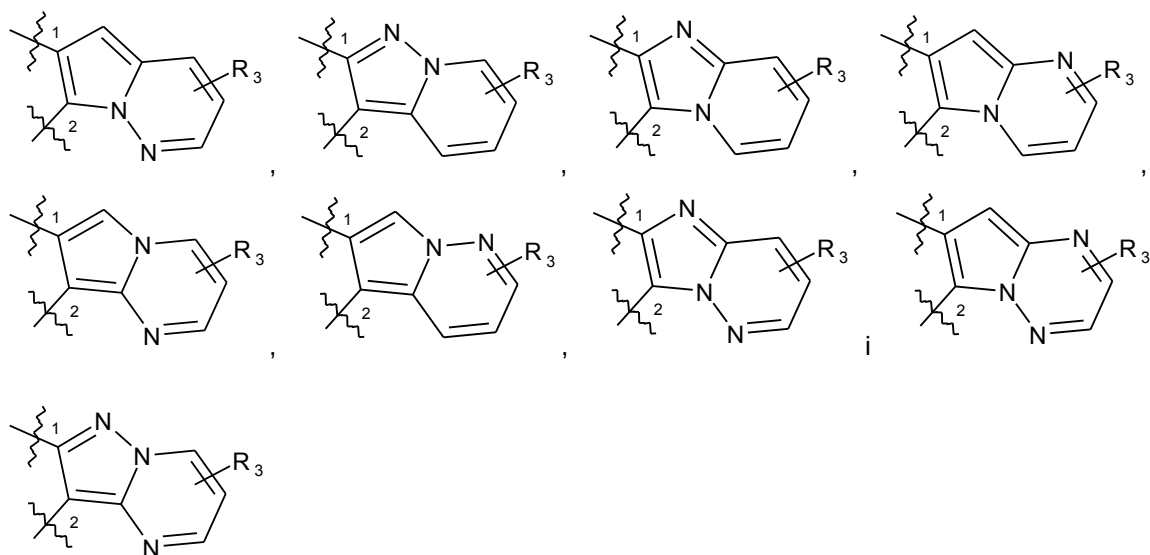
10



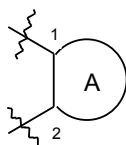
15

У деяких варіантах здійснення,
вибране із

являє собою біциклічне гетероарильне кільце,

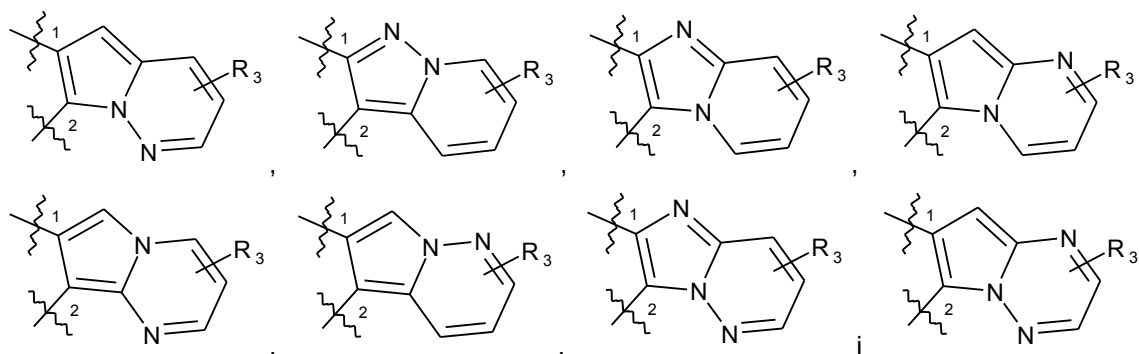


5

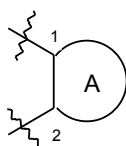


У деяких варіантах здійснення,
вибране із

являє собою біциклічне гетероарильне кільце,

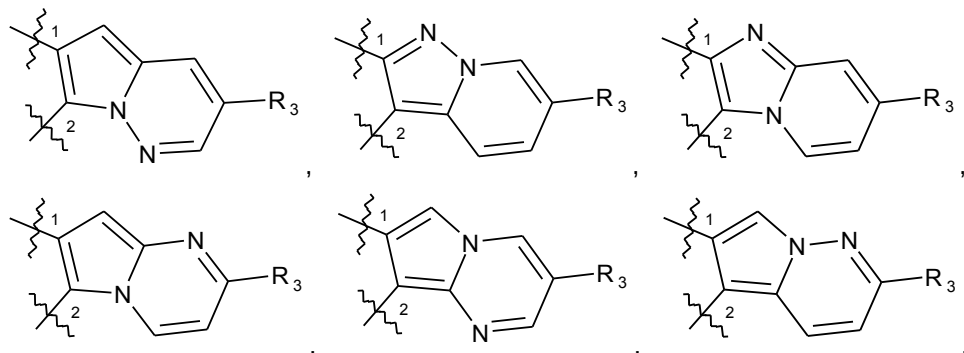


10

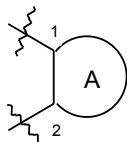
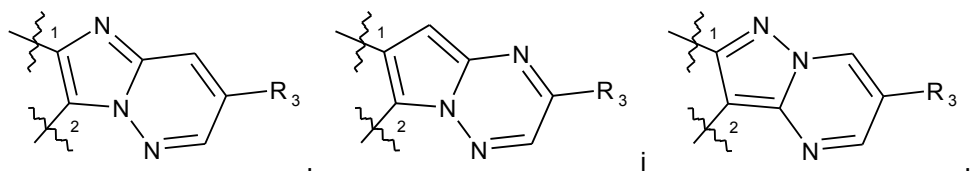


У деяких варіантах здійснення,
вибране із

являє собою біциклічне гетероарильне кільце,



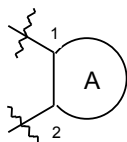
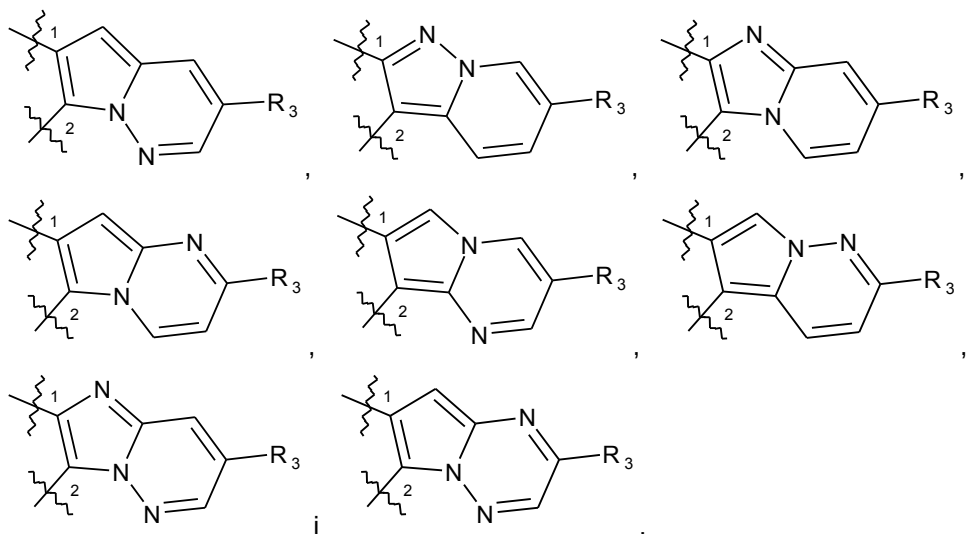
15



У деяких варіантах здійснення,
вибране із

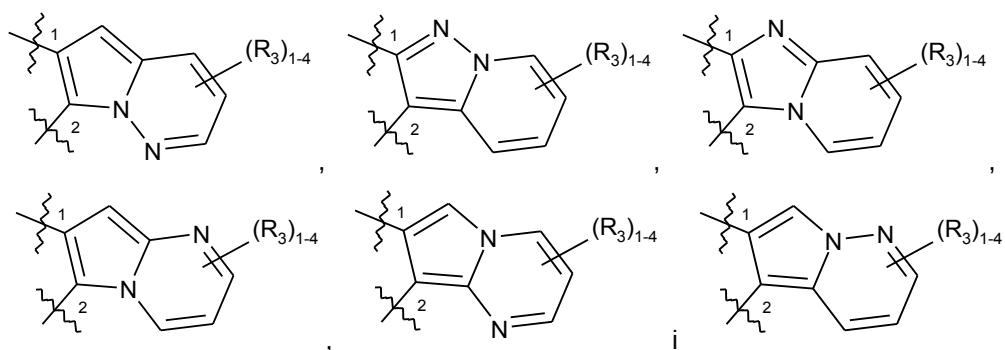
являє собою біциклічне гетероарильне кільце,

5

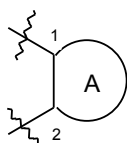


10 У деяких варіантах здійснення,
вибране із

являє собою біциклічне гетероарильне кільце,

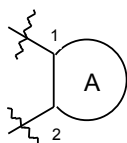
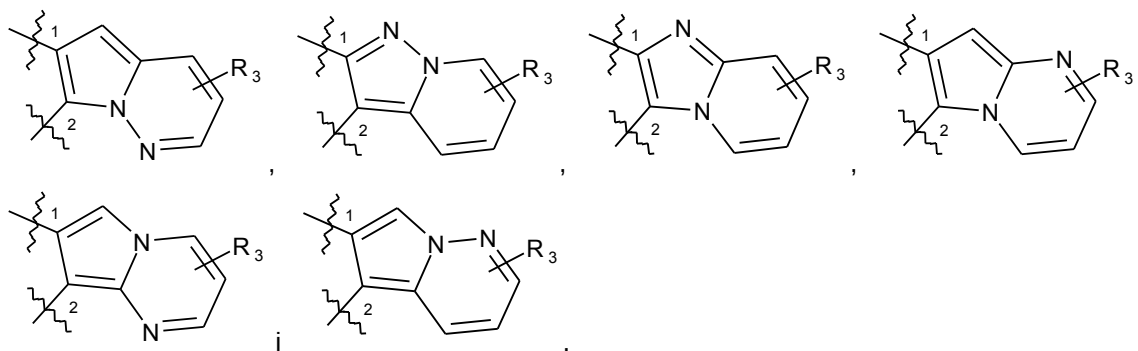


15

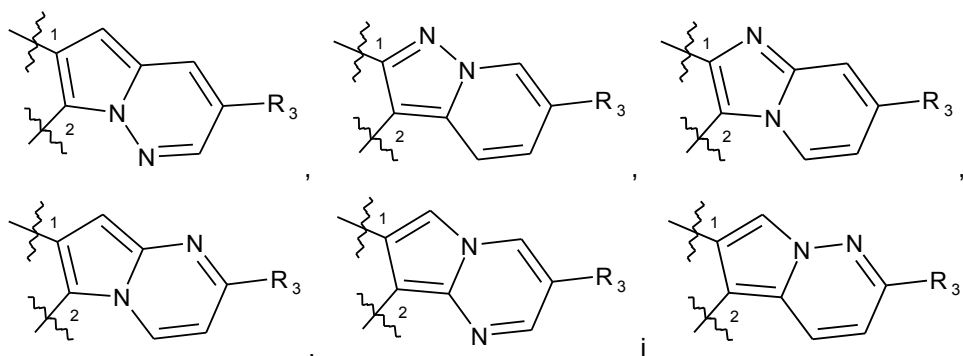


У деяких варіантах здійснення,
вибране із

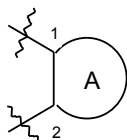
являє собою біциклічне гетероарильне кільце,



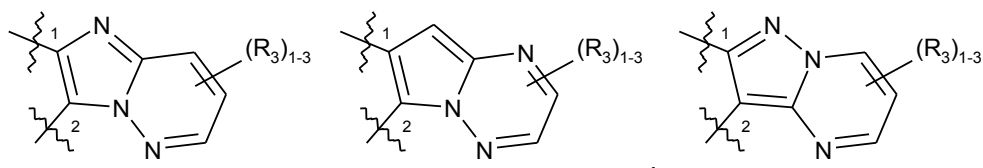
5 У деяких варіантах здійснення, вибране із являє собою біциклічне гетероарильне кільце,



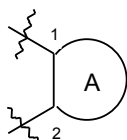
10



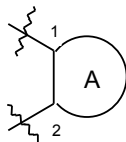
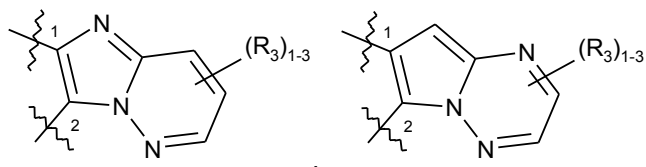
У деяких варіантах здійснення, вибране із являє собою біциклічне гетероарильне кільце,



15



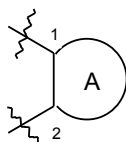
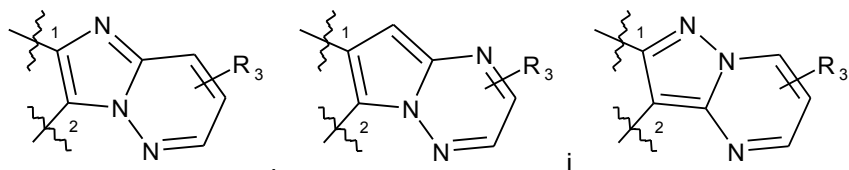
У деяких варіантах здійснення, вибране із являє собою біциклічне гетероарильне кільце,



У деяких варіантах здійснення,
вибране із

являє собою біциклічне гетероарильне кільце,

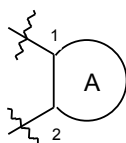
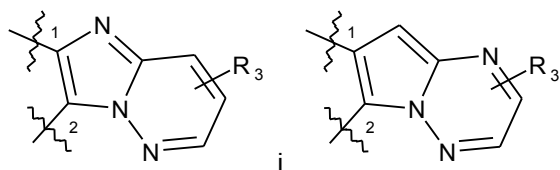
5



У деяких варіантах здійснення,
вибране із

являє собою біциклічне гетероарильне кільце,

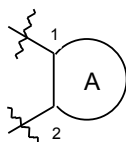
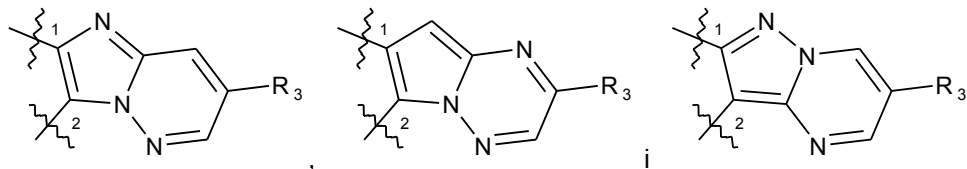
10



У деяких варіантах здійснення,
вибране із

являє собою біциклічне гетероарильне кільце,

15



У деяких варіантах здійснення,
вибране із

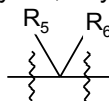
являє собою біциклічне гетероарильне кільце,

бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси або гексилокси), прямий C₁-C₆ галогеналкокси або розгалужений C₃-C₆ галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокси, і-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси або гексилокси, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), OH або галоген (наприклад, F, Cl, Br або I).

У деяких варіантах здійснення, R₄ являє собою прямий C₁-C₆ алкіл або розгалужений C₃-C₆ алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил або гексил), прямий C₁-C₆ галогеналкіл або розгалужений C₃-C₆ галогеналкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил або гексил, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)) або галоген (наприклад, F, Cl, Br або I).

У деяких варіантах здійснення, R₄ являє собою прямий C₁-C₆ алкіл або розгалужений C₃-C₆ алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил або гексил).

У деяких варіантах здійснення, R₄ являє собою прямий C₁-C₄ алкіл або розгалужений C₃-C₄ алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, втор-бутил або трет-бутил).



У деяких варіантах здійснення, L являє собою

У деяких варіантах здійснення, L являє собою феніленіл необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із прямого C₁-C₆ алкілу або розгалуженого C₃-C₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу), прямого C₁-C₆ галогеналкілу або розгалуженого C₃-C₆ галогеналкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси або розгалуженого C₃-C₆ алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокси, і-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси або гексилокси), прямого C₁-C₆ галогеналкокси або розгалуженого C₃-C₆ галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокси, і-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси або гексилокси, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), OH або галогену (наприклад, F, Cl, Br або I).

У деяких варіантах здійснення, L являє собою феніленіл, заміщений двома замісниками, приєднаними до сусідніх атомів вуглецю у феніленільному кільці, і два замісники, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, можуть утворювати 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S.

У деяких варіантах здійснення, R₅ і R₆ кожний являє собою H.

У деяких варіантах здійснення, один із R₅ і R₆ являє собою прямий C₁-C₆ алкіл або розгалужений C₃-C₆ алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил або гексил), прямий C₁-C₆ галогеналкіл або розгалужений C₃-C₆ галогеналкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил або гексил, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), прямий C₁-C₆ алкокси або розгалужений C₃-C₆ алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокси, і-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси або гексилокси), прямий C₁-C₆ галогеналкокси або розгалужений C₃-C₆ галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокси, і-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси або гексилокси, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), OH або галоген (наприклад, F, Cl, Br або I).

У деяких варіантах здійснення, R₅ і R₆, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C₃-C₆ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил), необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із прямого C₁-C₆ алкілу або розгалуженого C₃-C₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу), прямого C₁-C₆ галогеналкілу або розгалуженого C₃-C₆ галогеналкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси або розгалуженого C₃-C₆ алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокси, і-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси або гексилокси), прямого C₁-C₆ галогеналкокси або розгалуженого C₃-C₆ галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокси, і-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси або гексилокси, кожний із яких

заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), OH і галогену (наприклад, F, Cl, Br або I).

У деяких варіантах здійснення, R₅ і R₆, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C₃-C₆ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил), необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із прямого C₁-C₄ алкілу або розгалуженого C₃-C₄ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу), прямого C₁-C₄ галогеналкілу або розгалуженого C₃-C₄ галогеналкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), прямого C₁-C₄ алкокси або розгалуженого C₃-C₄ алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс або трет-бутокс), прямого C₁-C₄ галогеналкокси або розгалуженого C₃-C₄ галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс або трет-бутокс, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), OH і галогену (наприклад, F, Cl, Br або I).

У деяких варіантах здійснення, R₅ і R₆, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C₃-C₆ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил), необов'язково заміщений одним або кількома із прямого C₁-C₄ алкілу або розгалуженого C₃-C₄ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу).

У деяких варіантах здійснення, R₅ і R₆, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропіл, необов'язково заміщений одним або двома прямим C₁-C₆ алкілом або розгалуженим C₃-C₆ алкілом (наприклад, метилом, етилом, пропілом, і-пропілом, н-бутилом, і-бутилом, втор-бутилом, трет-бутилом, пентилом або гексилом).

У деяких варіантах здійснення, R₅ і R₆, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропіл, необов'язково заміщений одним або двома прямим C₁-C₄ алкілом або розгалуженим C₃-C₄ алкілом (метилом, етилом, пропілом, і-пропілом, н-бутилом, і-бутилом, втор-бутилом або трет-бутилом).

У деяких варіантах здійснення, R₅ і R₆, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропіл.

У деяких варіантах здійснення, T являє собою C(O)OH.

У деяких варіантах здійснення, T являє собою (CH₂)NHS(O)₂-(C₁-C₆ алкіл).

У деяких варіантах здійснення, T являє собою гетероарил, який містить одне 5- або 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із прямого C₁-C₆ алкілу або розгалуженого C₃-C₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу), прямого C₁-C₆ галогеналкілу або розгалуженого C₃-C₆ галогеналкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу або гексилу, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси або розгалуженого C₃-C₆ алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс, трет-бутокс, пентокс або гексикс), прямого C₁-C₆ галогеналкокси або розгалуженого C₃-C₆ галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс, трет-бутокс, пентокс або гексикс, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), OH, галогену (наприклад, F, Cl, Br або I) і оксо (тобто, =O).

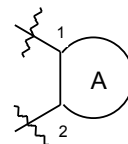
У деяких варіантах здійснення, T являє собою гетероарил, який містить одне 5- або 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними із прямого C₁-C₄ алкілу або розгалуженого C₃-C₄ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу), прямого C₁-C₄ галогеналкілу або розгалуженого C₃-C₄ галогеналкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, і-пропілу, н-бутилу, і-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), прямого C₁-C₄ алкокси або розгалуженого C₃-C₄ алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс або трет-бутокс), прямого C₁-C₄ галогеналкокси або розгалуженого C₃-C₄ галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс або трет-бутокс, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), OH, галогену (наприклад, F, Cl, Br або I) і оксо (тобто, =O).

У деяких варіантах здійснення, T являє собою гетероарил, який містить одне 5-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.

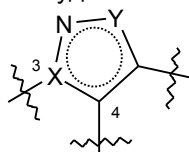
або трет-бутил), прямий C₁-C₄ галогеналкіл або розгалужений C₃-C₄ галогеналкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, втор-бутил або трет-бутил, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)), прямий C₁-C₄ алкокси або розгалужений C₃-C₄ алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс або трет-бутокс), прямий C₁-C₄ галогеналкокси або розгалужений C₃-C₄ галогеналкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, н-бутокс, і-бутокс, втор-бутокс або трет-бутокс, кожний із яких заміщений одним або кількома галогенами (наприклад, F, Cl)) або галоген (наприклад, F, Cl, Br або I).

У деяких варіантах здійснення, щонайменше один R₁₁ являє собою F.

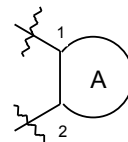
У деяких варіантах здійснення, щонайменше один R₁₁ являє собою F і щонайменше один R₁₁ являє собою метил.



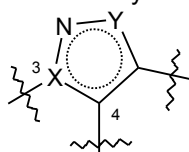
Будь-яка із груп, описана у кожному із документів для будь-якого із



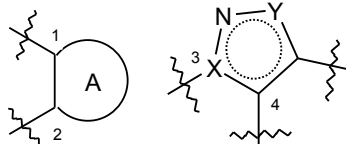
, L, T, R₁, R_C, R₁₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ може бути об'єднана з будь-якою із груп,



описаних у кожному із документів, для одного або декількох із залишків

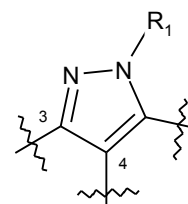
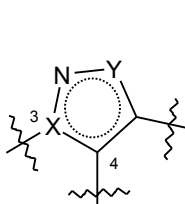


15 , L, T, R₁, R_C, R₁₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇.



У деяких варіантах здійснення, R₆ і R₇ можуть бути об'єднані наступним чином:

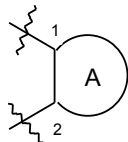
, L, T, R₁, R_C, R₁₁, R₂, R₃, R₄, R₅,



(A-1') У деяких варіантах здійснення,

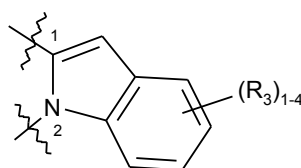
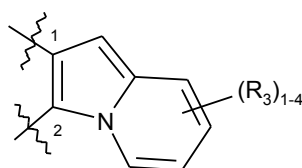
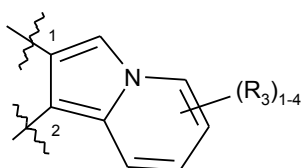
являє собою

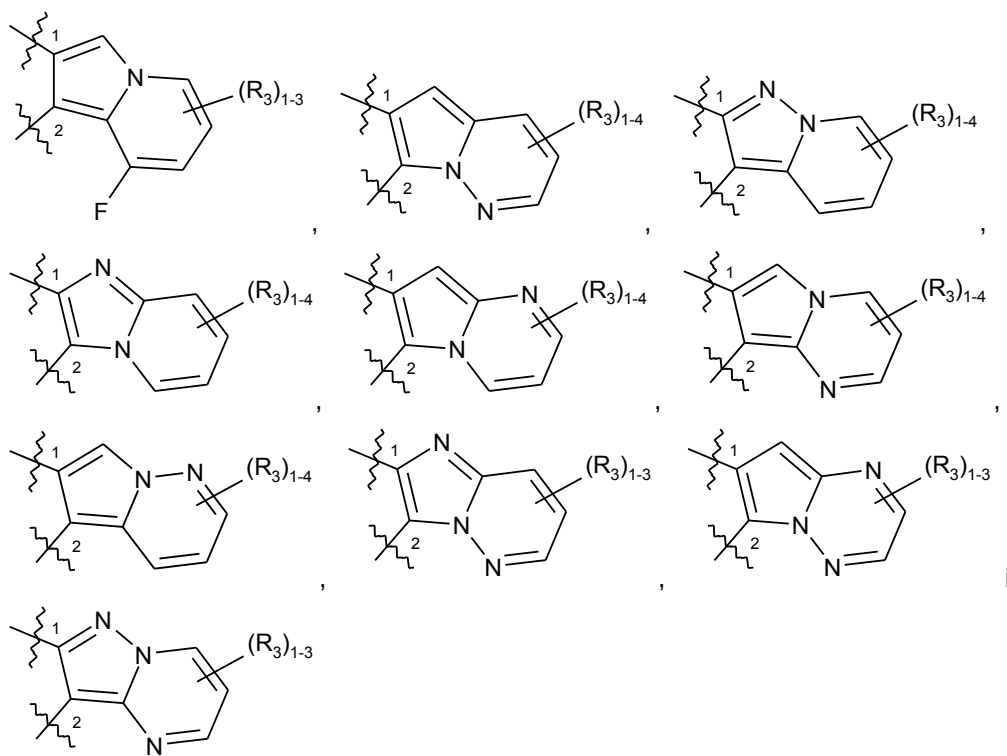
; і



являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

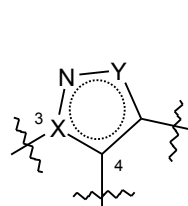
20



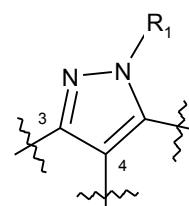


5

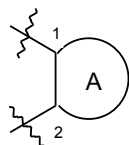
(A-1) У деяких варіантах здійснення,



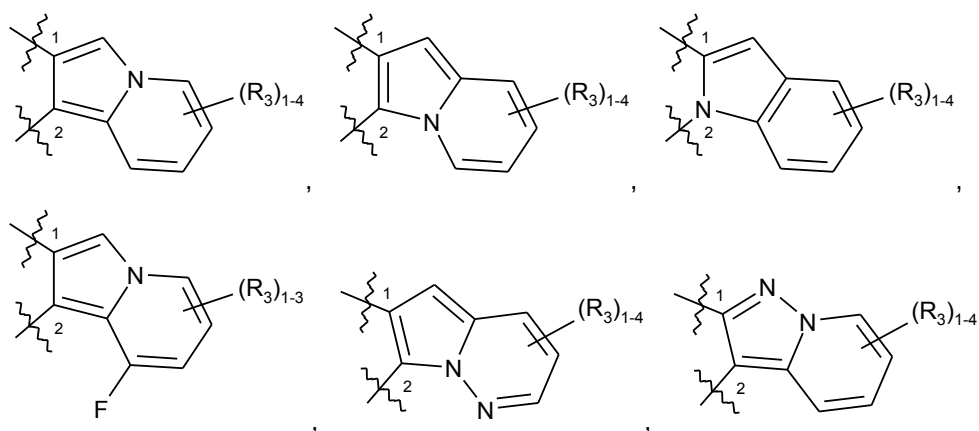
являє собою



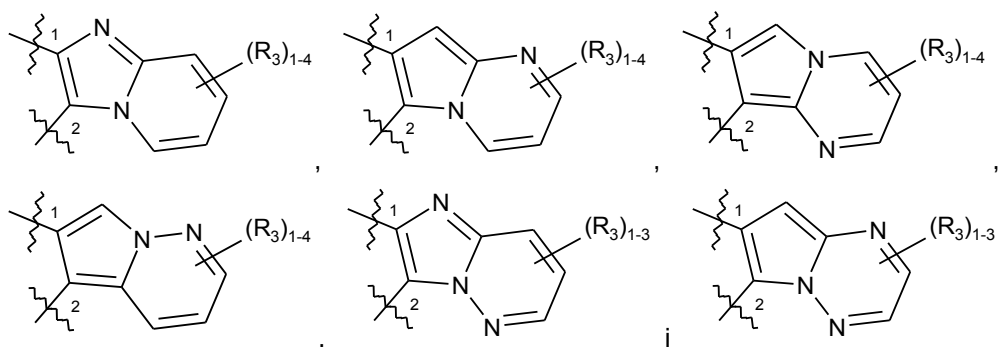
; i



являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



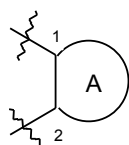
10



(A-2) У деяких варіантах здійснення,

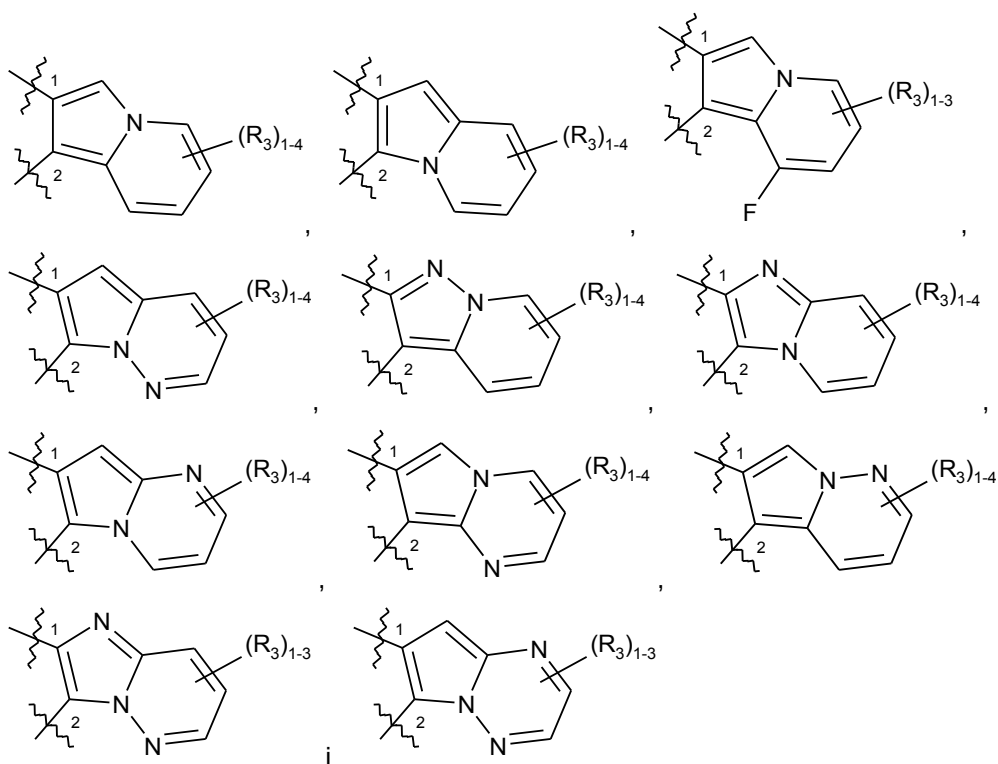
являє собою

; i



5

являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



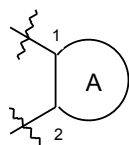
10

(A-3') У деяких варіантах здійснення,

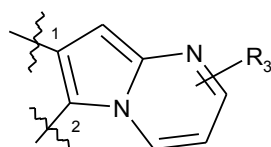
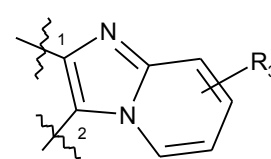
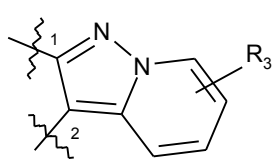
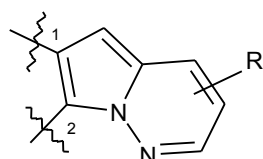
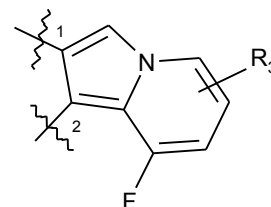
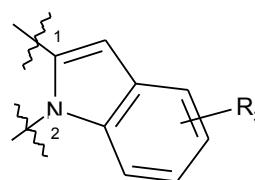
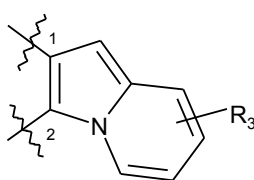
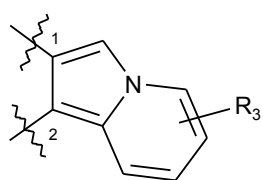
являє собою

; i

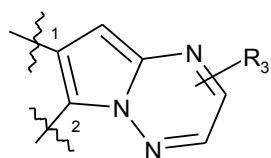
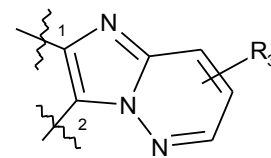
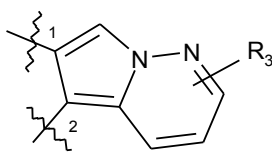
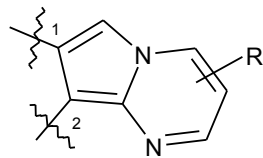




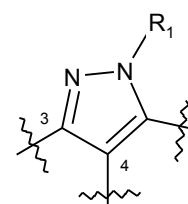
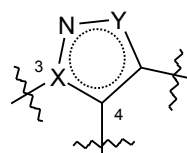
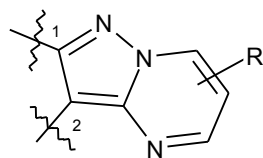
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, виbrane із



5



i

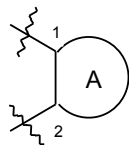


10

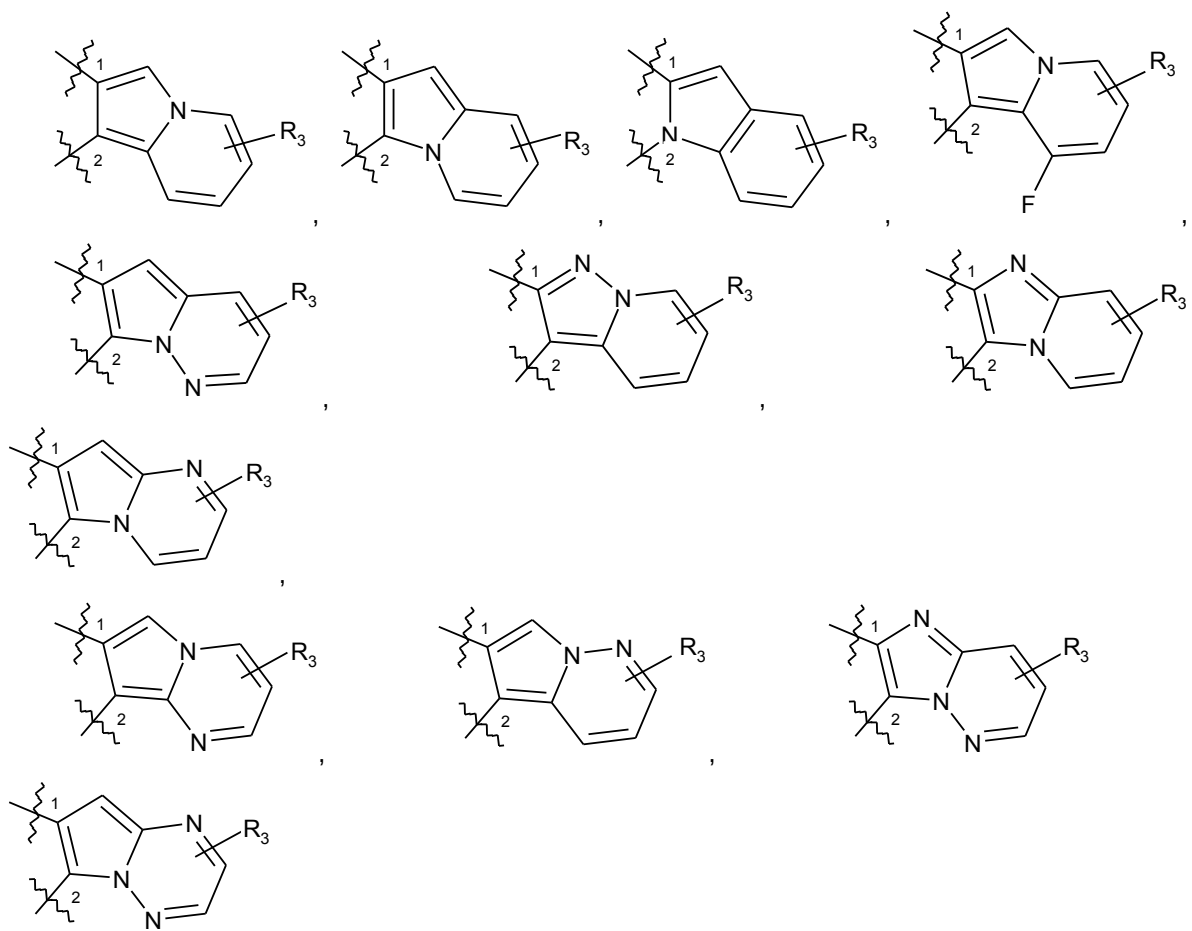
(A-3) У деяких варіантах здійснення,

являє собою

; i

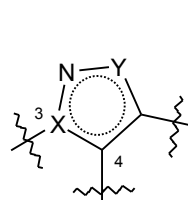


являє собою біциклічне гетероарильне кільце, виbrane із

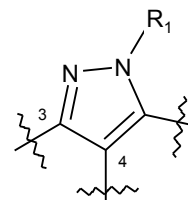


5

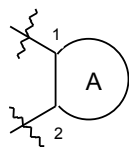
(A-4) У деяких варіантах здійснення,



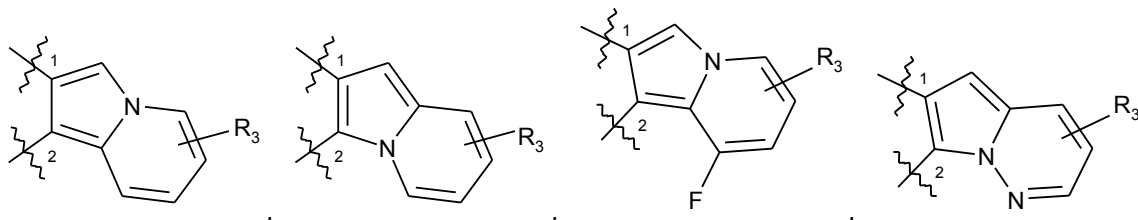
являє собою



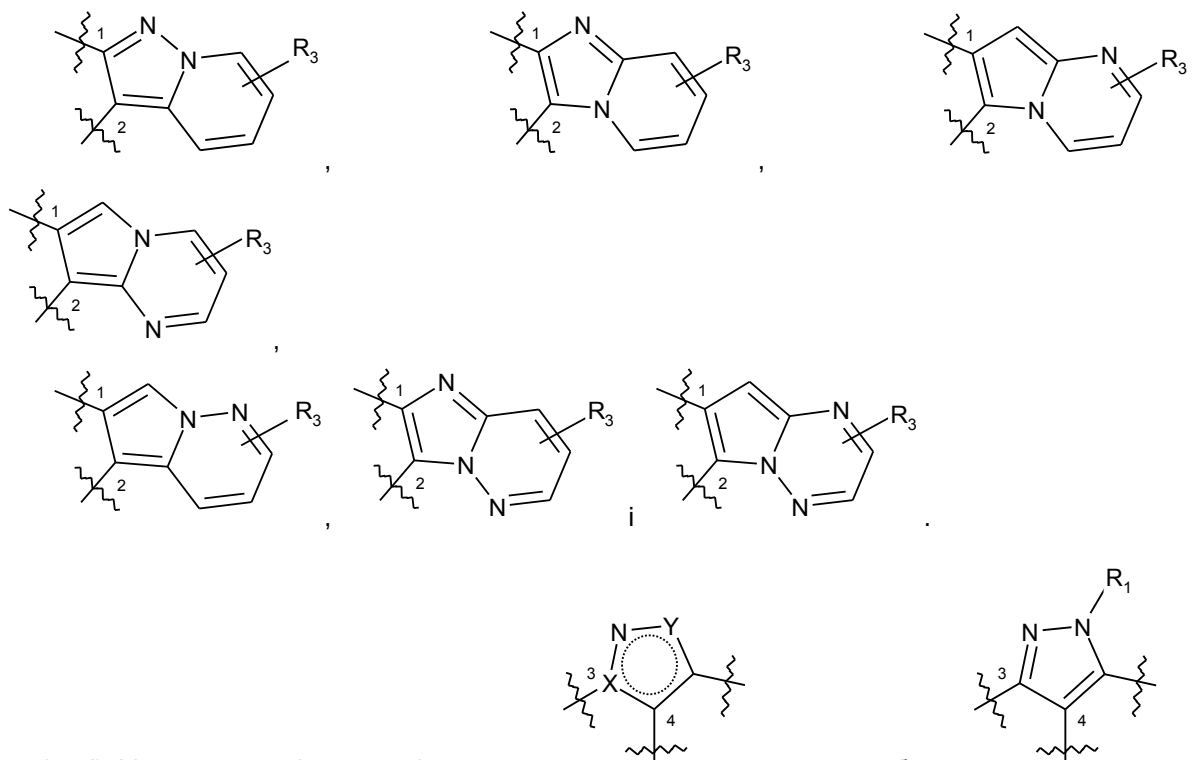
; i



являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



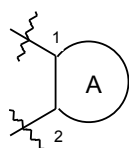
10



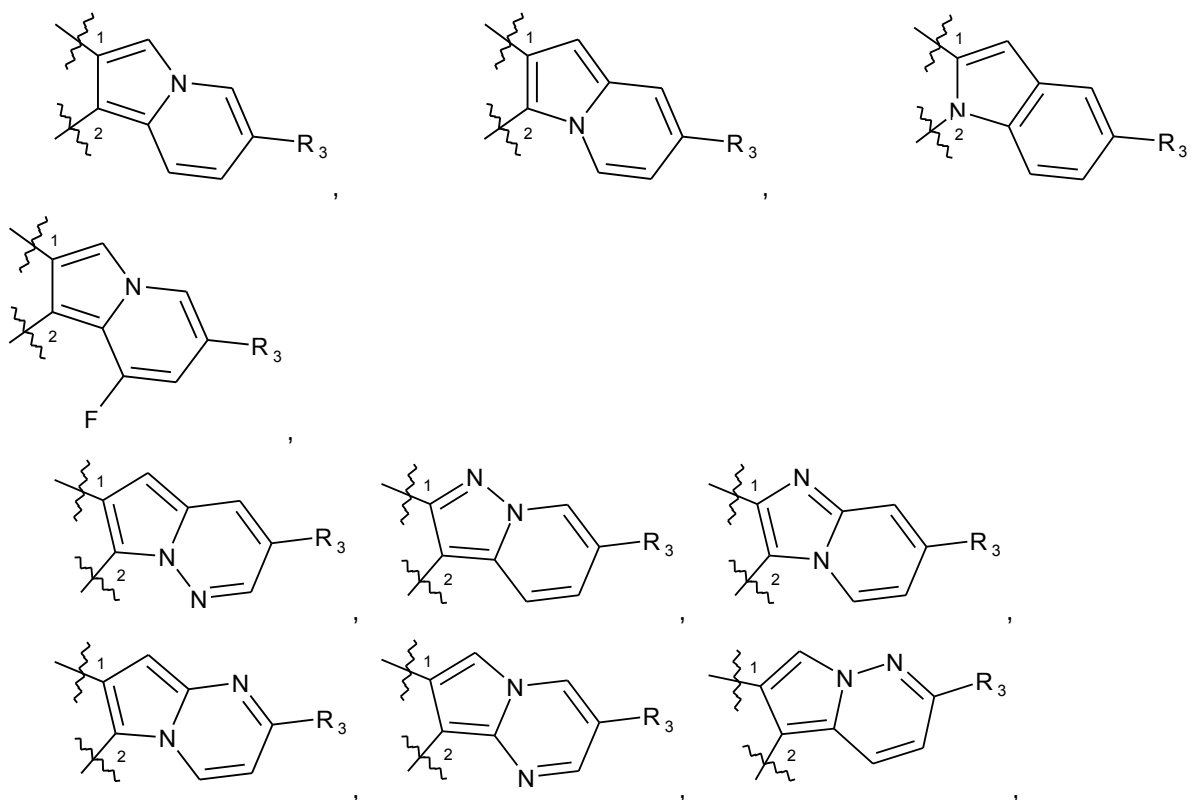
(A-5') У деяких варіантах здійснення,

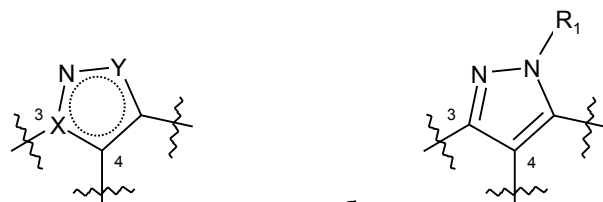
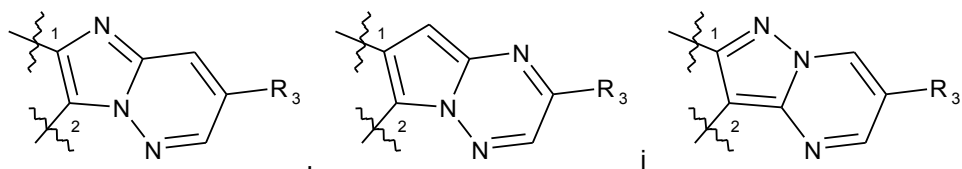
являє собою

; i



являє собою біциклічне гетероарильне кільце, виbrane із

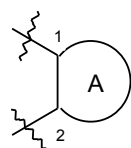




(A-5) У деяких варіантах здійснення,

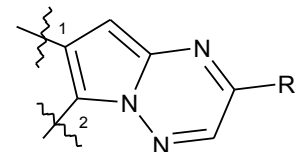
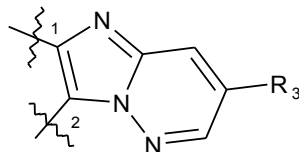
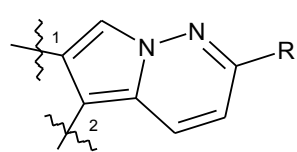
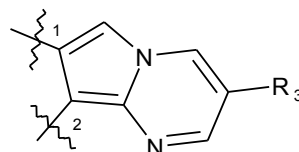
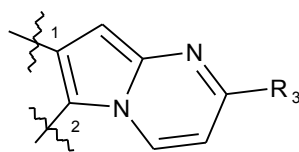
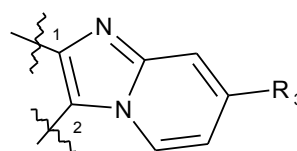
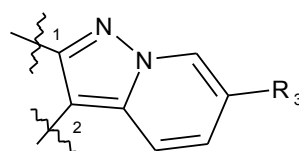
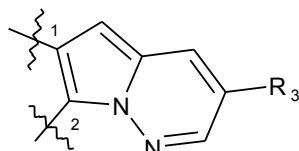
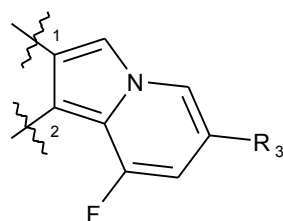
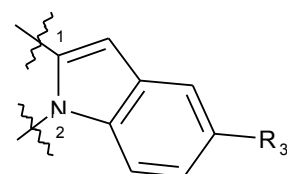
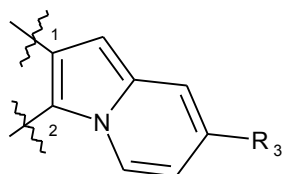
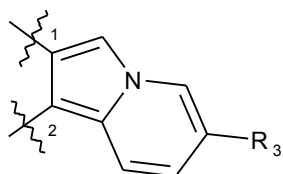
являє собою

; i

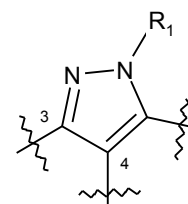
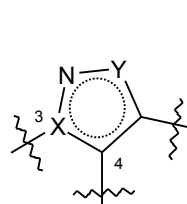


являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

5



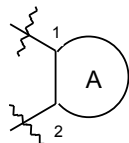
10



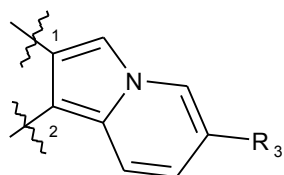
(A-6) У деяких варіантах здійснення,

являє собою

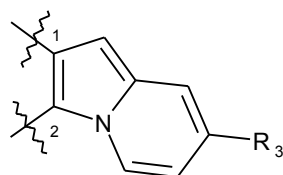
; i



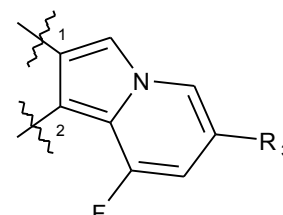
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



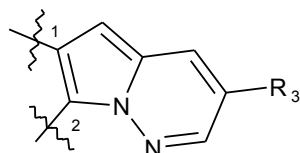
,



,

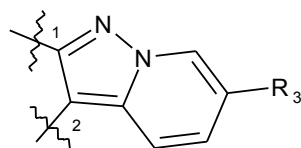


,

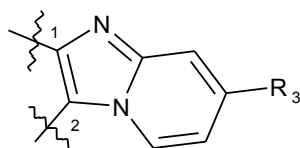


,

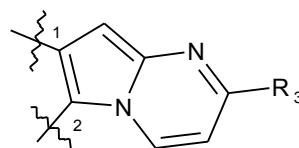
5



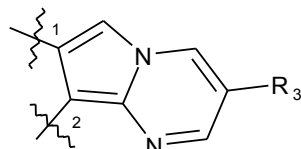
,



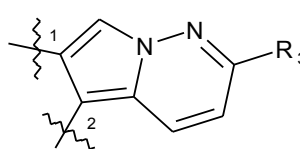
,



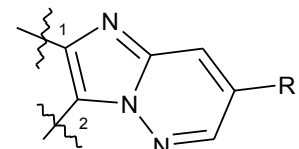
,



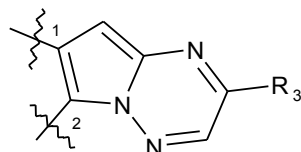
,



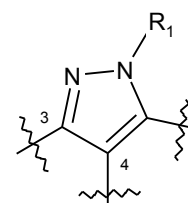
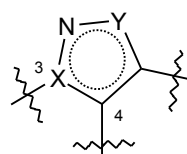
,



i



.

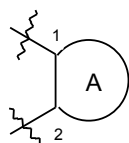


10

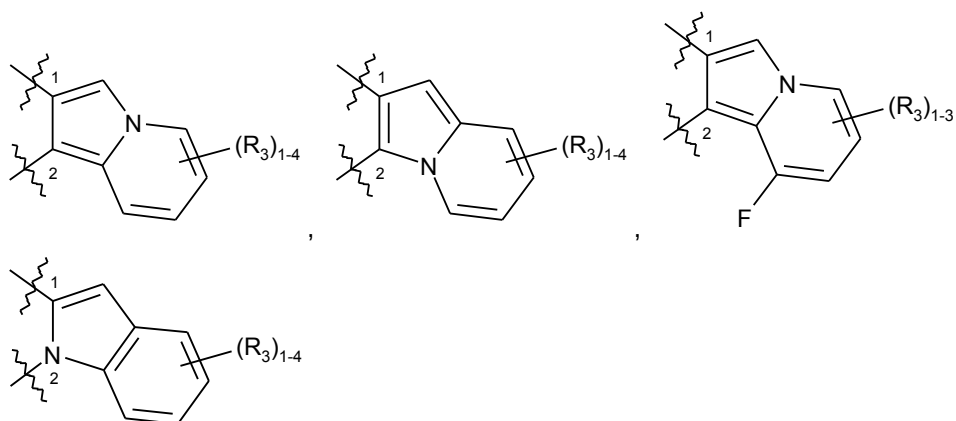
(A-7) У деяких варіантах здійснення,

являє собою

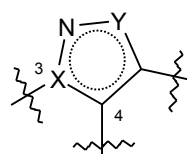
; i



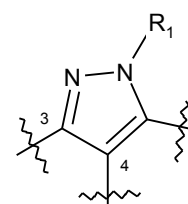
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



(A-8) У деяких варіантах здійснення,

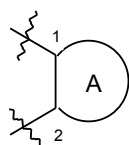


являє собою

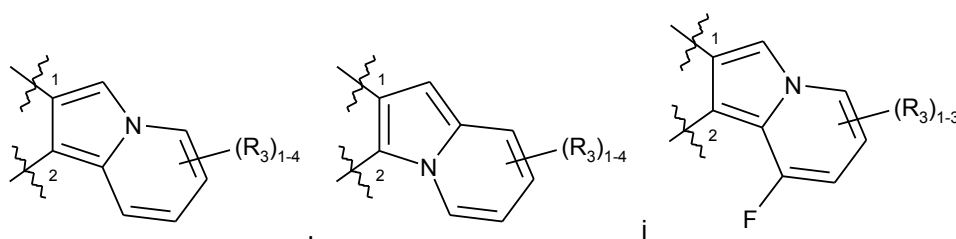


; i

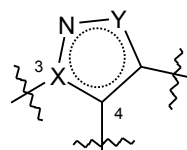
5



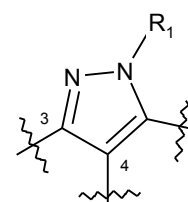
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



(A-9) У деяких варіантах здійснення,

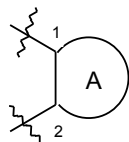


являє собою

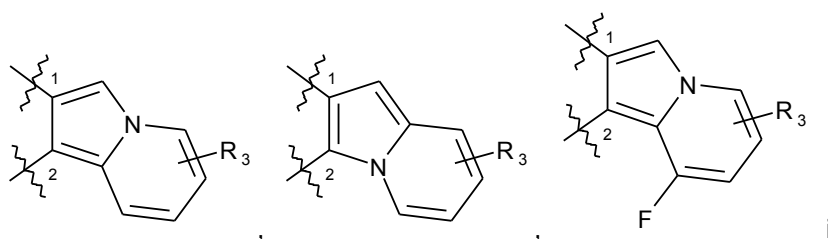


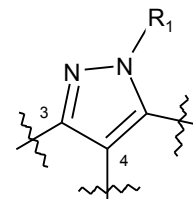
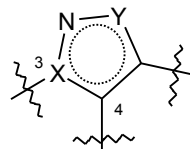
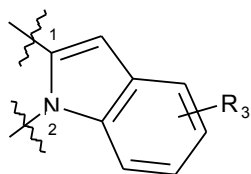
; i

10



являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

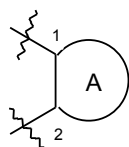




(A-10) У деяких варіантах здійснення,

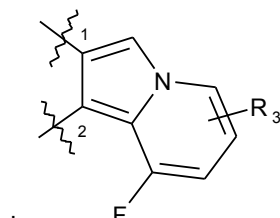
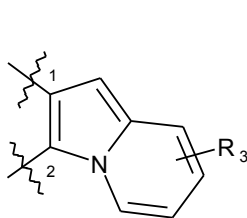
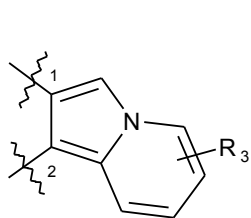
являє собою

; i

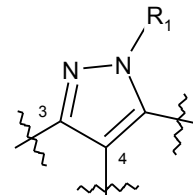
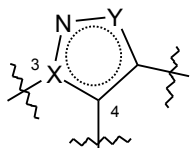


являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

5



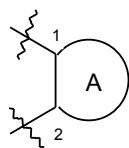
i



(A-11) У деяких варіантах здійснення,

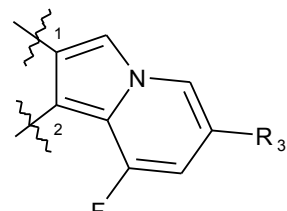
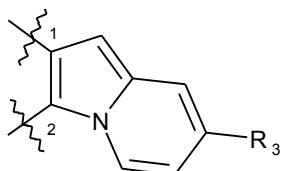
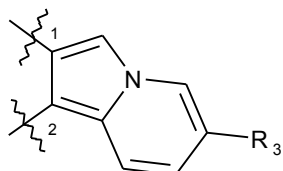
являє собою

; i

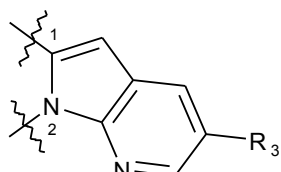


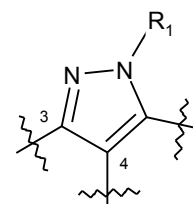
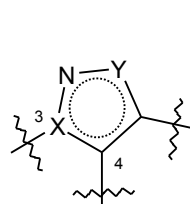
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

10



i

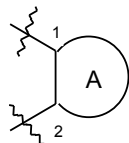




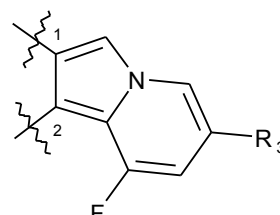
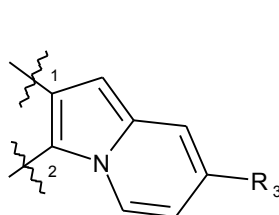
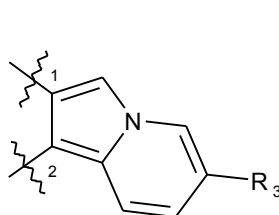
(A-12) У деяких варіантах здійснення,

являє собою

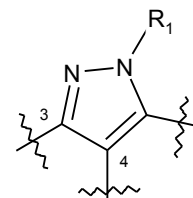
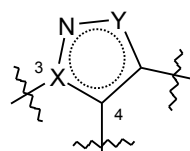
; i



являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



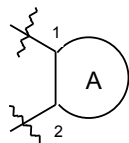
5



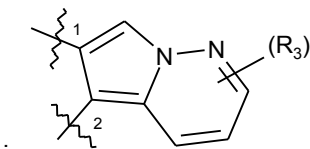
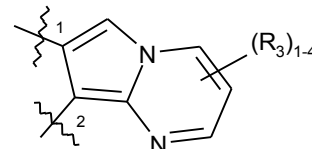
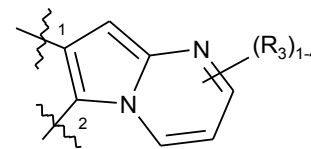
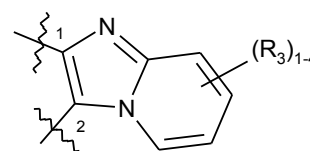
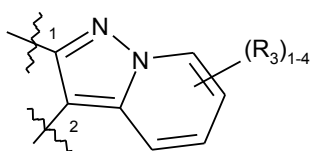
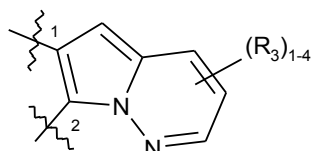
(A-13) У деяких варіантах здійснення,

являє собою

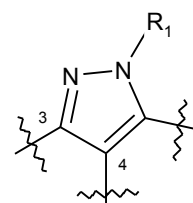
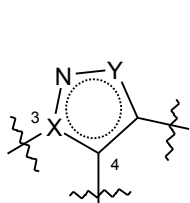
; i



являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



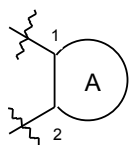
10



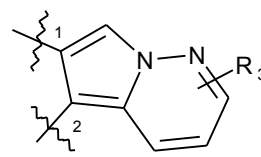
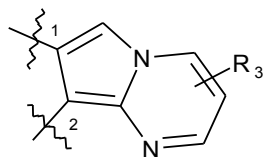
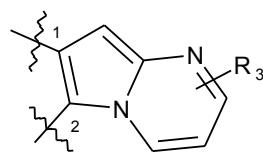
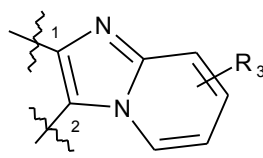
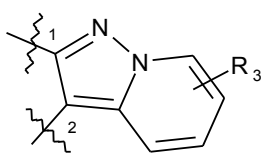
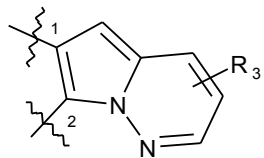
(A-14) У деяких варіантах здійснення,

являє собою

; i

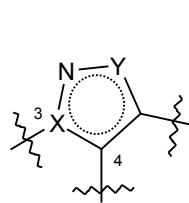


являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

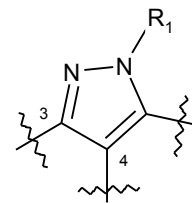


5

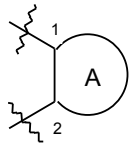
(A-15) У деяких варіантах здійснення,



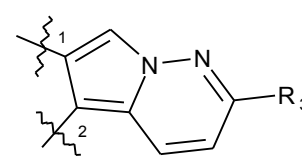
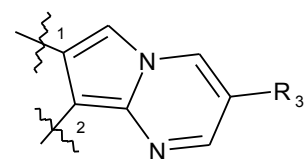
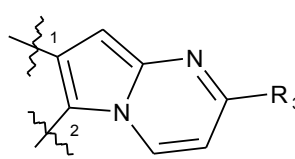
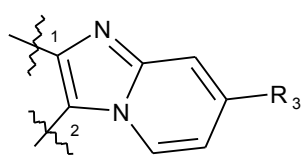
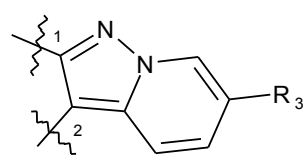
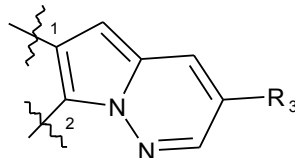
являє собою



; i

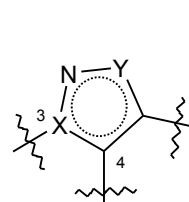


являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

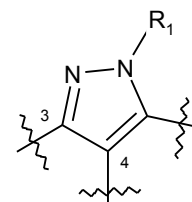


10

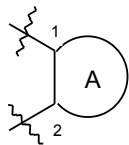
(A-16') У деяких варіантах здійснення,



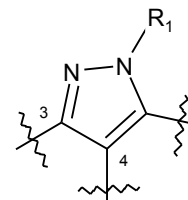
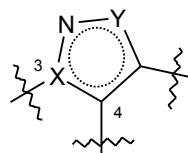
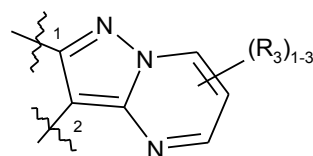
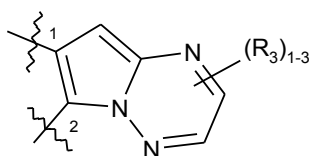
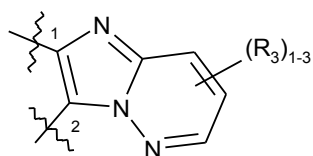
являє собою



; i



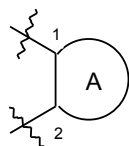
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



(A-16) У деяких варіантах здійснення,

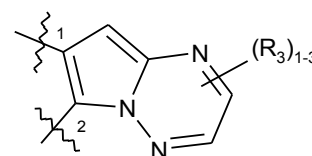
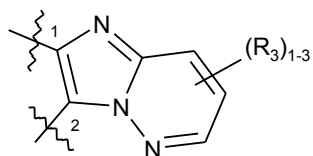
являє собою

; i

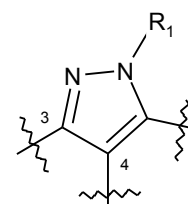
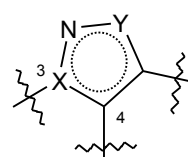


являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

5



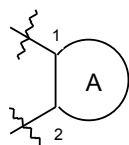
i



(A-17') У деяких варіантах здійснення,

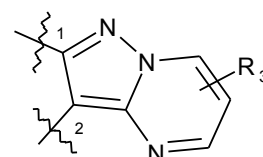
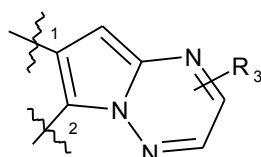
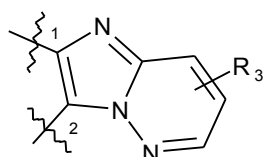
являє собою

; i

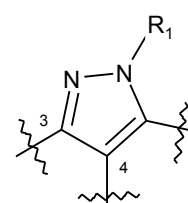
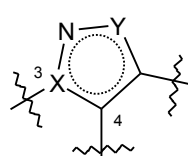


являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

10



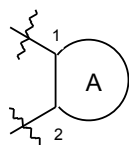
i



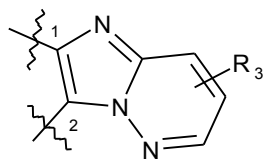
(A-17) У деяких варіантах здійснення,

являє собою

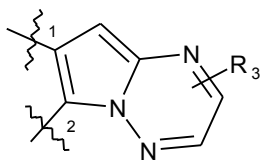
; i



являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



i

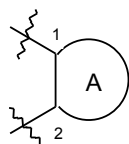


.

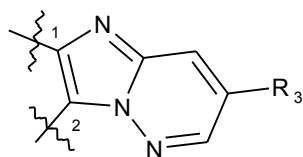
5 (A-18') У деяких варіантах здійснення,

являє собою

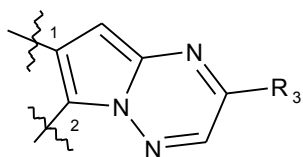
; i



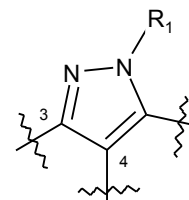
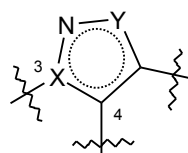
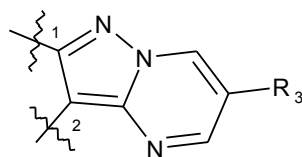
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



,



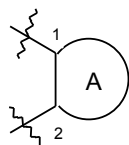
i



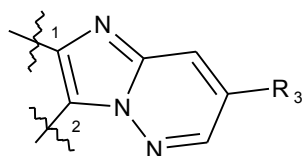
10 (A-18) У деяких варіантах здійснення,

являє собою

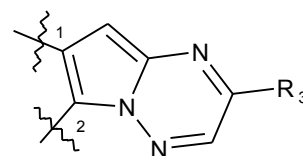
; i



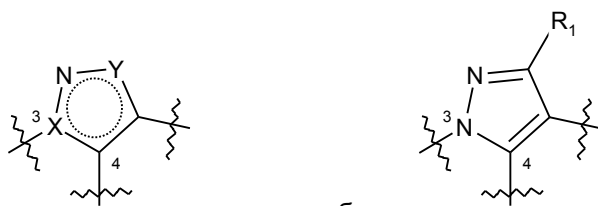
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



i



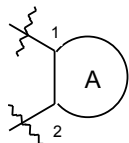
.



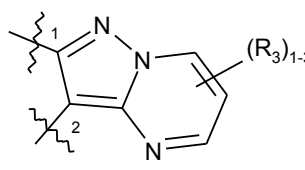
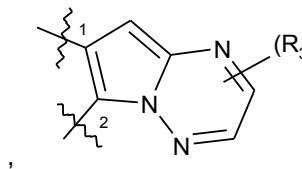
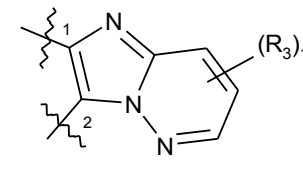
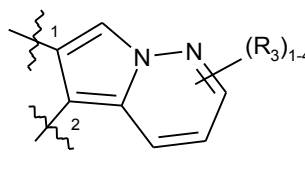
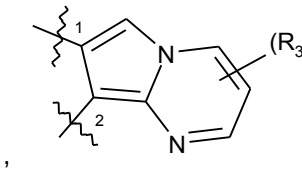
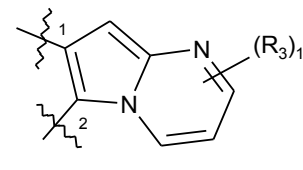
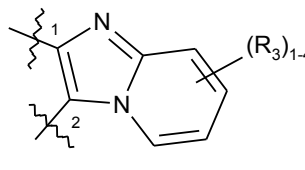
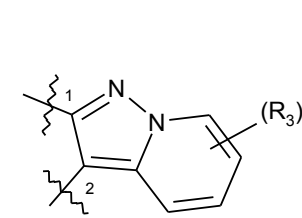
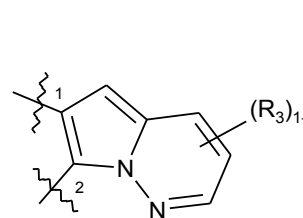
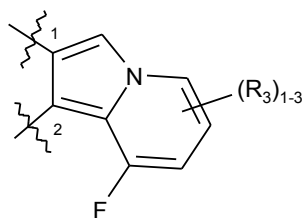
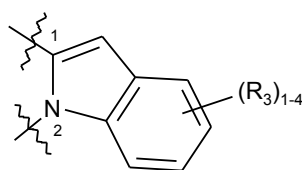
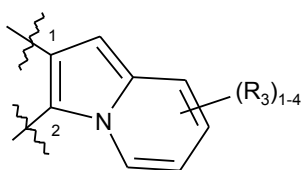
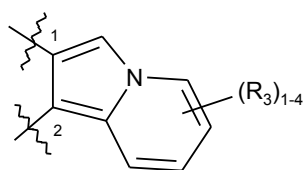
(B-1') У деяких варіантах здійснення,

являє собою

; i



являє собою біциклічне гетероарильне кільце, виbrane із



5

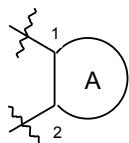
i



(B-1) У деяких варіантах здійснення,

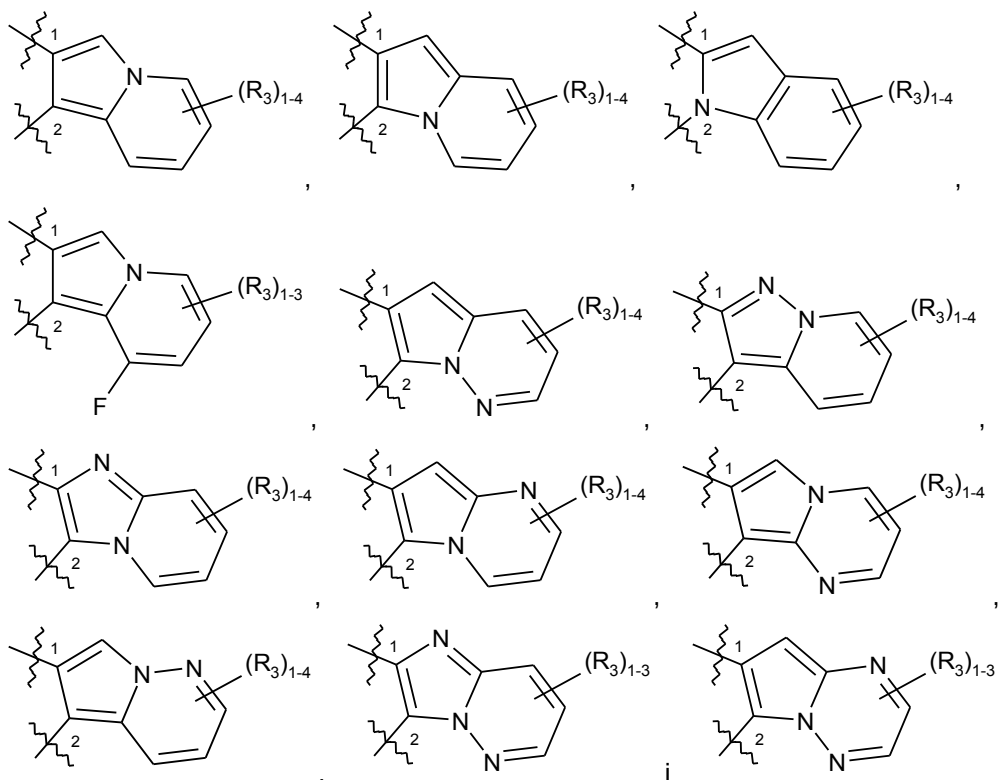
являє собою

; i



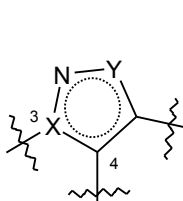
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, виbrane із

10

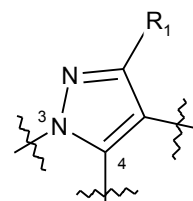


5

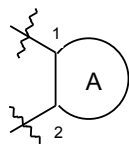
(B-2') У деяких варіантах здійснення,



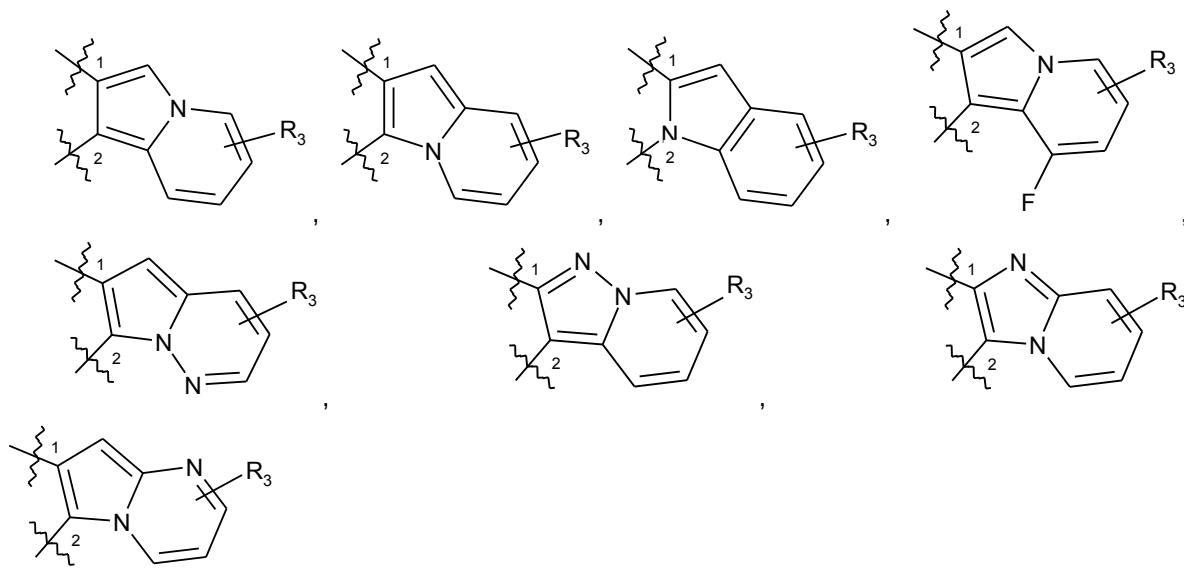
являє собою



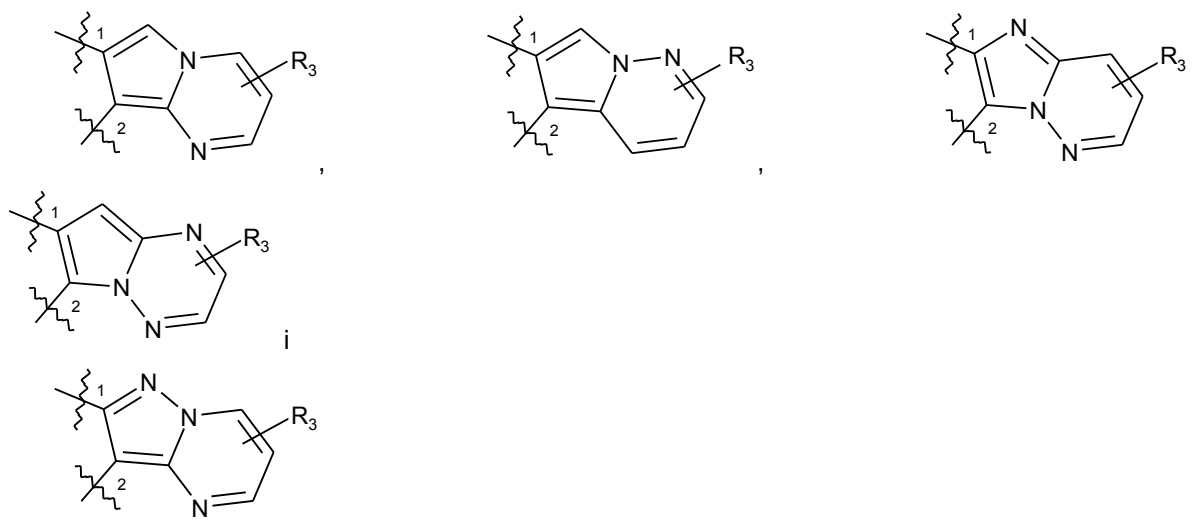
; i



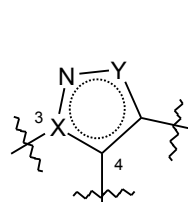
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



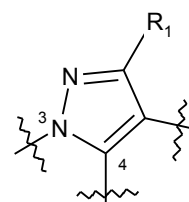
10



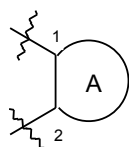
5 (В-2) У деяких варіантах здійснення,



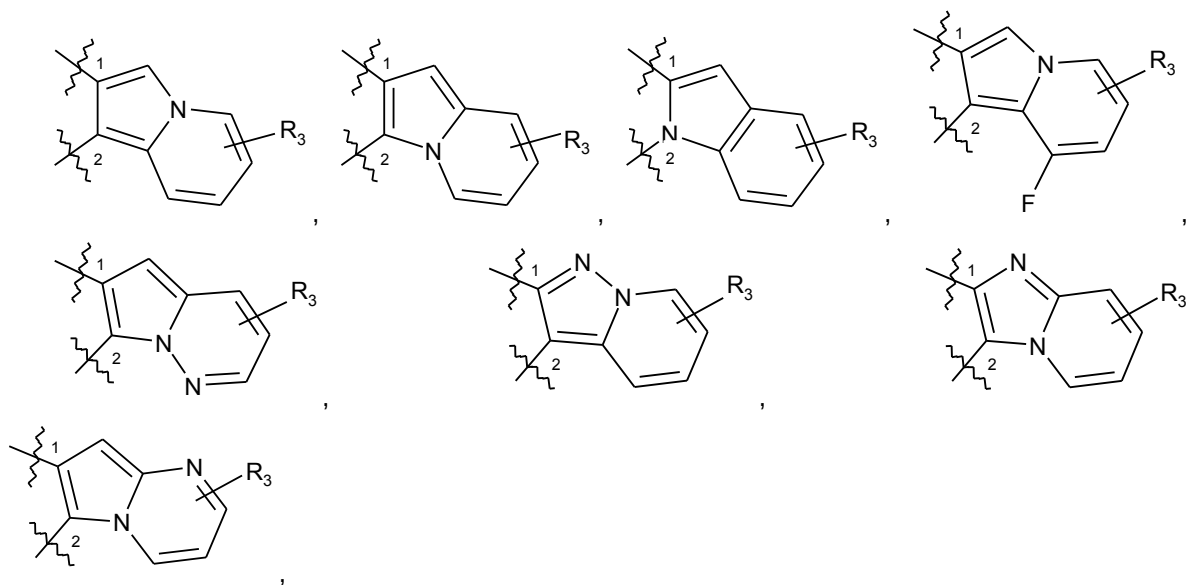
являє собою

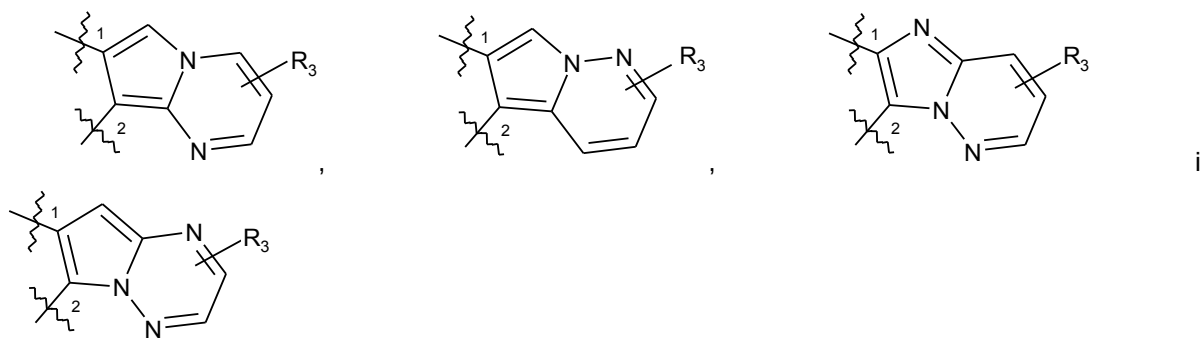


; i



являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

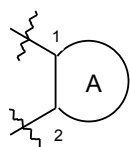




(В-3') У деяких варіантах здійснення,

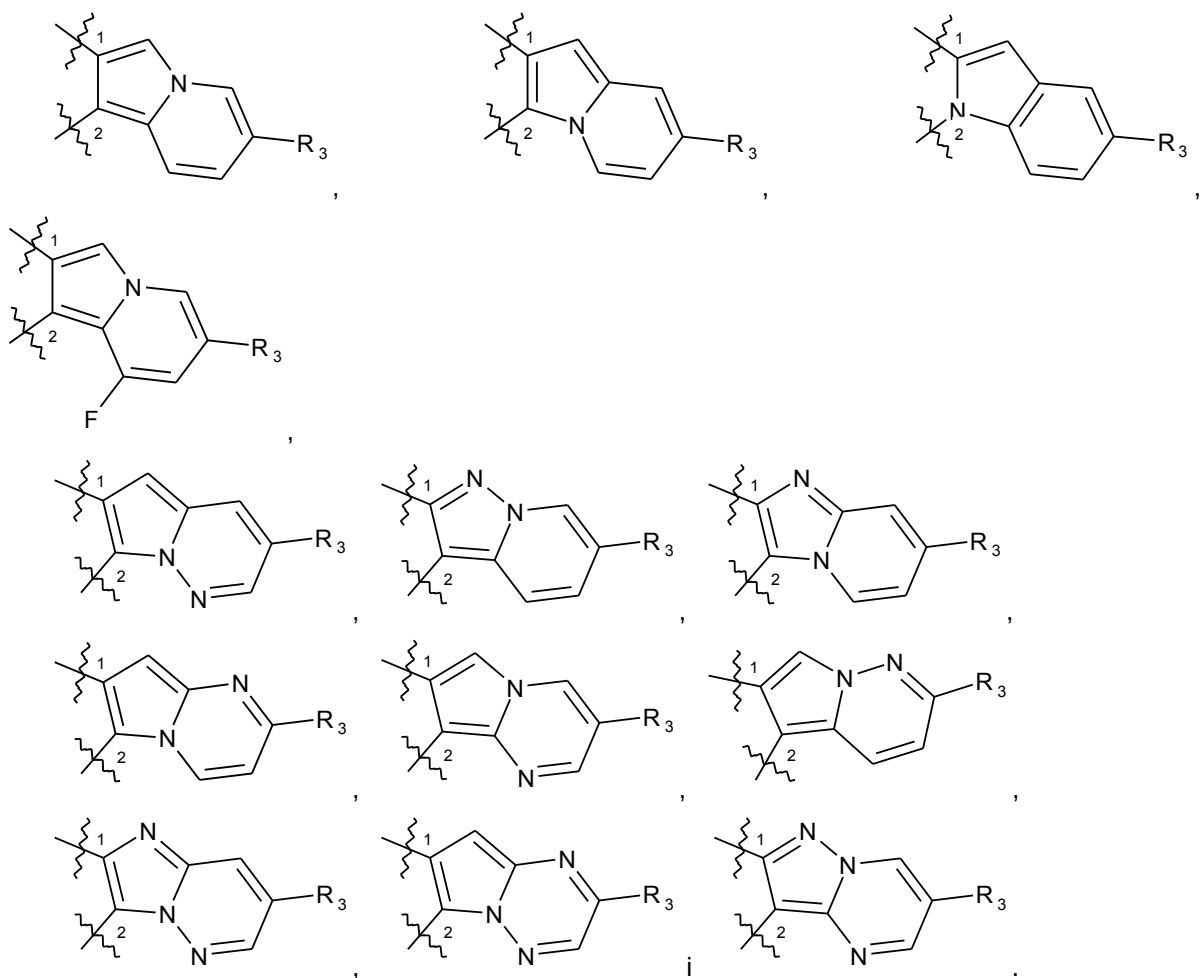
являє собою

; i



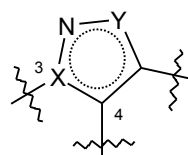
5

являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

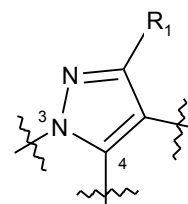


10

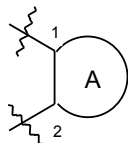
(В-3) У деяких варіантах здійснення,



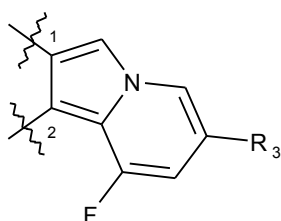
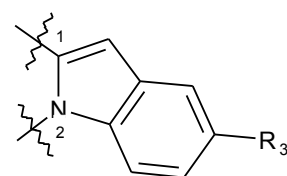
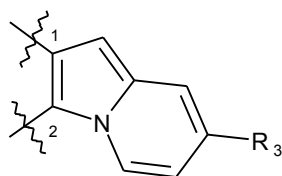
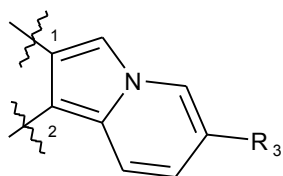
являє собою



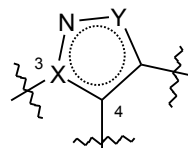
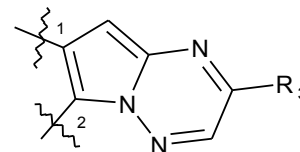
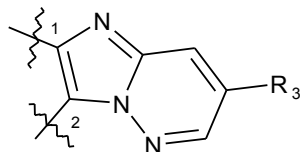
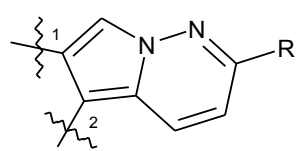
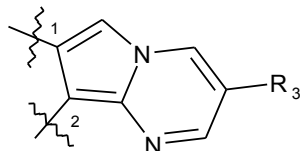
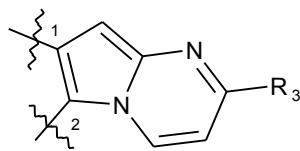
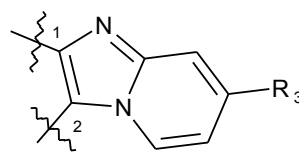
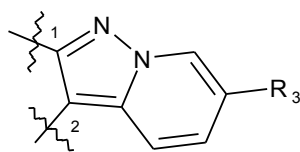
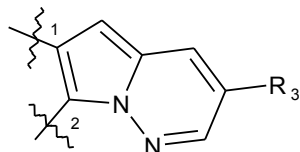
; і



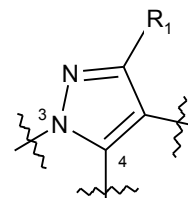
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



5

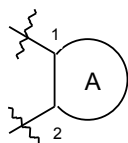


являє собою

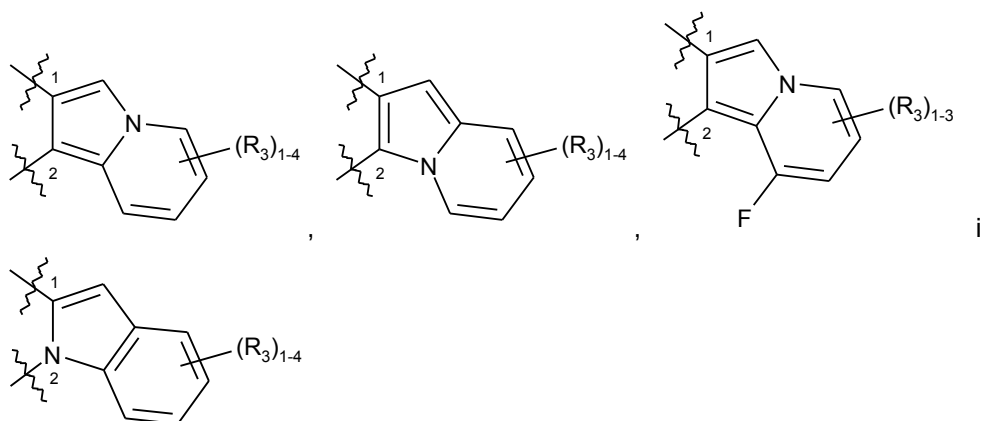


; і

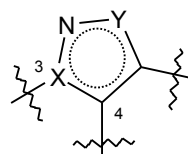
(В-4) У деяких варіантах здійснення,



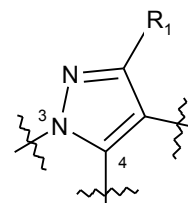
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



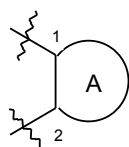
(B-5) У деяких варіантах здійснення,



являє собою

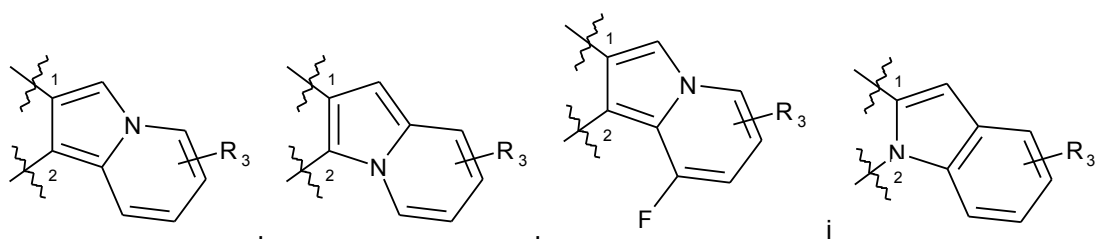


; i

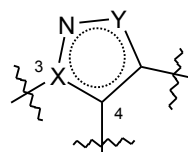


5

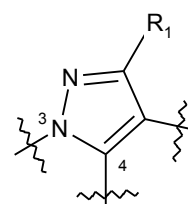
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



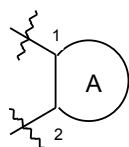
(B-6) У деяких варіантах здійснення,



являє собою

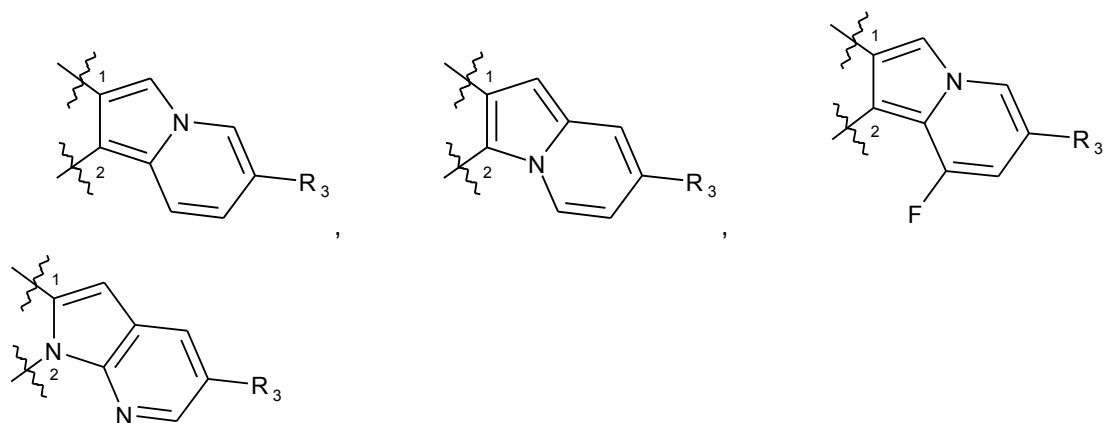


; i



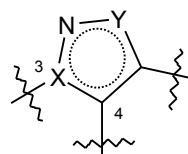
10

являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

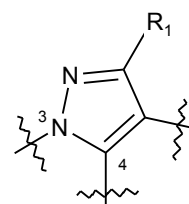


i

(B-7) У деяких варіантах здійснення,

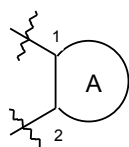


являє собою

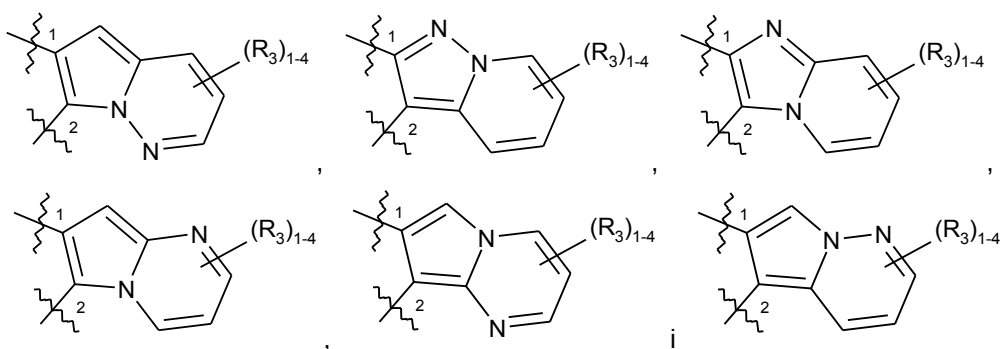


; i

5



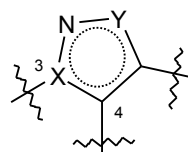
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



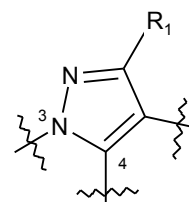
i

10

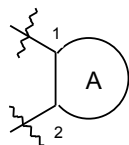
(B-8) У деяких варіантах здійснення,



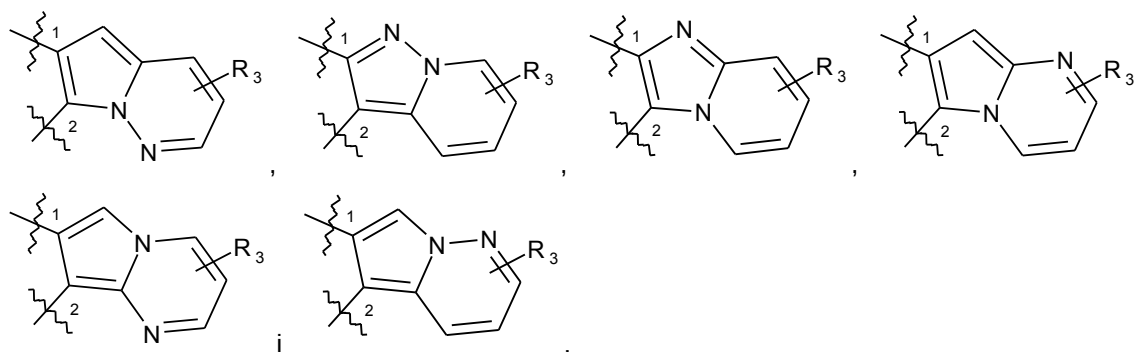
являє собою



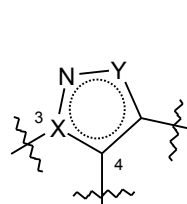
; i



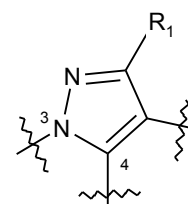
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



(B-9) У деяких варіантах здійснення,

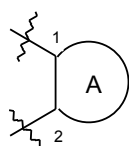


являє собою

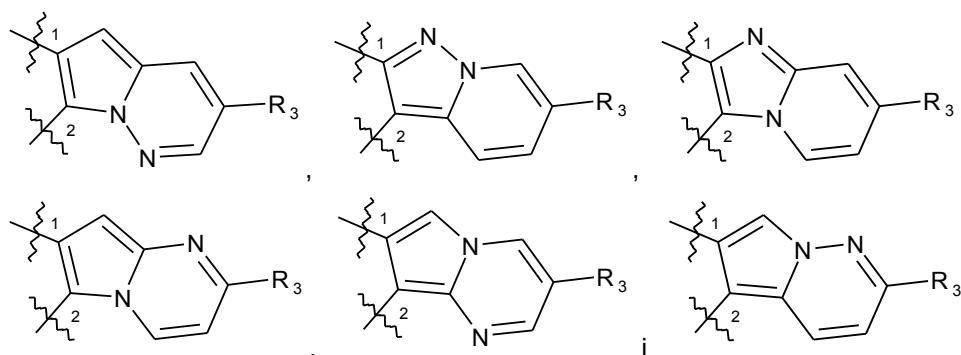


; i

5

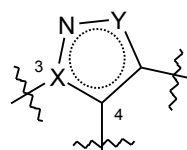


являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

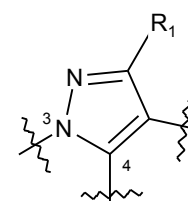


10

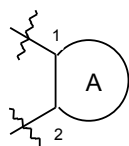
(B-10') У деяких варіантах здійснення,



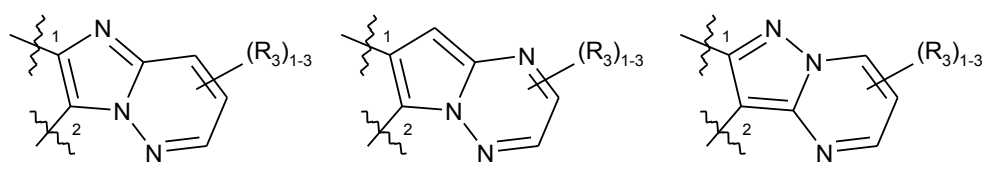
являє собою



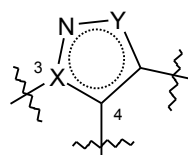
; i



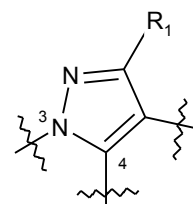
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із



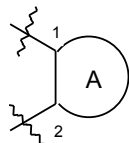
(B-10) У деяких варіантах здійснення,



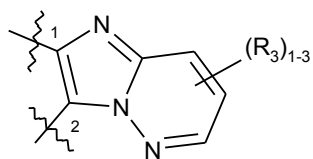
являє собою



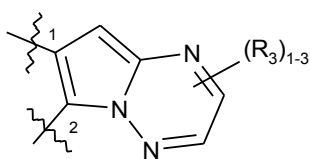
; i



являє собою біциклічне гетероарильне кільце, виbrane із



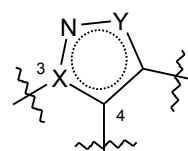
i



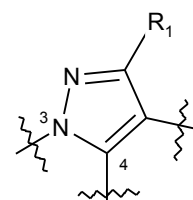
.

5

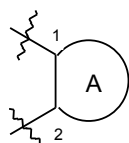
(B-11') У деяких варіантах здійснення,



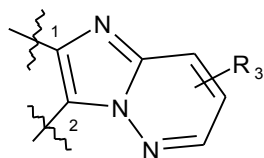
являє собою



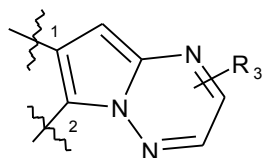
; i



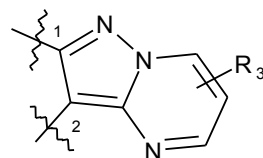
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, виbrane із



,



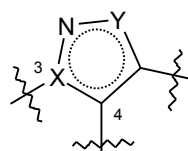
i



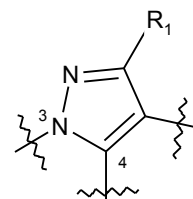
.

10

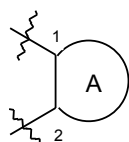
(B-11) У деяких варіантах здійснення,



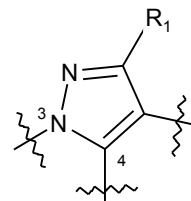
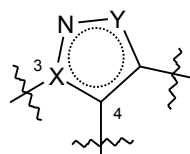
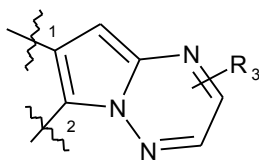
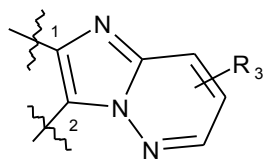
являє собою



; i



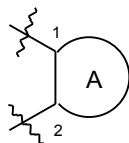
являє собою біциклічне гетероарильне кільце, виbrane із



(B-12') У деяких варіантах здійснення,

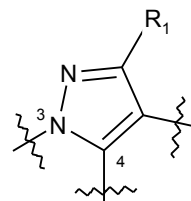
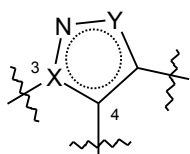
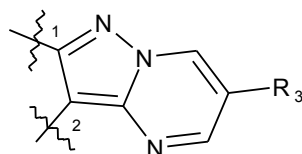
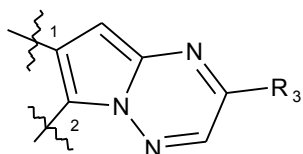
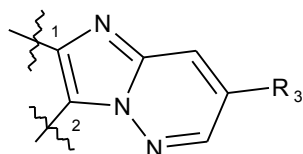
являє собою

; i



являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

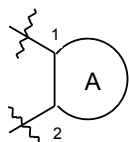
5



(B-12) У деяких варіантах здійснення,

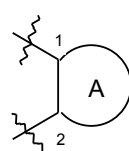
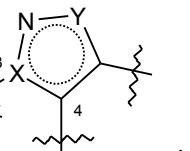
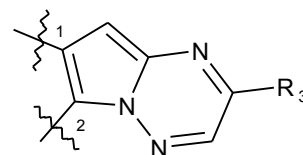
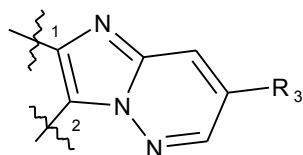
являє собою

; i



являє собою біциклічне гетероарильне кільце, вибране із

10



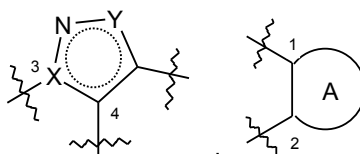
(C-1) У деяких варіантах здійснення,

i

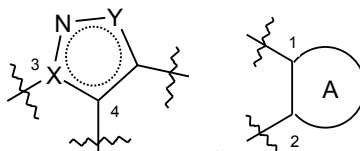
такі, як описані в будь-

якому із (A-1')-(B-12), i R₁ являє собою (CR_cR_c)₀₋₂-феніл, заміщений одним або двома замісниками, як описано у кожному із документів.

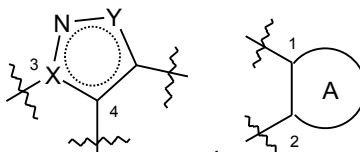
15



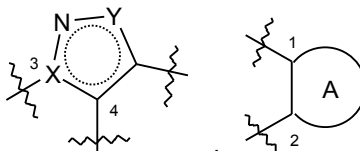
(C-2) У деяких варіантах здійснення, якому із (A-1')-(B-12), і R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-2}$ -феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, як описано у кожному із документів.



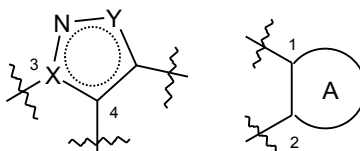
5 (C-3) У деяких варіантах здійснення, якому із (A-1')-(B-12), і R_1 являє собою $(CR_cR_c)_{0-2}$ -феніл заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними із метилу, метокси, CF_3 , F і Cl.



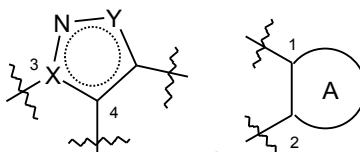
(C-4) У деяких варіантах здійснення, якому із (A-1')-(B-12), і R_1 являє собою феніл заміщений одним або двома замісниками, як описано у кожному із документів.



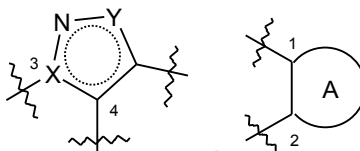
10 (C-5) У деяких варіантах здійснення, якому із (A-1')-(B-12), і R_1 являє собою феніл заміщений одним, двома або трьома замісниками, як описано у кожному із документів.



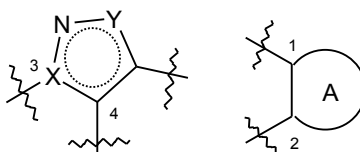
15 (C-6) У деяких варіантах здійснення, якому із (A-1')-(B-12), і R_1 являє собою феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними із метилу, метокси, CF_3 , F і Cl.



(C-7) У деяких варіантах здійснення, якому із (A-1')-(B-12), і R_1 являє собою CR_cR_c -феніл, заміщений одним або двома замісниками, як описано у кожному із документів.

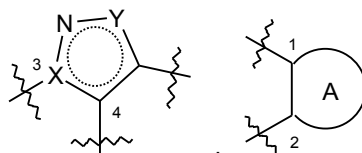


20 (C-8) У деяких варіантах здійснення, якому із (A-1')-(B-12), і R_1 являє собою CR_cR_c -феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, як описано у кожному із документів.

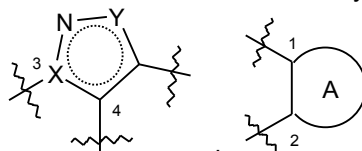


(C-9) У деяких варіантах здійснення, якому із (A-1')-(B-12), і R_1 являє собою CR_cR_c -феніл, заміщений одним, двома або трьома

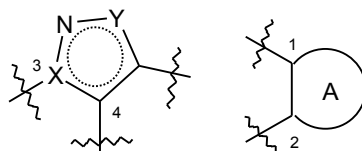
замісниками, вибраними із метилу, CF_3 , F і Cl.



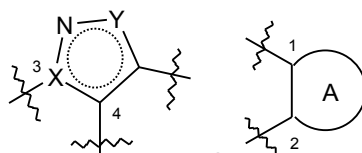
- (C-10) У деяких варіантах здійснення, і такі, як описані в будь-якому із (A-1')-(B-12), і R_1 являє собою $(\text{CR}_c\text{R}_c)_{0-2}\text{-C}_3\text{-C}_6$ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, біциклобутаніл, біциклопентаніл або біциклогексаніл),
- 5 необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



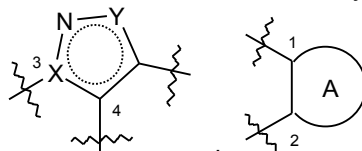
- (C-11) У деяких варіантах здійснення, і такі, як описані в будь-якому із (A-1')-(B-12), і R_1 являє собою $(\text{CR}_c\text{R}_c)_{0-2}\text{-C}_3\text{-C}_6$ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, біциклобутаніл, біциклопентаніл або біциклогексаніл),
- 10 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, як описано у кожному із документів.



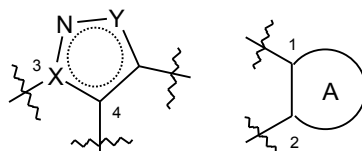
- (C-12) У деяких варіантах здійснення, і такі, як описані в будь-якому із (A-1')-(B-12), і R_1 являє собою $(\text{CR}_c\text{R}_c)_{0-2}\text{-C}_3\text{-C}_6$ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, біциклобутаніл, біциклопентаніл або біциклогексаніл),
- 15 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними із метилу, метокси, CF_3 , F і Cl.



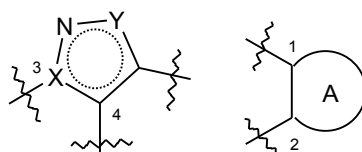
- (C-13) У деяких варіантах здійснення, і такі, як описані в будь-якому із (A-1')-(B-12), і R_1 являє собою циклогексил або біциклопентаніл, кожний із яких необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



- (C-14) У деяких варіантах здійснення, і такі, як описані в будь-якому із (A-1')-(B-12), і R_1 являє собою циклогексил або біциклопентаніл, кожний із яких необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, як описано у кожному із документів.
- 20

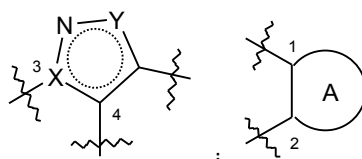


- (C-15) У деяких варіантах здійснення, і такі, як описані в будь-якому із (A-1')-(B-12), і R_1 являє собою циклогексил або біциклопентаніл, кожний із яких необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними із метилу, метокси, CF_3 , F і Cl.
- 25

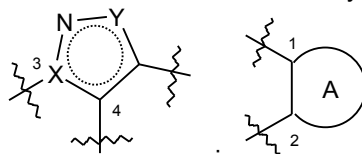


- (C-16) У деяких варіантах здійснення, і такі, як описані в будь-якому із (A-1')-(B-12), і R_1 являє собою $(\text{CR}_c\text{R}_c)_{0-2}$ -гетероарил, який містить одне 5-членне кільце

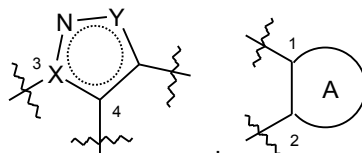
і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений, як описано у кожному із документів.



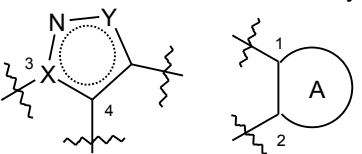
(C-17) У деяких варіантах здійснення, і такі, як описані в будь-якому із (A-1')-(B-12), і R₁ являє собою гетероарил, який містить одне 5-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений, як описано у кожному із документів.



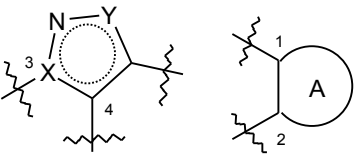
(C-18) У деяких варіантах здійснення, і такі, як описані в будь-якому із (A-1')-(B-12), і R₁ являє собою (CR_CRC)₀₋₂-гетероарил, який містить одне 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений, як описано у кожному із документів.



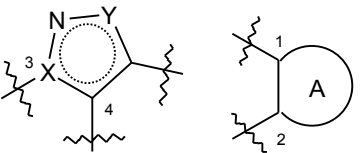
(C-19) У деяких варіантах здійснення, і такі, як описані в будь-якому із (A-1')-(B-12), і R₁ являє собою гетероарил, який містить одне 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений, як описано у кожному із документів.



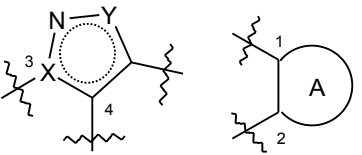
(D-1) У деяких варіантах здійснення, і R₁ такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(C-19), і R₂ являє собою гетероцикліл, який містить одне або два 5- або 6-членні кільця і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



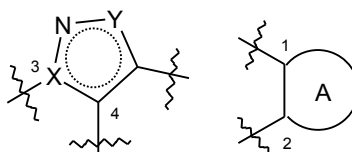
(D-2) У деяких варіантах здійснення, і R₁ такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(C-19), і R₂ являє собою гетероцикліл, який містить одне 5-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



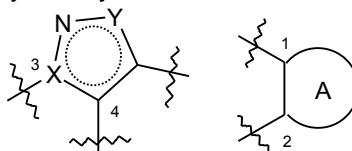
(D-3) У деяких варіантах здійснення, і R₁ такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(C-19), і R₂ являє собою гетероцикліл, який містить одне 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



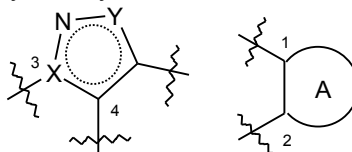
(D-4) У деяких варіантах здійснення, і R₁ такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(C-19), і R₂ являє собою гетероарил, який містить одне або два 5- або 6-членні кільця і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



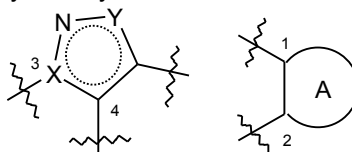
(D-5) У деяких варіантах здійснення, , і R₁ такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(C-19), і R₂ являє собою гетероарил, який містить одне 5-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



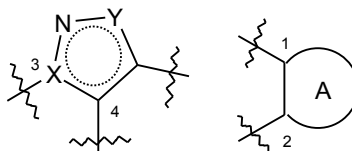
5 (D-6) У деяких варіантах здійснення, , і R₁ такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(C-19), і R₂ являє собою гетероарил, який містить одне 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



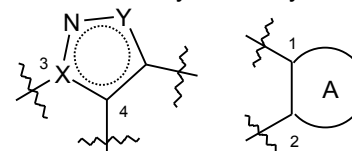
10 (D-7) У деяких варіантах здійснення, , і R₁ такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(C-19), і R₂ являє собою гетероарил, який містить два 5- або 6-членні кільця і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



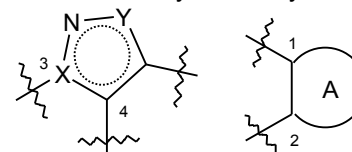
15 (D-8) У деяких варіантах здійснення, , і R₁ такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(C-19), і R₂ являє собою індазоліл або імідазопіридиніл, кожний із яких необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



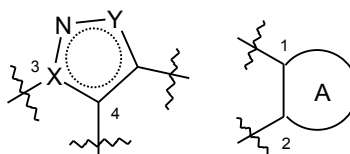
20 (D-9) У деяких варіантах здійснення, , і R₁ такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(C-19), і R₂ являє собою спіро-, місточковий або моно-C₃-C₁₀ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, кожним із яких може бути спіро-, місточковий або моно-циклоалкіл), необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



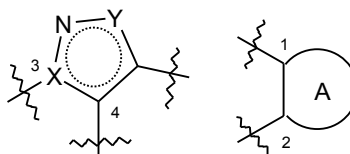
(D-10) У деяких варіантах здійснення, , і R₁ такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(C-19), і R₂ являє собою біциклооктаніл, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



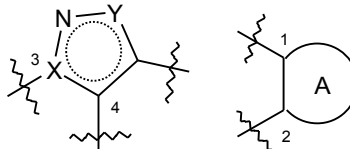
25 (D-11) У деяких варіантах здійснення, , і R₁ такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(C-19), і R₂ являє собою фенол, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



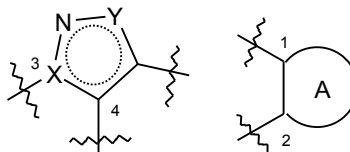
- (E-1) У деяких варіантах здійснення, , R_1 і R_2 такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(D-11), і щонайменше один R_3 являє собою спіро-, місточковий або моно- C_3 - C_{10} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, кожним із яких може бути спіро-, місточковий або моно-циклоалкіл), необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



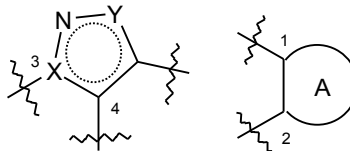
- (E-2) У деяких варіантах здійснення, , R_1 і R_2 такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(D-11), і щонайменше один R_3 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



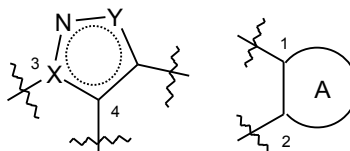
- 10 (E-3) У деяких варіантах здійснення, , R_1 і R_2 такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(D-11), і щонайменше один R_3 являє собою гетероцикліл, який містить одне або два 3-6-членні кільця і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



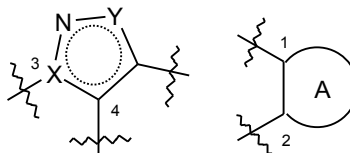
- 15 (E-4) У деяких варіантах здійснення, , R_1 і R_2 такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(D-11), і щонайменше один R_3 являє собою гетероцикліл, який містить одне 5- або 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



- 20 (E-5) У деяких варіантах здійснення, , R_1 і R_2 такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(D-11), і щонайменше один R_3 являє собою гетероцикліл, який містить одне 5-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.

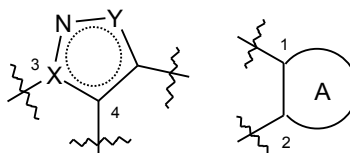


- 25 (E-6) У деяких варіантах здійснення, , R_1 і R_2 такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(D-11), і щонайменше один R_3 являє собою гетероцикліл, який містить одне 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.

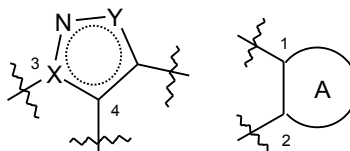


- (E-7) У деяких варіантах здійснення, , R_1 і R_2 такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(D-11), і щонайменше один R_3 являє собою тетрагідропіраніл, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у

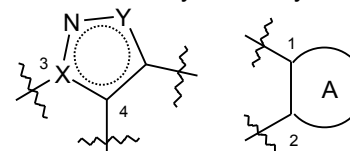
кожному із документів.



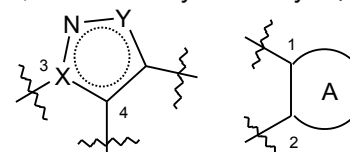
- (E-8) У деяких варіантах здійснення, , R_1 і R_2 такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(D-11), і щонайменше один R_3 являє собою гетероарил, який містить одне або два 5- або 6-членні кільця і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



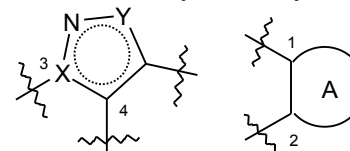
- (E-9) У деяких варіантах здійснення, , R_1 і R_2 такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(D-11), і щонайменше один R_3 являє собою гетероарил, який містить одне 5- або 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



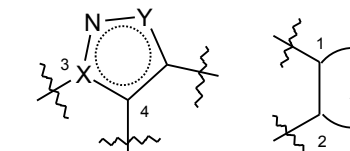
- 10 (E-10) У деяких варіантах здійснення, , R_1 і R_2 такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(D-11), і щонайменше один R_3 являє собою гетероарил, який містить одне 5-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



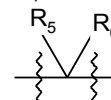
- 15 (E-11) У деяких варіантах здійснення, , R_1 і R_2 такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(D-11), і щонайменше один R_3 являє собою гетероарил, який містить одне 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



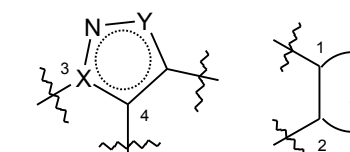
- 20 (E-12) У деяких варіантах здійснення, , R_1 і R_2 такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(D-11), і щонайменше один R_3 являє собою піридил, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



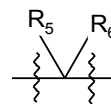
- (F-1) У деяких варіантах здійснення, , R_1 , R_2 і R_3 такі, як

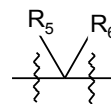


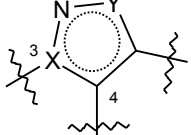
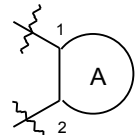
описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(E-12), і L являє собою , і R_5 і R_6 кожний являє собою H.

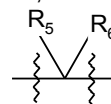


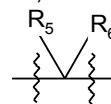
- (F-2) У деяких варіантах здійснення, , R_1 , R_2 і R_3 такі, як

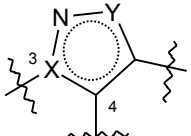
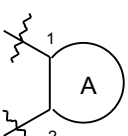


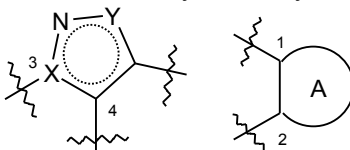
описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(E-12), і L являє собою , і R₅ і R₆, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C₃-C₆ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил), необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.

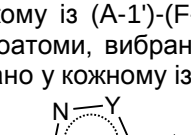
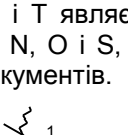
5 (F-3) У деяких варіантах здійснення, , , R₁, R₂ і R₃ такі, як

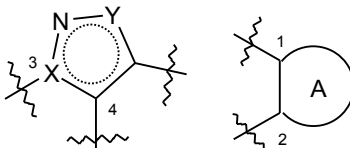


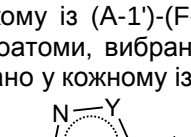
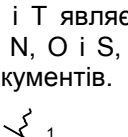
описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(E-12), і L являє собою , і R₅ і R₆, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропіл, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.

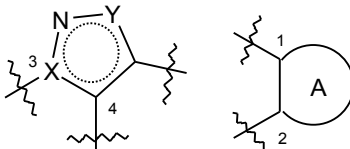
10 (G-1) У деяких варіантах здійснення, , , R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ і L такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(F-3), і T являє собою гетероарил, який містить одне 5- або 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.

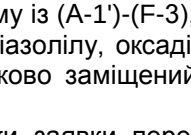
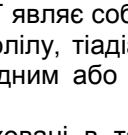


15 (G-2) У деяких варіантах здійснення, , , R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ і L такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(F-3), і T являє собою гетероарил, який містить одне 5-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



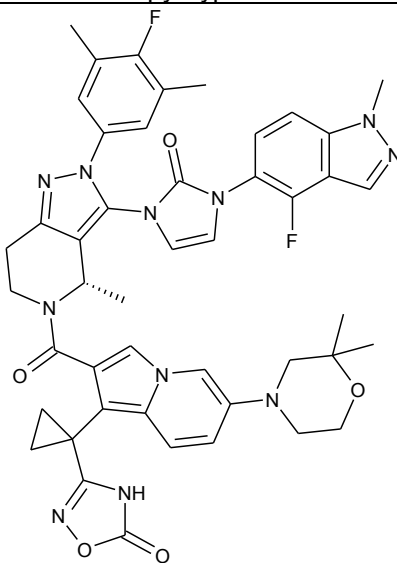
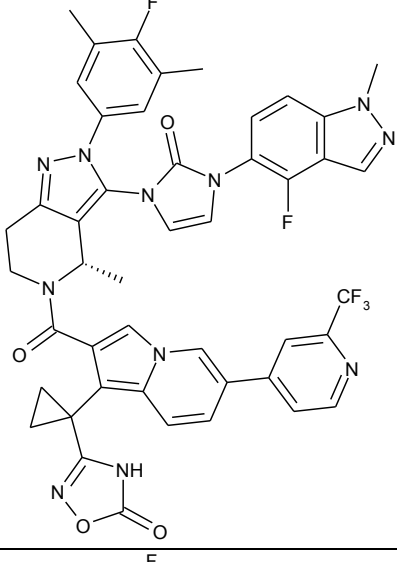
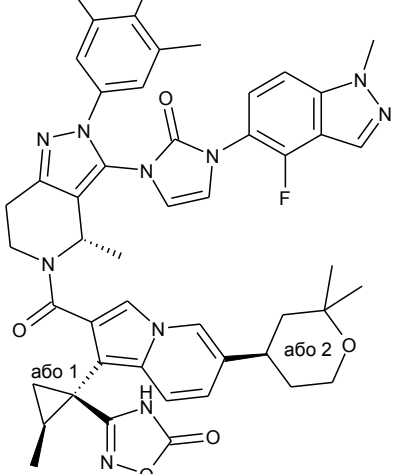
20 (G-3) У деяких варіантах здійснення, , , R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ і L такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(F-3), і T являє собою гетероарил, який містить одне 6-членне кільце і 1-3 гетероатоми, вибрані із N, O і S, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.



25 (G-4) У деяких варіантах здійснення, , , R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ і L такі, як описано, як застосовується в будь-якому із (A-1')-(F-3), і T являє собою гетероарил, вибраний із оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, оксадіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолонілу і тіадіазолонілу, кожний із яких необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, як описано у кожному із документів.

30 Необмежувальні ілюстративні сполуки заявки перераховані в таблиці А. Як показано в таблиці А, інших таблицях сполук, прикладах, схемах і сполуках по всій цій заявці, "або 1" (або "Або 1") і "або 2" (або "Або 2") вказують на одну стереоізомерну конфігурацію, хоча абсолютна стереохімія вказаного хірального атома вуглецю не визначена, а "&1" вказує на суміш стереоізомерів вказаного хірального атома вуглецю.

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
1		(S)-3-(1-(6-(2,2-диметилморфоліно)-2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
2		(S)-3-(1-(2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-6-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
3		3-((1R, 2S)-1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)-2-метилциклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

Таблиця А

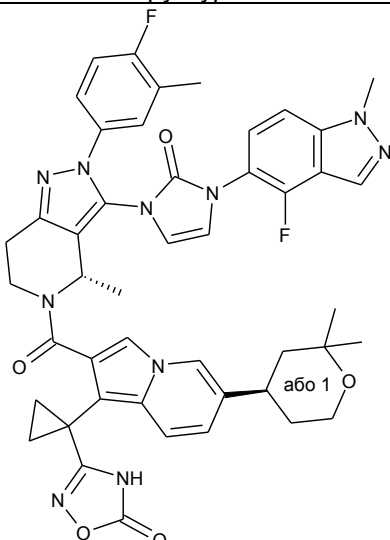
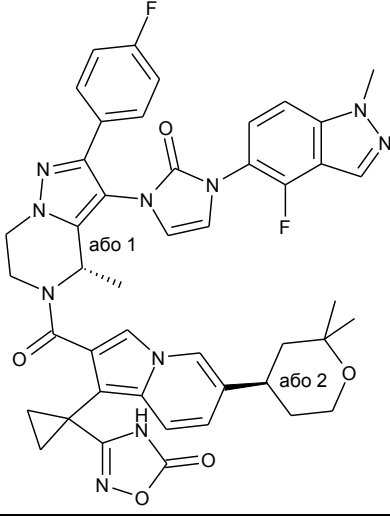
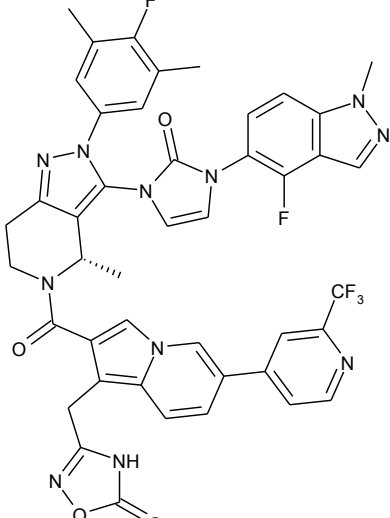
№ спол.	Структура	Хімічна назва
4		3-((1R, 2S)-1-(6-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)-2-метилциклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
5		3-((1S, 2S)-1-(6-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)-2-метилциклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
6		3-((1S, 2S)-1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)-2-метилциклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

Таблиця А

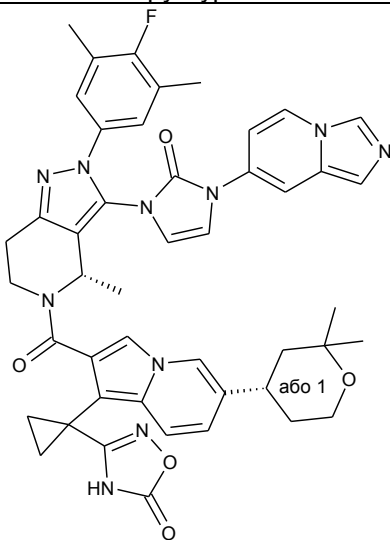
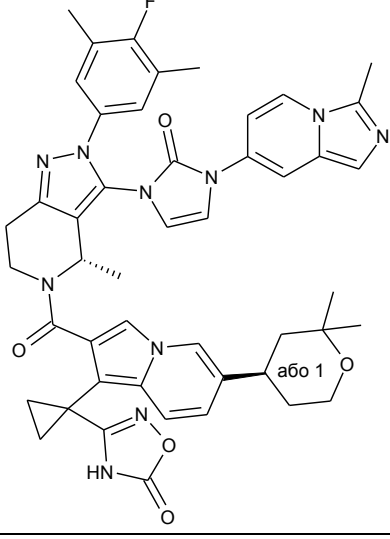
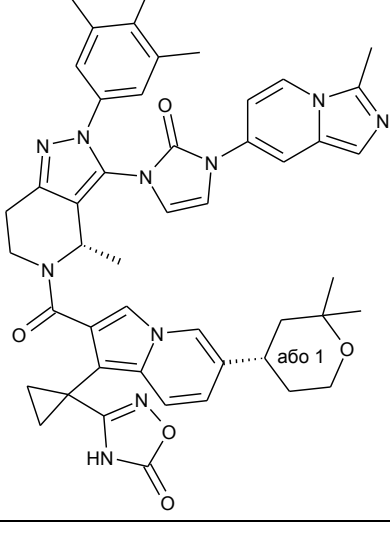
№ спол.	Структура	Хімічна назва
7		(S)-3-(1-(2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фторфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-5-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
8		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-2-(4-(трифторметил)феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
9		3-(1-(7-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

№ спол.	Структура	Хімічна назва
10		3-(1-(7-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
11		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фторфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
12		3-(1-(2-((S)-2-(3-хлор-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
13		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
14		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фторфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
15		(S)-3-((2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-6-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)індолізін-1-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
16		3-(1-(6-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-3-(3-(імідазо[1,5-а]піридин-7-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
17		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-3-(3-(3-метилімідазо[1,5-а]піридин-7-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
18		3-(1-(6-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-3-(3-(3-метилімідазо[1,5-а]піридин-7-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

№ спол.	Структура	Хімічна назва
19		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
20		3-(1-(6-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
21		3-((6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
22		3-((6-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
23		3-(1-(2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фторфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
24		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((R)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он

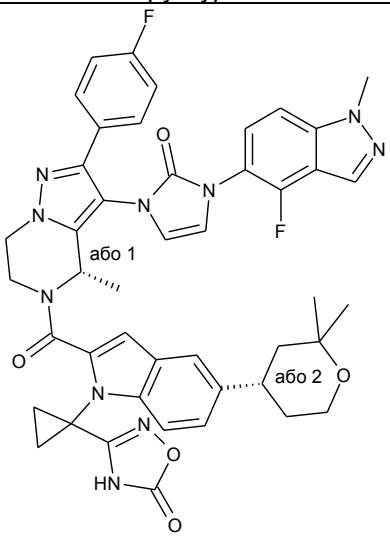
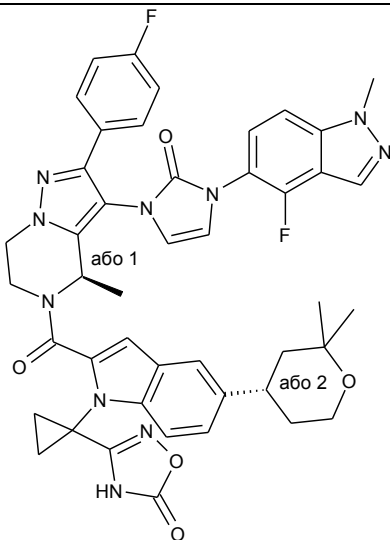
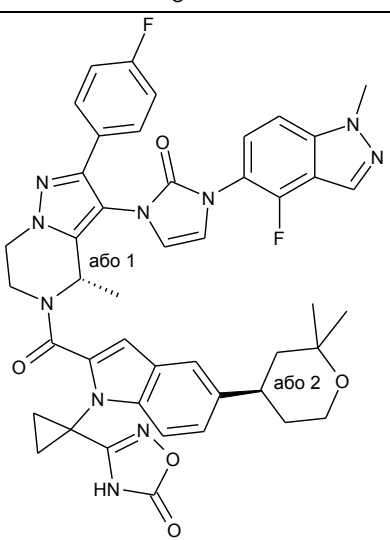
Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
25		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
26		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
27		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((R)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
28		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-метоксифеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
29		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-2-(4-фторфеніл)-3-(3-(4-метоксиметил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
30		3-(3-(5-(2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)феніл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
31		3-(1-(5-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фторфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
32		3-(1-(5-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((R)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фторфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
33		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фторфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он

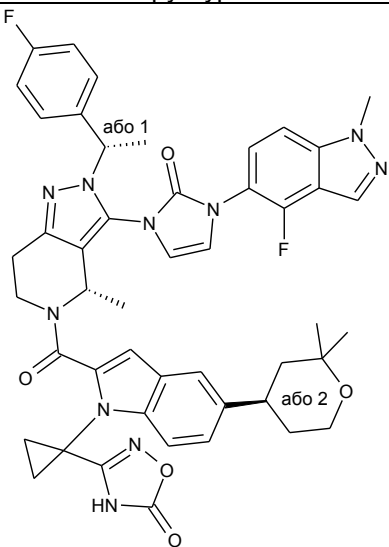
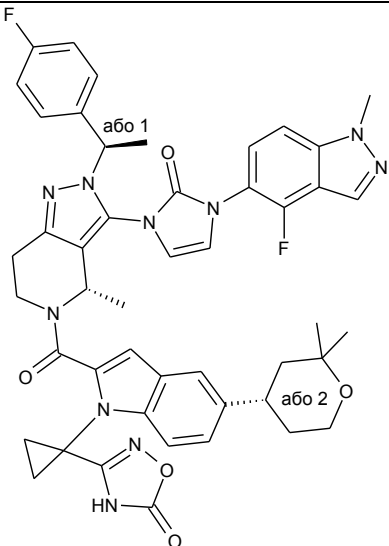
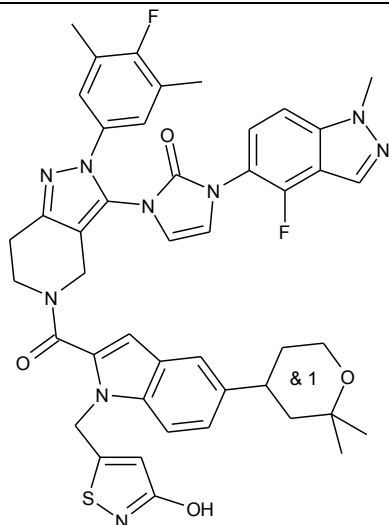
Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
34		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((R)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фторфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
35		1-(5-(5-(2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1-((5-гідрокси-1,3,4-тіадіазол-2-іл)метил)-1Н-індол-2-карбоніл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл)-3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-он
36		1-(5-(5-(2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1-((3-гідроксіізоксазол-5-іл)метил)-1Н-індол-2-карбоніл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл)-3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
37		3-(2-(2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-1-іл)феніл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
38		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-((R)-1-(4-фторфеніл)етил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-1H-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
39		3-(1-(5-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-((S)-1-(4-фторфеніл)етил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-1H-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
40		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-((S)-1-(4-фторфеніл)етил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
41		3-(1-(5-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-((R)-1-(4-фторфеніл)етил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
42		1-(5-(5-(2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1-((3-гідроксіізотіазол-5-іл)метил)-1Н-індол-2-карбоніл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл)-3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-он

№ спол.	Структура	Хімічна назва
43		3-(1-(2-((S)-2-(4,4-дифторциклогексил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-5-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
44		3-(1-(2-((S)-2-(4,4-дифторциклогексил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
45		1-((S)-5-(5-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1-((2-гідрокситіазол-5-іл)метил)-1H-індол-2-карбоніл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл)-3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
46		1-((S)-5-(5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1-((2-гідрокситіазол-5-іл)метил)-1H-індол-2-карбоніл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл)-3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-он
47		1-((4S)-5-(5-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1-(1-(5-гідрокси-1,3,4-тіадіазол-2-іл)циклопропіл)-1H-індол-2-карбоніл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл)-3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-он
48		1-((4S)-5-(5-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1-(1-(3-гідрокси-1,2,4-тіадіазол-5-іл)циклопропіл)-1H-індол-2-карбоніл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл)-3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-он

№ спол.	Структура	Хімічна назва
49		3-(1-(2-((R)-2-(3-хлор-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
50		3-(1-(2-((S)-2-(3-хлор-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
51		3-(1-(2-((R)-2-(3,5-дихлор-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

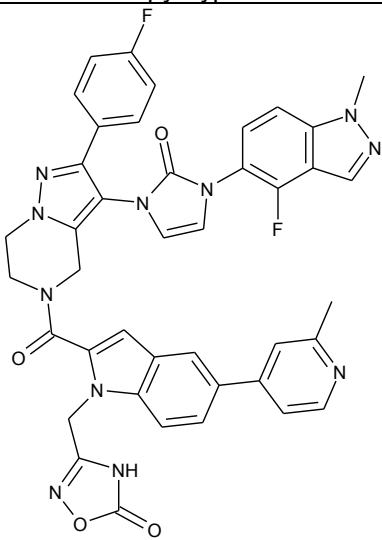
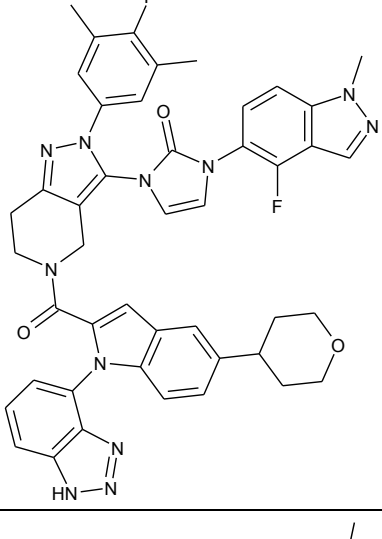
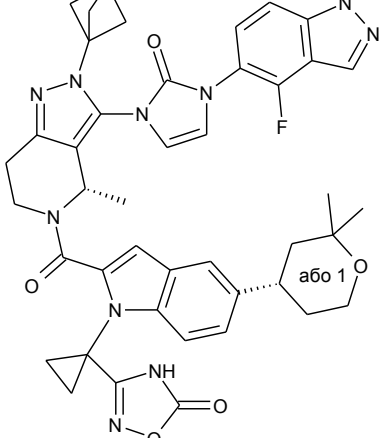
Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
52		3-(1-(2-((S)-2-(3,5-дихлор-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
53		(S)-3-((2-(2-(4-фторфеніл)-3-(3-(4-(метоксиметил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-1-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
54		2-(5-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-1H-індол-1-іл)бензойна кислота

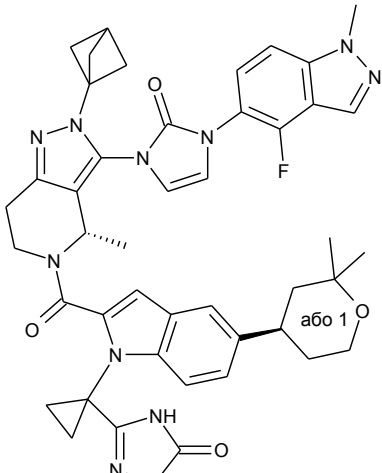
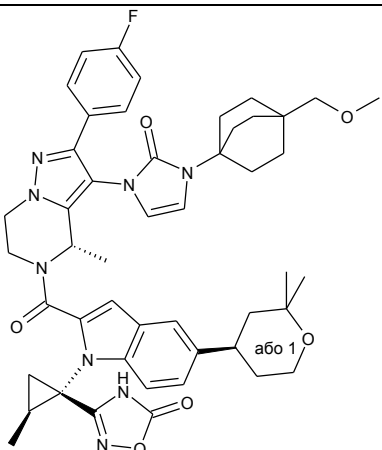
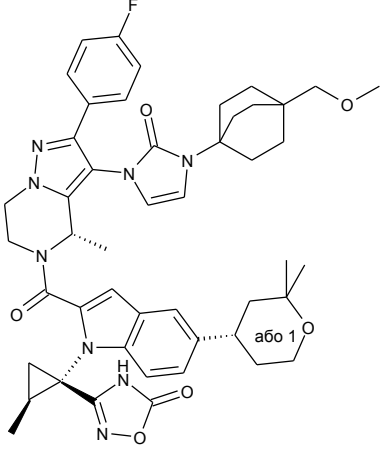
Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
55		2-(2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-1-іл)бензойна кислота
56		(S)-3-(2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-1-іл)бензойна кислота
57		(S)-2-(2-(2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-3-(3-(4-(метоксиметил)феніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-1-іл)бензойна кислота

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
58		3-((2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-5-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-індол-1-іл)метил)-1,2,4-оксadiaзол-5(4H)-он
59		1-(5-(1-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-4-іл)-5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-2-карбоніл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл)-3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-он
60		3-(1-(2-((S)-2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-5-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксadiaзол-5(4H)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
61		3-(1-(2-((S)-2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
62		3-((1S, 2S)-1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-2-(4-фторфеніл)-3-(3-(4-(метоксиметил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-1H-індол-1-іл)-2-метилциклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
63		3-((1S, 2S)-1-(5-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-2-(4-фторфеніл)-3-(3-(4-(метоксиметил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-1H-індол-1-іл)-2-метилциклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
64		N-((1-(5-(2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)циклопропіл)метил)метансульфонамід
65		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
66		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((R)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)-1Н-індол-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
67		3-(1-(2-((S)-2-(3-хлор-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-7-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)індолізін-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
68		3-(1-(7-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((R)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)індолізін-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
69		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((R)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
70		3-(1-(2-((S)-2-(3,4-дифторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
71		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
72		3-(1-(7-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-2-(3,4,5-трифторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

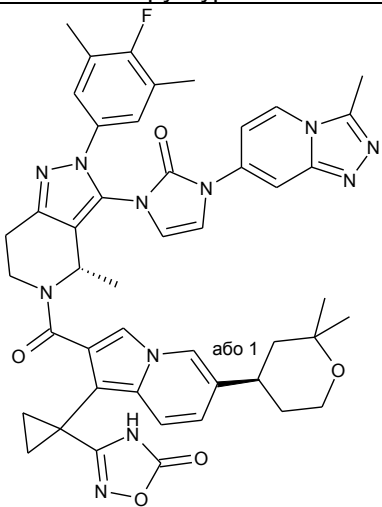
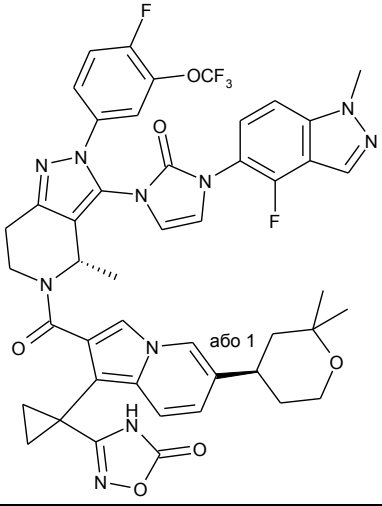
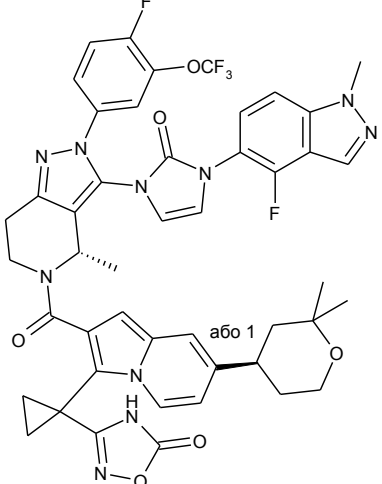
Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
73		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-7-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)індолізін-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
74		3-(1-(7-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
75		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-2-(3,4,5-трифторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
76		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
77		3-(1-(7-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
78		3-(1-(2-((S)-2-(3,4-дифторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-7-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)індолізін-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

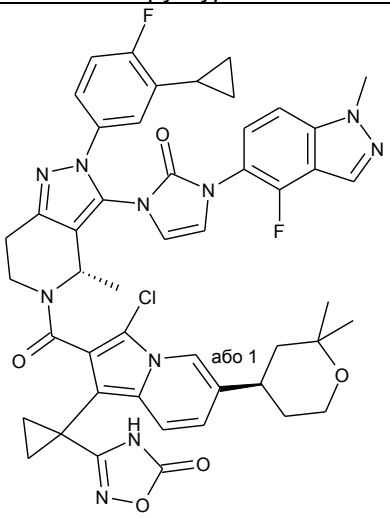
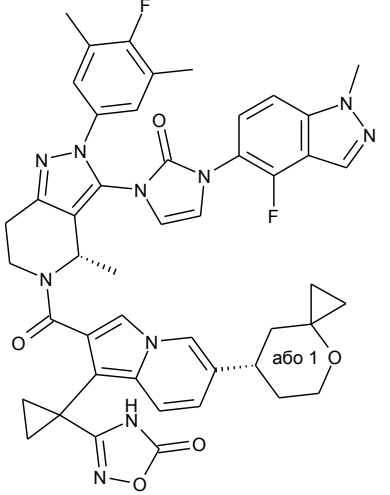
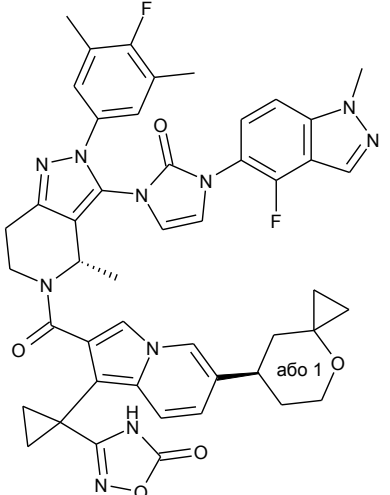
Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
79		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
80		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3-(трифторметокси)феніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
81		3-(1-(7-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3-(трифторметокси)феніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)індолізін-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
82		3-(1-(6-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
83		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
84		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
85		3-(1-(3-хлор-2-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
86		3-(1-(2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-6-((S)-4-оксаспіро[2.5]октан-7-іл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
87		3-(1-(2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-6-((R)-4-оксаспіро[2.5]октан-7-іл)індолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
88		3-(1-(1-хлор-2-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-7-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)індолізін-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
89		3-(1-(6-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-2-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піроло[1,2-b]піридазин-5-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
90		3-(1-(6-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-2-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піроло[1,2-b]піридазин-5-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

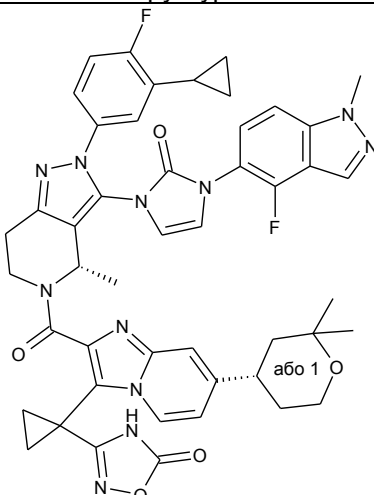
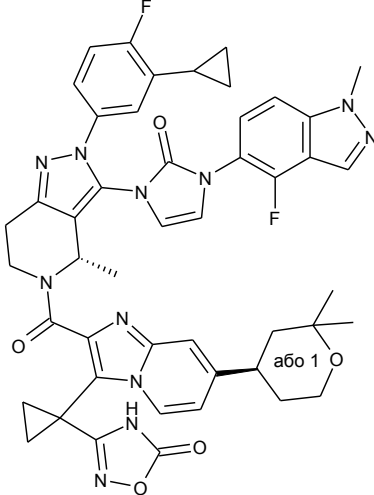
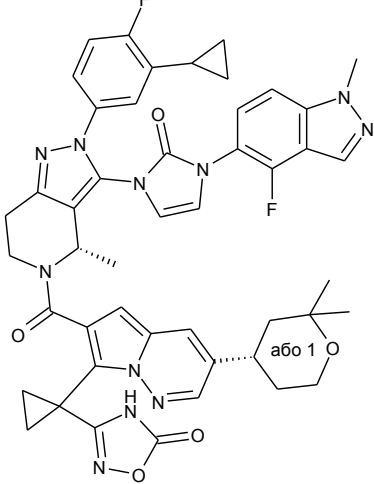
Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
91		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-6-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-8-фторіндолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
92		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-6-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-8-фторіндолізін-1-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
93		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-7-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-6-фторіндолізін-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он

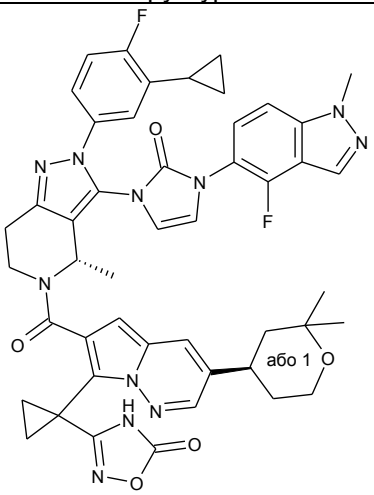
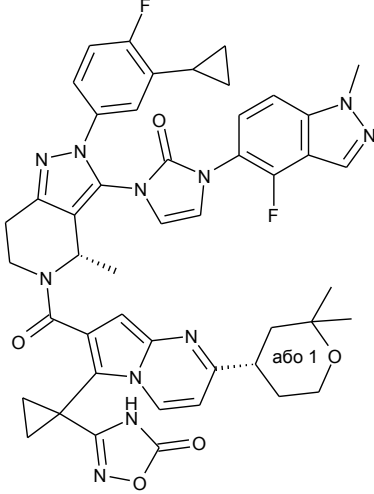
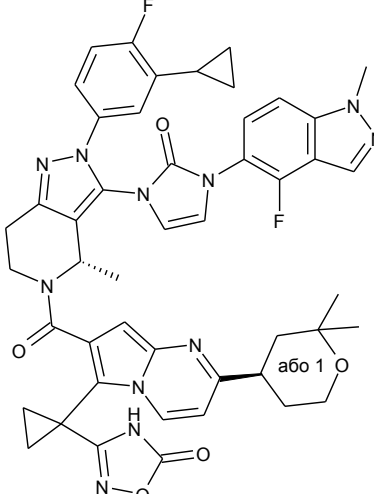
Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
94		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-7-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-6-фторіндолізін-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
95		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-7-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-8-фторіндолізін-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он
96		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-7-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-8-фторіндолізін-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
97		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-7-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
98		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-7-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
99		3-(1-(6-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-3-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піроло[1,2-b]піридазин-7-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
100		3-(1-(6-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-3-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піроло[1,2-b]піридазин-7-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
101		3-(1-(7-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-2-((S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піроло[1,2-a]піримідин-6-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он
102		3-(1-(7-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-2-((R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піроло[1,2-a]піримідин-6-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

Таблиця А

№ спол.	Структура	Хімічна назва
103		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропіл-4-фторфеніл)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-4-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоніл)-6-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)циклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

Сполуки за цією заявкою мають вигідні характеристики порівняно з відомими сполуками, такими як відомі агоністи GLP-1. Наприклад, сполуки за цією заявкою виявляють більш потужну агоністичну дію відносно GLP-1, більш сприятливі фармакокінетичні властивості (наприклад, при вимірюванні C_{max} , T_{max} і/або AUC) і/або меншу взаємодію з іншими клітинними мішенями (наприклад, печінковим клітинним транспортером, таким як OATP1B1) і, відповідно, поліпшену безпеку (наприклад, взаємодія між лікарськими засобами). Ці корисні властивості сполук за цією заявкою можуть бути виміряні згідно зі способами, загальнодоступними в цій галузі техніки, такими як способи, наведені як приклади в цьому документі.

Завдяки наявності подвійних зв'язків, сполуки за цією заявкою можуть мати цис або транс, Z або E конфігурацію. Зрозуміло, що хоча в структурі сполук або формул цієї заявки може бути зображена одна конфігурація, ця заявка також охоплює іншу конфігурацію. Наприклад, сполуки або формули цієї заявки можуть бути зображені в цис або транс, або Z або E конфігурації.

У одному варіанті здійснення, сполука за цією заявкою (наприклад, сполука будь-якої з формул або будь-які окремі сполуки, описані в цьому документі) являє собою фармацевтично прийнятну сіль. У іншому варіанті здійснення, сполука за цією заявкою (наприклад, сполука будь-якої з формул або будь-які окремі сполуки, описані в цьому документі) являє собою сольват. У іншому варіанті здійснення, сполука за цією заявкою (наприклад, сполука будь-якої з формул або будь-які окремі сполуки, описані в цьому документі) являє собою гідрат.

Деталі заявки викладені в супровідному описі нижче. Хоча способи і матеріали, аналогічні або еквівалентні описаним в цьому документі, можуть використовуватися на практиці або при тестуванні цієї заявки, тепер описані ілюстративні способи і матеріали. Інші ознаки, об'єкти і переваги заявки будуть очевидні з опису і формули винаходу. В описі і прикладеній формулі винаходу, форми однини також включають форми множини, якщо контекст явно не вимагає іншого. Якщо не вказано інше, всі технічні і наукові терміни, що використовуються в цьому документі, мають те ж значення, яке звичайно розуміється фахівцем в галузі техніки, до якої належить ця заявка. Всі патенти і публікації, що цитуються в цьому описі, повністю включені в цей опис за допомогою посилання.

Визначення

Артикли "a" і "an" використовуються в цій заявці для позначення одного або більше, ніж одного (тобто щонайменше одного) граматичного об'єкта артикля. Наприклад, "елемент" означає один елемент або більше, ніж один елемент.

Термін "і/або" використовується в цій заявці для позначення або "і", або "або", якщо не вказано інше.

Заявка також включає фармацевтичні композиції, які містять ефективну кількість сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-яких окремих сполук, описаних в цьому документі) і фармацевтично прийняттого носія.

Використовуваний у цьому документі термін "алкіл" стосується насичених вуглеводневих радикалів з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять в деяких варіантах здійснення від одного до шести атомів вуглецю. Приклади C_1 - C_8 алкільних радикалів включають, але не

обмежені ними, метильні, етильні, пропільні, ізопропільні, н-бутильні, трет-бутильні, неопентильні, н-гексильні, н-гептильні і н-октильні радикали. Приклади C₁-C₆ алкільних радикалів включають, але не обмежені ними, метильні, етильні, пропільні, ізопропільні, н-бутильні, трет-бутильні, неопентильні і н-гексильні радикали.

5 Використовуваний у цьому документі термін "алкеніл" означає одновалентну групу, отриману з вуглеводневої групи, яка містить, в деяких варіантах здійснення, від двох до шести атомів вуглецю, що мають щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець. Подвійний зв'язок може бути або не бути точкою приєднання до іншої групи. Алкенільні групи включають, але не обмежені ними, наприклад, етеніл, пропеніл, бутеніл, 1-метил-2-бутен-1-іл і подібні.

10 Термін "алкокси" стосується -О-алкільного радикала.

Використовувані в цьому документі терміни "гал", "гало" і "галоген" в контексті цього опису стосуються атома, вибраного з фтору, хлору, бромі і йоду.

Використовуваний у цьому документі термін "арил" стосується моно- або поліциклічної карбоциклічної системи кілець, що має одне або декілька ароматичних кілець, конденсованих або не конденсованих, включаючи, але не обмежуючись ними, феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл, інденіл і подібні.

Використовуваний у цьому документі термін "аралкіл" стосується алкільного залишку, приєднаного до арильного кільця. Приклади включають, але не обмежені ними, бензил, фенетил і подібні.

20 Використовуваний у цьому документі термін "циклоалкіл" означає одновалентну групу, отриману з моноциклічної або поліциклічної сполуки з насиченим або частково ненасиченим карбоциклічним кільцем (конденсованими, місточковими або спірокільцями). Приклади C₃-C₈ циклоалкілу включають, але не обмежені ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентил і циклооктил; і приклади C₃-C₁₂-циклоалкілу включають, але не обмежені ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, біцикло[2.2.1]гептил і біцикло[2.2.2]октил. Також розглядається одновалентна група, отримана з моноциклічної або поліциклічної карбоциклічної кільцевої сполуки, що має щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, шляхом видалення одного атома водню. Приклади таких груп включають, але не обмежені ними, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл і подібні.

Використовуваний у цьому документі термін "гетероарил" стосується моно- або поліциклічного (наприклад, бі- або трициклічного або більше) конденсованого або не конденсованого радикала або кільцевої системи, що має щонайменше одне ароматичне кільце, що має від п'яти до десяти кільцевих атомів, з яких один кільцевий атом вибраний з S, O і N; нуль, один або два кільцевих атоми являють собою додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з S, O і N; і інші кільцеві атоми являють собою вуглець. Гетероарил включає, але не обмежений ними, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізооксазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тіофеніл, фураніл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензооксазоліл, хіноксазоліл і подібні.

40 Використовуваний у цьому документі термін "гетероаралкіл" стосується алкільного залишку, приєднаного до гетероарильного кільця. Приклади включають, але не обмежені ними, піридинілметил, піримідинілетил і подібні.

Використовуваний у цьому документі термін "гетероцикліл" або "гетероциклоалкіл" стосується насиченої або ненасиченої не ароматичної 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членної моноциклічної, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- або 12-членної біциклічної (конденсованої, місточкової або спірокільцевої) або 11-, 12, 13 або 14-членної трициклічної системи кілець (конденсованої, місточкової або спірокільцевої), де (i) кожне кільце містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки і азоту, (ii) кожне 5-членне кільце має від 0 до 1 подвійних зв'язків і кожне 6-членне кільце має від 0 до 2 подвійних зв'язків, (iii) гетероатоми азоту і сірки необов'язково можуть бути окиснені, і (iv) гетероатом азоту може необов'язково бути кватернізований. Типові гетероциклоалкільні групи включають, але не обмежені ними, [1,3]діоксоланіл, піролідиніл, піразолідиніл, піразолініл, імідазолініл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 2-піридон, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тетрагідропіраніл, тіазолідиніл, ізотіазолідиніл, тетрагідрофурил, діоксаніл, оксетаніл, азетидиніл, тіетаніл, оксираніл, азиридиніл, тіїраніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептаніл, 2,6-діазаспіро[3.3]гептаніл, 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]деканіл, 2-азаспіро[3.3]гептан-5-амін, 1-азаспіро[3.3]гептан-5-амін, 1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-3-амін, 2-азаспіро[3.3]гептан-6-амін, 1-азаспіро[3.3]гептан-6-амін, 6-азаспіро[3.4]октан-2-амін, 5-азаспіро[3.4]октан-2-амін, 6-азаспіро[3.4]октан-1-амін, 5-азаспіро[3.4]октан-1-амін, 5-окса-2-азаспіро[3.4]октан-7-амін, 5,5-діоксид 7-аміно-5-тіа-2-

азаспіро[3.4]октан, 5-окса-2-азаспіро[3.4]октан-8-амін, 5,5-діоксид 8-аміно-5-тіа-2-азаспіро[3.4]октану і подібні.

Термін "алкіламіно" стосується групи, яка має структуру, наприклад, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})$, де $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл такий, як визначений раніше.

5 Термін "діалкіламіно" стосується групи, яка має структуру, наприклад, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})_2$, де $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл такий, як визначений раніше.

Відповідно до заявки, будь-який з арилів, заміщених арилів, гетероарилів і заміщених гетероарилів, описаних в цьому документі, може являти собою будь-яку ароматичну групу. Ароматичні групи можуть бути заміщеними або незаміщеними.

10 Як описано в цьому документі, сполуки за заявкою можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, як показано загалом вище, або як проілюстровано конкретними класами, підкласами і видами заявки. Потрібно розуміти, що фраза "необов'язково заміщений" використовується взаємозамінно з фразою "заміщений або незаміщений". Загалом, термін "заміщений", незалежно від того, чи передує йому термін "необов'язково" чи ні, стосується заміщення водневих радикалів в цій структурі радикалом певного замісника. Якщо не вказано інше, необов'язково заміщена група може мати замісник в кожному заміщуваному положенні групи, і коли більше ніж одне положення в будь-якій цій структурі може бути заміщене більше ніж одним замісником, вибраним зі вказаної групи, замісники можуть бути або однаковими або різними в кожному положенні. Терміни "необов'язково заміщений", "необов'язково заміщений алкіл", "необов'язково заміщений алкеніл", "необов'язково заміщений циклоалкіл", "необов'язково заміщений циклоалкеніл", "необов'язково заміщений арил", "необов'язково заміщений гетероарил", "необов'язково заміщений аралкіл", "необов'язково заміщений гетероаралкіл", "необов'язково заміщений гетероциклоалкіл" і будь-яка інша необов'язково заміщена група, що використовуються в цьому документі, стосуються груп, які заміщені або не заміщені шляхом незалежної заміни одного, двох, трьох або більше атомів водню на них замісниками, включаючи, але не обмежуючись ними: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, захищений гідрокси, -NO₂, -CN, -NH₂, захищений аміно, -NH-C₁-C₁₂-алкіл, -NH-C₂-C₁₂-алкеніл, -NH-C₂-C₁₂-алкеніл, -NH-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -NH-арил, -NH-гетероарил, -NH-гетероциклоалкіл, -діалкіламіно, -діариламіно, -дигетероариламіно, -O-C₁-C₁₂-алкіл, -O-C₂-C₁₂-алкеніл, -O-C₂-C₁₂-алкеніл, -O-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -O-арил, -O-гетероарил, -O-гетероциклоалкіл, -C(O)-C₁-C₁₂-алкіл, -C(O)-C₂-C₁₂-алкеніл, -C(O)-C₂-C₁₂-алкеніл, -C(O)-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -C(O)-гетероциклоалкіл, -CONH₂, -CONH-C₁-C₁₂-алкіл, -CONH-C₂-C₁₂-алкеніл, -CONH-C₂-C₁₂-алкеніл, -CONH-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -CONH-арил, -CONH-гетероарил, -CONH-гетероциклоалкіл, -OCO₂-C₁-C₁₂-алкіл, -OCO₂-C₂-C₁₂-алкеніл, -OCO₂-C₂-C₁₂-алкеніл, -OCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -OCO₂-арил, -OCO₂-гетероарил, -OCO₂-гетероциклоалкіл, -OCONH₂, -OCONH-C₁-C₁₂-алкіл, -OCONH-C₂-C₁₂-алкеніл, -OCONH-C₂-C₁₂-алкеніл, -OCONH-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -OCONH-арил, -OCONH-гетероарил, -OCONH-гетероциклоалкіл, -NHC(O)-C₁-C₁₂-алкіл, -NHC(O)-C₂-C₁₂-алкеніл, -NHC(O)-C₂-C₁₂-алкеніл, -NHC(O)-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -NHC(O)-арил, -NHC(O)-гетероарил, -NHC(O)-гетероциклоалкіл, -NHCO₂-C₁-C₁₂-алкіл, -NHCO₂-C₂-C₁₂-алкеніл, -NHCO₂-C₂-C₁₂-алкеніл, -NHCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -NHCO₂-арил, -NHCO₂-гетероарил, -NHCO₂-гетероциклоалкіл, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-C₁-C₁₂-алкіл, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-алкеніл, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-алкеніл, -NHC(O)NH-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -NHC(O)NH-арил, -NHC(O)NH-гетероарил, -NHC(O)NH-гетероциклоалкіл, -NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-C₁-C₁₂-алкіл, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-алкеніл, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-алкеніл, -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -NHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкіл, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-алкіл, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-алкеніл, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-алкеніл, -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -NHC(NH)NH-арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NH-гетероциклоалкіл, -NHC(NH)-C₁-C₁₂-алкіл, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-алкеніл, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-алкеніл, -NHC(NH)-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -NHC(NH)-арил, -NHC(NH)-гетероарил, -NHC(NH)-гетероциклоалкіл, -C(NH)NH-C₁-C₁₂-алкіл, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-алкеніл, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-алкеніл, -C(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NH-гетероциклоалкіл, -S(O)-C₁-C₁₂-алкіл, -S(O)-C₂-C₁₂-алкеніл, -S(O)-C₂-C₁₂-алкеніл, -S(O)-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -S(O)-арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкіл, -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₁₂-алкіл, -SO₂NH-C₂-C₁₂-алкеніл, -SO₂NH-C₂-C₁₂-алкеніл, -SO₂NH-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -SO₂NH-арил, -SO₂NH-гетероарил, -SO₂NH-гетероциклоалкіл, -NHSO₂-C₁-C₁₂-алкіл, -NHSO₂-C₂-C₁₂-алкеніл, -NHSO₂-C₂-C₁₂-алкеніл, -NHSO₂-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -NHSO₂-арил, -NHSO₂-гетероарил, -NHSO₂-гетероциклоалкіл, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -арил, -арилалкіл, -гетероарил, -гетероарилалкіл, -гетероциклоалкіл, -C₃-C₁₂-циклоалкіл, поліалкоксіалкіл, поліалкокси, -метоксиметокси, -метоксіетокси, -SH, -S-C₁-C₁₂-алкіл, -S-C₂-C₁₂-алкеніл, -S-C₂-C₁₂-алкеніл, -S-C₃-C₁₂-циклоалкіл, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкіл або метилтіометил.

Термін "носій", що використовується в цій заявці, охоплює носії, ексципієнти і розріджувачі, і означає матеріал, композицію або носій, такий як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, ексципієнт, розчинник або інкапсулюючий матеріал, які беруть участь в перенесенні або транспортуванні фармацевтичного агента з одного органу або частини тіла до іншого органу або частини тіла суб'єкта.

Сполуки за цією заявкою можуть утворювати солі, які також входять до обсягу цієї заявки. Мається на увазі, що посилання на сполуку формул в цьому документі включає посилання на її солі, якщо не вказано інше.

Типові "фармацевтично прийнятні солі" включають, наприклад, водорозчинні і водонерозчинні солі, такі як ацетат, амсонат (4,4-діаміностильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бікарбонат, бісульфат, бітарtrat, борат, бромід, бутират, кальцій, едетат кальцію, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуларіат, дигідрохлорид, едетат, едисилат, естолат, езилат, фумерат, фіунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізотіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, магній, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, сіль слизової кислоти, напсилат, нітрат, N-метилглюкамінамонієва сіль, 3-гідрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат (1,1-метен-біс-2-гідрокси-3-нафтоат, еінбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пікрат, полігалактуронат, пропіонат, п-толуолсульфонат, саліцилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосаліцилат, сурамат, танат, тарtrat, теоклат, тозилат, триетіодид і валерат.

Сполуки за цією заявкою, наприклад, включаючи фармацевтично прийнятні солі, сольвати, проліки, стереоізомери або таутомери сполук, можуть існувати в сольватованій формі з іншими молекулами розчинника або в не сольватованій формі.

"Сольват" означає форми додавання розчинника, які містять або стехіометричні, або не стехіометричні кількості розчинника. Деякі сполуки або солі мають тенденцію уловлювати фіксоване молярне співвідношення молекул розчинника в кристалічному твердому стані, утворюючи таким чином сольват. Якщо розчинником є вода, сольват, що утворюється, являє собою гідрат; і якщо розчинником є спирт, сольват, що утворюється, являє собою алкогольат. Гідрати утворюються при з'єднанні однієї або декількох молекул води з однією молекулою речовини, при якій вода зберігає свій молекулярний стан у вигляді H_2O .

Всі стереоізомери (наприклад, геометричні ізомери, оптичні ізомери і подібні) сполук за цим винаходом (включаючи солі, сольвати, складні ефіри і проліки сполук, а також солі, сольвати і складні ефіри проліків), такі як ті, які можуть існувати через асиметричні атоми вуглецю при різних замісниках, включаючи енантіомерні форми (які можуть існувати навіть за відсутності асиметричних атомів вуглецю), ротамерні форми, атропоізомери і діастереомерні форми, розглядаються в обсязі цієї заявки, як і позиційні ізомери (такі як, наприклад, 4-піридил і 3-піридил). Наприклад, якщо сполука формули (I) включає подвійний зв'язок або конденсоване кільце, до обсягу заявки входять як цис-, так і транс-форми, а також їхні суміші. Окремі стереоізомери сполуки за заявкою можуть, наприклад, по суті не містити інші ізомери або можуть бути змішаними, наприклад, у вигляді рацематів, або з усіма іншими, або іншими вибраними стереоізомерами. Хіральні центри цієї заявки можуть мати S або R конфігурацію, як визначено в Рекомендаціях IUPAC 1974 року. Використання термінів "сіль", "сольват", "складний ефір", "проліки" і подібних в однаковій мірі стосується солі, сольвату, складного ефіру і проліків енантіомерів, стереоізомерів, ротамерів, таутомерів, позиційних ізомерів, рацематів або проліків сполук за винаходом.

Термін "ізомер" стосується сполук, які мають однаковий склад і молекулярну масу, але відрізняються фізичними і/або хімічними властивостями. Структурна відмінність може полягати в будові (геометричні ізомери) або в здатності обертати площину поляризованого світла (стереоізомери). Що стосується стереоізомерів, то сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-які окремі сполуки, описані в цьому документі) можуть мати один або декілька асиметричних атомів вуглецю, і можуть зустрічатися у вигляді рацематів, рацемічних сумішей або у вигляді окремих енантіомерів або діастереомерів.

У цьому описі структурна формула сполуки представляє певний ізомер для зручності в деяких випадках, але ця заявка включає всі ізомери, такі як геометричні ізомери, оптичні ізомери на основі асиметричного вуглецю, стереоізомери, таутомери і подібні.

"Ізомерія" означає сполуки, які мають ідентичні молекулярні формули, але відрізняються послідовністю зв'язування їхніх атомів або розташуванням їхніх атомів у просторі. Ізомери, які відрізняються розташуванням атомів у просторі, називаються "стереоізомерами". Стереоізомери, які не є дзеркальними відображеннями один одного, називаються "діастереоізомерами", і стереоізомери, які є дзеркальними відображеннями один одного, які не

накладають, називаються "енантіомерами" або іноді оптичними ізомерами. Суміш, що містить однакові кількості окремих енантіомernih форм протилежної хіральності, називається "рацемічною сумішшю".

Сполуки заявки можуть містити асиметричні або хіральні центри і, отже, існувати в різних стереоізомерних формах. Передбачається, що всі стереоізомерні форми сполук заявки, а також їхні суміші, включаючи рацемічні суміші, становлять частину цієї заявки. Крім того, ця заявка охоплює всі геометричні і позиційні ізомери. Наприклад, якщо сполука за заявкою включає подвійний зв'язок або конденсоване кільце, до обсягу заявки входять як цис-, так і транс-форми, а також їхні суміші. Кожна описана в цьому документі сполука включає всі енантіомери, які відповідають загальній структурі сполуки. Сполука може бути в рацемічній або енантіомерно чистій формі або в будь-якій іншій формі з точки зору стереохімії. Результати аналізу можуть відображати дані, зібрані для рацемічної форми, енантіомерно чистої форми або будь-якої іншої форми з точки зору стереохімії.

Атом вуглецю, зв'язаний з чотирма не ідентичними замісниками, називається "хіральним центром".

"Хіральний ізомер" означає сполуку щонайменше з одним хіральним центром. Сполуки з більш ніж одним хіральним центром можуть існувати або у вигляді окремого діастереомеру, або у вигляді суміші діастереомерів, що називається "сумішшю діастереомерів". Коли присутній один хіральний центр, стереоізомер може бути охарактеризований абсолютною конфігурацією (R або S) цього хірального центра. Абсолютна конфігурація стосується розташування в просторі замісників, приєднаних до хірального центра. Замісники, приєднані до хірального центра, що розглядається, ранжируються згідно з Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116).

"Геометричний ізомер" означає діастереомери, які зобов'язані своїм існуванням ускладненому обертанню навколо подвійних зв'язків. Ці конфігурації відрізняються в своїх назвах префіксами цис і транс, або Z і E, які вказують на те, що групи знаходяться на одній або протилежних сторонах подвійного зв'язку в молекулі відповідно до правил Кана-Інгольда-Прелога.

У іншому втіленні заявки, сполука за цією заявкою (наприклад, сполука будь-якої з формул або будь-які індивідуальні сполуки, описані в цьому документі) являє собою енантіомер. У деяких варіантах здійснення, сполука являє собою (S)-енантіомер. У інших варіантах здійснення, сполука являє собою (R)-енантіомер. У інших варіантах здійснення, сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-які окремі сполуки, описані в цьому документі) можуть бути (+) або (-) енантіомерами. Сполука може містити більше одного стереоцентра.

У іншому варіанті здійснення заявки, сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-які окремі сполуки, описані в цьому документі) являють собою діастереомери. У деяких варіантах здійснення, сполуки являють собою син діастереомери. У інших варіантах здійснення, сполуки являють собою анти діастереомери.

Діастереомерні суміші можна розділити на їхні окремі діастереомери на основі їхніх фізико-хімічних відмінностей способами, добре відомими фахівцям в цій галузі техніки, такими як, наприклад, хроматографія і/або фракційна кристалізація. Енантіомери можна розділити шляхом перетворення енантіомерної суміші в діастереомерну суміш шляхом взаємодії з придатною оптично активною сполукою (наприклад, хіральною допоміжною речовиною, такою як хіральний спирт або хлорангідрид Мошера), розділення діастереомерів і перетворень (наприклад, гідролізу) окремих діастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Енантіомери також можна розділити з допомогою хіральної колонкової ВЕРХ.

Також можливо, що сполуки заявки можуть існувати в різних таутомерних формах, і всі такі форми охоплюються обсягом заявки. Також в заявку включені, наприклад, всі кето-енольні і імін-енамінові форми сполук.

"Таутомер" являє собою один із двох або більше структурних ізомерів, які існують в рівновазі і легко перетворюються з однієї ізомерної форми в іншу. Це перетворення приводить до формальної міграції атома водню, що супроводжується переключенням сусідніх кон'югованих подвійних зв'язків. Таутомери існують у вигляді суміші таутомерного набору в розчині. У твердій формі, звичайно переважає один таутомер. У розчинах, де можлива таутомерізація, буде досягнута хімічна рівновага таутомерів. Точне співвідношення таутомерів залежить від декількох факторів, включаючи температуру, розчинник і рН. Концепція таутомерів, які можуть бути перетворені один в одного шляхом таутомерізації, називається

таутомерією.

З різних можливих типів таутомерії звичайно спостерігаються два. При кето-енольній таутомерії відбувається одночасний зсув електронів і атома водню. Таутомерія кільцевого ланцюга виникає внаслідок реакції альдегідної групи (-CHO) в молекулі цукрового ланцюга з однією з гідроксильних груп (-OH) в тій же молекулі з утворенням циклічної (кільцеподібної) форми, як це демонструється глюкозою.

Звичайними таутомерними парами є: таутомерія кетон-енол, амід-нітрил, лактам-лактим, амід-імідокислота в гетероциклічних кільцях (наприклад, в азотистих основах, таких як гуанін, тимін і цитозин), амін-енамін і енамін-імін.

Ця заявка стосується сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-якої окремої сполуки, описаної в цьому документі) або її фармацевтично прийнятих солей, сольватів, проліків, стереоізомерів або таутомерів, здатних модулювати (наприклад, активувати або стимулювати) рецептор GLP-1, які корисні для лікування захворювань і порушень, пов'язаних з модуляцією рецептора GLP-1. Заявка також стосується сполук за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-яких окремих сполук, описаних в цьому документі) або їхніх фармацевтично прийнятих солей, сольватів, проліків, стереоізомерів або таутомерів, які застосовні для модулювання (наприклад, активації або стимулювання) рецептора GLP-1. У деяких варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою рецептор GLP-1 дикого типу. У інших варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою мутантний рецептор GLP-1.

У деяких варіантах здійснення, в заявці запропонована сполука за цією заявкою (наприклад, сполука будь-якої з формул або будь-яка окрема сполука, описана в цьому документі), де сполука має сприятливі характеристики, такі як підвищена ефективність, поліпшена пероральна біодоступність або бажаний фармакодинамічний/фармакокінетичний профіль порівняно з одним або декількома відомими лігандами рецептора GLP-1 (наприклад, інкретином або низькомолекулярними агоністами рецептора GLP-1).

Активність агоніста/активатора/стимулятора можна визначити за значенням EC_{50} . Сполука з більш низьким значенням EC_{50} , визначеним в по суті аналогічних умовах, є більш сильним агоністом/активатором/стимулятором порівняно зі сполукою з більш високим значенням EC_{50} .

Сполуки за цією заявкою можна перетворити в N-оксиди обробкою окиснювачем (наприклад, 3-хлорпероксибензойною кислотою (м-ХПБК) і/або перекисом водню) з отриманням інших сполук за цією заявкою. Таким чином, вважається, що всі показані і заявлені азотовмісні сполуки, якщо це допускається валентністю і структурою, включають як показану сполуку, так і її N-оксидне похідне (яке може бути позначене як $N \rightarrow O$ або N^+-O^-). Крім того, в інших випадках, атоми азоту в сполуках за цією заявкою можуть бути перетворені в N-гідрокси- або N-алкоксисполуки. Наприклад, N-гідроксисполуки можуть бути отримані шляхом окиснення вихідного аміну окиснювачем, таким як м-ХПБК. Також вважається, що всі показані і заявлені азотовмісні сполуки, якщо це допускається валентністю і структурою, охоплюють як показані сполуки, так і їхні N-гідрокси (тобто N-OH) і N-алокси (тобто N-OR, де R являє собою заміщений або незаміщений (C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкеніл, C_{1-6} алкініл, 3-14-членний карбоцикл або 3-14-членний гетероцикл) похідні.

Термін "проліки", як він використовується в цій заявці, означає сполуку, яка перетворюється in vivo метаболічними засобами (наприклад, гідролізом) в описану сполуку.

Оскільки відомо, що проліки поліпшують численні бажані якості фармацевтичних препаратів (наприклад, розчинність, біодоступність, технологічність і т. д.), сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-які окремі сполуки, описані в цьому документі) або їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, проліки, стереоізомери або таутомери можуть бути доставлені у формі проліків. Таким чином, ця заявка призначена для охоплення проліків сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-яких окремих сполук, описаних в цьому документі), або їхньої фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру, способів їхньої доставки і композицій, які їх містять. Передбачається, що "проліки" включають будь-які ковалентно зв'язані носії, які вивільняють активний вихідний лікарський засіб за цією заявкою in vivo, коли такі проліки вводять суб'єкту-савцеві. Проліки отримують шляхом модифікації функціональних груп, присутніх у сполуці, таким чином, що модифікації розщеплюються або при звичайних маніпуляціях, або in vivo до вихідної сполуки. Проліки включають сполуки за заявкою, в яких гідроксильна або аміногрупа зв'язана з будь-якою групою, яка при введенні проліків за цією заявкою суб'єкту-савцеві розщеплюється з утворенням вільної гідроксильної або вільної аміногрупи, відповідно. Приклади проліків включають, але не обмежені ними, ацетатні, форміатні і бензоатні похідні спиртових і амінових функціональних груп в сполуках кожної з описаних в цьому документі

формул або їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, проліки, стереоізомери або таутомери.

Термін "кристалічні поліморфи", "поліморфи" або "кристалічні форми" означає кристалічні структури, в яких сполука (або її сіль, або сольват) може кристалізуватися в різних конфігураціях кристалічної упаковки, всі з яких мають однаковий елементний склад. Різні форми кристалів звичайно мають різні рентгенодифракційні моделі, інфрачервоний спектр, точки плавлення, жорсткості густини, форму кристалу, оптичні і електричні властивості, стабільність і розчинність. Розчинник перекристалізації, швидкість кристалізації, температура зберігання й інші фактори можуть привести до домінування однієї кристалічної форми.

Використовуваний у цьому документі термін "аналог" стосується сполуки, яка структурно схожа на іншу сполуку, але трохи відрізняється за складом (наприклад, при заміні одного атома атомом іншого елемента або при наявності певної функціональної групи, або заміні однієї функціональної групи іншою функціональною групою). Таким чином, аналог являє собою сполуку, схожу або порівнянну за функцією і зовнішнім виглядом, але не за структурою або походженням з еталонною сполукою.

Заявка також охоплює ізотопно-мічені сполуки, які ідентичні сполукам, вказаним у кожній із формул, описаних в цьому документі, за винятком того факту, що один або декілька атомів замінені атомом, що має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що найчастіше зустрічаються в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки за заявкою, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, фтору, такі як ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^2H і ^{18}F .

Сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-які окремі сполуки, описані в цьому документі) або їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, проліки, стереоізомери або таутомери, які містять вищезазначені ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів входять до обсягу цієї заявки. Мічені ізотопами сполуки за цією заявкою, наприклад, ті, в які включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H , ^{14}C , можна використовувати в аналізах розподілу лікарського засобу і/або субстрату в тканинах. Ізотопи тритію, тобто ^3H , і вуглецю-14, тобто ^{14}C , корисні через простоту їхнього отримання і виявлення. Ізотопи ^{11}C і ^{18}F використовуються в ПЕТ (позитронно-емісійній томографії). ПЕТ використовується для візуалізації мозку. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може дати певні терапевтичні переваги, зумовлені більшою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшення періоду напівжиття in vivo або зниження вимог до дозування, і, отже, в деяких обставинах може бути переважним, мічені сполуки за цією заявкою (наприклад, сполука будь-якої з формул або будь-які окремі сполуки, описані в цьому документі) або їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, проліки, стереоізомери або таутомери, як правило, можуть бути отримані шляхом проведення процедур, описаних в схемах і/або в прикладах, описаних в цьому документі, шляхом заміни реагенту, не міченого ізотопом, легкодоступним реагентом, міченим ізотопом. У одному варіанті здійснення сполука за цією заявкою (наприклад, сполука будь-якої з формул або будь-які окремі сполуки, описані в цьому документі) або її фармацевтично прийнятні солі, сольвати, проліки, стереоізомери або таутомери не мічені ізотопами.

Термін "вводити", "введення" або "введення", що використовується в цій заявці, стосується або безпосереднього введення описаної сполуки або фармацевтично прийнятної солі описаної сполуки або композиції суб'єкту, або введення проліків, похідного або аналога сполуки або фармацевтично прийнятної солі сполуки або композиції суб'єкту, які можуть утворювати еквівалентну кількість активної сполуки в організмі суб'єкта.

"Пацієнт" або "суб'єкт" являє собою ссавця, наприклад, людину, мишу, щура, морську свинку, собаку, кішку, коня, корову, свиню або примата, відмінного від людини, такого як мавпа, шимпанзе, бабуїн або резус.

"Ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" при використанні в зв'язку зі сполукою або фармацевтичною композицією являє собою кількість, ефективну для лікування або профілактики захворювання у суб'єкта, як описано в цьому документі.

Термін "лікування" застосовно до суб'єкта стосується поліпшення щонайменше одного симптому порушення у суб'єкта. Лікування включає лікування, поліпшення або щонайменше часткове полегшення порушення.

Сполуки за цією заявкою або їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, проліки, стереоізомери або таутомери також можуть бути використані для профілактики захворювання, стану або порушення. Використовуваний в цьому документі термін "профілактика" або "запобігати" описує зменшення або усунення появи симптомів або ускладнень захворювання, стану або порушення.

Термін "порушення" використовується в цій заявці для позначення термінів "захворювання",

"стан" або "хвороба" і використовується взаємозамінно з ними, якщо не вказано інше.

Використовуваний в цьому документі термін "захворювання або порушення, опосередковані рецептором GLP-1" означає будь-яке захворювання або інший шкідливий стан, при якому рецептор GLP-1 або його мутант, як відомо, грає певну роль. Відповідно, інший варіант здійснення цієї заявки стосується лікування або зменшення тяжкості одного або декількох захворювань, при яких рецептор GLP-1 або його мутант, як відомо, грає певну роль. Зокрема, ця заявка стосується способу лікування або зменшення тяжкості захворювання або стану, як описано в цьому документі, де вказаний спосіб включає введення суб'єкту, який потребує цього, сполук за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-яких окремих сполук, описаних в цьому документі), або їхніх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, проліків, стереоізомерів або таутомерів, або композиції за цією заявкою.

Способи отримання сполук

Сполуки за цією заявкою можуть бути отримані різними способами, включаючи стандартну хімію. Придатні шляхи синтезу показані на схемах, наведених нижче.

Сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-які окремі сполуки, описані в цьому документі) можуть бути отримані способами, відомими в галузі органічного синтезу, як викладено частково за допомогою наступних схем синтезу. У схемі, описаній нижче, добре зрозуміло, що захисні групи для чутливих або реакційноздатних груп використовуються там, де це необхідно, відповідно до загальних принципів або хімії. Із захисними групами маніпулюють згідно зі стандартними способами органічного синтезу (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Ці групи видаляють на придатній стадії синтезу сполуки з використанням способів, які добре відомі фахівцям в цій галузі техніки. Процеси вибору, а також умови реакції і порядок їхнього проведення повинні відповідати отриманню сполук за цією заявкою.

Фахівцям в цій галузі техніки буде зрозуміло, чи існує стереоцентр в сполуках за цією заявкою (наприклад, в сполуці будь-якої з формул або будь-яких окремих сполуках, описаних в цьому документі). Відповідно, ця заявка включає обидва можливі стереоізомери (якщо не вказано інше в синтезі), і включає не тільки рацемічну сполуку, але також і окремі енантіомери і/або діастереомери. Коли бажана сполука у вигляді окремого енантіомеру або діастереомеру, її можна отримати стереоспецифічним синтезом або розділенням кінцевого продукту або будь-якої придатної проміжної сполуки. На розділення кінцевого продукту, проміжного продукту або вихідного матеріалу можна вплинути будь-яким придатним способом, відомим в цій галузі техніки. Див., наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Описані в цьому документі сполуки можуть бути отримані з комерційно доступних вихідних матеріалів або синтезовані з використанням відомих органічних, неорганічних і/або ферментативних процесів.

Сполуки цієї заявки можуть бути отримані низкою способів, добре відомих фахівцям у галузі органічного синтезу. Наприклад, сполуки за цією заявкою можуть бути синтезовані з використанням способів, описаних нижче, разом із синтетичними способами, відомими в галузі синтетичної органічної хімії, або їхніми варіаціями, які відомі фахівцям в цій галузі техніки. Переважні способи включають, але не обмежені ними, способи, описані нижче. Сполуки за цією заявкою (тобто сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-яка окрема сполука, описана в цьому документі)) можна синтезувати, слідуючи стадіям, описаним у прикладах, схемах, процедурах і/або синтезі, описаному в цьому документі (наприклад, в прикладах). Вихідні матеріали або комерційно доступні, або виготовляються відомими способами, описаними в опублікованій літературі, або як показано на кресленнях.

Суміш енантіомерів, діастереомерів, цис/транс ізомерів, отримана внаслідок описаних вище процесів, може бути розділена на їхні окремі компоненти методом хіральної солі, хроматографією з використанням нормальної фази, оберненої фази або хіральної колонки, залежно від характеру розділення.

Аналітичні способи, матеріали і прилади

Якщо не вказано інше, реагенти і розчинники використовують в тому вигляді, в якому вони були отримані від комерційних постачальників. Спектри протонного ядерного магнітного резонансу (ЯМР) отримують або на спектрометрах Bruker, або на спектрометрах Varian при частоті 400 МГц. Спектри дані в частинах на мільйон (δ), і константи поєднання, J, вказані в герцах. Як внутрішній стандарт використовують тетраметилсилан (TMS). Рідинну хроматографію-мас-спектрометрію (PX/MC) проводять з використанням SHIMADZU LCMS-2020EV або Agilent 1260-6125B LCMS. Чистоту і дані мас-спектра низького розрізнення вимірюють з використанням системи PX-MC Agilent 1260-6125B (з діодно-матричним

детектором і мас-спектрометром Agilent G6125BA) або з використанням системи BEPX Waters Acquity (з діодно-матричним детектором і мас-детектором Waters 3100). Чистоту характеризують УФ-випромінюванням з довжиною хвилі 214 нм, 220 нм, 254 нм і ІЕР. Колонка: poroshell 120 EC-C18 2,7 мкм 4,6 × 100 мм; швидкість потоку 0,8 мл/хв; розчинник А (100/0,1 вода/мурашина кислота), розчинник В (100 ацетонітрил); градієнт: витримка 5 % В до 0,3 хв, 5-95 % В від 0,3 до 2 хв, витримка 95 % В до 4,8 хв, 95-5 % В від 4,8 до 5,4 хв, потім витримка 5 % В до 6,5 хв. Або колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1 × 50 мм; швидкість потоку 0,5 мл/хв; розчинник А (0,1 % мурашиної кислоти у воді), розчинник В (ацетонітрил); градієнт: витримка 5 % В протягом 0,2 хв, 5-95 % В від 0,2 до 2,0 хв, витримка 95 % В до 3,1 хв, потім 5 % В протягом 3,5 хв.

Скорочення, які використовуються в наступних прикладах і в інших місцях в цьому документі:

ДІЕА N,N-діізопропілетиламін

ДМФ N,N-диметилформамід

ДМА N,N-диметилацетамід

ДМСО диметилсульфоксид

ДЕАД діетилазодикарбоксилат

ЕА етилацетат

ІПС ізо-пропіловий спирт

ДІПЕ діізопропіловий ефір

MeCN ацетонітрил

ТГФ тетрагідрофуран

м-ХПБК 3-хлорпероксибензойна кислота

ДХМ дихлорметан

РХ/МС рідинна хроматографія-мас-спектрометрія

MeOH метанол

МС мас-спектрометрія

ПЕ петролейний ефір

NMP N-метилпіролідінон

ЯМР ядерний магнітний резонанс

ч/млн частин на мільйон

ТЕА триетиламін

Біологічні аналізи

Біологічну активність сполук за цією заявкою можна оцінити способами і аналізами, відомими в цій галузі техніки. Типові способи описані в прикладах, такі як аналіз cAMP GLP1R і аналіз активності GLP-1 людини.

Сполуки за цією заявкою також мають сприятливі фармакокінетичні властивості і/або профіль активності відносно транспортерів лікарських засобів у печінці (наприклад, OATP1B1, OATP1B3) порівняно з відомими низькомолекулярними агоністами рецептора GLP-1. Ці властивості можна оцінити за допомогою способів і аналізів, доступних в цій галузі техніки, таких як описані і/або проілюстровані в цьому документі.

Способи використання сполук

Сполуки за цією заявкою корисні для модулювання (наприклад, активації або стимуляції) рецептора GLP-1. Таким чином, сполуки за цією заявкою корисні для лікування захворювання або порушення, пов'язаного з рецептором GLP-1, включаючи метаболічні захворювання, такі як діабет і ожиріння, серцево-судинні захворювання, захворювання печінки, такі як NASH, захворювання нирок, нейродегенеративні захворювання і інші захворювання або порушення, пов'язані з модуляцією рецептора GLP-1. Наприклад, захворювання або порушення, пов'язане з рецептором GLP-1, включає, але не обмежене ними, діабет (не інсулінозалежний цукровий діабет (діабет 2 типу) або інсулінозалежний цукровий діабет (діабет 1 типу)), діабетичне ускладнення, ожиріння, порушення толерантності до глюкози, надмірна вага, гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, атеросклероз, гіпертензія, ішемічна хвороба серця, така як інфаркт міокарда і стенокардія, застійна серцева недостатність, серцеві аритмії, інфаркт головного мозку, інсульт, захворювання печінки, такий як неалкогольна жирова хвороба печінки (NAFLD) і неалкогольний стеатогепатит (NASH), деменція, хвороба Паркінсона і діабетична хвороба нирок.

"Діабет" являє собою стан або захворювання, при якому метаболізм для виробництва і використання глюкози стає недостатнім через нездатність підтримувати відповідний рівень глюкози в крові в організмі, і включає інсулінозалежний цукровий діабет (діабет 1 типу) і не інсулінозалежний цукровий діабет (діабет 2 типу).

"Деменція" включає, наприклад, хворобу Альцгеймера, судинну деменцію і діабетичну деменцію.

"Діабетичне ускладнення" являє собою ускладнення, викликане діабетом або гіперглікемією, включаючи кетоацидоз, інфекційне захворювання (наприклад, шкірну інфекцію, інфекцію м'яких тканин, інфекцію жовчовивідних шляхів, інфекцію дихальної системи, інфекцію сечовивідних шляхів), мікроангіопатію (наприклад, нефропатію, ретинопатію), невропатію (наприклад, порушення чутливих нервів, порушення рухових нервів, порушення вегетативної нервової системи) і гангрену. Основні діабетичні комплекси включають діабетичну ретинопатію, діабетичну нефропатію і діабетичну невропатію.

Захворювання печінки (наприклад, захворювання печінки, пов'язане з рецептором GLP-1) включає, крім іншого, NASH, NAFLD, запалення печінки, фіброз печінки, цироз, аутоімунні захворювання печінки, аутоімунний гепатит, первинний біліарний цироз, склерозивний холангіт, аутоімунний холангіт і алкогольну хворобу печінки.

Інший аспект заявки стосується способу лікування, профілактики, інгібування або усунення захворювання або порушення, пов'язаного з модуляцією рецептора GLP-1 (наприклад, активацією або стимуляцією рецептора GLP-1). Спосіб включає введення суб'єкту, який потребує лікування захворювань або порушень, пов'язаних з модуляцією рецептора GLP-1, ефективною кількістю сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-яких окремих сполук, описаних в цьому документі) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру, або фармацевтичної композиції сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-яких окремих сполук, описаних в цьому документі). У одному варіанті здійснення, порушення, опосередковане рецептором GLP-1, являє собою захворювання або порушення, описане в цьому документі. У деяких варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою рецептор GLP-1 дикого типу. У інших варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою мутантний рецептор GLP-1.

Інший аспект заявки стосується способу модулювання рецептора GLP-1, способу, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективною кількістю сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-якої окремої сполуки, описаної в цьому документі), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру, або фармацевтичної композиції сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-якої окремої сполуки, описаної в цьому документі). У одному варіанті здійснення, модулювання рецептора GLP-1 являє собою активацію рецептора GLP-1. У деяких варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою рецептор GLP-1 дикого типу. У інших варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою мутантний рецептор GLP-1.

Інший аспект заявки стосується сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-якої окремої сполуки, описаної в цьому документі) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру для застосування в способі лікування захворювання або порушення, опосередкованого рецептором GLP-1. У одному варіанті здійснення, порушення, опосередковане рецептором GLP-1, являє собою захворювання або порушення, описане в цьому документі. У деяких варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою рецептор GLP-1 дикого типу. У інших варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою мутантний рецептор GLP-1.

У іншому аспекті, ця заявка стосується фармацевтичної композиції сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-яких окремих сполук, описаних в цьому документі), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру, для застосування в способі лікування захворювання або порушення, опосередкованого рецептором GLP-1. У одному варіанті здійснення, порушення, опосередковане рецептором GLP-1, являє собою захворювання або порушення, описане в цьому документі. У деяких варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою рецептор GLP-1 дикого типу. У інших варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою мутантний рецептор GLP-1.

Інший аспект заявки стосується сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-якої окремої сполуки, описаної в цьому документі) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру для застосування в модулюванні рецептора GLP-1. У одному варіанті здійснення, модулювання рецептора GLP-1 являє собою активацію або стимуляцію рецептора GLP-1. У деяких варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою рецептор GLP-1 дикого типу. У інших варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою мутантний рецептор GLP-1.

У іншому аспекті, ця заявка стосується фармацевтичної композиції сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-яких окремих сполук, описаних в цьому

документі), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру для застосування в модулюванні рецептора GLP-1. У одному варіанті здійснення, модулювання рецептора GLP-1 являє собою активацію або стимуляцію рецептора GLP-1. У деяких варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою рецептор GLP-1 дикого типу. У інших варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою мутантний рецептор GLP-1.

Інший аспект заявки стосується застосування сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-яких окремих сполук, описаних в цьому документі), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру при виробництві лікарського засобу для лікування захворювання або порушення, опосередкованого рецептором GLP-1. У одному варіанті здійснення, порушення, опосередковане рецептором GLP-1, являє собою захворювання або порушення, описане в цьому документі. У деяких варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою рецептор GLP-1 дикого типу. У інших варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою мутантний рецептор GLP-1.

У іншому аспекті ця заявка стосується застосування фармацевтичної композиції сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-яких окремих сполук, описаних в цьому документі), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру при виробництві лікарського засобу для лікування захворювання або порушення, опосередкованого рецептором GLP-1. У одному варіанті здійснення, порушення, опосередковане рецептором GLP-1, являє собою захворювання або порушення, описане в цьому документі. У деяких варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою рецептор GLP-1 дикого типу. У інших варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою мутантний рецептор GLP-1.

Інший аспект заявки стосується застосування сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-яких окремих сполук, описаних в цьому документі), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру при виробництві лікарського засобу для модулювання рецептора GLP-1. У одному варіанті здійснення, модулювання рецептора GLP-1 являє собою активацію або стимуляцію рецептора GLP-1. У деяких варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою рецептор GLP-1 дикого типу. У інших варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою мутантний рецептор GLP-1.

У іншому аспекті ця заявка стосується застосування фармацевтичної композиції сполуки за цією заявкою (наприклад, сполуки будь-якої з формул або будь-яких окремих сполук, описаних в цьому документі), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру при виробництві лікарського засобу для модулювання рецептора GLP-1. У одному варіанті здійснення, модулювання рецептора GLP-1 являє собою активацію або стимуляцію рецептора GLP-1. У деяких варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою рецептор GLP-1 дикого типу. У інших варіантах здійснення, рецептор GLP-1 являє собою мутантний рецептор GLP-1.

Описану в заявці сполуку можна вводити в ефективних кількостях для лікування або профілактики порушення і/або профілактики його розвитку у суб'єктів.

Сполуку за заявкою можна вводити в терапевтично ефективних кількостях при комбінованій терапії з одним або декількома терапевтичними агентами (фармацевтичними комбінаціями) або способами впливу, наприклад, немедикаментозною терапією. Наприклад, синергетичні ефекти можуть виникати з іншими антипроліферативними, протираковими, імуномодуючими або протизапальними речовинами. У деяких варіантах здійснення, сполуку за цією заявкою (наприклад, сполуку будь-якої з формул або будь-яку окрему сполуку, описану в цьому документі) вводять у комбінації з додатковим терапевтичним агентом, вибраним із протизапального агента, імуномодуючого агента, хіміотерапевтичного агента, агента для лікування серцево-судинних захворювань, агента для лікування захворювань печінки, агента для лікування захворювань легень, агента для лікування захворювань нирок, агента для лікування очних захворювань, агента для лікування шкірних захворювань, противірусного агента, агента для лікування захворювань крові, агента для лікування діабету і агента для лікування імунodefіцитних порушень. Коли сполуку за заявкою вводять в поєднанні з іншими терапевтичними агентами, дози сполук, які спільно вводяться, звичайно, будуть варіюватися залежно від типу застосовуваного спільного лікарського засобу, конкретного застосовуваного лікарського засобу, стану, що піддається лікуванню, і так далі.

Комбінована терапія включає введення сполуки, що розглядається, в додатковій комбінації з іншими біологічно активними інгредієнтами (такими як, але не обмежуючись ними, протизапальний агент, імуномодуючий агент, хіміотерапевтичний агент, агент для лікування серцево-судинних захворювань, агент для лікування захворювання печінки, противірусний агент, агент для лікування захворювань крові, агент для лікування діабету, агент для лікування

імунодефіцитних станів і агент для лікування болю) і немедикаментозними терапіями (такими як, але не обмежуючись ними, хірургічне або променеве лікування). Наприклад, сполуку за заявкою можна використовувати в комбінації з іншими фармацевтично активними сполуками, переважно, сполуками, які здатні посилювати дію сполуки за заявкою. Сполуку за заявкою можна вводити одночасно (у вигляді одного препарату або окремого препарату) або послідовно з іншою лікарською терапією або способом впливу. Як правило, комбінована терапія передбачає введення двох або декількох лікарських засобів протягом одного циклу або курсу терапії.

Фармацевтичні композиції

У цій заявці також запропоновані фармацевтичні композиції, які містять сполуку за цією заявкою (наприклад, сполуку будь-якої з формул або будь-яку окрему сполуку, описану в цьому документі), або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, проліки, стереоізомер або таутомер, в комбінації щонайменше з одним фармацевтично прийнятним ексципієнтом або носієм.

"Фармацевтична композиція" являє собою склад, який містить сполуку за цією заявкою в формі, придатній для введення суб'єкту. У одному варіанті здійснення, фармацевтична композиція знаходиться в масі або в стандартній дозованій формі. Стандартна дозована форма являє собою будь-яку з множини форм, включаючи, наприклад, капсулу, мішок для внутрішньовенного вливання, таблетку, одиничну помпу на аерозольний інгалятор або флакон. Кількість активного інгредієнта (наприклад, складу описаної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру) в стандартній дозі композиції являє собою ефективну кількість і варіюється залежно від конкретного лікування. Фахівцям в цій галузі техніки зрозуміло, що іноді необхідно вносити рутинні зміни в дозування залежно від віку і стану пацієнта. Дозування також буде залежати від шляху введення. Передбачена множина шляхів, включаючи пероральний, легеневий, ректальний, парентеральний, черезшкірний, підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, внутрішньочеревинний, інгаляційний, трансбуккальний, сублінгвальний, внутрішньоплевральний, інтратекальний, інтраназальний і подібні. Дозовані форми для місцевого або трансдермального введення сполуки за цією заявкою включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини, пластирі й інгальянти. У одному варіанті здійснення, активну сполуку змішують у стерильних умовах із фармацевтично прийнятним носієм, і з будь-якими необхідними консервантами, буферами або пропелентами, які будуть потрібні.

Фраза, що використовується в цьому документі, "фармацевтично прийнятний" стосується тих сполук, матеріалів, композицій, носіїв і/або лікарських форм, які, в межах здорової медичної думки, підходять для використання в контакт з тканинами людини і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем або ускладнень, сумірних з розумним співвідношенням користь/ризик.

"Фармацевтично прийнятний ексципієнт" означає ексципієнт, який можна використовувати при приготуванні фармацевтичної композиції, яка загалом безпечна, нетоксична і не є небажаною ані з біологічної, ані іншої точки зору, і включає ексципієнт, прийнятний для ветеринарного застосування, а також для фармацевтичного застосування у людини. "Фармацевтично прийнятний ексципієнт", що використовується в описі і формулі винаходу, включає як один, так і більше, ніж один такий ексципієнт.

Фармацевтичні композиції за заявкою складені таким чином, щоб бути сумісними з передбачуваним шляхом введення. Приклади шляхів введення включають парентеральне, наприклад, внутрішньовенне, інтрадермальне, підшкірне, пероральне (наприклад, інгаляція), трансдермальне (місцеве) і трансмукозальне введення. Розчини або суспензії, що використовуються для парентерального, внутрішньошкірного або підшкірного застосування, можуть включати наступні компоненти: стерильний розріджувач, такий як вода для ін'єкцій, сольовий розчин, нелеткі олії, поліетиленгліколі, гліцерин, пропіленгліколь або інші синтетичні розчинники; антибактеріальні агенти, такі як бензиловий спирт або метилпарабени; антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота або бісульфіт натрію; хелатуючі агенти, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота; буфери, такі як ацетати, цитрати або фосфати, і агенти для регулювання тоничності, такі як хлорид натрію або декстроза. рН можна регулювати за допомогою кислот або основ, таких як хлористоводнева кислота або гідроксид натрію. Парентеральний препарат може бути вміщений в ампули, одноразові шприци або багатодозові флакони зі скла або пластику.

Сполуку або фармацевтичну композицію за заявкою можна вводити суб'єкту багатьма добре відомими способами, що використовуються в цей час для хіміотерапевтичного лікування. Вибрана доза повинна бути достатньою для ефективного лікування, але не настільки високою, щоб викликати неприйнятні побічні ефекти. Стан хворобливого стану і стан здоров'я пацієнта

бажано ретельно контролювати під час і протягом розумного періоду після лікування.

Термін "терапевтично ефективна кількість", що використовується в цьому документі, стосується кількості фармацевтичного агента для лікування, полегшення або профілактики ідентифікованого захворювання або стану, або для проявлення терапевтичного або модулюючого ефекту, що виявляється. Ефект може бути виявлений будь-яким способом аналізу, відомим в цій галузі техніки. Точна ефективна кількість для суб'єкта буде залежати від маси тіла, розміру і здоров'я суб'єкта; характеру і ступеня стану; і терапевтичного агента або комбінації терапевтичних агентів, вибраних для введення. Терапевтично ефективні кількості для цієї ситуації можуть бути визначені за допомогою рутинних експериментів, які знаходяться в компетенції і думках клініциста. У одному варіанті здійснення, захворювання або порушення являє собою захворювання або порушення, описане в цьому документі.

Для будь-якої сполуки, терапевтично ефективна кількість може бути спочатку оцінена або в аналізах клітинних культур, наприклад, неопластичних клітин, або в моделях на тваринах, звичайно на щурах, мишах, кроликах, собаках або свинях. Тваринну модель також можна використовувати для визначення відповідного діапазону концентрацій і шляху введення. Потім таку інформацію можна використовувати для визначення корисних доз і способів введення людям. Терапевтична/профілактична ефективність і токсичність можуть бути визначені стандартними фармацевтичними процедурами на культурах клітин або експериментальних тваринах, наприклад, ED_{50} (доза, терапевтично ефективна для 50 % популяції) і LD_{50} (доза, смертельна для 50 % популяції). Співвідношення доз між токсичним і терапевтичним ефектами є терапевтичним індексом і може бути виражене як відношення LD_{50}/ED_{50} . Фармацевтичні композиції, які демонструють високі терапевтичні індекси, є переважними. Дозування може варіюватися в межах цього діапазону залежно від використовуваної дозованої форми, чутливості пацієнта і шляху введення.

Дозування і введення коригують для забезпечення достатніх рівнів активного(их) агента(ів) або для підтримки бажаного ефекту. Фактори, які можуть бути прийняті до уваги, включають тяжкість хворобливого стану, загальний стан здоров'я суб'єкта, вік, вагу і стать суб'єкта, дієту, час і частоту введення, комбінацію(ї) лікарських засобів, чутливість реакції і переносимість/відповідь на терапію. Фармацевтичні композиції тривалої дії можна вводити кожні 3-4 дні, кожний тиждень або один раз на два тижні залежно від періоду напівжиття і швидкості кліренсу конкретного складу.

Фармацевтичні композиції, які містять активну сполуку (тобто сполуку за цією заявкою (наприклад, сполуку будь-якої з формул або будь-які окремі сполуки, описані в цьому документі)) за цією заявкою, можуть бути виготовлені загальновідомим способом, наприклад, за допомогою звичайних процесів змішування, розчинення, гранулювання, приготування драже, збовтування, емульгування, інкапсулювання, уловлювання або ліофілізації. Фармацевтичні композиції можуть бути приготовані звичайним чином з використанням одного або декількох фармацевтично прийнятних носіїв, що містять ексципієнти і/або допоміжні речовини, які полегшують переробку активної сполуки в препарати, які можна використовувати в фармацевтиці. Звичайно, придатний склад залежить від вибраного шляху введення.

Фармацевтичні композиції, придатні для ін'єкцій, включають стерильні водні розчини (якщо вони розчинні у воді) або дисперсії і стерильні порошки для негайного приготування стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій. Для внутрішньовенного введення, придатні носії включають фізіологічний розчин, бактеріостатичну воду, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) або фосфатно-сольовий буфер (PBS). У всіх випадках, композиція повинна бути стерильною і може бути рідкою до такої міри, щоб її можна було легко ввести шприцом. Вона повинна бути стабільною в умовах виробництва і зберігання, і повинна бути захищена від забруднювальної дії мікроорганізмів, таких як бактерії і грибки. Носієм може бути розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь і подібні) і їхні придатні суміші. Належну плинність можна підтримувати, наприклад, шляхом використання покриття, такого як лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру частинок у випадку диспергування, і шляхом використання поверхнево-активних речовин. Профілактика дії мікроорганізмів може бути досягнута різними антибактеріальними і протигрибковими агентами, наприклад, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбіновою кислотою, тимеросалом і подібними. У багатьох випадках буде переважніше включати в композицію ізотонічні агенти, наприклад, цукри, багатоатомні спирти, такі як маніт, сорбіт, хлорид натрію. Пролонговане всмоктування ін'єкційних композицій може бути забезпечене включенням в композицію агента, який сповільнює всмоктування, наприклад, моностеарату алюмінію і желатину.

Стерильні розчини для ін'єкцій можуть бути приготовані шляхом включення активної сполуки

в необхідній кількості у відповідний розчинник з одним або комбінацією інгредієнтів, перерахованих вище, в міру необхідності, з подальшою стерилізацією фільтруванням. Як правило, дисперсії готують шляхом включення активної сполуки в стерильний носій, який містить основне дисперсійне середовище і необхідні інші інгредієнти з перерахованих вище. У разі стерильних порошків для приготування стерильних розчинів для ін'єкцій, способами приготування є сушіння у вакуумі і сушіння виморожування, які дають порошок активного інгредієнта плюс будь-який додатковий бажаний інгредієнт із попередньо стерилізованого відфільтрованого розчину.

Пероральні композиції звичайно включають інертний розріджувач або харчовий фармацевтично прийнятний носій. Вони можуть бути вміщені в желатинові капсули або спресовані в таблетки. Для перорального терапевтичного введення, активна сполука може бути об'єднана з ексципієнтами і використана у формі таблеток, пастилок або капсул. Пероральні композиції також можуть бути приготовані з використанням рідкого носія для полоскання рота, де сполуки в рідкому носії застосовується перорально і ополіскується, відхаркується або проковтується. Фармацевтично сумісні зв'язувальні агенти і/або ад'ювантні матеріали можуть бути включені як частина композиції. Таблетки, пілюлі, капсули, пастилки і подібні можуть містити будь-який з наступних інгредієнтів або сполук аналогічної природи: зв'язувальний агент, такий як мікрокристалічна целюлоза, трагакантова камедь або желатин; ексципієнт, такий як крохмаль або лактоза, розпушувач, такий як альгінова кислота, Примогель або кукурудзяний крохмаль; мастильний агент, такий як стеарат магнію або Стеротес; глідант, такий як колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувач, такий як сахароза або сахарин; або ароматизатор, такий як перцева м'ята, метилсаліцилат або апельсиновий ароматизатор.

Для введення шляхом інгаляції, сполука доставляється у вигляді аерозольного спрею з контейнера під тиском або дозатора, який містить придатний газ-витіснювач, наприклад, газ, такий як діоксид вуглецю, або розпилювач.

Системне введення також може здійснюватися трансмукозальним або трансдермальним способом. Для трансмукозального або трансдермального введення в препараті використовуються пенетранти, які відповідають бар'єру, через який необхідно проникнути. Такі пенетранти широко відомі в цій галузі техніки і включають, наприклад, засоби для трансмукозального введення, детергенти, солі жовчних кислот і похідні фузидової кислоти. Трансмукозальне введення можна здійснювати з допомогою назальних спреїв або супозиторіїв. Для трансдермального введення, активну сполуку готують у вигляді мазей, бальзамів, гелей або кремів, як це звичайно відоме в цій галузі техніки.

Активна сполука може бути отримана з фармацевтично прийнятними носіями, які захистять сполуку від швидкого виведення з організму, наприклад, у вигляді дозованої форми з контрольованим вивільненням, включаючи імпланти і мікроінкапсульовані системи доставки. Можна використовувати біорозкладані біосумісні полімери, такі як етиленвінілацетат, поліангідриди, полігліколева кислота, колаген, поліортоефіри і полімолочна кислота. Способи приготування таких складів будуть очевидні фахівцям в цій галузі техніки. Матеріали також можуть бути отримані комерційно від Alza Corporation і Nova Pharmaceuticals, Inc. Ліпосомні суспензії (включаючи ліпосоми, таргетуючі інфіковані клітини з моноклональними антитілами до вірусних антигенів) також можуть бути використані як фармацевтично прийнятні носії. Вони можуть бути отримані згідно зі способами, відомими фахівцям в цій галузі техніки, наприклад, як описано в патенті США № 4,522,811.

Особливо вигідно складати пероральні або парентеральні композиції у вигляді стандартної дозованої форми для простоти введення і однорідності дозування. Стандартна дозована форма, що використовується в цьому документі, стосується фізично дискретних одиниць, придатних як стандартні дози для суб'єкта, що підлягає лікуванню; кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активної сполуки, розраховану для отримання бажаного терапевтичного ефекту, в поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Специфікація стандартних дозованих форм заявки диктується і прямо залежить від унікальних характеристик активної сполуки і конкретного терапевтичного ефекту, який повинен бути досягнутий.

У терапевтичних застосуваннях, дозування фармацевтичних композицій, що використовуються відповідно до заявки, варіюється залежно від агента, віку, ваги і клінічного стану пацієнта-реципієнта, і від досвіду і думок клініциста або практикуючого лікаря, який проводить терапію, серед інших факторів, що впливають на вибране дозування. Дозування може варіюватися від приблизно 0,01 мг/кг на добу до приблизно 5000 мг/кг на добу. Ефективною кількістю фармацевтичного агента є така кількість, яка забезпечує поліпшення, що об'єктивно визначається, відмічене клініцистом або іншим кваліфікованим спостерігачем. Використовуваний у цьому документі термін "ефективне дозування" стосується кількості

активної сполуки, яка викликає бажаний біологічний ефект у суб'єкта або клітини.

Фармацевтичні композиції можуть бути включені в контейнер, упаковку або дозатор разом з інструкціями із застосування.

Використовуваний у цьому документі термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується похідних сполуки за цією заявкою, де вихідна сполука модифікована шляхом отримання її кислотних або основних солей. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежені ними, мінеральні або органічні солі кислотних залишків, таких як аміни, лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти, і подібні. Фармацевтично прийнятні солі включають звичайні нетоксичні солі або солі четвертинного амонію вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі звичайні нетоксичні солі включають, але не обмежені ними, солі, отримані з неорганічних і органічних кислот, вибраних з 2-ацетоксibenзойної, 2-гідроксіетансульфонової, оцтової, аскорбінової, бензолсульфонової, бензойної, бікарбонної, карбонної, лимонної, етилендіамінтетраоцтової, етандисульфонової, 1,2-етансульфонової, фумарової, глюконової, глюконової, глутамінової, гліколевої, гліколярсанілової, гексилрезорцинової, гідробамінової, бромистоводневої, хлористоводневої, йодистоводневої, гідроксималеїнової, гідроксинафтоєвої, ізетінової, молочної, лактобінової, лаурилсульфонової, малеїнової, яблучної, мигдалевої, метансульфонової, напислової, азотної, щавлевої, павової, пантотенової, фенілоцтової, фосфорної, полігалактуринової, пропіонової, саліцилової, стеаринової, субоцтової, бурштинової, сульфамінової, сульфанілової, сірчаної, дубильної, винної, толуолсульфонової і амінокислот, які часто зустрічаються, наприклад, гліцину, аланіну, фенілаланіну, аргініну і т. д.

Інші приклади фармацевтично прийнятних солей включають гексанову кислоту, циклопентанпропіонову кислоту, піровиноградну кислоту, малонову кислоту, 3-(4-гідроксibenзоїл)бензойну кислоту, коричну кислоту, 4-хлорбензолсульфову кислоту, 2-нафталінсульфову кислоту, 4-толуолсульфову кислоту, камфорсульфову кислоту, 4-метилбіцикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбонуву кислоту, 3-фенілпропіонову кислоту, триметилоцтову кислоту, третинну бутилоцтову кислоту, муконову кислоту і подібні. Ця заявка також охоплює солі, що утворюються, коли кислотний протон, присутній у вихідній сполуці, або замінюється іоном металу, наприклад, іоном лужного металу, іоном лужноземельного металу або іоном алюмінію; або координується з органічною основою, такою як етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, триметамін, N-метилглюкамін і подібні.

Потрібно розуміти, що всі посилання на фармацевтично прийнятні солі включають форми приєднання розчинника (сольвати) або кристалічні форми (поліморфи), як визначено в цьому документі, однієї і тій же солі.

Сполука за цією заявкою також може бути отримана у вигляді складних ефірів, наприклад, фармацевтично прийнятних складних ефірів. Наприклад, функціональну групу карбонної кислоти в сполуці можна перетворити у відповідний складний ефір, наприклад, метиловий, етиловий або інший складний ефір. Крім того, спиртова група в сполуці може бути перетворена у відповідний складний ефір, наприклад, ацетат, пропіонат або інший складний ефір.

Сполука за цією заявкою також може бути отримана у вигляді проліків, наприклад, фармацевтично прийнятних проліків. Терміни "про-ліки" і "проліки" використовуються в цьому документі взаємозамінно і стосуються будь-якої сполуки, яка вивільняє активний вихідний лікарський засіб *in vivo*. Оскільки відомо, що проліки поліпшують численні бажані якості фармацевтичних препаратів (наприклад, розчинність, біодоступність, технологічність і т. д.), сполука за цією заявкою може бути доставлена в формі проліків. Таким чином, ця заявка призначена для охоплення проліків сполуки, що заявляється в цей час, способів їхньої доставки і композицій, які містять їх. Передбачається, що "проліки" включають будь-які ковалентно зв'язані носії, які вивільняють активні вихідні ліки за цією заявкою *in vivo*, коли такі проліки вводять суб'єкту. Проліки в цій заявці отримують шляхом модифікації функціональних груп, присутніх у сполуці, таким чином, що модифікації розщеплюються або при звичайних маніпуляціях, або *in vivo* до вихідної сполуки. Проліки включають сполуку за цією заявкою, в якій гідроксильна, аміно, сульфгідрильна, карбоксильна або карбонільна група зв'язана з будь-якою групою, яка може розщеплюватися *in vivo* з утворенням вільної гідроксильної, вільної аміно, вільної сульфгідрильної, вільної карбоксильної або вільної карбонільної групи, відповідно.

Приклади проліків включають, але не обмежені ними, складні ефіри (наприклад, ацетатні, діалкіламіноацетатні, форміатні, фосфатні, сульфатні і бензоатні похідні) і карбамати (наприклад, N,N-диметиламінокарбоніл) гідроксильних функціональних груп, складні ефіри (наприклад, етиловий ефір, морфоліноетанолові ефіри) карбоксильних функціональних груп, N-ацильні похідні (наприклад, N-ацетил), N-основи Манніха, основи Шиффа і енаміни

амінофункціональних груп, оксими, ацетали, кетали і енольні ефіри кетонів і альдегідних функціональних груп в сполуці за заявкою, і подібні. Див. Bundegaard, H., Design of Prodrugs, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Сполуку або її фармацевтично прийнятні солі, таутомери, проліки, сольвати, метаболіти, поліморфи, аналоги або похідні вводять перорально, назально, трансдермально, легенево, інгаляційно, трансбукально, сублінгвально, внутрішньочеревинно, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ректально, внутрішньоплевально, інтратекально і парентерально. У одному варіанті здійснення, сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, проліки, стереоізомер або таутомер вводять перорально. Фахівцеві в цій галузі техніки відомі переваги певних шляхів введення.

Схему дозування з використанням сполуки вибирають відповідно до багатьох факторів, включаючи тип, вид, вік, вагу, стать і стан здоров'я пацієнта; тяжкість стану, який підлягає лікуванню; шлях введення; ниркову і печінкову функцію хворого; і конкретну використовувану сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, проліки, стереоізомер або таутомер. Звичайно кваліфікований лікар або ветеринар може легко визначити і прописати ефективну кількість лікарського засобу, необхідну для профілактики, протидії або зупинки прогресування стану.

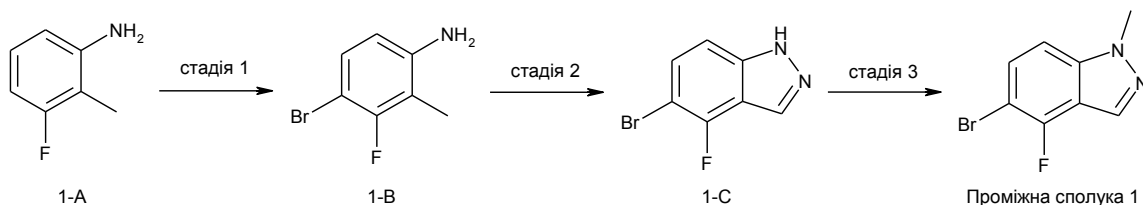
Способи приготування і введення сполуки, описаної в заявці, можна знайти в Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). У одному варіанті здійснення, описану в цьому документі сполуку і її фармацевтично прийнятні солі, сольвати, проліки, стереоізомери або таутомери використовують у фармацевтичних препаратах в комбінації із фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. Придатні фармацевтично прийнятні носії включають інертні тверді наповнювачі або розріджувачі і стерильні водні або органічні розчини. Сполука або її фармацевтично прийнятні солі, сольвати, проліки, стереоізомери або таутомери будуть присутні в таких фармацевтичних композиціях в кількостях, достатніх для забезпечення необхідного дозування в діапазоні, описаному в цьому документі.

Всі використовувані в цьому документі відсоткові частки і відношення, якщо не вказано інше, дані за масою. Інші особливості і переваги цієї заявки очевидні з різних прикладів. Надані приклади ілюструють різні компоненти і методологію, корисні при практичному застосуванні цієї заявки. Приклади не обмежують заявлене застосування. Базуючись на цій заявці, фахівець у цій галузі техніки може визначити і використовувати інші компоненти і методологію, корисні для практичної реалізації цієї заявки.

Приклади

Заявка додатково проілюстрована наступними прикладами і схемами синтезу, які не треба розглядати як такі, що обмежують цю заявку за обсягом або духом конкретними процедурами, описаними в цьому документі. Потрібно розуміти, що приклади представлені для ілюстрації деяких варіантів здійснення, і що вони не передбачають обмеження обсягу заявки. Крім того, потрібно розуміти, що можна вдатися до різних інших варіантів здійснення, модифікацій і їхніх еквівалентів, які можуть бути запропоновані фахівцям в цій галузі техніки без відхилення від суті цієї заявки і/або обсягу прикладеної формули винаходу.

Приклад 1: Синтез проміжної сполуки 1



Стадія 1: 1-B

До розчину 1-A (20,0 г, 0,16 моль) в MeCN (500 мл) додають NBS (31,3 г, 0,176 моль) порціями при 10 °C. Отриману суміш нагрівають до 25 °C і перемішують протягом 30 хв. Після охолодження до 10 °C насичений водний Na₂S₂O₃ (500 мл) повільно додають у реакційну суміш. Органічний шар відділяють, і водний шар екстрагують етилацетатом (300 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають водою (100 мл x 3) і насиченим розчином солі (100 мл x 3), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який промивають петролейним ефіром з отриманням 1-B (19,2 г, 58,88 % вихід). MS: m/z=204 (M+1).

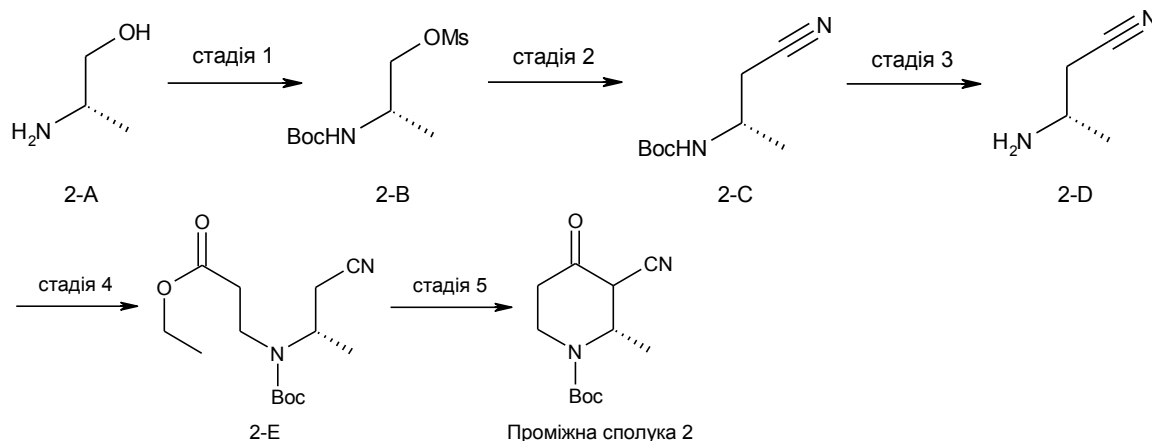
Стадія 2: 1-С

До розчину 1-В (19,2 г, 89,3 ммоль) в АсОН (600 мл) додають NaNO_2 (7,39 г, 107 ммоль) при 10 °С. Суміш перемішують при 25 °С протягом 4 год. Після охолодження до 10 °С водний NaOH (50 % мас./мас.) повільно додають до реакційної суміші до рН=7-8. Водний шар екстрагують етилацетатом (500 мл х 3). Об'єднані органічні шари промивають водою (100 мл х 3) і насиченим розчином солі (100 мл х 3), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією (9 % дихлорметан в етилацетаті) з отриманням 1-С (9,2 г, 45,47 % вихід). МС: $m/z=215$ (M+1).

Стадія 3: Проміжна сполука 1

До розчину 1-С (9,2 г, 42,0 ммоль) в ДМФ (50 мл) додають трет-БуОК (4,7 г, 42,0 ммоль) при 0 °С. Отриману суміш перемішують при 25 °С протягом 40 хв. CH_3I (3,1 мл, 50,3 ммоль) додають по краплях при 0 °С. Після перемішування при 25 °С протягом 18 год., реакційну суміш гасять насиченим водним NH_4Cl (200 мл), і водний шар екстрагують етилацетатом (300 мл х 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним NH_4Cl (100 мл х 3), водою (100 мл х 3) і насиченим розчином солі (100 мл х 3), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією (25 % петролейний ефір в етилацетаті) з отриманням Проміжної сполуки 1 (5,5 г, 56,12 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,02 (с, 1H), 7,45 (дд, J=8,8, 6,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H) ч/млн; МС: $m/z=229$ (M+1).

Приклад 2: Синтез проміжної сполуки 2



Стадія 1: 2-В

До перемішуваної суміші 2-А (28,23 г, 0,375 моль) в етилацетаті (200 мл) додають $(\text{Boc})_2\text{O}$ (86,13 г, 0,395 моль), розчинений в етилацетаті (200 мл) по краплях при 0 °С протягом 30 хв. Потім TMEDA (59,6 мл, 0,395 моль) в етилацетаті (50 мл) додають по краплях при 0 °С. MsCl (30,6 мл, 0,395 моль) потім додають по краплях при 0 °С протягом 46 хв. Реакційну суміш перемішують при 0 °С протягом 3,2 год. Після фільтрації фільтрат концентрують до приблизно половини об'єму і виливають в гексан (800 мл) і перемішують при 0 °С протягом 2 год. 2-В (79,6 г, 83,9 % вихід) отримують після фільтрації. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,58 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,24 (д, J=6,9 Гц, 3H) ч/млн; МС: $m/z=254$ (M+1).

Стадія 2: 2-С

До перемішуваної суміші ціаніду натрію (47,2 г, 0,407 моль) в ДМФ (500 мл) додають ТВАВ (10,2 г, 31,3 ммоль) і перемішують при 35 °С протягом 2 год. 2-В (79,6 г, 0,313 моль) потім додають і перемішують протягом ще 48 год. Воду (500 мл) додають, і водний шар екстрагують етилацетатом (1000 мл х 3). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням 2-С (43 г, 74 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,68 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 2,80-2,63 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,31 (дд, J=11,8, 6,0 Гц, 3H) ч/млн; МС: $m/z=185$ (M+1).

Стадія 3: 2-Д

До суміші 2-С (43 г, 0,232 моль) в ТГФ (500 мл) додають метансульфонову кислоту (37,6 мл, 0,580 моль) при 0 °С і перемішують протягом 20 хв. Реакційну суміш нагрівають до 65 °С і перемішують протягом 3 год. Реакційну суміш потім охолоджують до 25 °С і фільтрують. Коржик розчиняють в ДХМ (200 мл) і суміш доводять до рН ~ 13 водним карбонатом натрію і NaOH (6 М). Після розділення водний шар екстрагують ДХМ (300 мл х 3), і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, концентрують з отриманням 2-Д (10,1 г, 51 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,39-3,26 (м, 1H), 2,40 (м, 2H), 1,24 (д, J=6,4 Гц, 3H) ч/млн; МС: $m/z=85$ (M+1).

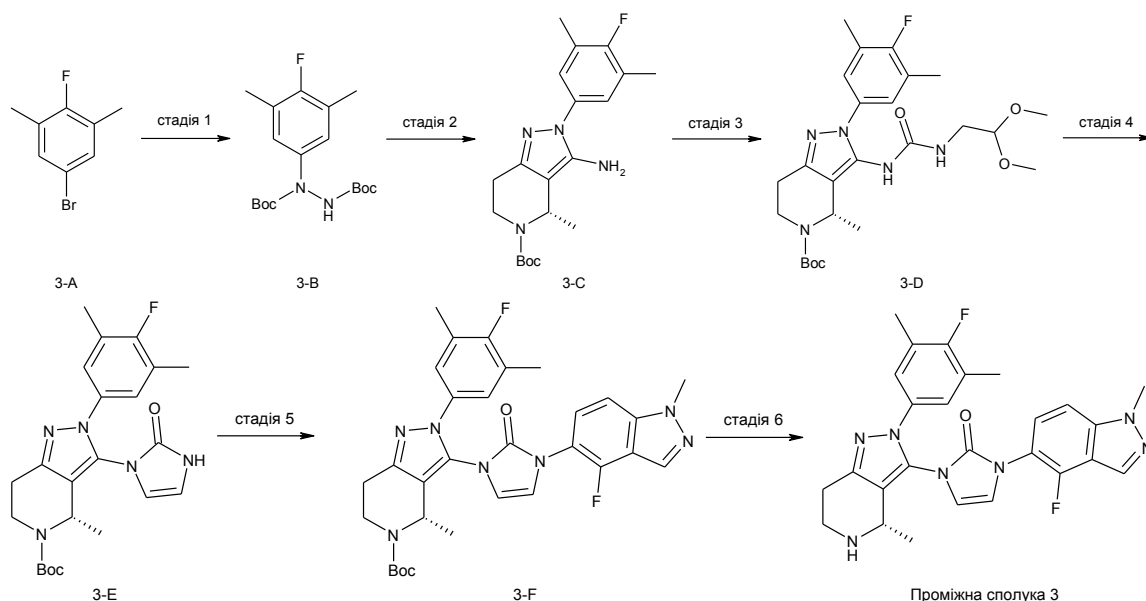
Стадія 4: 2-E

До розчину 2-D (10,1 г, 120,2 ммоль) в етанолі (60 мл) додають етилакрилат (14,4 г, 144,2 ммоль) і Et₃N (20 мл, 144,2 ммоль). Реакційний розчин нагрівають при 70 °С протягом 3 год. Після охолодження до 25 °С, N-метилпіперазин (4 мл, 36,1 ммоль) і (Boc)₂O (33,1 мл, 144,2 ммоль) додають і перемішують при 25 °С протягом 14 год. Воду (100 мл) додають, і водний шар екстрагують толуолом (100 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, концентрують з отриманням 2-E (34,1 г, неочищений). МС: m/z=285 (M+1).

Стадія 5: Проміжна сполука 2

До суміші 2-E (34,1 г) в ТГФ (500 мл) додають трет-БуОК (13,5 г, 120,2 ммоль) при 25 °С і перемішують протягом 2 год. 2 N HCl (90 мл) додають і перемішують протягом 30 хв. Реакційний розчин розбавляють водою (500 мл) і екстрагують етилацетатом (500 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищують колонкою з силікагелем (ПЕ/ЕА=20/1) з отриманням Проміжної сполуки 2 (9,2 г, 32 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,17-4,97 (м, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,80 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,24 (м, 1H), 2,53-2,45 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,35-1,31 (м, 3H) ч/млн; МС: m/z=329 (M+1).

Приклад 3: Синтез проміжної сполуки 3



Стадія 1: 3-B

До розчину 3-A (2 г, 9,85 ммоль) в ТГФ (20 мл) додають n-BuLi (2,5 M, 3,94 мл, 9,85 ммоль) при -78 °С. Реакційну суміш перемішують при -70 °С протягом 1 год. Ди-трет-бутил-діазен-1,2-дикарбоксилат (2,27 г, 9,85 ммоль) додають, і реакційну суміш перемішують при -40 °С протягом 30 хв і нагрівають до 25 °С протягом ще 2 год. Водний NH₄Cl (50 мл) додають, водний шар екстрагують етилацетатом (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, концентрують і очищують на колонці з силікагелем (ПЕ/ЕА=10/1) з отриманням 3-B (2,58 г, 74 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,17-6,92 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 1,53-1,46 (м, 18H) ч/млн; МС: m/z=439 (M-1).

Стадія 2: 3-C

До розчину 3-B (2,58 г, 7,29 ммоль) в NMP (20 мл) додають метансульфонову кислоту (1,40 г, 14,58 ммоль). Реакційну суміш нагрівають аж до 80 °С і перемішують протягом 12 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливають в толуол (20 мл) і доводять рН до ~ 9 водним K₂CO₃. Органічний шар збирають і сушать над сульфатом натрію. Потім Проміжну сполуку 2 (1,73 г, 7,29 ммоль) і гідрохлорид піридин (84,3 мг, 0,73 ммоль) додають в органічний шар, отриману суміш нагрівають при 90 °С протягом 1 год. Реакційну суміш виливають у воду (40 мл) і доводять рН до ~ 9 водним NaOH і екстрагують етилацетатом (50 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку, який очищують на колонці з силікагелем (ПЕ/ЕА=4/1) з отриманням 3-C (1,80 г, 66 % вихід). МС: m/z=375 (M+1).

Стадія 3: 3-D

До розчину N-(2,2-диметоксietил)імідазол-1-карбоксаміду (1,29 г, 6,47 ммоль) і 3-C (2,2 г, 5,88 ммоль) в ДМА (30 мл) додають трет-БуОК (1,98 г, 17,65 ммоль) при 25 °С. Реакційну суміш

перемішують при 25 °С протягом 4 год. Реакційну суміш виливають у воду (80 мл) і екстрагують етилацетатом (50 мл х 3). Органічний шар промивають насиченим розчином солі (50 мл х 3), сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку, який очищують на колонці з силікагелем (ДХМ/ЕА=3/1) з отриманням 3-D (1,34 г, 45 % вихід). МС: m/z=506 (M+1).

5 Стадія 4: 3-E

До розчину 3-D (1,29 г, 2,55 ммоль) в ТГФ (20 мл) додають метансульфонову кислоту (196 мг, 2,04 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 60 °С протягом 2 год. Потім реакційну суміш охолоджують і доводять рН до ~ 9 водним K₃PO₄. Вос₂O (222,7 мг, 1,02 ммоль) додають до реакційної суміші. Реакційну суміш перемішують при 25 °С протягом 1 год. Потім реакційну суміш виливають у воду (40 мл) і екстрагують етилацетатом (30 мл х 3). Органічний шар промивають насиченим розчином солі (20 мл х 3), сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку, який очищують на колонці з силікагелем з отриманням 3-E (729 мг, 65 % вихід). МС: m/z=442 (M+1).

Стадія 5: 3-F

15 До розчину 3-E (700 мг, 1,59 ммоль), Проміжної сполуки 1 (727 мг, 3,17 ммоль), (1S, 2S)-(+)-N,N-диметилциклогексан-1,2-діаміну (112,7 мг, 0,79 ммоль) і K₂CO₃ (657 мг, 4,76 ммоль) в NMP (15 мл) додають CuI (60,5 мг, 0,32 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 130 °С під аргоном протягом 3 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливають у воду (40 мл) і екстрагують етилацетатом (30 мл х 3). Органічний шар промивають насиченим розчином солі (20 мл х 3), сушать над сульфатом натрію, концентрують і очищують на колонці з силікагелем з отриманням 3-F (774 мг, 82,6 % вихід). МС: m/z=590 (M+1).

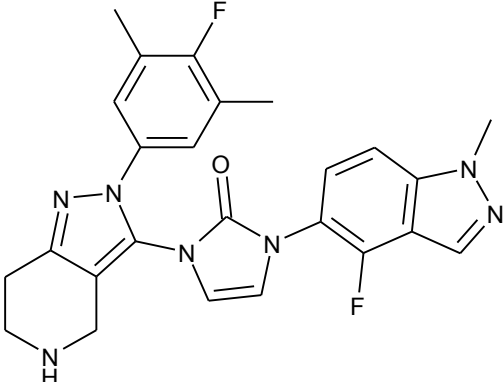
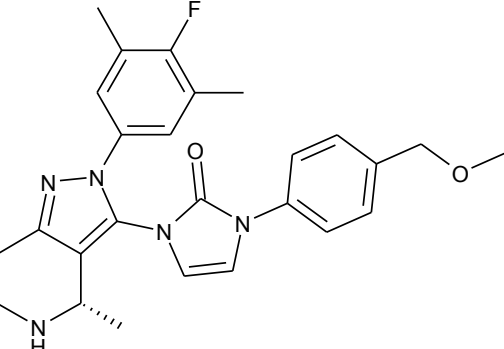
Стадія 6: Проміжна сполука 3

20 До розчину 3-F (400 мг, 678,39 мкмоль) в ДХМ (3 мл) додають HCl/діоксан (4 М, 3 мл) при 25 °С. Реакційну суміш перемішують при 25 °С протягом 2 год. Надлишок розчинника видаляють при зниженому тиску з отриманням неочищеного продукту Проміжної сполуки 3 (396 мг, сіль HCl). МС: m/z=490 (M+1).

Приклад 4: Синтез проміжних сполук 4-7

Проміжні сполуки 4-7 в таблиці 1 отримують за методикою Проміжної сполуки 3.

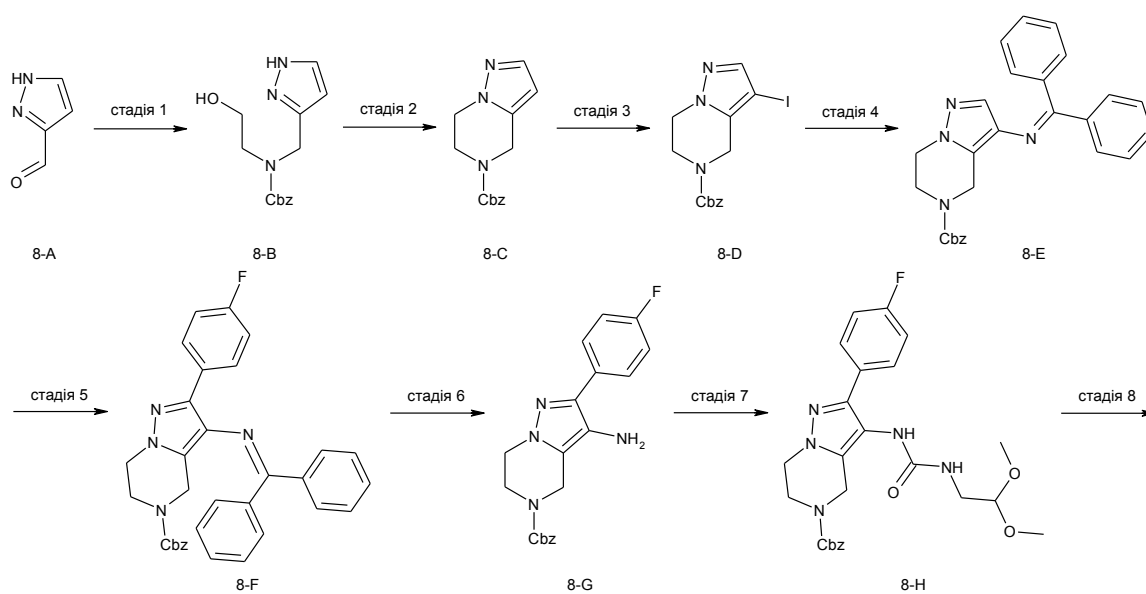
Таблиця 1

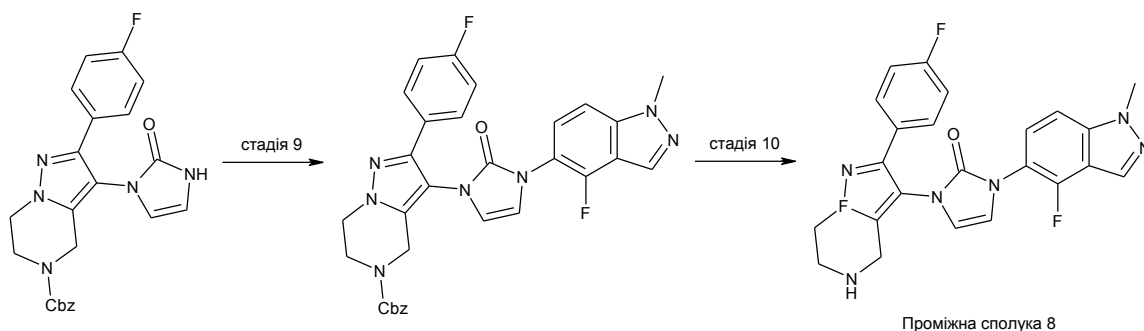
Назва	Структура	Дані ¹ H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 4		МС: m/z=476,0 (M+1)
Проміжна сполука 5		МС: m/z=462,2 (M+1)

Таблиця 1

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 6		МС: $m/z=458,2$ ($M+1$)
Проміжна сполука 7		МС: $m/z=472,2$ ($M+1$)

Приклад 5: Синтез проміжної сполуки 8





Стадія 1: 8-B

До розчину 8-A (10 г, 104,07 ммоль) в метанолі (60 мл) додають 2-аміноетанол (7,63 г, 124,89 ммоль) і перемішують протягом 1 год. Потім боргідрид натрію (4,72 г, 124,89 ммоль) повільно додають при 0 °С. Отриману суміш перемішують протягом ще 1 год., потім виливають у воду (100 мл) і туди додають по краплях бензилхлорформіат (21,29 г, 124,80 ммоль). Отриману суміш перемішують протягом ще 2 год. Суміш екстрагують етилацетатом (100 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (100 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку. Залишок очищують флеш-хроматографією (ДХМ/МеОН=10/1) з отриманням 8-B (16 г, 55,88 % вихід). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,39-7,14 (м, 5H), 6,20 (д, J=52,6 Гц, 1H), 5,12 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,89-3,70 (м, 2H), 3,58 (д, J=4,9 Гц, 2H).

Стадія 2: 8-C

До розчину 8-B (15 г, 54,49 ммоль) і трифенілфосфіну (42,87 г, 163,46 ммоль) в ТГФ (200 мл) додають ди-трет-бутилазодикарбоксилат (25,52 г, 110,8 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0 °С по краплях. Отриману суміш перемішують протягом 16 год. Суміш концентрують і залишок розчиняють в ДХМ (50 мл) і ТФК (30 мл). Після перемішування протягом 0,5 год. суміш концентрують, повторно розчиняють в ДХМ (100 мл) і підлюговують насиченим NaHCO₃ до pH 7-8. Після розділення органічний шар промивають насиченим розчином солі (50 мл) і концентрують з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розчиняють в ДХМ (30 мл), і петролейний ефір додають до утворення білого осаду. Суміш фільтрують, і фільтрат концентрують і очищують флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням 8-C (10 г, 38,87 ммоль, 71,33 % вихід). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,51 (шс, 1H), 7,41-7,33 (м, 5H), 6,09 (д, J=10,7 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,30-4,19 (м, 2H), 4,00-3,93 (м, 2H); МС: m/z=257,9 (M+1).

Стадія 3: 8-D

До розчину 8-C (6 г, 23,32 ммоль) в MeCN (150 мл) додають NIS (7,87 г, 34,98 ммоль) в MeCN (150 мл) по краплях при 0 °С. Суміш перемішують протягом 16 год., потім виливають у воду (100 мл) і екстрагують етилацетатом (100 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином Na₂SO₃ (100 мл), насиченим розчином солі (100 мл) і концентрують з отриманням 8-D (8,2 г, 91,76 % вихід). МС: m/z=383,6 (M+1).

Стадія 4: 8-E

Суміш 8-D (8 г, 20,88 ммоль), дифенілметаніміну (7,57 г, 41,76 ммоль), трет-бутоксиду калію (7,03 г, 62,63 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1,91 г, 2,09 ммоль) і хантphos (2,42 г, 4,18 ммоль) в толуолі (100 мл) перемішують і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрують, і фільтрат концентрують. Залишок очищують флеш-хроматографією (ДХМ/МеОН=15/1) з отриманням 1,1-дифеніл-N-(4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-a]піразин-3-іл)метаніміну (3,3 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,76-7,72 (м, 2H), 7,52-7,45 (м, 3H), 7,42-7,32 (м, 3H), 7,25-7,20 (м, 2H), 6,04 (с, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,01 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,31-3,23 (м, 2H); МС: m/z=302,9 (M+1). Проміжну сполуку розчиняють в ДХМ (100 мл) і додають TEA (3,3 г, 32,7 ммоль), потім бензилхлорформіат (2 г, 11,7 ммоль) додають по краплях. Після перемішування протягом 1 год. суміш промивають насиченим розчином солі (100 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують. Неочищений продукт очищують флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням 8-E (3,9 г, 42,79 % вихід). МС: m/z=436,7 (M+1).

Стадія 5: 8-F

Суміш 8-E (2,16 г, 4,95 ммоль), 1-бром-4-фтор-бензолу (1,73 г, 9,90 ммоль), Pd(OAc)₂ (333,29 мг, 1,48 ммоль), 1,10-фенантроліну (891,73 мг, 4,95 ммоль) і Cs₂CO₃ (4,84 г, 14,85 ммоль) в толуолі (50 мл) перемішують при 140 °С протягом 12 год. Реакційну суміш концентрують з отриманням неочищеного продукту, який очищують флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням 8-F (280 мг, 10,66 % вихід). МС: m/z=558,7 (M+1).

Стадія 6: 8-G

До розчину 8-F (160 мг, 301,55 мкмоль) в етилацетаті (2 мл) додають HCl/діоксан (4 М, 2 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Суміш розбавляють етилацетатом (10 мл) і насиченим водним NaHCO₃ (20 мл). Органічний шар промивають насиченим розчином солі (20 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищують флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням 8-G (110 мг, 99,56 % вихід). МС: m/z=367,2 (M+1).

Стадія 7: 8-H

До розчину трифосгену (90 мг, 300,23 мкмоль) в ТГФ (10 мл) додають 8-G (110 мг, 300,23 мкмоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С, потім TEA (152 мг, 1,50 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Потім 2,2-диметоксietанамін (158 мг, 1,50 ммоль) в ТГФ (5 мл) додають при 0 °С. Реакційну суміш перемішують протягом ще 1 год. Суміш розбавляють насиченим розчином солі (10 мл) і екстрагують етилацетатом (10 мл). Органічний шар сушать, концентрують з отриманням 8-H (140 мг, 93,73 % вихід). МС: m/z=497,7 (M+1).

Стадія 8: 8-I

Розчин 8-H (140 мг, 281,40 мкмоль) в ДХМ (2 мл) додають HCl/діоксан (4 М, 1 мл). Отриману суміш перемішують протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляють насиченим водним NaHCO₃ (10 мл) і ДХМ (10 мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням неочищеного продукту, який очищують преп-ТШХ (ПЕ/ЕА=1/2) з отриманням 8-I (105 мг, 86,09 % вихід). МС: m/z=434,2 (M+1).

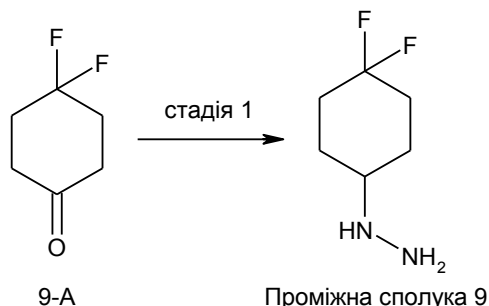
Стадія 9: 8-J

Суміш 8-I (105 мг, 242,25 мкмоль), Проміжної сполуки 1 (83 мг, 363,38 мкмоль), (1S, 2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діаміну (34 мг, 242,25 мкмоль), CuI (46 мг, 242,25 мкмоль) і K₂CO₃ (100 мг, 726,75 мкмоль) в діоксані (5 мл) перемішують при 100 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрують з отриманням неочищеного продукту, який очищують флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА =1/1) з отриманням 8-J (55 мг, 39,04 % вихід). МС: m/z=582,1 (M+1).

Стадія 10: Проміжна сполука 8

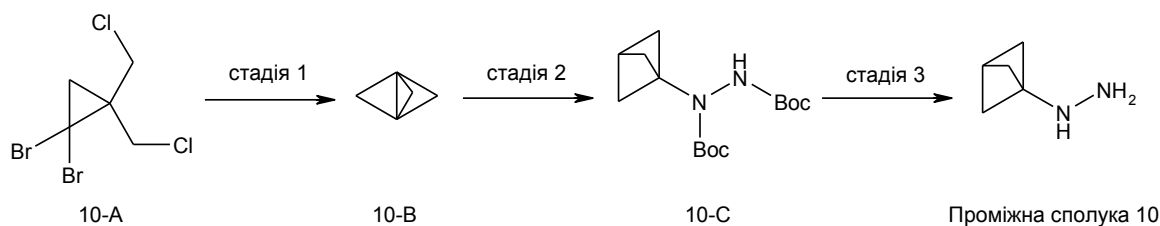
До розчину 8-J (55 мг, 94,57 мкмоль) в ДХМ (2 мл) додають розчин трихлориду бору в ДХМ (2 мл, 1 М) при 0 °С і отриману суміш перемішують протягом 2 год. Реакцію гасять MeOH (2 мл) і розбавляють насиченим водним NaHCO₃ (20 мл) і ДХМ (10 мл). Після розділення органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням Проміжної сполуки 8 (45 мг, неочищений). МС: m/z=448,2 (M+1).

Приклад 6a: Синтез проміжної сполуки 9



Суміш 9-A (7,83 г, 58,38 ммоль), трет-бутил N-амінокарбамату (7,72 г, 58,38 ммоль) і гексану (100 мл) перемішують до кипіння зі зворотним холодильником протягом 1 год. Білу тверду речовину фільтрують і промивають гексаном. До цієї твердої речовини додають 1 М розчин бору в ТГФ (58,35 мл) з отриманням прозорої суміші, яку перемішують при кімнатній температурі до припинення виділення водню. 6 М HCl (58,35 мл) додають і суміш нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 45 хв. Суміш концентрують у вакуумі і промивають ТГФ з отриманням Проміжної сполуки 9 (9,36 г, 99 % вихід, сіль HCl). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,15 (шс, 5H), 3,09 (т, J=9,4 Гц, 1H), 2,16-1,94 (м, 4H), 1,94-1,72 (м, 2H), 1,57 (м, 2H); МС: m/z=151,0 (M+1).

Приклад 6b: Синтез проміжної сполуки 10



Стадія 1: 10-B

До перемішуваної та охолоджуваної суміші (-50 °С) 10-A (20 г, 67,38 ммоль) в пентані (15 мл) і діетиловому ефірі (3 мл) в 500 мл 3-горлою КДК (з приєднаною лінією для азоту, термометром і краплинною лійкою) повільно додають ефірний розчин комплексу метилітію і броміду літію (1 М, 161,72 мл). Після завершення додавання суміш нагрівають до 0 °С. Через 2 год. краплинну лійку відкачують у дистиляційну насадку з приєднаної 200 мл КДК в -78 °С бані. Вакуум повільно застосовують до системи, і збирають дистилят. Отримують розчин 10-B (130 мл, приблизно 0,3 М) в діетиловому ефірі, який використовують на наступній стадії без подальшого очищення, ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,93 (с, 6H).

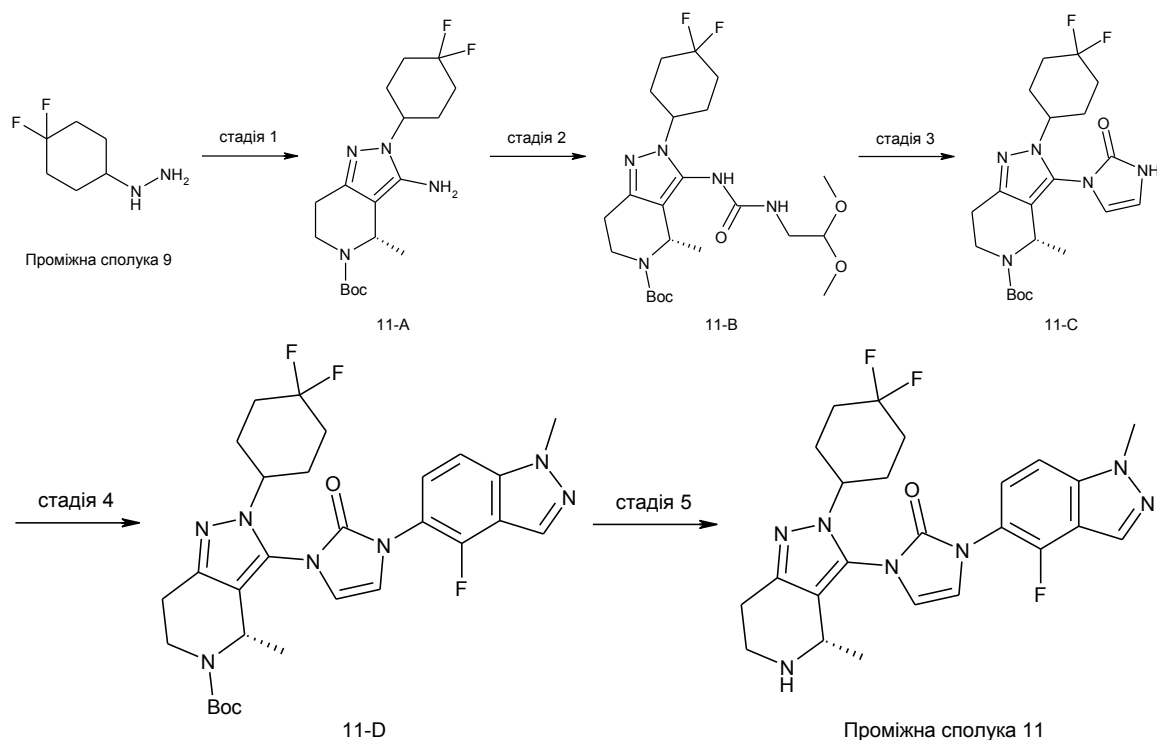
Стадія 2: 10-C

У атмосфері азоту, Mn(dpm)₃ (435,41 мг, 720,0 мкмоль) розчиняють в ізопропанолі (200 мл) і охолоджують до 0 °С. Розчин фенілсилану (3,90 г, 36,0 ммоль) і трет-бутил (NE)-N-трет-бутоксикарбонілімінокарбамату (12,43 г, 54,0 ммоль) в ДХМ (200 мл) додають, потім 10-B (0,3 М, 120 мл) в простому ефірі/пентані. Отриману суміш перемішують при 0 °С протягом 21 год. Реакцію гасять додаванням води (200 мл) і насиченим розчином солі (500 мл). Суміш перемішують протягом 5 хв і екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують на колонці з силікагелем (ПЕ/ЕА=10/ 1) з отриманням 10-C (8,3 г, 77,27 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (с, 1H), 2,37 (с, 1H), 1,92 (с, 6H), 1,40 (с, 18H).

Стадія 3: Проміжна сполука 10

До розчину 10-C (8,3 г, 27,82 ммоль) в ДХМ (20 мл) додають HCl/діоксан (4 М, 69,54 мл) при 25 °С. Реакцію перемішують при 25 °С протягом 16 год. Після фільтрації тверду речовину збирають і сушать з отриманням Проміжної сполуки 10 (3,3 г, 69,35 % вихід, сіль HCl).

Приклад 7: Синтез проміжної сполуки 11



Стадія 1: 11-A

До розчину Проміжної сполуки 2 (1,2 г, 5,04 ммоль) в етанолі (11 мл) додають Проміжну

сполуку 9 (1,12 г, 5,04 ммоль) і HCl (2 М, 4 мл) при 25 °С. Отриману суміш нагрівають до 50 °С і перемішують протягом 1 год. Суміш гасять насиченим водним K₂CO₃ і екстрагують етилацетатом (50 мл х 3). Органічні шари сушать над сульфатом натрію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі з отриманням неочищеного продукту, який очищують комбі-флеш, елюючи ДХМ/MeOH=20/1 з отриманням 11-А (0,998 г, 53 % вихід). МС: m/z=371,0 (M+1).

Стадія 2: 11-В

До розчину трифосгену (480 мг, 1,62 ммоль) в ТГФ (66 мл) додають 11-А (600 мг, 1,62 ммоль) і триетиламін (819 мг, 8,1 ммоль). Отриману суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 1 год. Потім реакцію охолоджують до 0 °С, додають 2,2-диметоксіетанамін (851 мг, 8,1 ммоль), суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ще 3 год. Реакційну суміш фільтрують, і фільтрат концентрують у вакуумі з отриманням 11-В (1,46 г, неочищений). МС: m/z=501,8 (M+1).

Стадія 3: 11-С

До розчину 11-В (1,36 г) в ДХМ (14 мл) додають HCl в діоксані (4 М, 7,46 мл). Реакційну суміш перемішують при 25 °С протягом 16 год. Потім реакційну суміш доводять до pH ~ 10 водним NaOH. Додають Вос₂O (710 мг, 3,25 ммоль), і реакційну суміш перемішують при 25 °С протягом 4 год. Реакційну суміш виливають у воду (15 мл) і екстрагують етилацетатом (15 мл х 3). Органічний шар промивають насиченим розчином солі (15 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують на колонці з силікагелем (ДХМ/метанол=20/1) з отриманням 11-С (378 мг, 31 % вихід). МС: m/z=437,8 (M+1).

Стадія 4: 11-Д

До розчину Проміжної сполуки 1 (275,37 мг, 1,20 ммоль), 11-С (338 мг, 1,0 ммоль), (1S, 2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діаміну (342,02 мг, 2,40 ммоль) і CuI (228,97 мг, 1,20 ммоль) в діоксані (17 мл) додають K₂CO₃ (332,33 мг, 2,40 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 100 °С під аргонем протягом 16 год. Отриману суміш фільтрують, і фільтрат концентрують у вакуумі з отриманням залишку, який очищують комбі-флеш (елюючи ДХМ/метанолом=20/1) з отриманням 11-Д (309 мг, 52 % вихід). МС: m/z=585,7 (M+1).

Стадія 5: Проміжна сполука 11

Суміш 11-Д (309 мг, 0,527 ммоль) і HCl в діоксані (4 М, 10,55 мл) перемішують протягом 0,5 год. Розчинник видаляють при зниженому тиску з отриманням Проміжної сполуки 11 (250 мг, 97 % вихід). МС: m/z=485,8 (M+1).

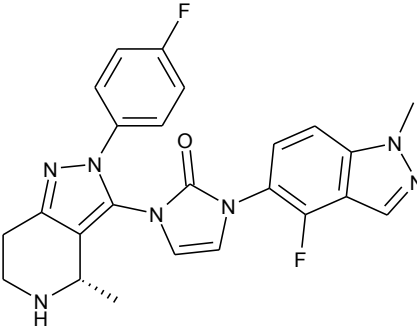
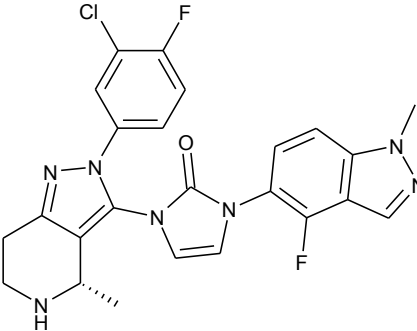
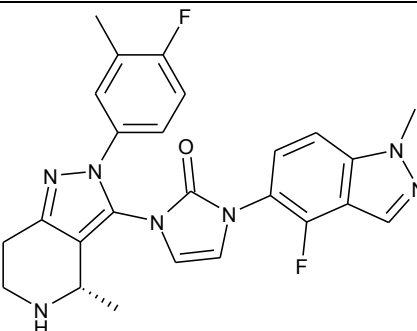
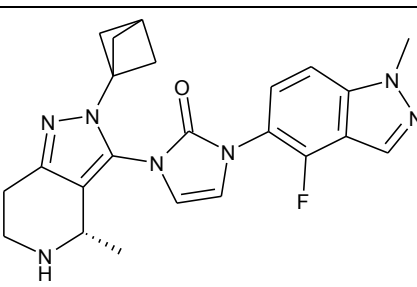
Приклад 8: Синтез проміжних сполук 12-16

Проміжні сполуки 12-16 в таблиці 2 отримують за методикою Проміжної сполуки 11.

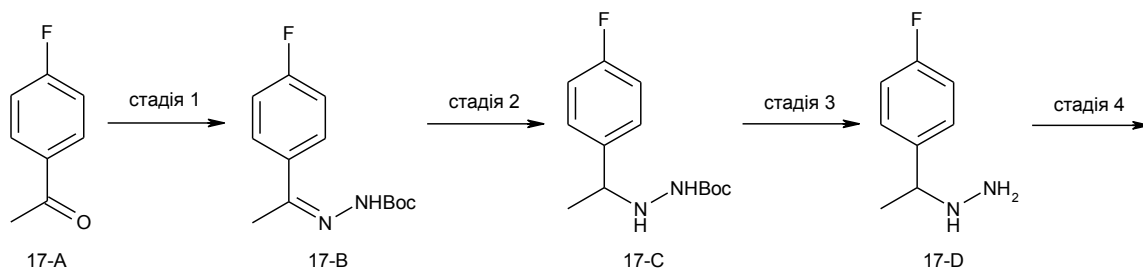
Таблиця 2

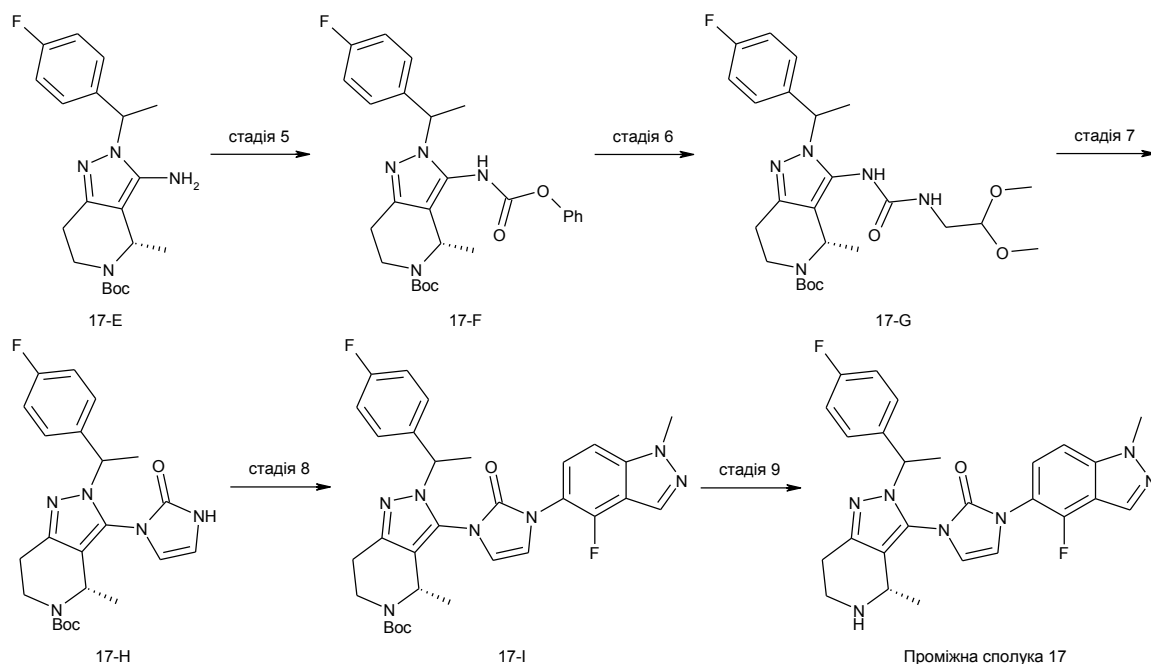
Назва	Структура	Дані ¹ H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 12		МС: m/z=512,2 (M+1).

Таблиця 2

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 13		МС: $m/z=462,2$ ($M+1$).
Проміжна сполука 14		МС: $m/z=496,1$ ($M+1$).
Проміжна сполука 15		МС: $m/z=476,2$ ($M+1$).
Проміжна сполука 16		МС: $m/z=433,9$ ($M+1$).

Приклад 9: Синтез проміжної сполуки 17





Стадія 1: 17-B

5 До розчину 17-A (10 г, 72,39 ммоль) в ізопропіловому спирті (80 мл) додають трет-бутил N-амінокарбамат (9,57 г, 72,39 ммоль) при 25 °С. Отриману суміш нагрівають до 90 °С протягом 2 год. До реакційної суміші додають петролейний ефір (160 мл) при 25 °С і отриману суміш перемішують протягом 10 хвилин і фільтрують, залишок промивають петролейним ефіром (40 мл x 2) і сушать з отриманням 17-B (12 г, 65 % вихід). МС: $m/z=197,2$ ($M+1-56$).

Стадія 2: 17-C

10 До розчину 17-B (10 г, 39,64 ммоль) в метанолі (150 мл) додають паладій (843 мг, 7,93 ммоль) при 25 °С в атмосфері водню. Отриману суміш перемішують при 25 °С протягом 3 год. Реакцію фільтрують і концентрують при зниженому тиску з отриманням 17-C (9 г, 89 % вихід). МС: $m/z=277,2$ ($M+23$).

Стадія 3: 17-D

15 До розчину 17-C (1 г, 3,93 ммоль) в ДХМ (15 мл) додають HCl/діоксан (4 М, 2 мл) при 25 °С, суміш перемішують протягом 18 год. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску з отриманням 17-D (0,72 г, 95 % вихід, сіль HCl). МС: $m/z=155$ ($M+1$).

Стадія 4: 17-E

20 До суміші 17-D (1,1 г, 7,13 ммоль, сіль HCl) в етанолі (50 мл) додають N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (1,38 г, 10,70 ммоль) при 25 °С і перемішують протягом 3 хвилин, потім Проміжну сполуку 2 (1,70 г, 7,13 ммоль) додають до суміші. Отриману суміш перемішують при 70 °С протягом 3 год. Реакційну суміш концентрують і очищують флеш (30 % етилацетат в петролейному ефірі) з отриманням 17-E (1,5 г, 56 % вихід). МС: $m/z=375,3$ ($M+1$).

Стадія 5: 17-F

25 До розчину 17-E (450 мг, 1,20 ммоль), ДІЕА (465 мг, 3,61 ммоль) в ТГФ (5 мл) додають фенолхлорформіат (376 мг, 2,40 ммоль) і реакцію перемішують при 25 °С протягом 2 год. Реакцію концентрують з отриманням 17-F (590 мг, неочищений). МС: $m/z=495$, ($M+1$).

Стадія 6: 17-G

30 Неочищений 17-F (590 мг, 1,2 ммоль) розчиняють в 5 мл піридин, туди додають 2,2-диметоксіетанамін (379 мг, 3,61 ммоль). Суміш перемішують при 25 °С протягом 3 год. Реакцію концентрують з отриманням 17-G (3 г, неочищений). МС: $m/z=506$ ($M+1$).

Стадія 7: 17-H

35 Розчин неочищеного 17-G (3 г) в ТГФ (5 мл) обробляють метансульфоною кислотою (569 мг, 5,93 ммоль). Розчин перемішують при 60 °С протягом 2 год. Водний K_3PO_4 додають для доведення рН ~ 9 і потім додають Boc_2O (388 мг, 1,78 ммоль) і реакцію перемішують при 25 °С протягом 16 год. Реакцію виливають у воду і екстрагують етилацетатом (20 мл x 3), органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку. Залишок очищують преп-ТШХ (ДХМ/MeOH=10/1) з отриманням 17-H (300 мг, 56,5 % вихід за 3 стадії). МС: $m/z=442,1$, ($M+1$).

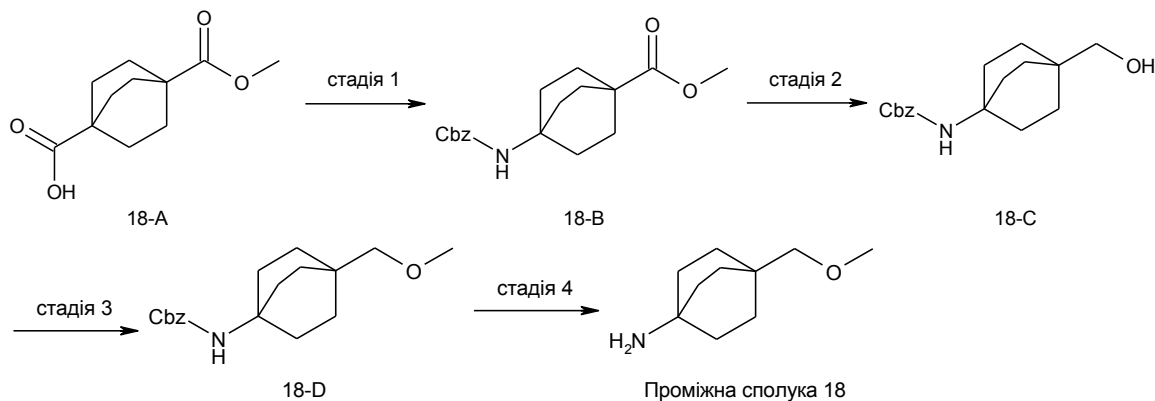
Стадія 8: 17-I

До розчину 17-Н (300 мг, 679,5 мкмоль) і Проміжної сполуки 1 в NMP (2 мл) додають N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діамін (82 мг, 579,84 мкмоль), CuI (69 мг, 362,4 мкмоль) і K₂CO₃ (300 мг, 2,17 ммоль), реакцію нагрівають при 130 °С протягом 3 год. Реакцію розбавляють 10 мл етилацетату і промивають насиченим розчином солі (10 мл х 5). Органічний шар сушать, концентрують і очищують колонковою хроматографією (ПЕ/ЕА=5/3) з отриманням 17-І (320 мг, 75,9 % вихід). МС: m/z=590,2, (M+1).

Стадія 9: Проміжна сполука 17

До розчину 17-І (320 мг, 542,71 мкмоль) в ДХМ (4 мл) додають ТФК (6,19 г, 54,27 ммоль, 4,2 мл), реакцію перемішують при 25 °С протягом 16 год. Розчинник видаляють, залишок обробляють 5 мл толуолу і концентрують, і повторюють три рази з отриманням Проміжної сполуки 17 (250 мг, 89 % вихід, сіль ТФК). МС: m/z=490,1 (M+1).

Приклад 10: Синтез проміжної сполуки 18



Стадія 1: 18-B

До розчину 18-A (6 г, 28,27 ммоль) в толуолі (50 мл) додають бензиловий спирт (3,06 г, 28,27 ммоль, 2,91 мл), ДФФА (10,31 г, 42,41 ммоль), триетиламін (7,15 г, 70,68 ммоль). Суміш перемішують при 90 °С протягом 20 год. Суміш розбавляють етилацетатом (200 мл) і промивають водним NaHCO₃ (100 мл х 2). Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують колонковою хроматографією (ПЕ/ЕА=2/1) з отриманням 18-B (5,8 г, 58,18 % вихід). МС: m/z=317,8 (M+1).

Стадія 2: 18-C

До розчину 18-B (5 г, 15,75 ммоль) в ТГФ (50 мл) додають боргідрид натрію (5,96 г, 157,54 ммоль). Отриману суміш перемішують протягом 18 год. і гасять 100 мл HCl (1M) і екстрагують етилацетатом (200 мл х 3), об'єднані органічні фази сушать з сульфатом натрію, концентрують при зниженому тиску з отриманням 18-C (5,3 г, неочищений). МС: m/z=289,9 (M+1).

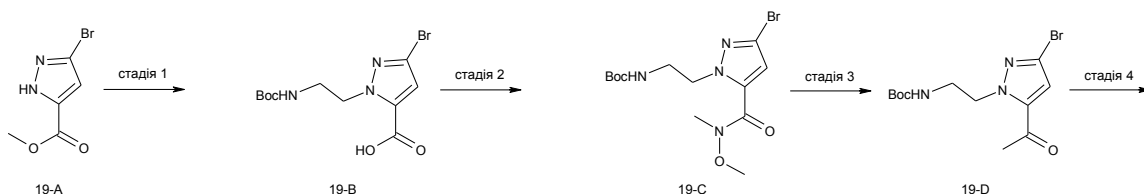
Стадія 3: 18-D

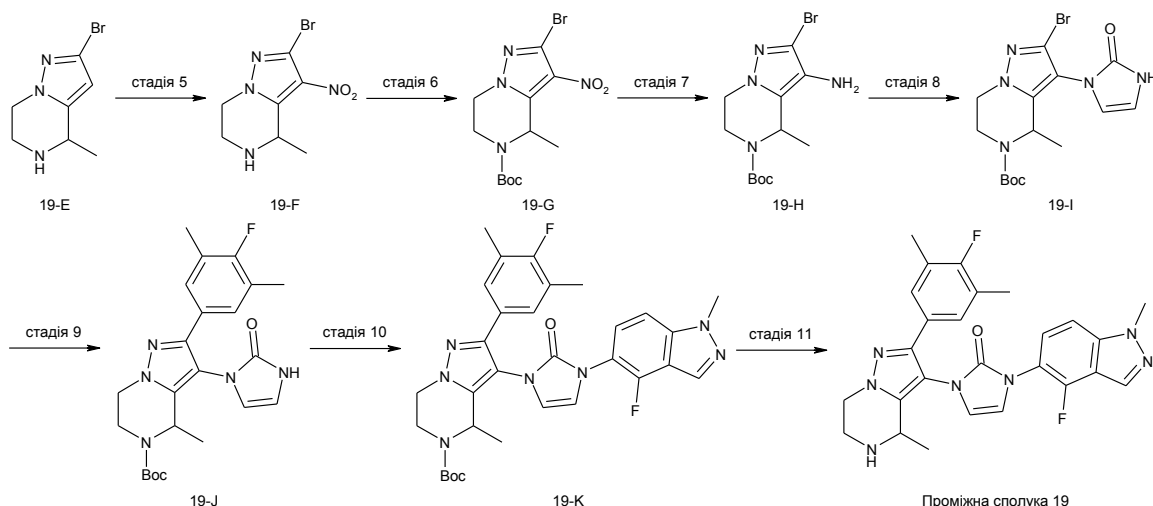
До суміші 18-C (1,5 г, 5,19 ммоль), трифторметансульфонату срібла (2 г, 7,78 ммоль) і ДХМ (22,5 мл) додають MeI (1,1 г, 7,78 ммоль) по краплях при 0 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 3 год. Отриману суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі з отриманням неочищеного продукту, який очищують комбі-флеш (ПЕ/ЕА=2/1) з отриманням 18-D (323 мг, 20 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,51-7,20 (м, 5H), 6,93 (с, 1H), 4,95 (с, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,93 (с, 2H), 1,73 (дд, J=9,8, 6,2 Гц, 6H), 1,42 (дд, J=9,8, 6,2 Гц, 6H); МС: m/z=303,9 (M+1).

Стадія 4: Проміжна сполука 18

Суміш 18-D (323 мг, 1,06 ммоль), Pd/C (40 мг) і метанол (10 мл) перемішують під H₂ протягом 18 год. Реакцію фільтрують, і фільтрат концентрують у вакуумі з отриманням Проміжної сполуки 18 (190 мг, неочищений). МС: m/z=170,2 (M+1).

Приклад 11: Синтез проміжної сполуки 19





Стадія 1: 19-B

- 5 До розчину 19-A (5 г, 24,39 ммоль), ДЕАД (5,10 г, 29,27 ммоль) і трет-бутилу N-(2-аміноетил)карбамату (4,69 г, 29,27 ммоль) в ТГФ (50 мл) додають Ph_3P (7,68 г, 29,27 ммоль) при 0 °С протягом 0,5 год. Потім суміш перемішують протягом 4 год., потім додають MeOH (50 мл), воду (12 мл) і NaOH (1,95 г, 48,78 ммоль), який потім перемішують ще протягом 1 год. Суміш концентрують, воду (50 мл) додають, суміш екстрагують етилацетатом (50 мл x 3). Водну фазу підкисляють (1 М HCl) до pH ~ 3 і екстрагують етилацетатом (50 мл x 3), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують з отриманням 19-B (8,1 г, 24,24 ммоль, 99,4 % вихід).

Стадія 2: 19-C

- 15 До суміші 19-B (8,1 г, 24,24 ммоль), N-метоксиметанаміну (1,48 г, 15,18 ммоль, сіль HCl) в ДХМ (100 мл) додають TEA (7,36 г, 72,72 ммоль, 10,14 мл) і ГАТУ (9,22 г, 24,24 ммоль) при 30 °С. Реакційний розчин перемішують протягом 2 год. при 30 °С. Потім додають етилацетат (100 мл) і реакційну суміш промивають H_2O (100 мл x 3), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=5/1-1/1) з отриманням 19-C (7,7 г, 20,41 ммоль, 84,21 % вихід).

Стадія 3: 19-D

- 20 До розчину 19-C (7 г, 18,56 ммоль) в ТГФ (50 мл) додають MeMgBr (1 М, 92,78 мл) при 0 °С. Потім суміш перемішують протягом 2 год. при 25 °С. Суміш концентрують і очищують колонковою хроматографією (ЕА/ПЕ=1/10-1/1) з отриманням 19-D (6 г, 18,06 ммоль, 97,34 % вихід). МС: m/z=232,0 (M+1-100).

Стадія 4: 19-E

- 25 До суміші 19-D (6 г, 18,06 ммоль) в метанолі (5 мл) додають HCl/діоксан (4 М, 40 мл) при 0 °С і перемішують протягом 1 год., реакційну суміш концентрують з отриманням білої твердої речовини. Потім, додають ДХМ (40 мл) і TEA (18,28 г, 180,62 ммоль, 25,17 мл), додають NaBH_3CN (4,54 г, 72,25 ммоль) при 0 °С і перемішують протягом 2 год. Розчин концентрують і очищують хроматографією на силікагелі (ДХМ/MeOH=50/1-10/1, про./про.) з отриманням 19-E (3,1 г, 14,35 ммоль, 79,43 % вихід).

Стадія 5: 19-F

- 35 До суміші 19-E (3,1 г, 14,35 ммоль) в H_2SO_4 (40 мл) додають KNO_3 (7,25 г, 71,73 ммоль) при 0 °С. Реакційний розчин перемішують протягом 5 год. при 45 °С. Потім, розчин виливають у крижану воду (200 мл) і жовту тверду речовину отримують і фільтрують. Потім тверду речовину розчиняють в HCl/MeOH (4 М, 50 мл) і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 год. Суміш концентрують з отриманням 19-F (2 г, 7,66 ммоль, 53,40 % вихід).

Стадія 6: 19-G

- 40 До суміші 19-F (1,8 г, 6,89 ммоль) і TEA (2,09 г, 20,68 ммоль, 2,88 мл) в ДХМ (30 мл) додають Voc_2O (1,81 г, 8,27 ммоль) при 25 °С і перемішують протягом 2 год. Потім розчин концентрують. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=10/1-4/1) з отриманням 19-G (2,0 г, 5,54 ммоль, 80,31 % вихід).

Стадія 7: 19-H

- 45 До суміші 19-G (1,5 г, 4,15 ммоль) і NH_4Cl (2,22 г, 41,53 ммоль) в етанолі (50 мл) і воді (50 мл) додають Zn (1,36 г, 20,76 ммоль) при 25 °С. Суміш перемішують протягом 1 год., фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=10/1-2/1) з отриманням 19-H (1,1 г, 3,32 ммоль, 79,97 % вихід).

Стадія 8: 19-I

До суміші 19-H (800 мг, 2,42 ммоль) і біс(трихлорметил)карбонату (2,15 г, 7,25 ммоль) в ДХМ (10 мл) додають TEA (977,66 мг, 9,66 ммоль, 1,35 мл) при -78 °C і перемішують протягом 1 год. Додають 2,2-диметоксietанамін (1,27 г, 12,08 ммоль, 1,32 мл) і перемішують при 0 °C протягом 30 хв. Суміш концентрують з отриманням залишку, який розчиняють в ТГФ (20 мл) і додають трифторметансульфонову кислоту (724,99 мг, 4,83 ммоль, 423,97 мкл) при 30 °C. Реакційний розчин перемішують протягом 2 год. при 70 °C. Додають Vos_2O (1,05 г, 4,83 ммоль, 1,11 мл) і перемішують при 25 °C протягом 1 год. Суміш фільтрують і концентрують. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ЕА/ПЕ=1/1-1/0) з отриманням 19-I (600 мг, 1,51 ммоль, 62,37 % вихід).

Стадія 9: 19-J

До суміші 19-I (68,91 мг, 173,03 мкмоль) і (4-фтор-3,5-диметил-феніл)боронової кислоти (37,78 мг, 224,94 мкмоль) в діоксані (4 мл) і H_2O (1 мл) додають Pd(dppf)Cl_2 (12,66 мг, 17,30 мкмоль) і K_2CO_3 (71,74 мг, 519,10 мкмоль) при 30 °C. Реакційний розчин перемішують протягом 2 год. при 100 °C. Суміш фільтрують і концентрують. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ЕА/ПЕ=1/1-1/0) з отриманням 19-J (70 мг, 158,55 мкмоль, 91,63 % вихід).

Стадія 10: 19-K

Суміш 19-J (70 мг, 158,55 мкмоль), Проміжної сполуки 1 (62,26 мг, 271,80 мкмоль), K_2CO_3 (75,13 мг, 543,60 мкмоль) і CuI (17,25 мг, 90,60 мкмоль) в NMP (5 мл) перемішують при 80 °C протягом 6 год. Потім розчин концентрують і очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА/ТЕА=4/1/0,01-1/1:0,01) з отриманням 19-K (68 мг, 115,33 мкмоль, 72,7 % вихід). МС: $m/z=590,4$ ($M+1$).

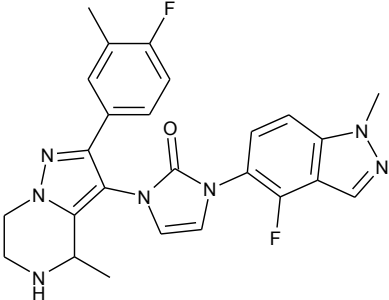
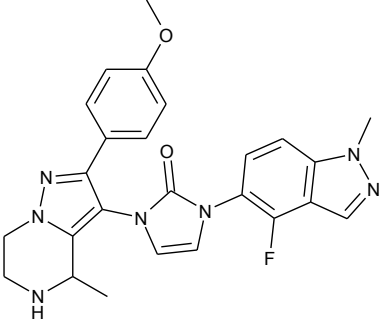
Стадія 11: Проміжна сполука 19

19-K (50 мг, 84,80 мкмоль) розчиняють в HCl /діоксані (4 М, 2 мл) і перемішують при 25 °C протягом 16 год. Реакцію потім концентрують з отриманням Проміжної сполуки 19 (45 мг, 95 % вихід). МС: $m/z=490,1$ ($M+1$).

Приклад 12: Синтез проміжних сполук 20-24

Проміжні сполуки 20-24 в таблиці 3 отримують за методикою Проміжної сполуки 19.

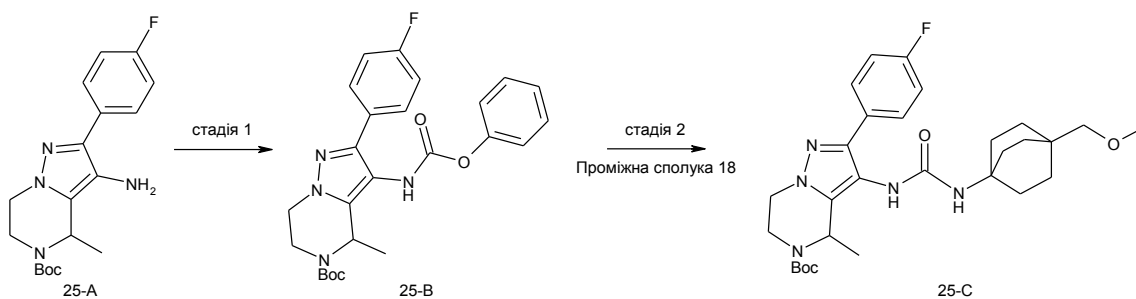
Таблиця 3

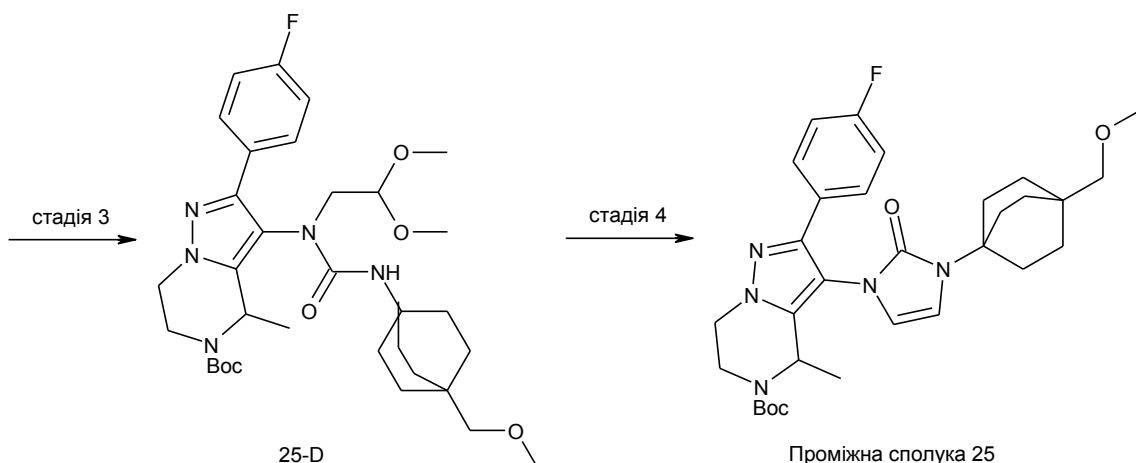
Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 20		МС: $m/z=476$ ($M+1$).
Проміжна сполука 21		МС: $m/z=474$ ($M+1$).

Таблиця 3

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 22		МС: $m/z=462,1$ ($M+1$).
Проміжна сполука 23		МС: $m/z=496,1$ ($M+1$)
Проміжна сполука 24		МС: $m/z=530,1$ ($M+1$)

Приклад 13: Синтез проміжної сполуки 25





Стадія 1: 25-B

До розчину 25-A (проміжної сполуки для Проміжної сполуки 22, 0,26 г, 750,58 мкмоль), ДІЕА (291 мг, 2,25 ммоль) в ТГФ (5 мл) додають фенолхлорформіат (153 мг, 975,76 мкмоль). Реакцію перемішують при 0 °С протягом 2 год. Реакцію концентрують з отриманням 25-B (0,4 г, неочищений). МС: $m/z=467,1$ ($M+1$).

Стадія 2: 25-C

До розчину 25-B (0,4 г) в піридині (8 мл) додають Проміжну сполуку 18 (290 мг, 1,71 ммоль), реакцію перемішують при 20 °С протягом 15 год. Суміш концентрують з отриманням залишку, який очищують на колонці з силікагелем (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням 25-C (0,33 г, 71 % вихід). МС: $m/z=542,2$ ($M+1$).

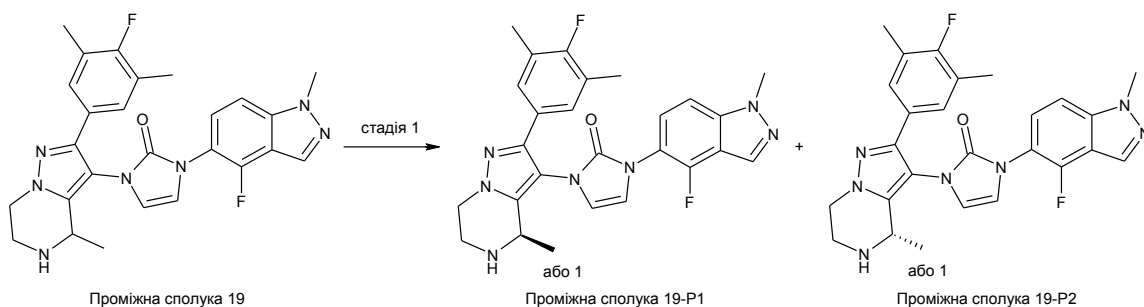
Стадія 3: 25-D

До розчину 25-C (0,3 г, 553,86 мкмоль) в діоксані (10 мл) додають 2-бром-1,1-диметоксі-етан (2,8 г, 16,62 ммоль, 2 мл), трет-БуОК (620 мг, 5,54 ммоль) і 18-краун-6 (586 мг, 2,22 ммоль). Реакцію герметично закривають в пробірці і нагрівають при 120 °С протягом 36 год. Розчинник видаляють, і залишок розбавляють 20 мл етилацетату. Органічний шар промивають водою (5 мл x 2), сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищують колонковою флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням 25-D (0,18 г, 52 % вихід). МС: $m/z=630,4$ ($M+1$).

Стадія 4: Проміжна сполука 25

До розчину 25-D (0,18 г, 285,82 мкмоль) в етилацетаті (2 мл) додають HCl (2 М, 1,4 мл). Реакцію перемішують при 25 °С протягом 6 год. Реакцію концентрують з отриманням залишку, який очищують на колонці із оберненою фазою (55 % MeCN у воді) з отриманням Проміжної сполуки 25 (0,08 г, 56 % вихід). МС: $m/z=466,2$ ($M+1$).

Приклад 14: Синтез проміжних сполук 19-P1 і 19-P2

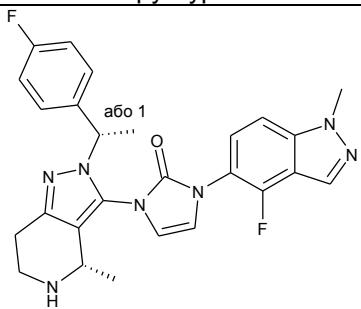
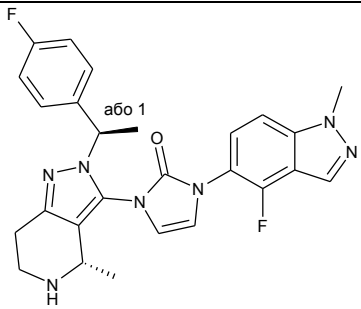
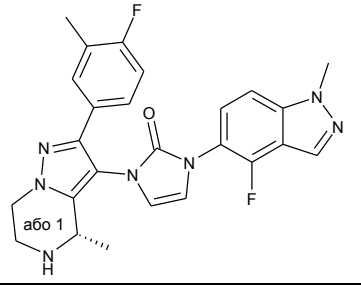
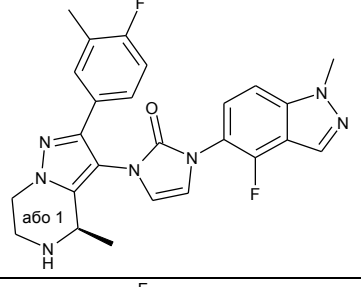
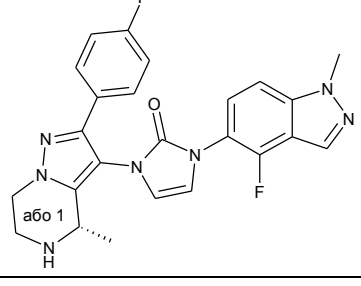


Проміжну сполуку 19 (45 мг) відділяють НРХ (Колонка: Daicel CHIRALPAK OD-H 250 мм x 20 мм В.Д. 5 мкм; Рухома фаза: CO₂/MeOH (0,2 % NH₄OH)=65/35; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: UV 214 нм; Температура: 35 °С) з отриманням Проміжної сполуки 19-P1 (23 мг) і Проміжної сполуки 19-P2 (16 мг).

Приклад 15: Виділення проміжних сполук 17-P1, 17-P2, 20-P1, 20-P2, 22-P1, 22-P2, 23-P1, 23-P2, 24-P1, 24-P2, 25-P1 і 25-P2

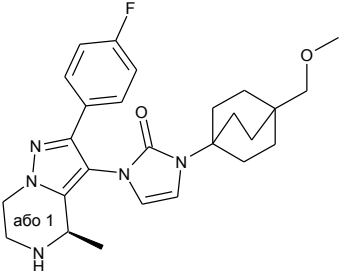
Сполуки в таблиці 4 отримують НРХ розділенням як Проміжну сполуку 19-P1 і Проміжну сполуку 19-P2.

Таблиця 4

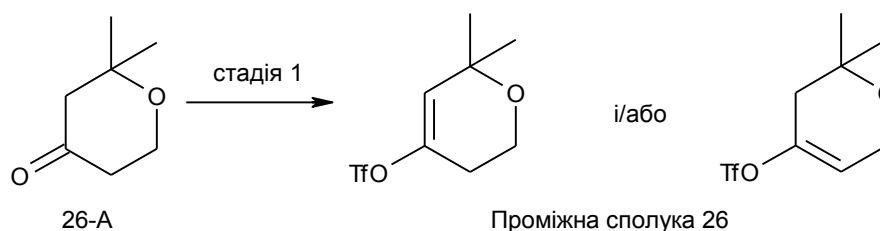
Назва	Структура	Умови хірального розділення
Проміжна 17-P1		Колонка: Daicel CHIRALPAK IC-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Рухома фаза: CO ₂ /MeOH (0,2 % NH ₄ ·OH)=56/44; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 214 нм; Температура: 35 °C
Проміжна 17-P2		
Проміжна 20-P1		Колонка: Daicel CHIRALPAK OD-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Рухома фаза: CO ₂ /MeOH (0,2 % NH ₄ ·OH)=65/35; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 214 нм; Температура: 35 °C
Проміжна 20-P2		
Проміжна 22-P1		Колонка: CHIRALPAK OD-H 250 мм x 20 мм, 5 мкм; Модифікатор: 50 % метанол (0,2 % ДЕА); Загальний потік: 40 г/хв; Довжина хвилі: УФ 214 нм; Температура: 35 °C

Таблиця 4

Назва	Структура	Умови хірального розділення
Проміжна 22-P2		
Проміжна 23-P1		Колонка: Daicel CHIRALPAK OD-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Рухома фаза: CO ₂ /MeOH (0,2 % NH ₄ ·OH)=70/30; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 214 нм; Температура: 35 °С
Проміжна 23-P2		
Проміжна 24-P1		Колонка: Daicel CHIRALPAK OZ-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Рухома фаза: CO ₂ /MeOH (0,2 % NH ₄ ·OH)=70/30; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 214 нм; Температура: 35 °С
Проміжна 24-P2		
Проміжна 25-P1		Колонка: Daicel CHIRALPAK OD-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Рухома фаза: CO ₂ /MeOH (0,2 % NH ₄ ·OH)=80/20; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 214 нм; Температура: 35 °С

Назва	Структура	Умови хірального розділення
Проміжна 25-P2		

Приклад 16: Синтез проміжної сполуки 26



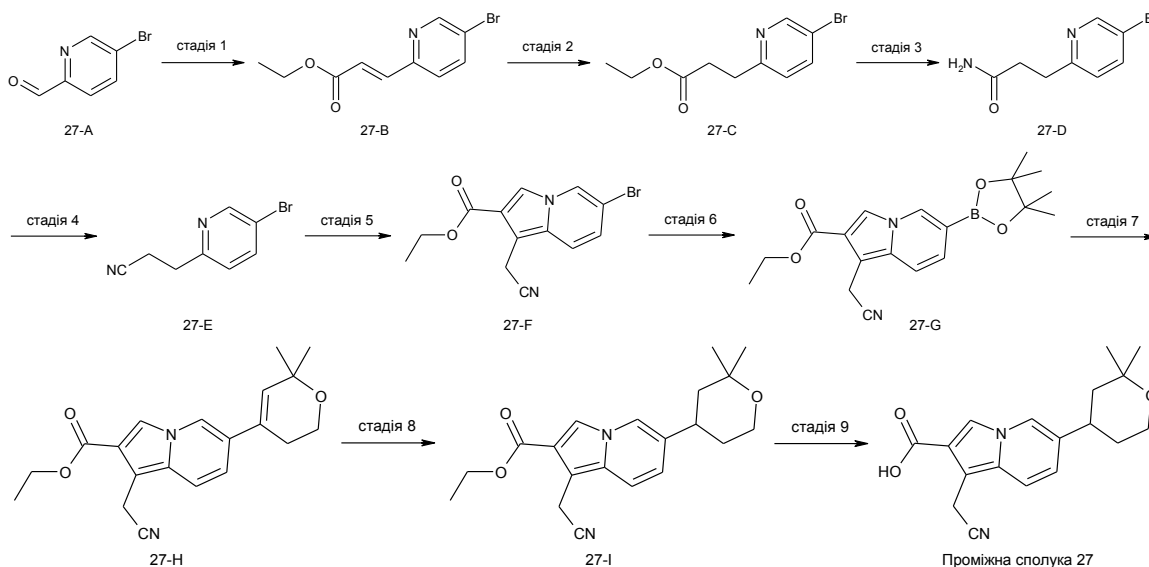
5

До розчину 26-A (25 г, 195,05 ммоль) в ТГФ (250 мл) додають LDA (2 М, 117,03 мл) при -70 °С протягом 0,5 год. Суміш перемішують при -70 °С протягом 0,5 год. і потім 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-(трифторметилсульфоніл)метансульфонамід (76,65 г, 214,56 ммоль) в ТГФ (250 мл) додають до реакційної суміші при -60 °С протягом 1 год. Після додавання температуру повільно підвищують до 25 °С. Суміш перемішують при 25 °С протягом 16 год. Реакційну суміш гасять водним NH₄Cl (200 мл) і екстрагують етилацетатом (300 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (200 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують на роторному випарнику з отриманням Проміжної сполуки 26 (95 г, неочищена).

10

Приклад 17: Синтез проміжної сполуки 27

15



20

Стадія 1: 27-B

До розчину 27-A (25 г, 134,40 ммоль) в ДХМ (100 мл) додають етил 2-(трифенілфосфаніліден)ацетат (46,82 г, 134,40 ммоль). Реакцію перемішують при 0 °С протягом 2 год. Розчинник видаляють при зниженому тиску з отриманням твердої речовини, яку потім промивають ПЕ/ЕА=10/1 (100 мл) з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=10/1-5/1) з отриманням 27-B (26,5 г, 77 % вихід). МС: m/z=256,0 (M+1, IEP).

25

Стадія 2: 27-С

До розчину 27-В (30 г, 117,14 ммоль) в MeOH (300 мл) додають NaBH₄ (5,32 г, 140,57 ммоль) і NiCl₂ (1,52 г, 11,71 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Суміш розбавляють водою (200 мл), екстрагують EA (200 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують з отриманням 27-С (25 г, 82 % вихід). МС: m/z=258,0 (M+1).

Стадія 3: 27-D

До розчину 27-С (25 г, 96,86 ммоль) в MeOH (200 мл) додають NH₃·H₂O (1,13 кг, 30 %). Реакційну суміш перемішують протягом 16 год. Розчинник видаляють під вакуумом з отриманням 27-D (20 г, 90 % вихід). МС: m/z=229,0 (M+1).

Стадія 4: 27-E

До розчину 27-D (20 г, 87,31 ммоль) в сухому діоксані (200 мл) додають TFAA (36,6 г, 174,62 ммоль, 24,61 мл) і піридин (17,2 г, 218,27 ммоль, 17,65 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують при 0 °С протягом 1 год. Реакцію розбавляють H₂O (200 мл) і екстрагують етилацетатом (200 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують з отриманням неочищеного продукту, який очищують флеш-хроматографією (ПЕ/EA=3/1) з отриманням 27-E (16 г, 87 % вихід). МС: m/z=211,0 (M+1).

Стадія 5: 27-F

До розчину 27-E (15 г, 71,07 ммоль) в MeCN (200 мл) додають етил 3-бром-2-оксо-пропаноат (27,7 г, 142,14 ммоль, 17,77 мл) і NaHCO₃ (11,9 г, 142,14 ммоль). Суміш перемішують при 90 °С протягом 16 год. Суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/EA=4/1) з отриманням 27-F (1,0 г, 5 % вихід).

Стадія 6: 27-G

Суміш 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (298 мг, 1,17 ммоль), 27-F (300 мг, 976,75 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (71,47 мг, 97,67 мкмоль) і ацетату калію (192 мг, 1,95 ммоль) в діоксані (5 мл) перемішують при 90 °С протягом 8 год. Суміш концентрують у вакуумі, залишок додають у воду (20 мл) і екстрагують етилацетатом (20 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (20 мл x 2), сушать над сульфатом натрію, концентрують з отриманням 27-G (320 мг). МС: m/z=355,1 (M+1).

Стадія 7: 27-H

Суміш 27-G (320 мг, 903,43 мкмоль), Проміжної сполуки 26 (470 мг, 1,81 ммоль), карбонату калію (375 мг, 2,71 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (66 мг, 90,34 мкмоль) в діоксані (3 мл) і воді (1 мл) перемішують при 110 °С протягом 2 год. Суміш концентрують, і залишок додають у воду (20 мл), екстрагують етилацетатом (20 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (20 мл x 2), сушать над сульфатом натрію, концентрують і очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ/EA=8/1) з отриманням 27-H (200 мг, 59 % вихід). МС: m/z=339,1 (M+1).

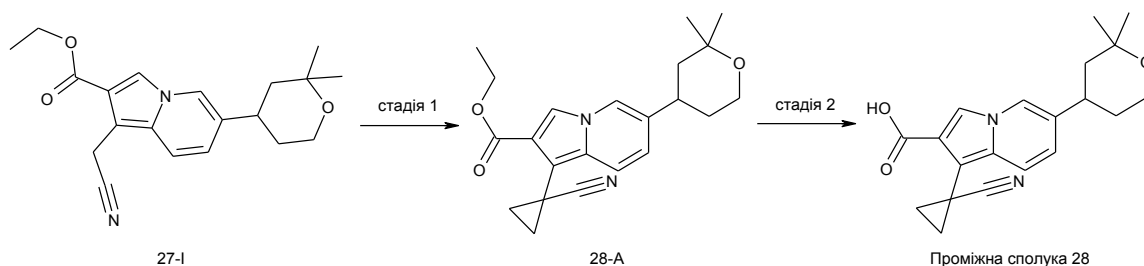
Стадія 8: 27-I

До розчину 27-H (150 мг, 443,26 мкмоль) в MeOH (3 мл) додають Pd/C (47 мг, 10 %), суміш перемішують при 25 °С протягом 1 год. під H₂. Суміш фільтрують, і фільтрат концентрують з отриманням 27-I (145 мг). МС: m/z=341,1 (M+1).

Стадія 9: Проміжна сполука 27

До розчину 27-I (180 мг, 528,77 мкмоль) в метанолі (5 мл) додають розчин гідроксиду натрію (5 М, 1,06 мл) і перемішують при 50 °С протягом 3 год. Реакційну суміш доводять до pH ~ 3 з HCl (1 М). Розчин екстрагують етилацетатом (10 мл x 3) і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку, який очищують на колонці із оберненою фазою (35 % MeCN в H₂O) з отриманням Проміжної сполуки 27 (98 мг, 59 % вихід). МС: m/z=313,2 (M+1).

Приклад 18: Синтез проміжної сполуки 28



Стадія 1: 28-A

До розчину 27-I (330 мг, 969,40 мкмоль) і 2,2-діоксиду 1,3,2-діоксатіолану (361 мг, 2,91 ммоль) в DMPU (10 мл) додають KHMDS (1 М, 7,76 мл) по краплях при 0 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. при 0 °С. Насичений розчин NH₄Cl (10 мл) додають для гасіння реакції. Реакційну суміш розбавляють водою (30 мл) і екстрагують етилацетатом (30 мл х 3). Органічну фазу промивають водним LiCl (10 мл х 3), потім насиченим розчином солі (15 мл), сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують досуха. Неочищений продукт очищують колонковою флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням 28-A (200 мг, 56 % вихід). МС: m/z=367,2 (M+1).

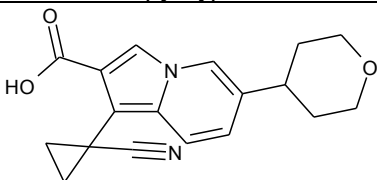
Стадія 2: Проміжна сполука 28

До розчину 28-A (81 мг, 221,04 мкмоль) в MeOH (3 мл) додають водний NaOH (2 М, 6 мл) і перемішують при 50 °С протягом 2 год. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом (10 мл х 2). Потім водний розчин доводять до pH ~ 3 з HCl (1 М). Розчин екстрагують етилацетатом (10 мл х 3) і об'єднану органічну фазу сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням Проміжної сполуки 28 (80 мг, неочищений). МС: m/z=339,1 (M+1).

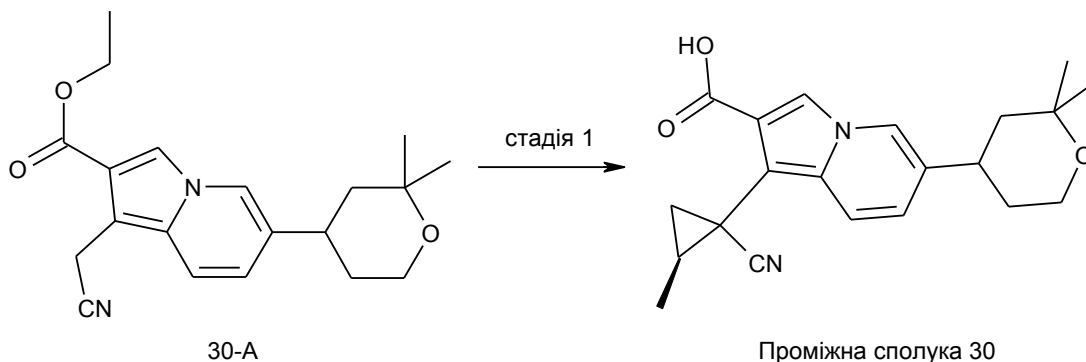
Приклад 19: Синтез проміжної сполуки 29

Проміжну сполуку 29 в таблиці 5 отримують за методикою Проміжної сполуки 28.

Таблиця 5

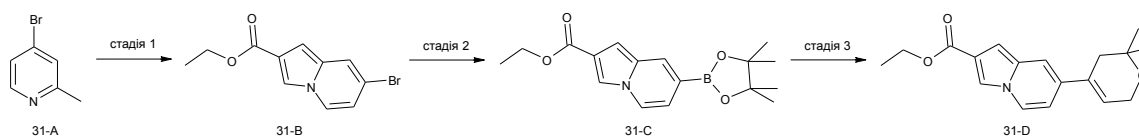
Назва	Структура	Дані ¹ H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 29		МС: m/z=311 (M+1).

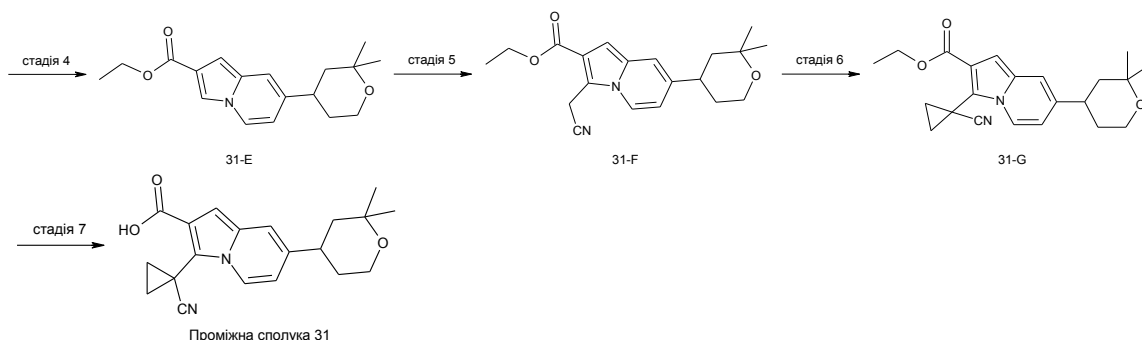
Приклад 20: Синтез проміжної сполуки 30



До розчину KHMDS (1 М, 7,05 мл) додають 30-A (300 мг, 881,28 мкмоль) і 2,2-діоксид (4R)-4-метил-1,3,2-діоксатіолану (122 мг, 881,28 мкмоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С. Суміш перемішують при 0 °С протягом 2 год. Суміш виливають у водний NH₄Cl (20 мл), екстрагують етилацетатом (20 мл х 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (20 мл х 2), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі з отриманням Проміжної сполуки 30 (300 мг, 96 % вихід). МС: m/z=353,1 (M+1).

Приклад 21a: Синтез проміжної сполуки 31





Стадія 1: 31-B

5 До розчину 31-A (15 г, 87,20 ммоль, 10,34 мл) в MeCN (100 мл) додають бікарбонат натрію (14,65 г, 174,40 ммоль) і етил 3-бром-2-оксо-пропаноат (25,51 г, 130,80 ммоль, 16,35 мл). Суміш перемішують при 90 °C протягом 16 год. Суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок розбавляють H₂O (50 мл), екстрагують етилацетатом (50 мл x 3), сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують досуха. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=10/1) з отриманням 31-B (2,6 г, 11 % вихід). МС: m/z=268,1 (M+1).

Стадія 2: 31-C

15 Суміш 31-B (2,43 г, 9,06 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (2,99 г, 11,78 ммоль), KOAc (1,78 г, 18,13 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (663 мг, 906,36 мкмоль) в діоксані (30 мл) перемішують при 90 °C протягом 16 год. Суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі з отриманням 31-C (2,5 г, неочищений). МС: m/z=316,2 (M+1).

Стадія 3: 31-D

20 До розчину 31-C (2,5 г, 7,93 ммоль) в діоксані (20 мл) і води (5 мл) додають K₂CO₃ (2,19 г, 15,86 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (580 мг, 793,22 мкмоль) і Проміжну сполуку 26 (4,13 г, 15,86 ммоль), суміш перемішують при 90 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок розбавляють етилацетатом (50 мл), промивають водою (50 мл) і насиченим розчином солі (50 мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=3/1) з отриманням 31-D (2,1 г, 88 % вихід). МС: m/z=300,1 (M+1).

Стадія 4: 31-E

30 До розчину 31-D (1,3 г, 4,34 ммоль) в метанолі (30 мл) додають Pd/C (10 %, 50 % вологий, 400 мг) під воднем. Реакцію перемішують при 25 °C протягом 2 год. при 15 ф/кв. д. Суміш фільтрують і фільтрат концентрують з отриманням 31-E (1,2 г, 92 % вихід). МС: m/z=302,1 (M+1).

Стадія 5: 31-F

35 До суміші 31-E (1,1 г, 3,65 ммоль), 2-бромацетонітрилу (482 мг, 4,01 ммоль, 279,99 мкл), гептагідрату сульфату заліза (508 мг, 1,82 ммоль) і NaI (547 мг, 3,65 ммоль) в DMSO (10 мл) додають перекис водню (1,88 мл, 30 %) по краплях. Реакційну суміш перемішують при 0 °C протягом 20 хв. Реакцію розбавляють водою (20 мл) і екстрагують етилацетатом (20 мл x 3). Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищують колонкою з силікагелем (ПЕ/ЕА=4/1) з отриманням 31-F (530 мг, 43 % вихід). МС: m/z=341,3 (M+1).

Стадія 6: 31-G

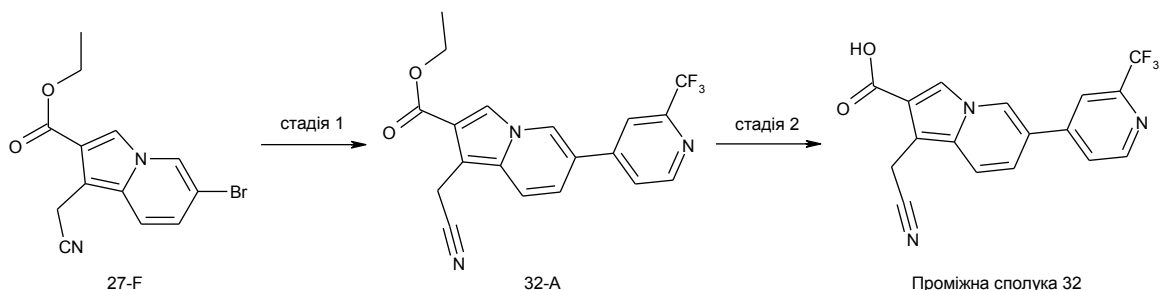
40 До розчину 31-F (220 мг, 646,27 мкмоль) в DMPU (3 мл) додають 2,2-діоксид 1,3,2-діоксатіолану (241 мг, 1,94 ммоль), потім LiHMDS (1 M, 5,82 мл) повільно додають до суміші при 0 °C. Суміш перемішують при 0 °C протягом 2 год. Суміш виливають у воду (10 мл), екстрагують етилацетатом (10 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (10 мл x 10), сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку, який очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ЕА/ПЕ=1/5) з отриманням 31-G (135 мг, 57 % вихід). МС: m/z=367,1 (M+1).

Стадія 7: Проміжна сполука 31

50 До розчину 31-G (135 мг, 368,40 мкмоль) в MeOH (2 мл) додають NaOH (5 M, 1,47 мл). Суміш перемішують при 50 °C протягом 3 год. Суміш концентрують у вакуумі і залишок додають до HCl (1 M, 10 мл), екстрагують етилацетатом (10 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (10 мл x 2), сушать над сульфатом натрію, концентрують

у вакуумі з отриманням Проміжної сполуки 31 (65 мг, 50 % вихід). МС: $m/z=339,1$ ($M+1$).

Приклад 21b: Синтез проміжної сполуки 32



5

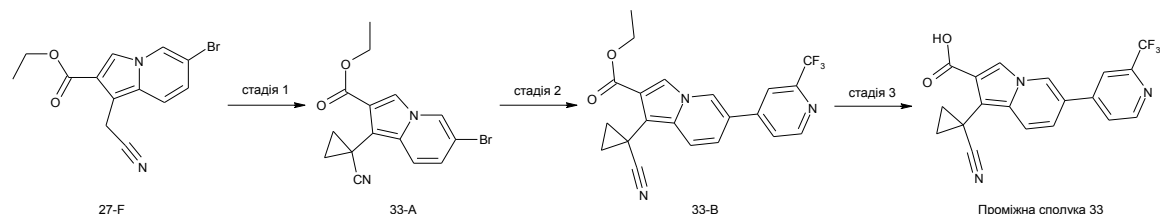
Стадія 1: 32-A

До розчину етил 27-F (10 мг, 32,56 мкмоль) в діоксані (2 мл) додають 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(трифторметил)піридин (9 мг, 32,56 мкмоль), Pd(dppf)Cl_2 (3 мг, 3,2 мкмоль) і K_2CO_3 (9 мг, 65,12 мкмоль). Суміш перемішують при 90 °C протягом 16 год. Суміш концентрують у вакуумі з отриманням залишку, який потім розбавляють водою (20 мл), екстрагують етилацетатом (20 мл x 3). Органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=2/1) з отриманням 32-A (10 мг, 82 % вихід). МС: $m/z=374,1$ ($M+1$).

Стадія 2: Проміжна сполука 32

До розчину 32-A (10 мг, 26,79 мкмоль) в MeOH (1 мл) додають NaOH (5 М, 535,72 мкл), реакційну суміш перемішують при 25 °C протягом 2 год. Суміш концентрують і доводять до pH ~ 5 з 1 N HCl. Суміш фільтрують і фільтрувальний коржик промивають H_2O (0,5 мл) і сушать у вакуумі з отриманням Проміжної сполуки 32 (8 мг, 87 % вихід). МС: $m/z=346,2$ ($M+1$).

Приклад 22: Синтез проміжної сполуки 33



Стадія 1: 33-A

У тригорлу колбу додають LiHMDS (1 М, 1,63 мл) і охолоджують до -40 °C, потім 27-F (100 мг, 325,58 мкмоль) і додають 2,2-діоксид 1,3,2-діоксатіолан (60 мг, 488,37 мкмоль) в ТГФ (2 мл). Суміш перемішують при -40 °C протягом 2 год. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом (20 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (10 мл x 2), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=4/1) з отриманням 33-A (20 мг, 18 % вихід). МС: $m/z=333,0$ ($M+1$).

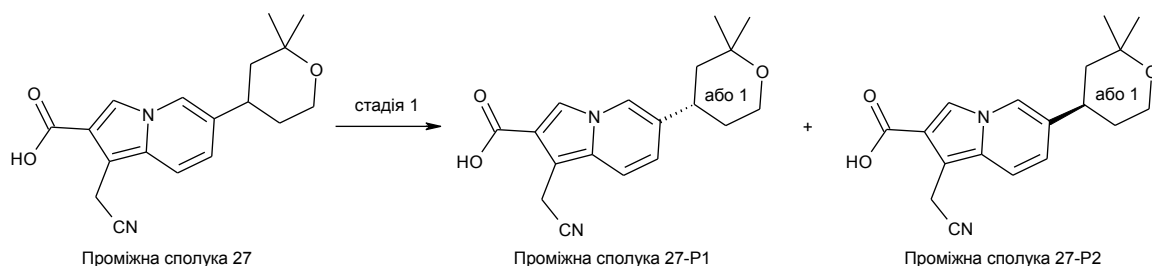
Стадія 2: 33-B

До розчину 33-A (15 мг, 45,02 мкмоль) в діоксані (5 мл) і води (0,5 мл) додають K_2CO_3 (18 мг, 135,06 мкмоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(трифторметил)піридин (12 мг, 45,02 мкмоль) і Pd(dppf)Cl_2 (32 мг, 45,02 мкмоль). Суміш перемішують при 90 °C протягом 2 год. Діоксан видаляють у вакуумі, і неочищений продукт розбавляють водою (20 мл), екстрагують етилацетатом (20 мл x 3). Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням 33-B (15 мг, 83 % вихід). МС: $m/z=400,1$ ($M+1$).

Стадія 3: Проміжна сполука 33

До розчину 33-B (15 мг, 37,56 мкмоль) в ТГФ (1 мл) і MeOH (1 мл) додають NaOH (6 М, 2,0 мл). Реакційну суміш перемішують при 25 °C протягом 2 год. Суміш концентрують і доводять до pH ~ 5 з 1 N HCl. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом (20 мл x 3), об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (10 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі з отриманням Проміжної сполуки 33 (13 мг, 93 % вихід). МС: $m/z=372,0$ ($M+1$).

Приклад 23: Виділення Проміжної сполуки 27-P1 і Проміжної сполуки 27-P2



Проміжну сполуку 27 (100 мг) відділяють НРХ (Колонка: Daicel CHIRALPAK AD-H 0,46 см В.Д. x 15 см L, 5 мкм; Рухома фаза: НЕР/ЕтОН (0,1 % ДЕА)=60/40; Швидкість потоку: 0,5 мл; Довжина хвилі: УФ 254 нм; Температура: 25 °С) з отриманням Проміжної сполуки 27-P1 (40 мг) і Проміжної сполуки 27-P2 (40 мг).

Приклад 24: Синтез і виділення проміжних сполук 28-P1, 28-P2, 30-P1, 30-P2, 30-P3, 30-P4, 31-P1 і 31-P2

Сполуки в таблиці 6 отримують НРХ розділенням, як описано в Проміжній сполуці 27-P1 і Проміжній сполуці 27-P2.

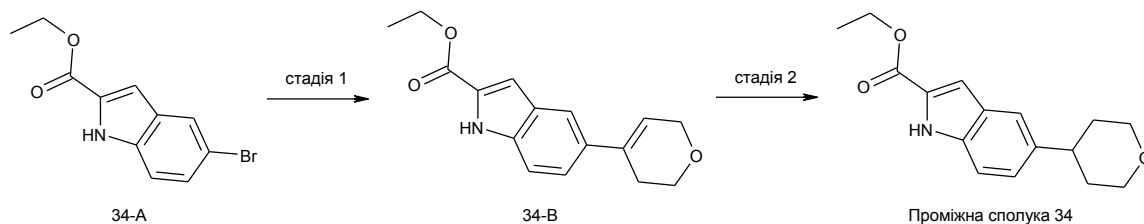
Таблиця 6

Назва	Структура	Умови хірального розділення
Проміжна сполука 28-P1		Колонка: AD-H, 0,46 см В.Д. x 15 см L; Рухома фаза: А/В: НЕР/ЕТОН (0,1 % ДЕА)=60/40; Швидкість потоку: 0,5 мл; Температура колонки: 25 °С
Проміжна сполука 28-P2		
Проміжна сполука 30-P1 і Проміжна сполука 30-P2 (суміш)		Колонка: Daicel CHIRALPAK IG-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Рухома фаза: CO ₂ /MeOH (0,2 % NH ₄ ·OH)=60/40; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 214 нм; Температура: 35 °С
Проміжна сполука 30-P3		

Таблиця 6

Назва		Структура	Умови хірального розділення
Проміжна 30-P4	сполука		
Проміжна 30-P1	сполука		Колонка: Daicel CHIRALPAK IG-H 250 мм х 20 мм В.Д., 5 мкм; Рухома фаза: CO ₂ /MeOH (0,2 % NH ₄ -ОН)=70/30; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 214 нм; Температура: 35 °С
Проміжна 30-P2	сполука		
Проміжна 31-P1	сполука		Колонка: Daicel CHIRALPAK IG-H 250 мм х 20 мм В.Д., 5 мкм; Рухома фаза : CO ₂ /MeOH (0,2 % NH ₄ -ОН)=50/50; Швидкість потоку: 40 г/хв; Довжина хвилі: УФ 214 нм; Температура: 35 °С
Проміжна 31-P2	сполука		

Приклад 25: Синтез проміжної сполуки 34



Стадія 1: 34-В

До розчину 34-А (10 г, 37,30 ммоль) і 2-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (7,84 г, 37,30 ммоль) в діоксані (100 мл) і воді (10 мл) додають K_2CO_3 (10,29 г, 74,60 ммоль) і $Pd(dppf)Cl_2$ (2,73 г, 3,73 ммоль). Реакцію перемішують при 90 °С протягом 4 год. Реакцію охолоджують, розбавляють 200 мл етилацетату і 100 мл води. Тверду речовину фільтрують, і органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку, який об'єднують з твердою речовиною з отриманням 34-В (6 г, 59 % вихід). МС: $m/z=272,2$ (M+1).

Стадія 2: Проміжна сполука 34

До розчину 34-В (5 г, 18,43 ммоль) в ДМФ (25 мл) і MeOH (25 мл) додають Pd/C (10 %, 50 % вологий, 1 г). Суміш перемішують під H_2 при 15 ф/кв. д протягом 4 год. Суміш фільтрують, і фільтрат концентрують з отриманням залишку, який очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=9/1) з отриманням Проміжної сполуки 34 (3,8 г, 72 % вихід). МС: $m/z=274,1$ (M+1).

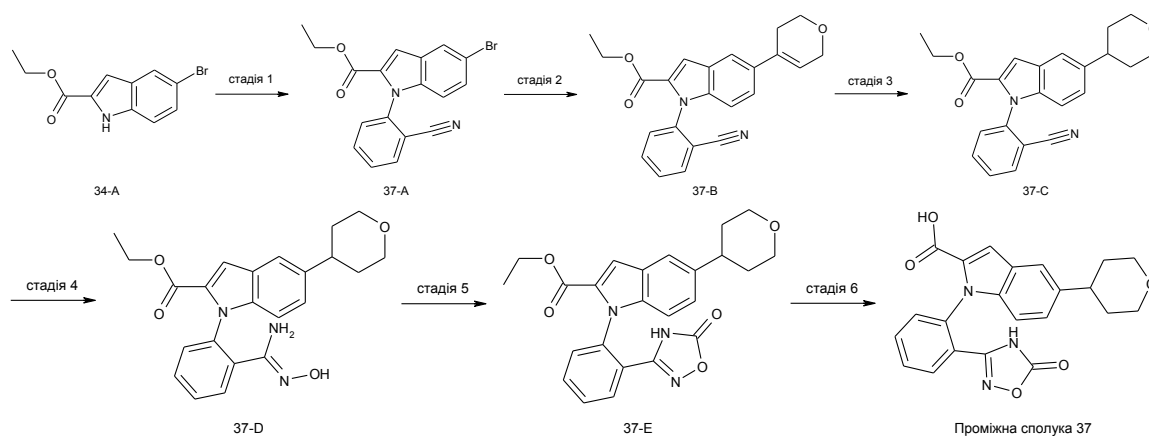
Приклад 26: Синтез проміжних сполук 35 і 36

Проміжні сполуки 35-36 в таблиці 7 отримують за методикою Проміжної сполуки 34.

Таблиця 7

Назва	Структура	Дані 1H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 35		МС: $m/z=302$ (M+1)
Проміжна сполука 36		МС: $m/z=281,1$ (M+1)

Приклад 27: Синтез проміжної сполуки 37



Стадія 1: 37-А

До розчину 34-А (5,0 г, 18,65 ммоль) в ДМСО (50 мл) додають 2-фторбензонітрил (6,78 г, 55,95 ммоль, 6,05 мл) і трет-бутоксид калію (6,28 г, 55,95 ммоль). Суміш перемішують при

140 °C протягом 16 год. Суміш охолоджують до 25 °C, виливають у воду, екстрагують етилацетатом (30 мл х 2). Об'єднані органічні шари промивають водою (30 мл х 2) і насиченим розчином солі (30 мл), концентрують у вакуумі і очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=20/1-10/1) з отриманням 37-А (2,5 г, 36 % вихід). МС: m/z=369 (M+1).

5 Стадія 2: 37-В

До розчину 37-А (1,3 г, 3,52 ммоль) в діоксані (10 мл) додають 2-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (887,62 мг, 4,23 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (257,39 мг, 352,10 мкмоль), карбонат натрію (559,78 мг, 5,28 ммоль) і воду (2 мл). Суміш перемішують при 90 °C протягом 1 год. Суміш фільтрують, фільтрат концентрують у вакуумі і очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА =10/1) з отриманням 37-В (1,22 г, 88 % вихід). МС: m/z=373 (M+1).

Стадія 3: 37-С

До розчину 37-В (600 мг, 1,52 ммоль) в EtOH (10 мл) додають Pd/C (60 мг, 10 %, 55 % вологий). Суміш перемішують при 25 °C протягом 30 хв під воднем. Суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі з отриманням 37-С (560 мг, неочищений). МС: m/z=375 (M+1).

Стадія 4: 37-Д

До розчину 37-С (200 мг, 534,14 мкмоль) в ДМСО (5 мл) додають гідрохлорид гідроксиламіну (185,59 мг, 2,67 ммоль) і бікарбонат натрію (224,37 мг, 2,67 ммоль). Суміш перемішують при 60 °C протягом 4 год. Суміш виливають у воду, екстрагують етилацетатом (10 мл х 2). Об'єднані органічні шари промивають водою (10 мл) і насиченим розчином солі (10 мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі з отриманням 37-Д (200 мг, неочищений). МС: m/z=408 (M+1).

Стадія 5: 37-Е

До розчину 37-Д (200 мг, 343,59 мкмоль) в ДМСО (5 мл) додають ді(імідазол-1-іл)метанон (111 мг, 687 мкмоль) і 2,3,4,6,7,8,9,10-октагідропіримідо[1,2-а]азепін (104 мг, 687 мкмоль). Суміш перемішують при 25 °C протягом 3 год. Суміш виливають у воду і екстрагують етилацетатом (10 мл х 2). Об'єднані органічні шари промивають водою (10 мл) і насиченим розчином солі (10 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням 37-Е (120 мг, неочищений). МС: m/z=434, (M+1).

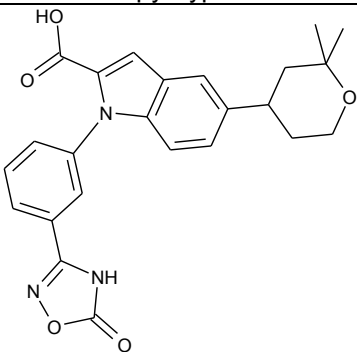
Стадія 6: Проміжна сполука 37

До розчину 37-Е (120 мг, 229 мкмоль) в MeOH (5 мл) додають NaOH (2 М, 1,15 мл). Суміш перемішують при 60 °C протягом 1 год. Суміш концентрують і до залишку додають воду (10 мл). Суміш екстрагують етилацетатом (10 мл х 2) і водну фазу нейтралізують водним HCl, екстрагують етилацетатом (10 мл х 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (10 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі з отриманням Проміжної сполуки 37 (90 мг, 67 % вихід). МС: m/z=406, (M+1).

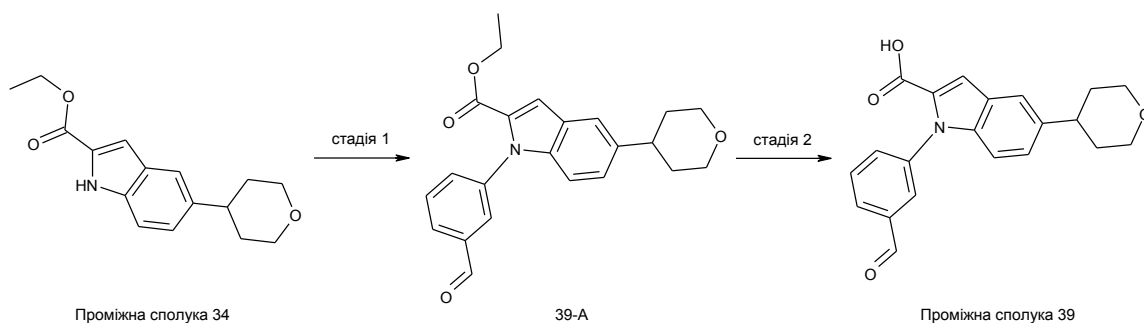
Приклад 28: Синтез проміжної сполуки 38

Проміжну сполуку 38 в таблиці 8 отримують за методикою Проміжної сполуки 37.

Таблиця 8

Назва	Структура	Дані ¹ H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 38		МС: m/z=434 (M+1).

Приклад 29: Синтез проміжної сполуки 39



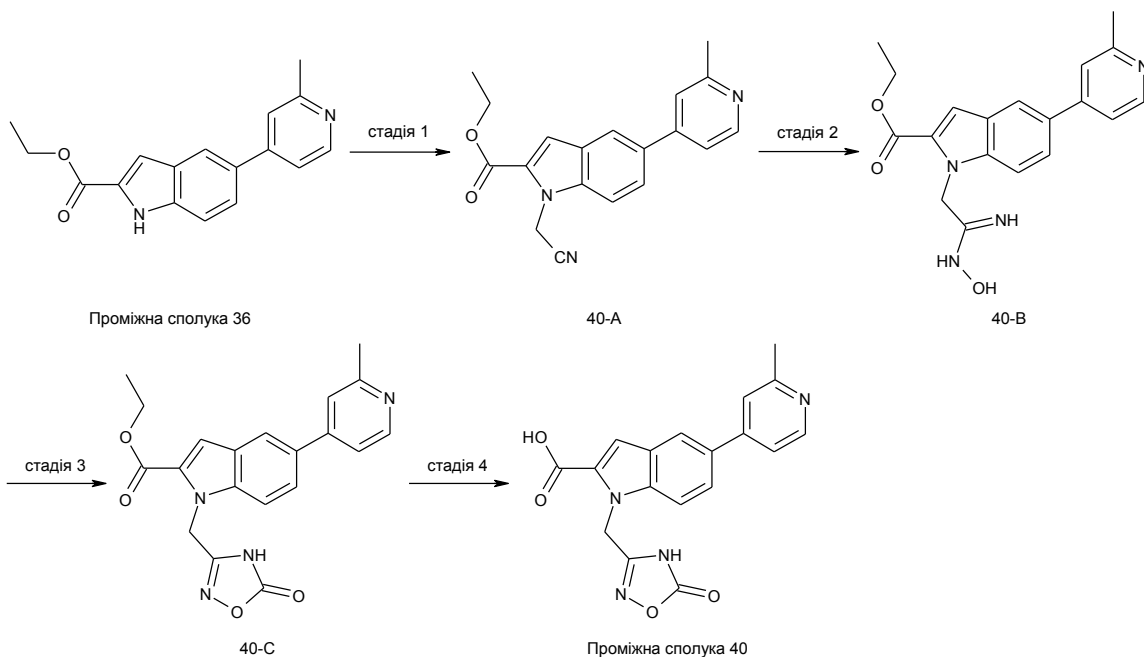
Стадія 1: 39-A

До розчину Проміжної сполуки 34 (300 мг, 1,10 ммоль) в ДХМ (6 мл) додають 4 Å молекулярні сита (500 мг), (3-формілфеніл)боронову кислоту (247 мг, 1,65 ммоль), ДІЕА (355 мг, 2,74 ммоль, 477,94 мкл) і $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (218 мг, 1,10 ммоль). Суміш перемішують при 35 °C під киснем протягом 16 год. Воду (50 мл) додають для гасіння реакції. Отриманий розчин екстрагують етилацетатом (50 мл x 2) і об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=20/1) з отриманням 39-A (290 мг, 70 % вихід). МС: $m/z=400,1$ ($M+23$).

Стадія 2: Проміжна сполука 39

До розчину 39-A (290 мг, 768,35 мкмоль) в MeOH (6 мл) по краплях додають 2 М NaOH (2 мл) при 0 °C. Реакційний розчин перемішують при 25 °C протягом 16 год. Суміш концентрують з отриманням залишку, який потім розбавляють водою (20 мл), доводять до pH 3-4 з 6 М HCl при 0 °C і екстрагують етилацетатом (20 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують з отриманням Проміжної сполуки 39 (245 мг, 91 % вихід). МС: $m/z=350,2$ ($M+1$).

Приклад 30: Синтез проміжної сполуки 40



Стадія 1: 40-A

До розчину Проміжної сполуки 36 (1,1 г, 3,92 ммоль) в ДМФ (10 мл) додають біс(триметилсиліл)амід калію (0,5 М, 15,70 мл) в бані з крижаною водою, який потім перемішують протягом 1 год. при 25 °C. Додають 2-хлорацетонітрил (888,77 мг, 11,77 ммоль, 740,64 мкл), і отриманий розчин перемішують при 25 °C протягом 16 год. До суміші додають насичений водний NH_4Cl (50 мл) і екстрагують етилацетатом (20 мл x 3), об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонкою з силікагелем (ПЕ/ЕА=2/1) з отриманням 40-A (1,1 г, 87,78 % вихід). МС: $m/z=319,9$

(M+1).

Стадія 2: 40-B

До розчину 40-A (1,1 г, 3,44 ммоль) в етанолі (15 мл) додають гідрохлорид гідроксиламіну (718,07 мг, 10,33 ммоль) і ДІПЕА (1,34 г, 10,33 ммоль). Суміш перемішують при 80 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрують під вакуумом з отриманням неочищеного продукту, який очищують колонковою хроматографією (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням 40-B (1,1 г, 90,63 % вихід). МС: m/z=353,1 (M+1).

Стадія 3: 40-C

До розчину 40-B (1,1 г, 3,12 ммоль) в ДМСО (10 мл) додають ді(імідазол-1-іл)метанон (1,01 г, 6,24 ммоль) і 2,3,4,6,7,8,9,10-октагідропіримідо[1,2-a]азепін (950,44 мг, 6,24 ммоль, 931,80 мкл). Реакційну суміш перемішують при 25 °С протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують до 0 °С, гасять насиченим водним NH₄Cl (25 мл) і екстрагують етилацетатом (15 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують під вакуумом з отриманням 40-C (1 г, 84,66 % вихід). МС: m/z=378,8 (M+1).

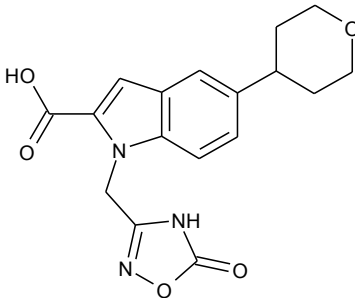
Стадія 4: Проміжна сполука 40

До розчину 40-C (500 мг, 1,32 ммоль) у воді (5 мл), ТГФ (5 мл) і метанолі (5 мл) додають гідрат гідроксиду літію (277,26 мг, 6,61 ммоль). Отриманий розчин перемішують при 25 °С протягом 16 год. Приблизно половину об'єму метанолу видаляють у вакуумі і HCl (1 М) додають до залишку до pH ~ 5. Отриману суміш екстрагують етилацетатом (20 мл x 2) і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску з отриманням Проміжної сполуки 40 (400 мг, 86,41 % вихід). МС: m/z=351,1 (M+1).

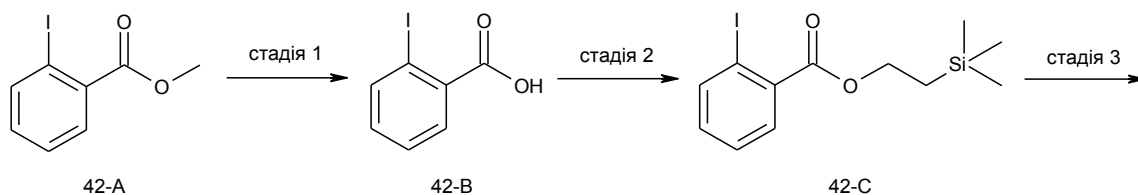
Приклад 31: Синтез проміжної сполуки 41

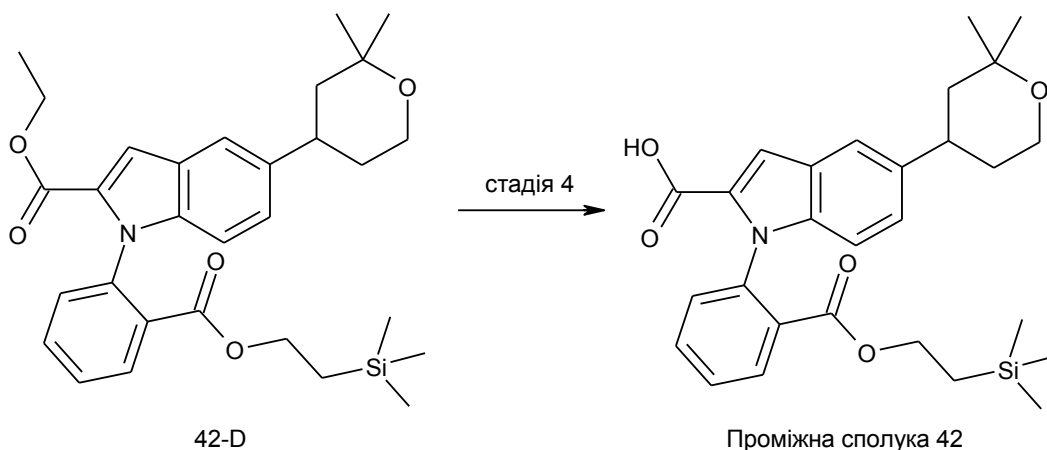
Проміжну сполуку 41 в таблиці 9 отримують за методикою Проміжної сполуки 40.

Таблиця 9

Назва	Структура	Дані ¹ H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 41		МС: m/z=344,0 (M+1).

Приклад 32: Синтез проміжної сполуки 42





Стадія 1: 42-B

До суміші 42-A (7,0 г, 26,71 ммоль) в EtOH/H₂O (60 мл, 5/1) додають NaOH (2,14 г, 53,43 ммоль). Після перемішування при 25 °С протягом 2 год. леткі фракції видаляють при зниженому тиску. Залишок розбавляють водою (100 мл) і рН доводять до ~ 5 з HCl (1M). Суміш екстрагують етилацетатом (250 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають водою (100 мл), насиченим розчином солі (100 мл), сушать над сульфатом натрію і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням 42-B (7,1 г, неочищений). МС: m/z=249,0 (M+1).

Стадія 2: 42-C

До суміші 42-B (7,00 г, 28,22 ммоль) і 2-(триметилсиліл)етан-1-олу (4,00 г, 33,87 ммоль) в ДМФ (70 мл) додають ГОБТ (4,58 г, 33,87 ммоль), ЕДКІ (6,50 г, 33,87 ммоль) і ДІПЕА (10,94 г, 84,67 ммоль). Після перемішування при 25 °С протягом 4 год. суміш виливають у воду (100 мл) і екстрагують етилацетатом (250 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають водою (100 мл), насиченим розчином солі (100 мл), сушать над сульфатом натрію і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонкою з силікагелем (ПЕ/ЕА=50/1) з отриманням 42-C (7,3 г, 74,27 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,99-7,97 (м, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,16-7,13 (м, 1H), 4,45-4,41 (м, 2H), 1,18-1,14 (м, 2H), 0,02 (с, 9H) ч/млн.

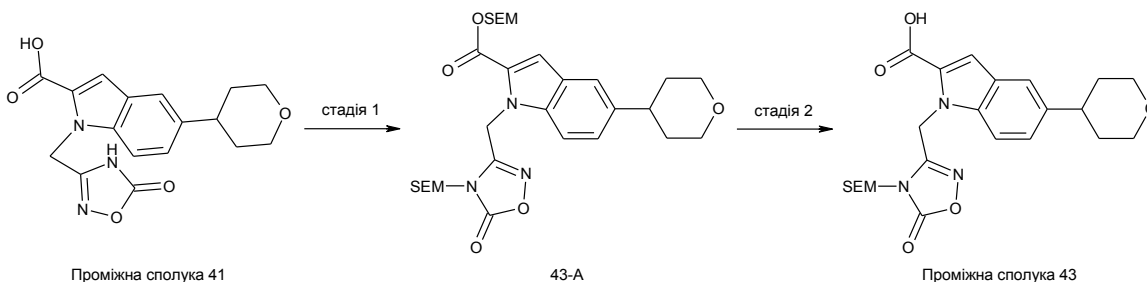
Стадія 3: 42-D

До суміші Проміжної сполуки 35 (2,40 г, 7,96 ммоль), 42-C (3,33 г, 9,56 ммоль) і N,N'-диметилетан-1,2-діаміну (140,40 мг, 1,59 ммоль) в діоксані (30 мл) додають CuI (151,66 мг, 0,80 ммоль) і K₃PO₄ (4,22 г, 19,91 ммоль). Отриману суміш перемішують в герметично закритій пробірці при 110 °С протягом 40 год. Після охолодження до 25 °С, реакційну суміш виливають у крижану воду (50 мл) і екстрагують етилацетатом (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають водою (50 мл), насиченим розчином солі (50 мл), сушать над сульфатом натрію і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонкою з силікагелем (ПЕ/ЕА=20/1) з отриманням 42-D (400 мг, 9,63 % вихід). МС: m/z=522,3 (M+1).

Стадія 4: Проміжна сполука 42

До суміші 42-D (400 мг, 0,77 ммоль) в EtOH/H₂O (12 мл, 5/1) додають NaOH (61,60 мг, 1,54 ммоль). Після перемішування при 25 °С протягом 2 год. отриману суміш виливають у крижану воду (50 мл) і екстрагують етилацетатом (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають водою (50 мл), насиченим розчином солі (50 мл), сушать над сульфатом натрію і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням Проміжної сполуки 42 (190 мг, неочищений). МС: m/z=494,5 (M+1).

Приклад 33: Синтез проміжної сполуки 43



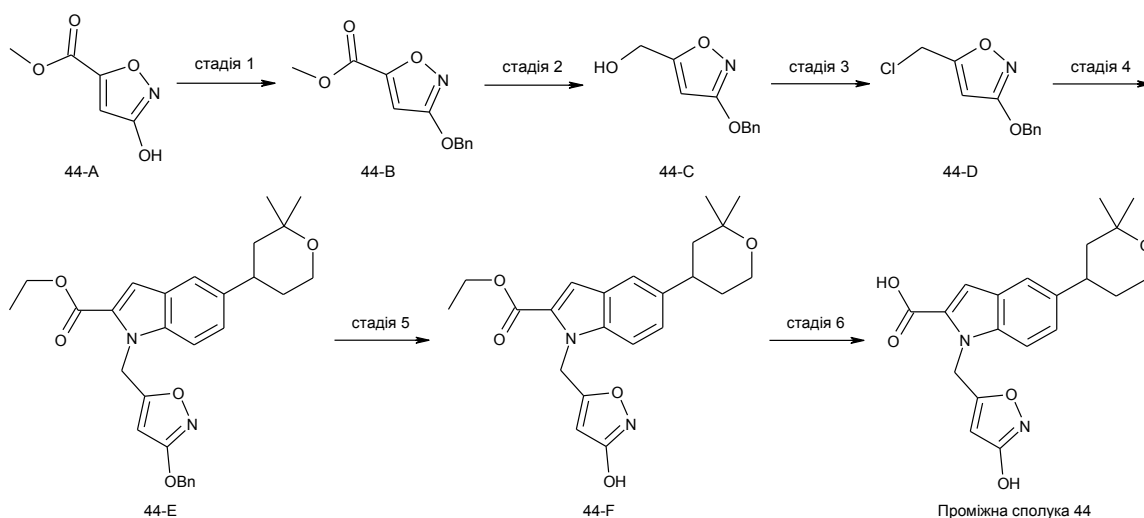
Стадія 1: 43-A

До розчину Проміжної сполуки 41 (0,1 г, 291,26 мкмоль) в ТГФ (10 мл) додають ДІЕА (188 мг, 1,46 ммоль) і 2-(хлорметоксі)етил-триметил-силан (107 мг, 640,78 мкмоль). Реакцію перемішують при 0 °С протягом 1 год. Суміш виливають у воду (10 мл), екстрагують етилацетатом (20 мл х 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням 43-A (0,17 г, неочищений). МС: $m/z=626,3$ ($M+23$).

Стадія 2: Проміжна сполука 43

До розчину 43-A (0,17 г, 281,53 мкмоль) в ДМСО (5 мл) додають $MgBr_2$ (518 мг, 2,82 ммоль). Реакцію перемішують при 40 °С протягом 8 год. Реакцію розбавляють водою (5 мл) і екстрагують етилацетатом (10 мл х 3). Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням Проміжної сполуки 43 (0,12 г, 90 % вихід). МС: $m/z=496,2$ ($M+23$).

Приклад 34: Синтез проміжної сполуки 44



Стадія 1: 44-B

До розчину 44-A (4 г, 27,95 ммоль) в ДМФ (5 мл) і ацетонітрилу (35 мл) додають карбонат калію (7,73 г, 55,91 ммоль, 3,37 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 15 хв при 25 °С. Потім бромметилбензол (5,26 г, 30,75 ммоль, 3,65 мл) додають по краплях. Реакційну суміш перемішують протягом 5 год. при 25 °С. Реакційну суміш концентрують, розбавляють водою (15 мл) і екстрагують етилацетатом (10 мл х 3). Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі (10 мл), сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку. Залишок очищують КФХ (Градієнт: 15-30 % ЕА в ПЕ) з отриманням 44-B (4,72 г, 72 % вихід). МС: $m/z=234,1$ ($M+1$).

Стадія 2: 44-C

До розчину 44-B (3 г, 12,86 ммоль) в MeOH (30 мл) повільно додають боргідрид натрію (973,31 мг, 25,73 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 5 год. при 25 °С. Реакційну суміш концентрують, розбавляють водою (20 мл) і екстрагують етилацетатом (15 мл х 3). Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі (15 мл), сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують з отриманням 44-C (3,2 г, 97 % вихід). МС: $m/z=206,1$ ($M+1$).

Стадія 3: 44-D

Розчин 44-C (856 мг, 4,17 ммоль) в тіонілхлориді (10 мл) нагрівають при 80 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрують досуха і екстрагують етилацетатом (5 мл х 3) з води (10 мл). Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі (5 мл), сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку. Залишок очищують КФХ (Градієнт: 5-10 % ЕА в ПЕ) з отриманням 44-D (466 мг, 50 % вихід). МС: $m/z=224,1$ ($M+1$).

Стадія 4: 44-E

До розчину Проміжної сполуки 35 (270 мг, 894,23 мкмоль) в ДМФ (5 мл) додають карбонат цезію (437 мг, 1,34 ммоль) і перемішують протягом 10 хв при 25 °С. Потім додають 44-D (200 мг, 894,23 мкмоль) і реакційну суміш перемішують протягом 5 год. при 60 °С. Реакційну суміш виливають у воду (15 мл) і екстрагують етилацетатом (5 мл х 3). Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі (5 мл), сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку. Залишок очищують КФХ (Градієнт: 20 % ЕА в ПЕ) з

отриманням 44-Е (414 мг, 95 % вихід). МС: $m/z=489,1$ ($M+1$).

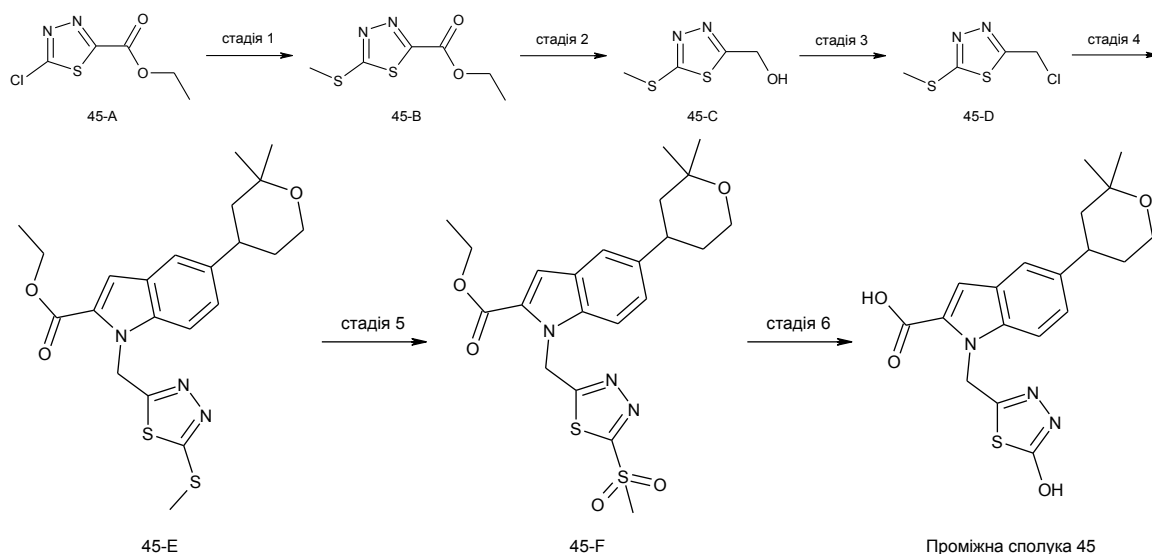
Стадія 5: 44-Е

Розчин 44-Е (414 мг, 847,36 мкмоль) в ТФК (5 мл) нагрівають при 60 °С протягом 24 год. Реакційну суміш концентрують і очищують КФХ (Градiєнт: 30 % ЕА в ПЕ) з отриманням 44-Е (125 мг, 37 % вихід). МС: $m/z=399,1$ ($M+1$).

Стадія 6: Проміжна сполука 44

До розчину 44-Е (125 мг, 313,71 мкмоль) в ТГФ (3 мл) додають розчин гідроксиду натрію (25 %, 30 мкл). Реакційну суміш перемішують протягом 16 год. при 25 °С. Реакційну суміш концентрують і потім додають воду (5 мл) і доводять рН до 2-3 з 2 М НСІ. Водну фазу екстрагують ДХМ (3 мл х 3). Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі (3 мл), сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують досуха. Залишок очищують преп-ТШХ (Градiєнт: 33,3 % ЕА в ПЕ з 1 % НСООН) з отриманням Проміжної сполуки 44 (62 мг, 54 % вихід). МС: $m/z=371,1$ ($M+1$).

Приклад 35: Синтез проміжної сполуки 45



Стадія 1: 45-В

До розчину 45-А (1 г, 5,19 ммоль) в ТГФ (10 мл) додають тіометоксид натрію (730 мг, 10,42 ммоль) і перемішують протягом ночі. Суміш розбавляють H_2O (20 мл) і екстрагують етилацетатом (30 мл х 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (20 мл) і сушать над сульфатом натрію і концентрують. Неочищений продукт очищують на колонці з силікагелем (ПЕ/ЕА=10/1) з отриманням 45-В (200 мг, вихід 18,87 %). МС: $m/z=204,9$ ($M+1$).

Стадія 2: 45-С

До розчину 45-В (200 мг, 0,98 ммоль) в ТГФ (5 мл) додають $LiAlH_4$ (44,6 мг, 1,17 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішують при 0 °С протягом 3 год. Реакцію гасять H_2O (10 мл) і екстрагують ДХМ (30 мл х 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (30 мл) і сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують з отриманням 45-С (60 мг, неочищений). МС: $m/z=163,0$ ($M+1$).

Стадія 3: 45-Д

До розчину 45-С (60 мг, 0,37 ммоль) в ДХМ (3 мл) додають метанесульфонілхлорид (32 мг, 0,28 ммоль) і ДМАП (67,78 мг, 0,56 ммоль) і суміш перемішують протягом ночі. Реакційну суміш виливають в H_2O (10 мл) і екстрагують ДХМ (30 мл х 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (30 мл), сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищують на колонці з силікагелем (ПЕ/ЕА=10/1) з отриманням 45-Д (50 мг, вихід 74,87 %). МС: $m/z=180,8$ ($M+1$).

Стадія 4: 45-Е

До розчину 45-Д (50 мг, 0,28 ммоль) і Проміжної сполуки 35 (100 мг, 0,33 ммоль) в MeCN (2 мл) додають карбонат цезію (180,34 мг, 0,55 ммоль) і суміш перемішують протягом 16 год. Суміш фільтрують і фільтрат розбавляють H_2O (30 мл) і екстрагують ДХМ (30 мл х 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (30 мл х 2), сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищують на колонці з силікагелем (ПЕ/ЕА=5/1) з отриманням 45-Е (80 мг, вихід 65,05 %). МС: $m/z=445,7$ ($M+1$).

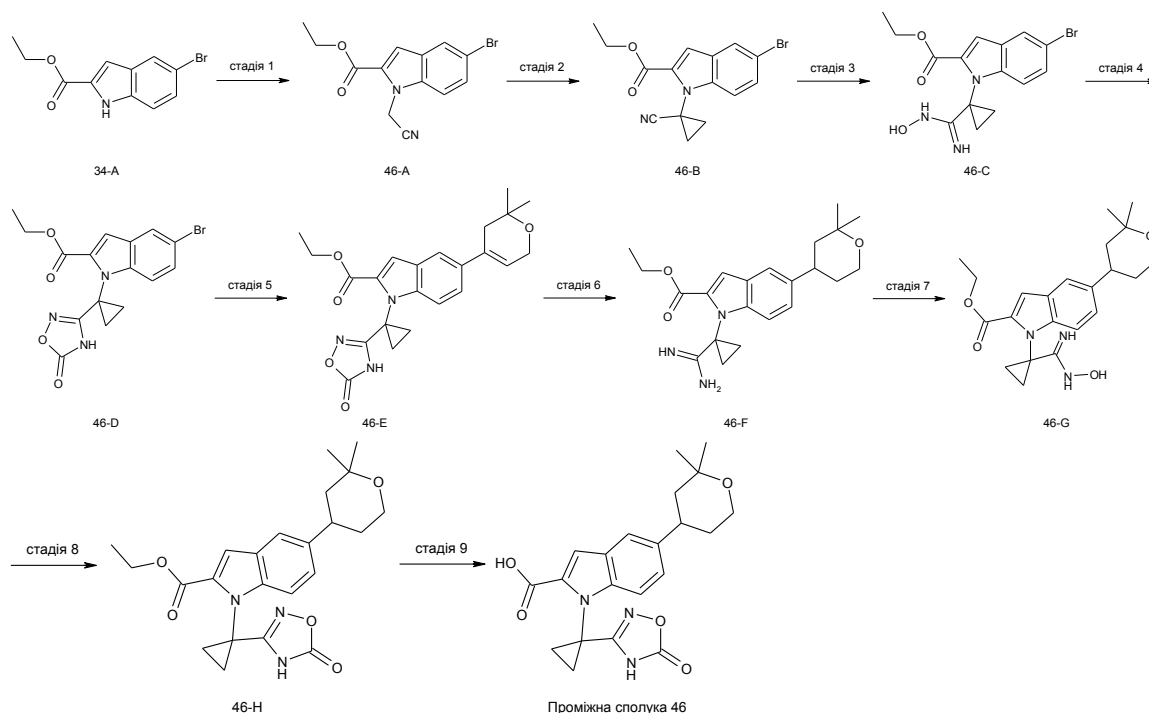
Стадія 5: 45-F

До розчину 45-E (80 мг, 179,53 мкмоль) в ДХМ (2 мл) додають м-ХПБК (91,12 мг, 448,84 мкмоль, 85 % чистота) і перемішують протягом 16 год. Реакцію гасять водним $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 мл) і екстрагують ДХМ (30 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (30 мл x 2), сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищують на колонці з силікагелем (ПЕ/ЕА=10/1) з отриманням 45-F (40 мг, вихід 46,65 %). МС: $m/z=477,6$ (M+1).

Стадія 6: Проміжна сполука 45

До розчину 45-F (40 мг, 83,75 мкмоль) в ТГФ (1 мл) додають водний гідроксид літію (3 М, 0,1 мл) по краплях при 0 °С. Суміш перемішують при 60 °С протягом 2 год. Суміш фільтрують і фільтрат концентрують з отриманням Проміжної сполуки 45 (20 мг, неочищена). МС: $m/z=387,7$ (M+1).

Приклад 36: Синтез проміжної сполуки 46



Стадія 1: 46-A

У суміш 34-A (10 г, 37,30 ммоль) в ДМФ (50 мл) в атмосфері азоту додають гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 857,49 мг, 37,30 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 1 год. при 25 °С, потім повільно додають 2-хлорацетонітрил (2,82 г, 37,30 ммоль). Отриману суміш перемішують протягом ще 18 год. Реакційну суміш гасять водою (250 мл) і екстрагують етилацетатом (450 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку, який очищують колонковою хроматографією (ПЕ/ЕА=5/1) з отриманням 46-A (9 г, 78,56 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,88 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,65-7,50 (м, 1H), 7,42-7,29 (м, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,45 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,46 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадія 2: 46-B

Суміш 46-A (7,2 г, 23,44 ммоль) і 2,2-діоксиду 1,3,2-діоксатіолану (7,27 г, 58,60 ммоль) в ТГФ (50 мл) в атмосфері азоту охолоджують до 5 °С і потім біс(триметилсиліл)амід літію (1 М, 23,44 мл) додають по краплях. Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 0,5 год. Реакційну суміш гасять насиченим водним NH_4Cl і екстрагують етилацетатом (300 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують під вакуумом з отриманням залишку, який очищують колонковою хроматографією (ПЕ/ЕА=5/1) з отриманням 46-B (4,5 г, 57,62 % вихід). МС: $m/z=332,9$ (M+1).

Стадія 3: 46-C

Суміш 46-B (2 г, 6,0 ммоль), бікарбонат натрію (2,52 г, 30,01 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (2,09 г, 30,01 ммоль) в ДМСО (50 мл) нагрівають при 50 °С протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять водою і екстрагують етилацетатом (100 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і

концентрують під вакуумом з отриманням залишку, який очищують колонковою хроматографією (ПЕ/ЕА=3/1) з отриманням 46-С (2,0 г, 90,98 % вихід). МС: $m/z=365,8$ (M+1).

Стадія 4: 46-D

Суміш 46-С (2,66 г, 7,26 ммоль) в ДМСО (30 мл) додають 1,1'-карбонілдіімідазол (2,36 г, 14,53 ммоль) і 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (2,21 г, 14,53 ммоль). Суміш перемішують при 25 °С протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують до 0 °С і гасять насиченим водним NH_4Cl (50 мл) і екстрагують етилацетатом (50 мл х 3). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують під вакуумом з отриманням 46-D (2,2 г, 77,23 % вихід). МС: $m/z=391,6$ (M+1).

Стадія 5: 46-E

Суміш Проміжної сполуки 26 (2,6 г, 9,99 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (2,54 г, 9,99 ммоль) і ацетату калію (1,96 г, 19,98 ммоль) в діоксані (25 мл) дегазують протягом 15 хв і туди додають циклопентил(дифеніл)фосфан;дихлорметан;дихлорпаладій;залізо (244,77 мг, 299,73 мкмоль). Реакційну суміш знову дегазують протягом 15 хв і потім нагрівають при 80 °С протягом 16 год. Суміш охолоджують, фільтрують і промивають МТБЕ (10 мл х 4). Органічні екстракти об'єднують, концентрують і туди додають 2М водний розчин NaOH (26 мл) на крижаній бані. Лужний водний розчин екстрагують МТБЕ (10 мл х 3) і органічні екстракти викидають. Водну фазу охолоджують і доводять до рН ~ 3-5 концентрованою HCl . Суміш екстрагують етилацетатом (50 мл х 3), і об'єднані органічні шари промивають водою (100 мл) і насиченим розчином солі (100 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищують колонковою хроматографією (0-15 % ЕА в гексані) з отриманням 2-(6,6-диметил-2,5-дигідропіран-4-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,5 г, 6,3 ммоль).

Суміш 2-(6,6-диметил-2,5-дигідропіран-4-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,5 г, 6,3 ммоль), Проміжної сполуки 46-D (2 г, 5,10 ммоль) і Na_2CO_3 (1,08 г, 10,20 ммоль) і $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (416,43 мг, 509,94 мкмоль) в діоксані (15 мл) і воді (5 мл) в атмосфері азоту нагрівають при 90 °С протягом 16 год. Суміш концентрують і очищують колонковою хроматографією (ДХМ/MeOH=50/1) з отриманням 46-E (2,5 г, неочищений). МС: $m/z=423,8$ (M+1).

Стадія 6: 46-F

Суміш 46-E (2,5 г, 6,38 ммоль), Rh/C (1,5 г) в метанолі (30 мл) в атмосфері H_2 (1 атм) перемішують при 25 °С протягом 16 год. Суміш фільтрують, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. До залишку в метанолі додають Pd/C (1,5 г) і суміш перемішують при 25 °С протягом 16 год. в атмосфері H_2 (1 атм). Суміш фільтрують і концентрують до залишку, який очищують колонковою хроматографією (ДХМ/MeOH=3/1) з отриманням 46-F (700 мг, 28,63 % вихід). МС: $m/z=383,9$ (M+1).

Стадія 7: 46-G

Суміш 46-F (700 мг, 1,83 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (634,23 мг, 9,13 ммоль) і ТЕА (1,85 г, 18,25 ммоль) в етанолі (10 мл) перемішують при 25 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрують під вакуумом і залишок очищують колонковою хроматографією (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням 46-G (450 мг, 61,71 % вихід). МС: $m/z=399,9$ (M+1).

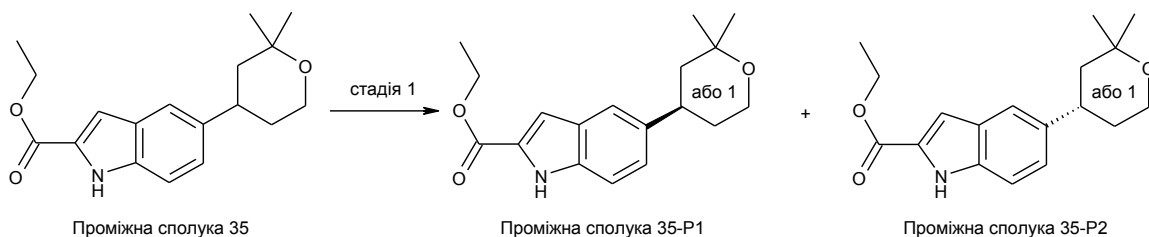
Стадія 8: 46-H

До суміші 46-G (450 мг, 1,13 ммоль) в ДМСО (5 мл) додають 2,3,4,6,7,8,9,10-октагідропіримідо[1,2-а]азепін (342,98 мг, 2,25 ммоль) і ді(імідазол-1-іл)метанон (365,31 мг, 2,25 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 25 °С протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують до 0 °С і гасять насиченим водним NH_4Cl (15 мл) і екстрагують етилацетатом (15 мл х 3). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують під вакуумом з отриманням 46-H (440 мг, 91,80 % вихід). МС: $m/z=425,7$ (M+1).

Стадія 9: Проміжна сполука 46

До розчину 46-H (440 мг, 1,03 ммоль) в метанолі (2 мл), воді (2 мл) і ТГФ (2 мл) додають гідрат гідроксиду літію (216,98 мг, 5,17 ммоль). Отриманий розчин перемішують при 50 °С протягом 16 год. Розчинник видаляють під вакуумом, і залишок розбавляють водою (15 мл) і доводять до рН=3-5 з HCl (1 М). Суміш екстрагують етилацетатом (20 мл х 2) і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску з отриманням Проміжної сполуки 46 (385 мг, 93,68 % вихід). МС: $m/z=419,8$ (M+23).

Приклад 37: Виділення Проміжної сполуки 35-P1 і Проміжної сполуки 35-P2



Проміжну сполуку 35 (5,3 г) відділяють НРХ (Колонка: CHIRALPAK® IE 4,6 × 250 мм 5 мкм; Рухомі фаза: Гексан/EtOH=30/70; Температура колонки: 25 °С; Швидкість потоку: 1 мл/хв) з отриманням Проміжної сполуки 35-P1 (Rt=10,94 хв) і Проміжної сполуки 35-P2 (2,5 г, Rt=21,33 хв).

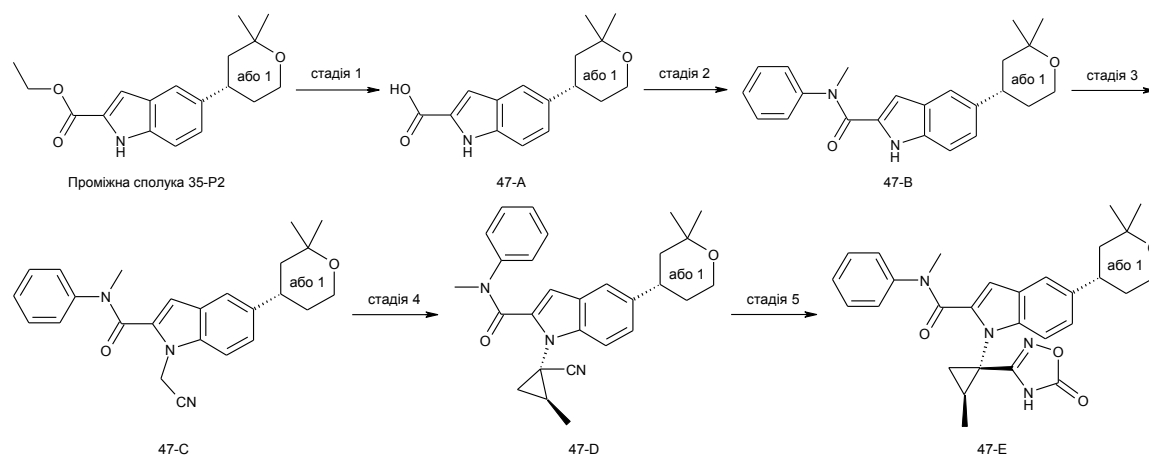
Приклад 38: Виділення проміжних сполук 46-P1 і 46-P2

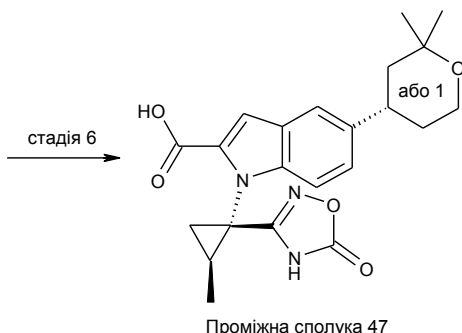
Сполуки в таблиці 10 отримують НРХ розділенням як Проміжну сполуку 35-P1 і Проміжну сполуку 35-P2.

Таблиця 10

Назва	Структура	Умови хірального розділення:
Проміжна сполука 46-P1		Колонка: Daicel CHIRALPAK OJ-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Рухомі фаза: CO ₂ /MeOH (0,1 % ДЕА)=84/16; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 214 нм; Температура: 35 °С
Проміжна сполука 46-P2		

Приклад 39: Синтез проміжної сполуки 47





Стадія 1: 47-A

До розчину Проміжної сполуки 35-P2 (1,5 г, 4,98 ммоль) в метанолі (20 мл) і води (10 мл) додають гідроксид натрію (597,21 мг, 14,93 ммоль). Суміш перемішують при 60 °C протягом 3 год. Приблизно половину об'єму метанолу видаляють у вакуумі і 1 М HCl додають до залишку до рН ~ 1. Отриману суміш екстрагують етилацетатом (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску з отриманням 47-A (1,30 г, 95,56 % вихід). МС: m/z=274 (M+1).

Стадія 2: 47-B

До розчину 47-A (1,30 г, 4,76 ммоль) в ДМА (30 мл) додають тіонілхлорид (679,19 мг, 5,71 ммоль) в бані з крижаною водою. Після додавання отриману суміш нагрівають до 25 °C і перемішують протягом 3 год. До отриманої суміші додають TEA (1,44 г, 14,27 ммоль) і N-метиланілін (611,57 мг, 5,71 ммоль) в бані з крижаною водою. Суміш нагрівають до 25 °C і перемішують протягом 16 год. Воду (20 мл) додають до реакційної суміші. Після фільтрації тверду речовину збирають, промивають водою (10 мл) і сушать під вакуумом з отриманням 47-B (1,52 г, 88,17 % вихід). МС: m/z=363 (M+1).

Стадія 3: 47-C

До суспензії гідриду натрію (503,17 мг, 12,58 ммоль, 60 % дисперсія в мінеральному маслі) в 1,3-диметилімідазолідин-2-оні (40 мл) додають 47-B (1,52 г, 4,19 ммоль) в бані з крижаною водою. Після додавання отриману суміш нагрівають до 25 °C і перемішують протягом 1 год. Додають 2-хлорацетонітрил (474,90 мг, 6,29 ммоль), і отриманий розчин перемішують при 25 °C протягом 16 год. До отриманої суміші додають насичений водний NH₄Cl (80 мл) і водний шар екстрагують етилацетатом (40 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску з отриманням 47-C (1,68 г, неочищений). МС: m/z=402 (M+1).

Стадія 4: 47-D

До розчину 47-C (1,68 г, 4,18 ммоль), 2,2-діоксиду (4R)-4-метил-1,3,2-діоксатіолану (1,73 г, 12,55 ммоль) в DMPU (20 мл) додають LiHMDS (1 М, 33,47 мл) при охолодженні крижаною водою (< 15 °C). Отриманий розчин перемішують при 15 °C протягом 4 год. Реакцію гасять насиченим водним NH₄Cl (30 мл) і водний шар екстрагують етилацетатом (30 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають водою (20 мл), насиченим розчином солі (15 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонкою з силікагелем (ПЕ/ЕА=3/1) з отриманням 47-D (380 мг, 20,57 % вихід). МС: m/z=442 (M+1).

Стадія 5: 47-E

До розчину 47-D (380 мг, 860,58 мкмоль), гідрохлориду гідроксиламіну (598,02 мг, 8,61 ммоль) в ДМСО (10 мл) додають бікарбонат натрію (722,89 мг, 8,61 ммоль). Отриману суміш нагрівають при 60 °C протягом 5 год., потім додають етилацетат (70 мл). Органічний шар відділяють і промивають водою (20 мл), насиченим розчином солі (20 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в ДМСО (10 мл), туди додають CDI (279,08 мг, 1,72 ммоль) і ДБУ (327,02 мг, 2,15 ммоль). Суміш перемішують протягом 4 год. при 25 °C. Після цього додають насичений водний NH₄Cl (20 мл), водний шар екстрагують етилацетатом (30 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (20 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонкою з силікагелем (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням 47-E (220 мг, 51,07 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,14 (с, 1H), 7,60-7,23 (м, 5H), 7,06 (т, J=28,0 Гц, 4H), 4,13-3,97 (м, 3H), 3,82-3,63 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,86 (с, 1H), 1,98 (с, 3H), 1,88-1,66 (м, 2H), 1,49-1,33 (м, 2H), 1,18 (м, 6H) ч/млн; МС: m/z=501 (M+1).

Стадія 6: Проміжна сполука 47

До розчину 47-E (220,00 мг, 439,48 мкмоль) в метоксіетанолі (3 мл) додають гідроксид калію

(246,57 мг, 4,39 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 100 °С протягом 3 год. Після охолодження до отриманої суміші додають HCl (6 М) в бані з крижаною водою до pH ~ 5. Реакційну суміш перемішують при 25 °С протягом 10 хв і водний шар екстрагують етилацетатом (15 мл х 3). Об'єднані органічні шари промивають водою (10 мл), насиченим розчином солі (10 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску з отриманням Проміжної сполуки 47 (270 мг, неочищена). МС: m/z=412 (M+1).

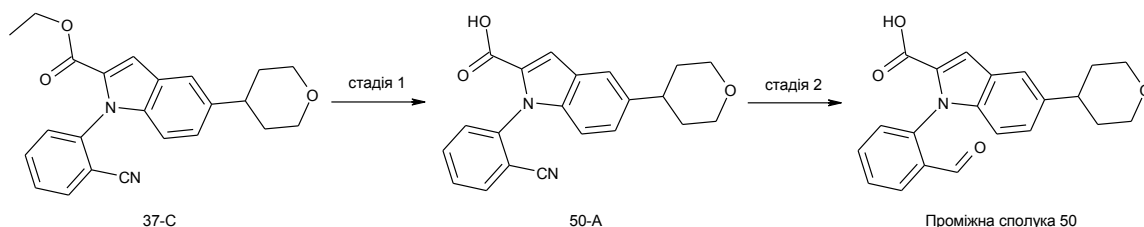
Приклад 40: Синтез проміжних сполук 48 і 49

Сполуки в таблиці 11 отримують за методикою Проміжної сполуки 47.

Таблиця 11

Назва	Структура	Дані ¹ H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 48 (як для 47-D)		МС: m/z=428 (M+1)
Проміжна сполука 49		МС: m/z=412 (M+1).

Приклад 41: Синтез проміжної сполуки 50



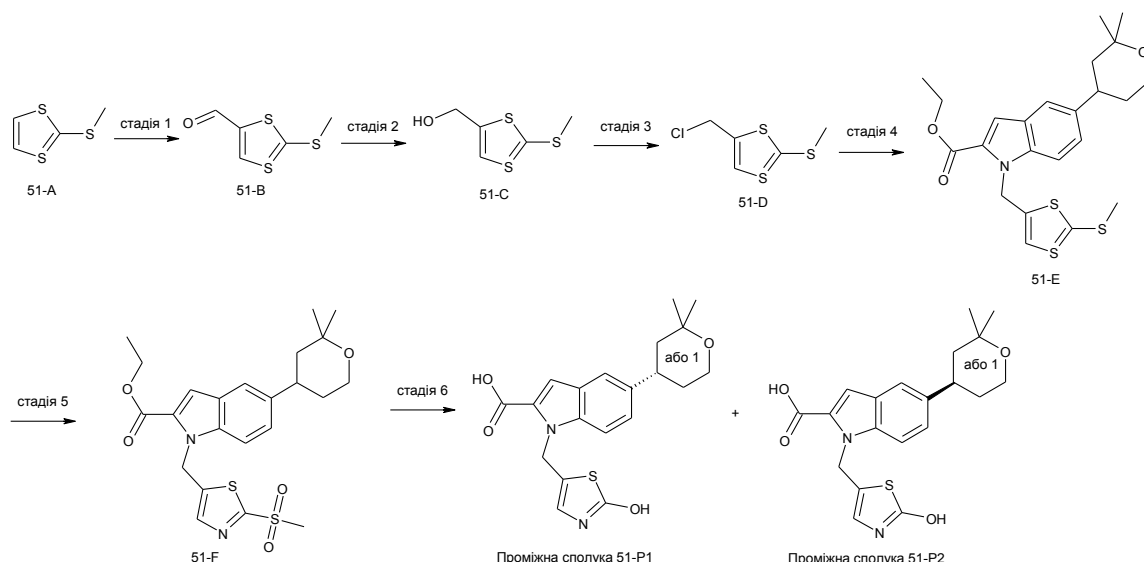
Стадія 1: 50-A

До розчину 37-С (1 г, 2,67 ммоль) в ТГФ (30 мл) додають NaOH (13,35 ммоль, 10 % водний розчин), реакцію перемішують при 20 °С протягом 16 год. Велику частину розчинника випарюють і залишок розбавляють 5 мл води і завантажують конц. HCl до pH ~ 3. Суміш фільтрують і тверду речовину розчиняють в 10 мл ТГФ, сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням 50-A (760 мг, 82 % вихід). МС: m/z=347,1 (M+1).

Стадія 2: Проміжна сполука 50

До розчину 50-A (380 мг, 1,10 ммоль) в ТГФ (5 мл) додають Dibal-H (1 М, 4,39 мл) і перемішують при 20 °С протягом 48 год. Реакцію виливають в 5 мл 1 М HCl і екстрагують етилацетатом (5 мл х 3), органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку. Залишок очищують оберненою фазою (АЦН:0,1 % HCOOH в H₂O=50:50) з отриманням Проміжної сполуки 50 (190 мг, 50 % вихід). МС: m/z=350,2 (M+1).

Приклад 42: Синтез проміжної сполуки 51-P1 і Проміної сполуки 51-P2



Стадія 1: 51-B

До розчину 51-A (1 г, 7,62 ммоль) в ТГФ (10 мл) додають н-BuLi (2,4 М, 6,35 мл) по краплях при -78 °С. Реакційну суміш нагрівають до -60 °С і перемішують протягом 1 год. Потім до отриманої суміші додають ДМФ (5,57 г, 76,21 ммоль) і перемішують при -60 °С протягом 2 год. Реакцію розбавляють водою (10 мл) і екстрагують етилацетатом (50 мл х 3). Об'єднані органічні шари сушать з безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ЕА/ДХМ=1/5) з отриманням 51-B (1,1 г, 6,91 ммоль, 90,65 % вихід). МС: $m/z=159,9$ (M+1).

Стадія 2: 51-C

До суміші LiBH₄ (276,33 мг, 12,56 ммоль) в ТГФ (10 мл) додають по краплях розчин 51-B (1 г, 6,28 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 25 °С. Отриману суміш перемішують протягом 18 год., потім розбавляють HCl (1М, 1 мл). Суміш доводять до рН ~ 8 насиченим водним NaHCO₃ і екстрагують ДХМ (10 мл х 3). Об'єднані органічні шари сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ЕА/ДХМ=1/3) з отриманням 51-C (0,9 г, 5,58 ммоль, 88,87 % вихід). МС: $m/z=161,9$ (M+1).

Стадія 3: 51-D

До суміші 51-C (1 г, 6,20 ммоль) і ДМАП (1,14 г, 9,30 ммоль) в ДХМ (2 мл) додають MsCl (78,45 мг, 6,82 ммоль) по краплях в крижаній бані. Після перемішування протягом 18 год. отриману суміш концентрують. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ЕА/ДХМ=1/5) з отриманням 51-D (390 мг, 2,17 ммоль, 35,0 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,47 (с, 1H), 4,80 (д, J=0,5 Гц, 2H), 2,70 (с, 3H).

Стадія 4: 51-E

До суспензії Cs₂CO₃ (108,17 мг, 331,81 мкмоль) в MeCN (5 мл) в крижаній бані додають Проміжну сполуку 35 (50 мг, 165,90 моль). Після перемішування протягом 1 год. додають 51-D (29,81 мг, 165,90 мкмоль), і отриману суміш перемішують протягом 16 год. Суміш розбавляють крижаною водою (20 мл) і екстрагують етилацетатом (20 мл х 3). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонкою з силікагелем (ПЕ/ЕА=5/1) з отриманням 51-E (50 мг, 112,46 мкмоль, 67,79 % вихід). МС: $m/z=444,9$ (M+1).

Стадія 5: 51-F

51-E (800 мг, 1,8 ммоль) в ДХМ (20 мл) порціями змішують при перемішуванні з м-ХПБК (776,28 мг, 85 % чистота) в атмосфері аргону і при 0 °С. Реакцію перемішують протягом 30 хвилин при 0 °С, потім 18 год. при 25 °С. Суміш промивають NaHCO₃ (2 М), водою і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку, який очищують колонковою хроматографією (ПЕ/ЕА =1/1) з отриманням 51-F (600 мг, 70 % вихід). МС: $m/z=476,9$ (M+1).

Стадія 6: Проміжна сполука 51-P1 і Проміжна сполука 51-P2

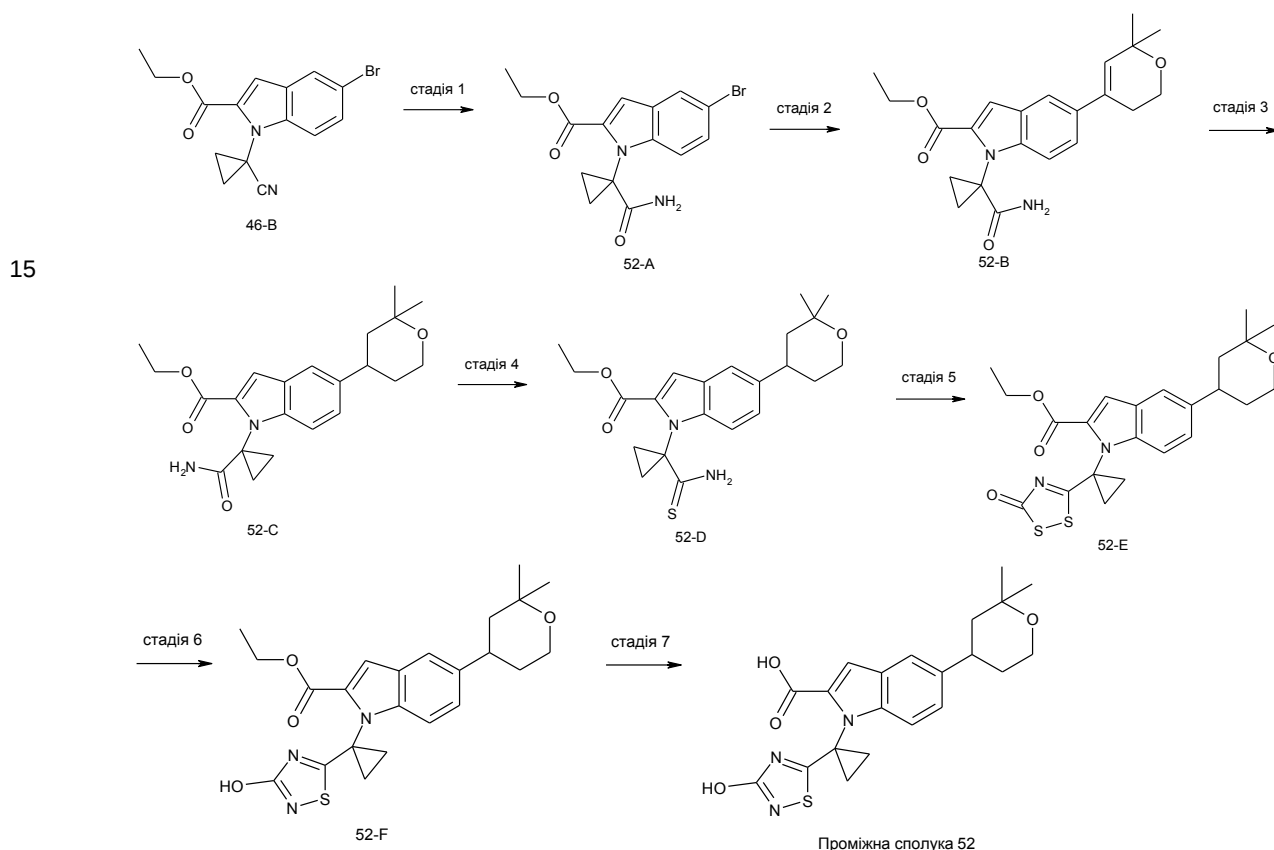
Суміш 51-F (600 мг, 1,26 ммоль), NaOH (503,56 мг, 12,59 ммоль) в ТГФ (3 мл) і H₂O (3 мл) в герметично закритій пробірці нагрівають при 60 °С протягом 18 год. Розчинник видаляють під вакуумом і залишок розбавляють водою (3 мл), доводять до рН=3-5 з HCl (1 М). Тверду

речовину збирають фільтрацією і сушать, відділяють хіральною преп-ВЕРХ (Колонка: OJ-H, 20×250 мм; Потік: 40 г/хв; Розчинник: MeOH (NH₄OH 0,2 %):CO₂=30:70; Час: 7,94 хв, 12,42 хв) з отриманням Проміжної сполуки 51-P1 (150 мг, 388,13 мкмоль, 30,83 % вихід, Rt=5,13 хв) і Проміжної сполуки 51-P2 (150 мг, 388,13 мкмоль, 30,83 % вихід, Rt=7,27 хв).

5 Проміжна сполука 51-P1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,08 (шс, 1H), 11,03 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,27 (дд, J=8,7, 1,5 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,02 (д, J=2,6 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 3,71 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,02 (т, J=12,4 Гц, 1H), 1,69 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,64-1,46 (м, 2H), 1,32-1,24 (м, 3H), 1,19 (с, 3H). МС: m/z=387 (M+1).

10 Проміжна сполука 51-P2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,03 (шс, 1H), 11,03 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,64 (с, 2H), 3,72 (д, J=7,7 Гц, 2H), 3,01 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,68 (с, 2H), 1,56 (дт, J=26,0, 10,9 Гц, 2H), 1,26 (д, J=12,3 Гц, 3H), 1,19 (с, 3H).

Приклад 43: Синтез проміжної сполуки 52



Стадія 1: 52-A

20 Суміш етилу 46-B (2 г, 6,0 ммоль), бікарбонату натрію (2,52 г, 30,01 ммоль, 1,17 мл) і гідрохлориду гідроксиламіну (2,09 г, 30,01 ммоль, 1,25 мл) в ДМСО (50 мл) нагрівають при 50 °С протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і гасять водою і екстрагують етилацетатом (100 мл х 3). Об'єднаний органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують під вакуумом з отриманням залишку. Залишок (разом з неочищеним продуктом з іншої партії) очищують колонковою хроматографією (ПЕ/ЕА=3/1) з отриманням 52-A (1,32 г, побічний продукт).

Стадія 2: 52-B

30 Суміш етилу 52-A (1,1 г, 3,13 ммоль), 2-(6,6-диметил-2,5-дигідропіран-4-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (447,52 мг, 1,88 ммоль), карбонату натрію (663,95 мг) і дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен паладію(II) (458,36 мг, 626,43 мкмоль) в діоксані (10 мл) і воді (3 мл) нагрівають при 90 °С протягом 18 год. Розчинник видаляють під вакуумом з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищують колонковою хроматографією (ПЕ/ЕА=1/10) з отриманням 52-B (1 г, 83,48 % вихід).

Стадія 3: 52-C

35 Суміш 52-B (1 г, 2,62 ммоль) в метанолі (15 мл) додають Pd/C (10 %, 556,51 мг), суміш перемішують в атмосфері водню з балоном протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрують і

фільтрувальний коржик промивають метанолом. Фільтрат концентрують під вакуумом з отриманням залишку, який очищують колонковою хроматографією (ПЕ/ЕА=1/10) з отриманням 52-С (1 г, 2,60 ммоль, 99,48 % вихід).

Стадія 4: 52-D

Суміш 52-С (160 мг, 416,16 мкмоль) і пентасульфід фосфору (370,0 мг, 832,32 мкмоль) в ТГФ (3 мл) нагрівають при 50 °С протягом 18 год. Розчинник видаляють під вакуумом з отриманням неочищеного продукту, який очищують колонковою хроматографією (ПЕ/ЕА=3/1) з отриманням 52-D (130 мг, 78 % вихід). МС: $m/z=400,8$ (M+1).

Стадія 5: 52-E

Суміш 52-D (100 мг, 249,67 мкмоль) в ТГФ (3 мл) повільно додають S-хлор хлорметанетіоат (163,51 мг, 1,25 ммоль) при 25 °С і суміш перемішують протягом 2 год. Суміш гасять водою і екстрагують ДХМ (20 мл х 2). Об'єднаний органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують під вакуумом з отриманням залишку, який очищують комбі-флеш (ПЕ/ЕА=5/1) з отриманням 52-E (75 мг, 65,5 % вихід). МС: $m/z=458,9$ (M+1).

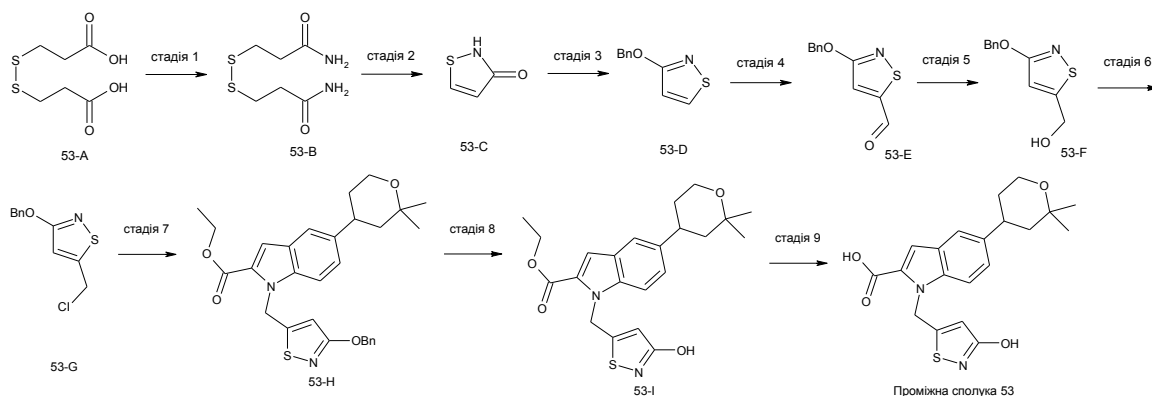
Стадія 6: 52-F

До суміші 52-E (257 мг, 0,56 ммоль) і діоксану (10 мл) додають розчин трифенілфосфіну (146,99 мг, 0,56 ммоль) в діоксані (5 мл) при 10 °С і реакцію перемішують протягом 10 хвилин. Азидотриметилсилан (129 мг, 1,12 ммоль) додають, і реакційну суміш перемішують 120 °С протягом 3 год. Розчинник видаляють при зниженому тиску, залишок очищують комбі-флеш (ДХМ/метанол=15/1) з отриманням 52-F (60 мг, 24 %). МС: $m/z=441,8$ (M+1).

Стадія 7: Проміжна сполука 52

Суміш 52-F (60 мг, 0,136 ммоль) в КОН (2 М, 2 мл) і ТГФ (5 мл) перемішують при 70 °С протягом 18 год. Велику частину розчинника видаляють при зниженому тиску і суміш доводять до pH=5-6 і екстрагують етилацетатом (10 мл х 3). Об'єднану органічну фазу сушать над сульфатом натрію і потім фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі з отриманням Проміжної сполуки 52 (60 мг, неочищена). МС: $m/z=413,8$ (M+1).

Приклад 44: Синтез проміжної сполуки 53



Стадія 1: 53-B

Суміш 53-A (11 г, 52,31 ммоль) в тіонілхлориді (180,40 г, 1,52 моль, 110,0 мл) перемішують при 70 °С протягом 16 год. Суміш концентрують досуха і розчиняють в ДХМ (100 мл). $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (100 мл) додають в бані з крижаною водою і реакцію нагрівають до 25 °С і перемішують протягом 0,5 год. Суміш концентрують при зниженому тиску з отриманням 53-B (16,26 г, неочищений). МС: $m/z=208,9$ (M+1).

Стадія 2: 53-C

До розчину 53-B (16,26 г) в ДХЕ (160 мл) при 0 °С дуже повільно додають сульфурилхлорид (15,81 г, 117 ммоль). Потім реакційну суміш перемішують при 25 °С протягом 3 год. Отриману суміш концентрують у вакуумі і залишок обробляють етилацетатом (100 мл) і H_2O (100 мл). Водний шар потім екстрагують етилацетатом (200 мл х 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (200 мл), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ДХМ/MeOH=10/1) з отриманням 53-C (7,3 г, 92 % вихід). МС: $m/z=102,0$ (M+1).

Стадія 3: 53-D

До розчину 53-C (7,3 г, 72,19 ммоль) в ДМФ (50 мл) при 0 °С додають K_2CO_3 (19,95 г, 144,37 ммоль), потім бензилбромід (14,2 мл, 83,01 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 24 год. при 25 °С. Реакційну суміш розбавляють H_2O (200 мл) і екстрагують Et_2O . Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і випарюють з

отриманням неочищеного продукту, який очищують колонковою флеш-хроматографією (гептан/ЕА=4/1) з отриманням 53-D (3,78 г, 27 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,48 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=7,7$, 1,0 Гц, 2H), 7,45-7,32 (м, 3H), 6,67 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 5,45 (с, 2H); МС: $m/z=191,9$ (M+1).

5 Стадія 4: 53-E

До свіжоприготовленого LDA (0,58 ммоль) в Et_2O (4,5 мл) при -78°C під N_2 додають 53-D (500 мг, 2,61 ммоль) в Et_2O (0,3 мл). Через 15 хв додають ДМФ (213 мг, 2,92 ммоль) в Et_2O (0,2 мл) і перемішують при -78°C протягом 15 хв. Реакційну суміш гасять насиченим NH_4Cl і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і випарюють з отриманням залишку, який очищують комбі-флеш (ПЕ/ЕА=4/1) з отриманням 53-E (100 мг, 17 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,05 (с, 1H), 7,53-7,33 (м, 5H), 7,17 (с, 1H), 5,46 (с, 2H); МС: $m/z=220,1$ (M+1).

Стадія 5: 53-F

До розчину 53-E (259 мг, 1,18 ммоль) в метанолі (10 мл) додають боргідрид натрію (67 мг, 1,77 ммоль). Суміш перемішують при 25°C протягом 0,5 год. Розчинник видаляють і залишок очищують комбі-флеш (ДХМ/метанол=20/1) з отриманням 53-F (159 мг, 60 % вихід). МС: $m/z=221,9$ (M+1).

Стадія 6: 53-G

До розчину 53-F (110 мг, 0,497 ммоль) в ДХМ (2 мл) додають тіонілхлорид (177 мг, 1,49 ммоль) при 25°C . Реакцію перемішують протягом 2 год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі з отриманням 53-G (110 мг, неочищений). МС: $m/z=239,9$ (M+1).

Стадія 7: 53-H

Суміш Проміжної сполуки 35, 53-G (109 мг, 0,456 ммоль), Cs_2CO_3 (297 мг, 0,912 ммоль) і ДМФ (5 мл) перемішують при 60°C протягом 3 год. Воду (20 мл) додають і екстрагують етилацетатом (20 мл х 3). Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і потім фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищують комбі-флеш (ДХМ/метанол=20/1) з отриманням 53-H (112 мг, 48 % вихід). МС: $m/z=504,7$ (M+1).

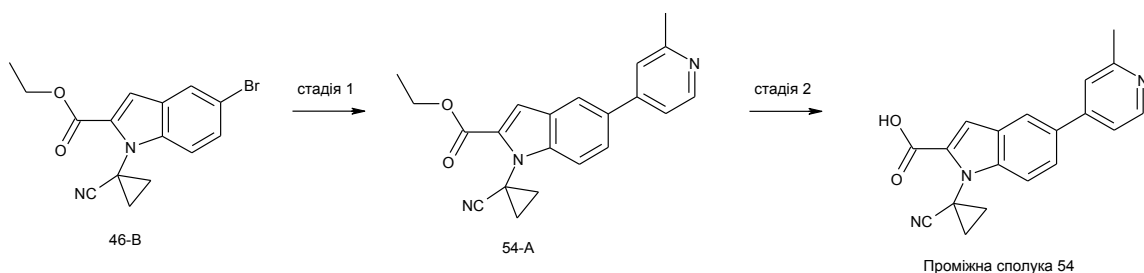
Стадія 8: 53-I

Суміш 53-H (107 мг, 0,212 ммоль) і ТФК (5 мл) перемішують при 50°C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі з отриманням 53-I (80 мг, 91 % вихід). МС: $m/z=414,8$ (M+1).

Стадія 9: Проміжна сполука 53

Суміш 53-H (84 мг, 0,202 ммоль) в NaOH (2 М, 5 мл) і ТГФ (5 мл) перемішують при 25°C протягом 2 год. Велику частину розчинника видаляють, і суміш доводять до $\text{pH}=5-6$ і екстрагують етилацетатом (30 мл х 3). Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і потім фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі з отриманням Проміжної сполуки 53 (60 мг, 76 % вихід). МС: $m/z=386,7$ (M+1).

Приклад 45: Синтез проміжної сполуки 54



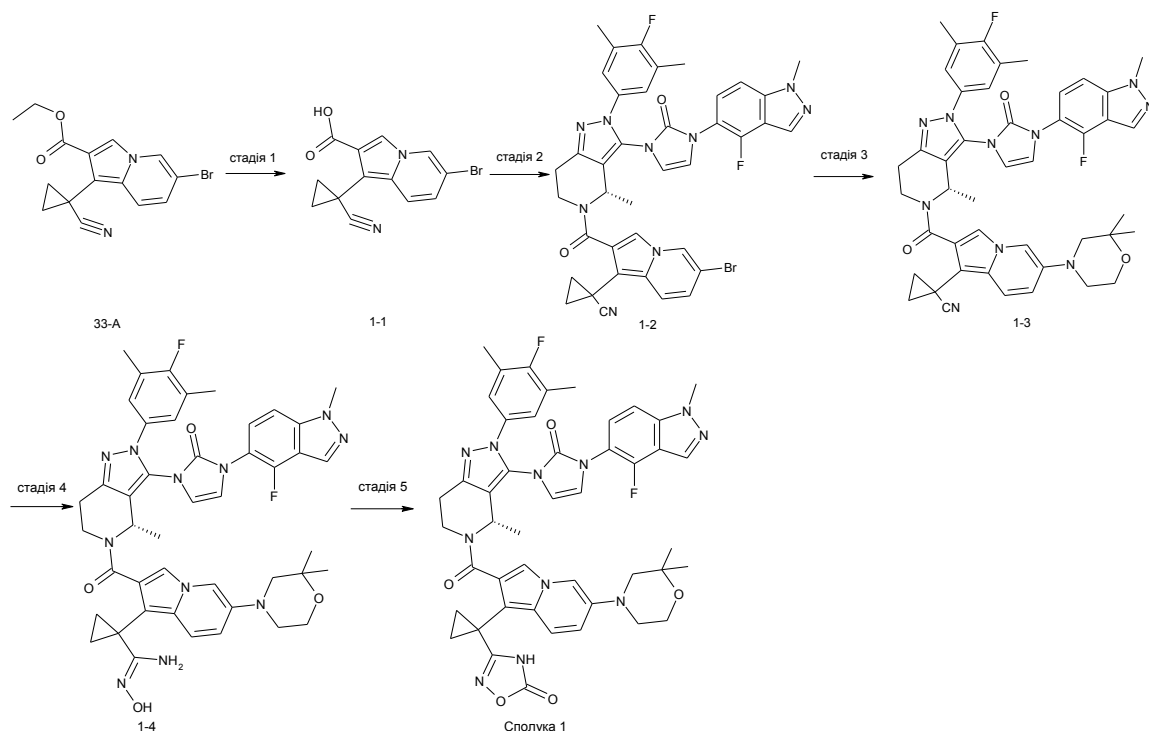
Стадія 1: 54-A

У 20 мл мікрохвильову реакційну пробірку завантажують 46-B (600 мг, 1,80 ммоль), (2-метил-4-піридил)боронову кислоту (295,94 мг, 2,16 ммоль), K_2CO_3 (746,65 мг, 5,40 ммоль) і циклопентил(дифеніл)фосфан;дихлорметан;дихлорпаладій;залізо (147,06 мг, 180,08 мкмоль) у воді (3 мл) і діоксан (12 мл). Потім O_2 продувають барботуванням N_2 в реакційний розчин, пробірку герметично закривають і нагрівають при 120°C протягом 50 хв у мікрохвильовому реакторі Biotage. Реакцію охолоджують до 25°C , розбавляють етилацетатом і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують флеш-хроматографією (ЕА в ПЕ, 0-50 %) з отриманням 54-A (590 мг, 1,71 ммоль, 87,59 % вихід). МС: $m/z=346,2$ (M+1).

Стадія 2: Проміжна сполука 54

Суміш 54-A (550 мг, 1,59 ммоль) і гідрату гідроксиду літію (267,29 мг, 6,37 ммоль) в ТГФ (6 мл) і воді (1 мл) перемішують при 25 °С протягом 24 год. Реакційну суміш підкисляють 1 М НСІ і концентрують. Неочищений продукт очищують КФХ (Метанол в ДХМ, 0-10 %) з отриманням Проміжної сполуки 54 (300 мг, 945,36 мкмоль, 59,37 % вихід). МС: $m/z=318,1$ ($M+1$).

5 Приклад 46: Синтез сполуки 1



10 Стадія 1: 1-1

До розчину 33-A (30 мг, 90,04 мкмоль) в MeOH (5 мл) додають NaOH (6 М, 2 мл). Реакційну суміш перемішують при 25 °С протягом 2 год. MeOH видаляють, суміш доводять до рН ~5 з НСІ (1М), суміш екстрагують етилацетатом (20 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (10 мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі з отриманням 1-1 (25 мг, 91 % вихід). МС: $m/z=305,0$ ($M+1$).

15 Стадія 2: 1-2

До розчину 1-1 (25 мг, 81,93 мкмоль), Проміжної сполуки 3 (40 мг, 81,93 мкмоль) і ГАТУ (46 мг, 122,9 мкмоль) в ДМФ (2 мл) додають ДІЕА (52 мг, 409,67 мкмоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. при 25 °С. Суміш розбавляють водою (20 мл) і екстрагують етилацетатом (20 мл x 3). Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі (30 мл), фільтрують. Фільтрат концентрують і очищують преп-ТШХ (ДХМ/MeOH=10/1) з отриманням 1-2 (30 мг, 47 % вихід). МС: $m/z=776,1$ ($M+1$).

20 Стадія 3: 1-3

До розчину 1-2 (30 мг, 38,63 мкмоль) в толуолі (5 мл) додають 2,2-диметилморфолін (22 мг, 193,14 мкмоль), трет-BuONa (11 мг, 115,89 мкмоль), Jonephos (3 мг, 7,73 мкмоль) і $Pd_2(dba)_3$ (4 мг, 3,86 мкмоль). Суміш перемішують при 100 °С протягом 16 год. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом (50 мл x 2), об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (50 мл x 2), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують преп-ТШХ (ДХМ/MeOH=10/1) з отриманням 1-3 (10 мг, 32 % вихід). МС: $m/z=811,3$ ($M+1$).

25 Стадія 4: 1-4

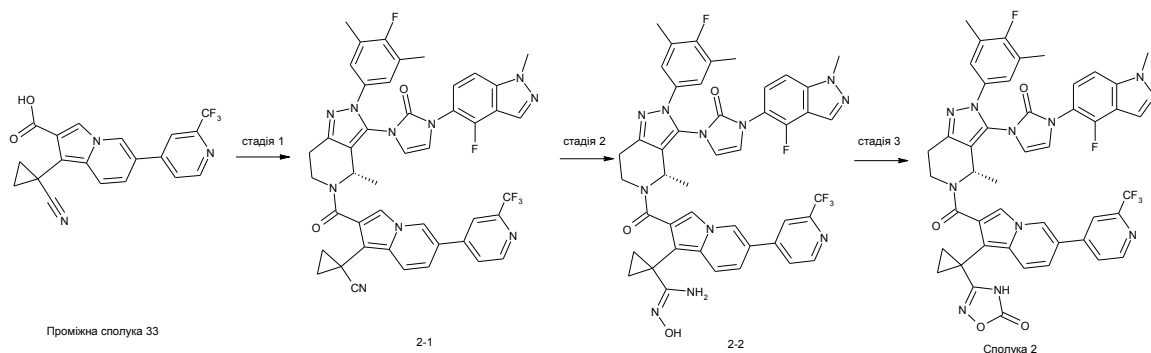
До розчину 1-3 (10 мг, 12,33 мкмоль) в ДМСО (2 мл) додають $NH_2OH \cdot HCl$ (25 мг, 369,96 мкмоль) і $NaHCO_3$ (31 мг, 369,96 мкмоль). Суміш перемішують при 60 °С протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (20 мл), промивають насиченим розчином солі (10 мл x 2), сушать над безводним сульфатом натрію і фільтрують. Фільтрат концентрують з отриманням 1-4 (10 мг, 96 % вихід). МС: $m/z=844,3$ ($M+1$).

30 Стадія 5: Сполука 1

До розчину 1-4 (10 мг, 11,85 мкмоль) в ДМСО (3 мл) додають ДБУ (15 мг, 59,25 мкмоль) і CDI (8 мг, 59,25 мкмоль). Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при 25 °С. Реакцію концентрують і очищують преп-ВЕРХ (Хроматографічні колонки: Xbridge 5μ C18 150×19 мм

Рухома фаза: MeCN-H₂O (0,1 % МК)) з отриманням Сполуки 1 (1,0 мг, 9,70 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,15 (д, J=21,6 Гц, 1H), 7,66-7,40 (м, 5H), 7,16 (д, J=6,0 Гц, 2H), 6,88-6,64 (м, 4H), 5,34-5,20 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,87-3,77 (м, 2H), 3,62-3,47 (м, 2H), 2,97-2,65 (м, 6H), 2,27 (с, 6H), 1,47-1,43 (м, 4H), 1,33-1,29 (м, 9H); МС: m/z=870,2 (M+1).

5 Приклад 47: Синтез сполуки 2



Стадія 1: 2-1

10 До розчину Проміжної сполуки 33 (13 мг, 35,01 мкмоль), Проміжної сполуки 3 (17 мг, 35,01 мкмоль) і ГАТУ (19 мг, 52,52 мкмоль) в ДМФ (2 мл) додають ДІЕА (90 мг, 700,22 мкмоль). Суміш перемішують протягом 1 год. при 25 °С. Реакційну суміш розбавляють водою (20 мл) і екстрагують етилацетатом (20 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (30 мл) і фільтрують. Фільтрат концентрують і очищують преп-ТШХ (ДХМ/MeOH=10/1) з отриманням 2-1 (12 мг, 41 % вихід). МС: m/z=843,2 (M+1).

Стадія 2: 2-2

20 До розчину 2-1 (12 мг, 14,24 мкмоль) в ДМСО (1 мл) додають NaHCO₃ (23 мг, 284,76 мкмоль) і NH₂OH·HCl (19 мг, 284,76 мкмоль). Суміш перемішують при 60 °С протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (20 мл), промивають насиченим розчином солі (10 мл x 2), сушать над безводним сульфатом натрію і фільтрують. Фільтрат концентрують досуха з отриманням 2-2 (10 мг, 80 % вихід). МС: m/z=876,2 (M+1).

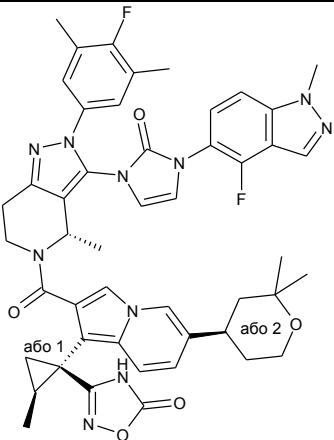
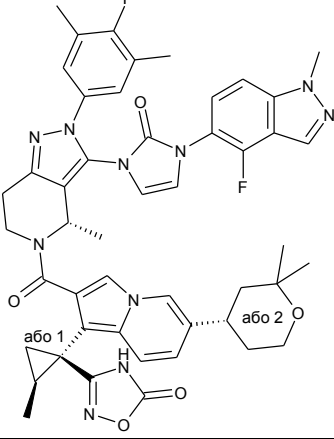
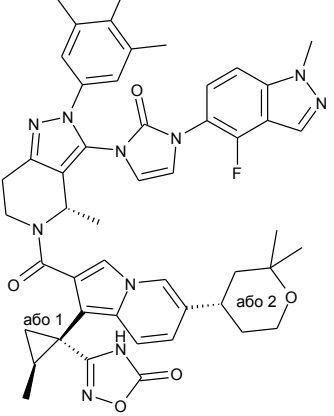
Стадія 3: Сполука 2

25 До розчину 2-2 (10 мг, 11,42 мкмоль) в ДМСО (1 мл) додають CDI (2 мг, 11,42 мкмоль) і ДБУ (3 мг, 11,42 мкмоль). Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при 25 °С. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (20 мл), промивають водою (10 мл x 3) і насиченим розчином солі (10 мл), сушать над безводним сульфатом натрію і фільтрують. Фільтрат концентрують і очищують преп-ВЕРХ (Хроматографічні колонки: Xbridge 5μ C18 150×19 мм Рухома фаза: MeCN-H₂O (0,1 % NH₄OH)) з отриманням Сполуки 2 (1,1 мг, 11 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,81-8,65 (м, 2H), 8,16-7,84 (м, 3H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,33-7,13 (м, 4H), 6,86-6,62 (м, 2H), 5,33-5,17 (м, 1H), 4,10-4,00 (м, 3H), 3,61-3,46 (м, 2H), 2,86-2,63 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 1,75-1,71 (м, 2H), 1,45-1,39 (м, 2H), 1,27 (с, 3H); МС: m/z=902,2, (M+1).

Приклад 48: Синтез сполук 3-23

Сполуки в таблиці 12 отримують за методикою Сполуки 2.

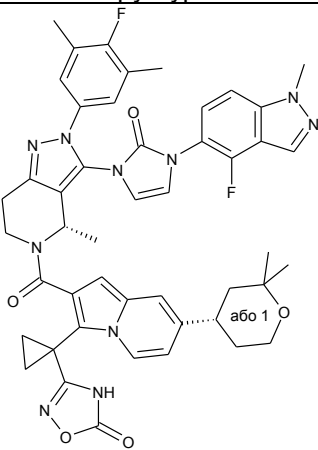
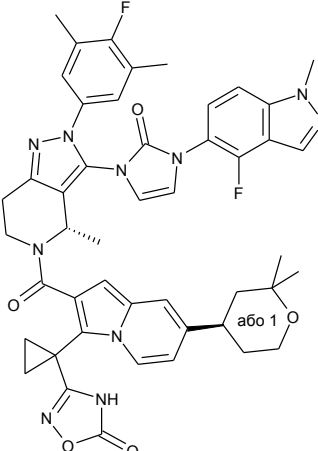
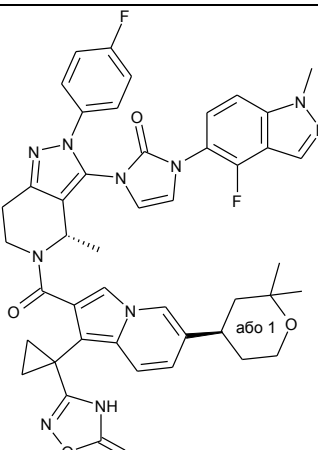
Таблиця 12

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 3 (із Проміжної сполуки 3 і 30-Р2)		МС: $m/z=883,1$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,20-8,00 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,16 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,69-6,89 (м, 3H), 5,81 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,83-3,87 (м, 2H), 3,48-3,63 (м, 3H), 2,98-2,79 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,77-1,46 (м, 7H), 1,35-0,99 (м, 11H).
Сполука 4 (із Проміжної сполуки 3 і 30-Р1)		МС: $m/z=883,1$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,20-8,00 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,16 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,69-6,89 (м, 3H), 5,81 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,83-3,87 (м, 2H), 3,48-3,63 (м, 3H), 2,98-2,79 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,77-1,46 (м, 7H), 1,35-0,99 (м, 11H).
Сполука 5 (із Проміжної сполуки 3 і 30-Р3)		МС: $m/z=883,1$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,20-8,00 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,16 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,69-6,89 (м, 3H), 5,81 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,83-3,87 (м, 2H), 3,48-3,63 (м, 3H), 2,98-2,79 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,77-1,46 (м, 7H), 1,35-0,99 (м, 11H).

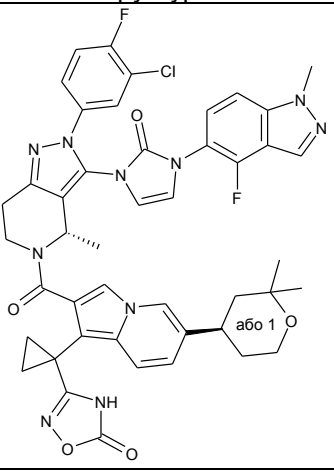
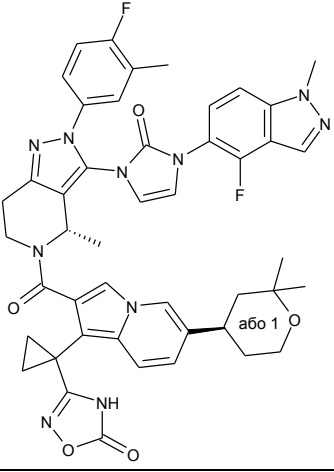
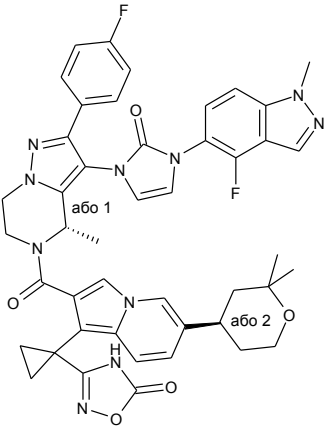
Таблиця 12

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 6 (із Проміжної сполуки 3 і 30-Р4)		МС: $m/z=883,1$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,20-8,00 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,16 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,69-6,89 (м, 3H), 5,81 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,83-3,87 (м, 2H), 3,48-3,63 (м, 3H), 2,98-2,79 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,77-1,46 (м, 7H), 1,35-0,99 (м, 11H).
Сполука 7 (із Проміжної сполуки 22-Р1 і 54)		МС: $m/z=820$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,93 (с, 1H), 8,62-8,54 (м, 1H), 8,18-8,11 (м, 1H), 8,07-8,00 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,83-7,75 (м, 2H), 7,73-7,67 (м, 2H), 7,60 (м, 4H), 7,15-7,05 (м, 2H), 6,87-6,79 (м, 1H), 6,71-6,52 (м, 1H), 6,34-6,21 (м, 1H), 4,54-4,39 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,83 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 1,65 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,25 (м, 4H).
Сполука 8 (із Проміжної сполуки 12 і 28-Р2)		МС: $m/z=891,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,18-8,05 (м, 2H), 7,83-7,78 (м, 2H), 7,66-7,41 (м, 5H), 7,32-7,29 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,89-6,82 (м, 1H), 6,73-6,71 (м, 1H), 5,92-5,88 (м, 1H), 5,25-5,17 (м, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,10 (д, $J=9,6$ Гц, 3H), 3,86-3,73 (м, 2H), 3,58-3,51 (м, 1H), 2,99-2,84 (м, 2H), 1,80-1,22 (м, 17H).

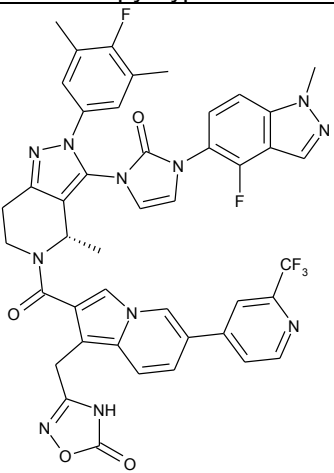
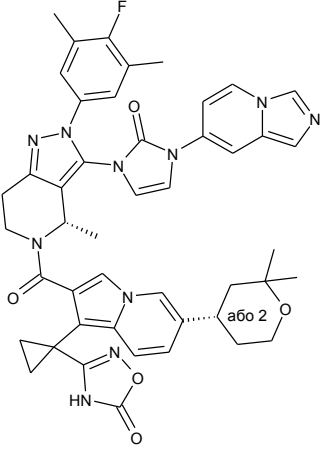
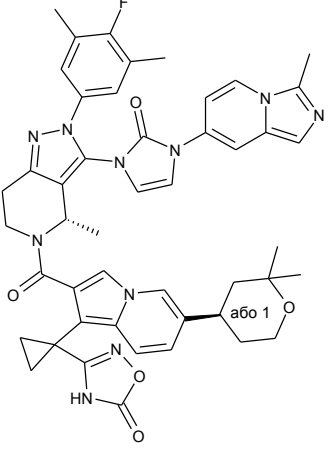
Таблиця 12

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 9 (із Проміжної сполуки 3 і 31-P1)		МС: $m/z=869,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,18-8,09 (м, 2H), 7,52 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,17-7,12 (м, 2H), 6,89 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,73-6,68 (м, 1H), 5,87-5,83 (м, 1H), 4,10 (д, $J=14,2$ Гц, 3H), 3,88-3,74 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,02-2,81 (м, 3H), 2,27 (д, $J=9,6$ Гц, 6H), 1,81-1,24 (м, 17H).
Сполука 10 (із Проміжної сполуки 3 і 31-P2)		МС: $m/z=869,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,18-8,09 (м, 2H), 7,52 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,17-7,12 (м, 2H), 6,89 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,73-6,68 (м, 1H), 5,87-5,83 (м, 1H), 4,10 (д, $J=14,2$ Гц, 3H), 3,88-3,74 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,02-2,81 (м, 3H), 2,27 (д, $J=9,6$ Гц, 6H), 1,81-1,24 (м, 17H).
Сполука 11 (із Проміжної сполуки 13 і 28-P2)		МС: $m/z=841,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,97 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,56-7,40 (м, 3H), 7,44-7,31 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,99-6,71 (м, 2H), 5,68 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=80,4$ Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,71 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,63-3,61 (м, 2H), 3,27-3,13 (м, 1H), 2,99-2,70 (м, 3H), 1,77-1,61 (м, 2H), 1,62-1,36 (м, 4H), 1,40-1,21 (м, 6H), 1,19 (с, 3H).

Таблиця 12

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 12 (із Проміжної сполуки 14 і 28-Р2)		МС: $m/z=875,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,91 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,73-7,53 (м, 3H), 7,50-7,30 (м, 3H), 7,09 (д, $J=30,8$ Гц, 1H), 7,00-6,69 (м, 2H), 5,70 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,89 (д, $J=75,6$ Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,71 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,49-3,38 (м, 2H), 3,28-3,11 (м, 1H), 2,98-2,70 (м, 3H), 1,70 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 1,61-1,38 (м, 4H), 1,38-1,20 (м, 6H), 1,19 (с, 3H).
Сполука 13 (із Проміжної сполуки 15 і 28-Р2)		МС: $m/z=855,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,93 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,53-7,40 (м, 2H), 7,40-7,19 (м, 3H), 7,08 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,86 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,66 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,01 (с, 0,5H), 4,78 (с, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 3,71 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,96-2,67 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 1,76-1,63 (м, 2H), 1,60-1,38 (м, 4H), 1,38-1,1 (м, 11H).
Сполука 14 (із Проміжної сполуки 22-Р1 і 28-Р2)		МС: $m/z=841,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,58-7,55 (м, 3H), 7,45 (д, $J=10,0$ Гц, 2H), 7,34-7,18 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,85 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 5,77-5,75 (м, 1H), 4,22-4,12 (м, 5H), 3,70-3,68 (м, 4H), 2,88-2,84 (м, 1H), 2,67 (с, 1H), 2,33 (с, 1H), 1,68 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 1,62-1,33 (м, 6H), 1,26-1,18 (м, 6H).

Таблиця 12

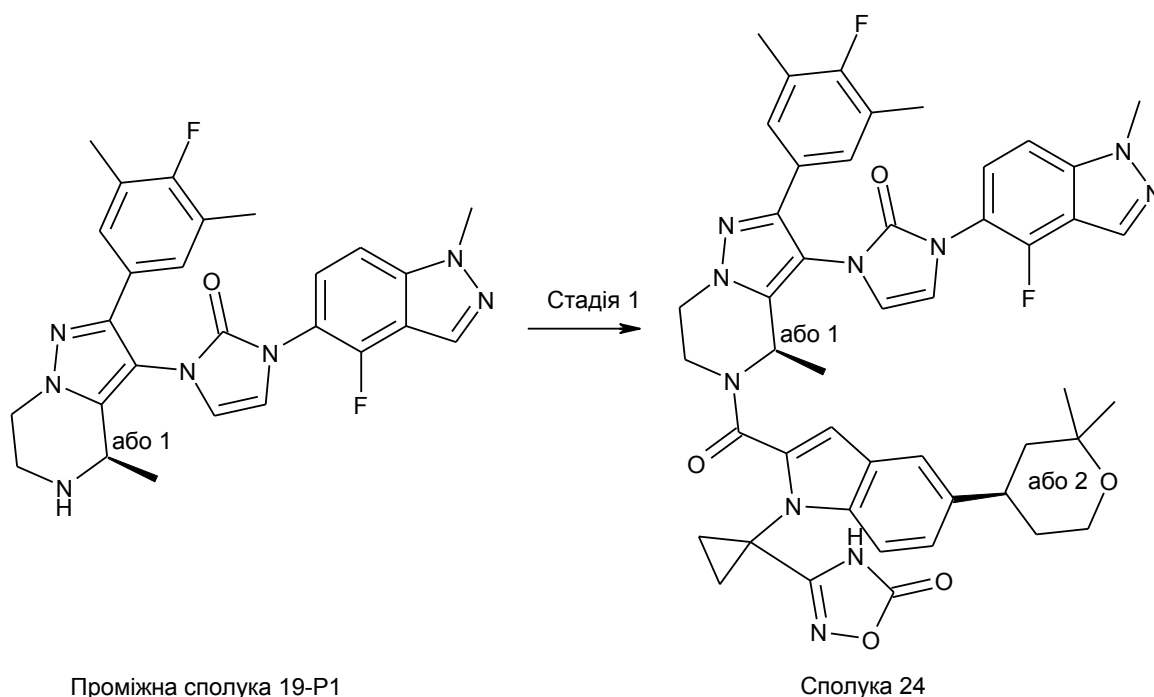
Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 15 (із Проміжної сполуки 3 і 32)		МС: $m/z=876,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,87-8,76 (м, 1H), 8,49 (с, 3H), 8,18-7,82 (м, 3H), 7,67 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,50-7,06 (м, 4H), 6,88-6,64 (м, 2H), 5,34-5,32 (м, 1H), 4,11-4,02 (м, 3H), 3,18-2,88 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,18 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,04-2,00 (м, 1H), 1,63-1,55 (м, 1H), 1,48-1,47 (м, 1H), 1,29 (с, 6H).
Сполука 16 (із Проміжної сполуки 6 і 28-P1)		МС: $m/z=837$ ($M+1$, IEP); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (с, 2H), 8,38-8,22 (м, 2H), 8,12-7,76 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,18-7,04 (м, 3H), 6,96-6,74 (м, 2H), 3,95-3,61 (м, 2H), 3,07-2,73 (м, 3H), 2,24 (с, 6H), 1,54-1,11 (м, 17H).
Сполука 17 (із Проміжної сполуки 7 і 28-P2)		МС: $m/z=851,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10-8,04 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,60-7,49 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,88-6,81 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 5,86-5,83 (м, 1H), 5,19-5,17 (м, 1H), 4,25-4,23 (м, 1H), 3,83-3,76 (м, 3H), 2,89-2,86 (м, 4H), 2,63 (с, 3H), 2,23 (с, 6H), 1,77-1,21 (м, 14H).

Таблиця 12

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 18 (із Проміжної сполуки 7 і 28-P1)		МС: $m/z=851,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10-8,04 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,60-7,49 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,88-6,81 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 5,86-5,83 (м, 1H), 5,19-5,17 (м, 1H), 4,25-4,23 (м, 1H), 3,83-3,76 (м, 3H), 2,89-2,86 (м, 4H), 2,63 (с, 3H), 2,23 (с, 6H), 1,77-1,21 (м, 14H).
Сполука 19 (із Проміжної сполуки 3 і 28-P2)		МС: $m/z=869,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,14 (д, $J=28,0$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=28,0$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 7,54-7,43 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,16 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 6,89-6,78 (м, 2H), 6,64 (д, $J=24,0$ Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,26 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,10 (д, $J=12,0$ Гц, 3H), 3,86-3,76 (м, 2H), 3,54-3,48 (м, 1H), 2,89-2,85 (м, 3H), 2,28 (с, 6H), 1,87-1,62 (м, 3H), 1,59-1,54 (м, 2H), 1,47-1,42 (м, 4H), 1,37-1,23 (м, 8H).
Сполука 20 (із Проміжної сполуки 3 і 28-P1)		МС: $m/z=869,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,15 (д, $J=28,0$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=28,0$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,17 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 6,89-6,78 (м, 2H), 6,64 (д, $J=24,0$ Гц, 1H), 5,86 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,26 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,10 (д, $J=12,0$ Гц, 3H), 3,91-3,70 (м, 2H), 3,54-3,48 (м, 1H), 2,89-2,85 (м, 3H), 2,28-2,26 (м, 6H), 1,77-1,69 (м, 3H), 1,57-1,54 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 4H), 1,39-1,03 (м, 8H).

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 21 (із Проміжної сполуки 3 і 27-P2)		МС: $m/z=843,3$, (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,15 (д, J=16,4 Гц, 1 H), 8,00 (д, J=13,2 Гц, 1 H), 7,68 (с, 1 H), 7,51-7,44 (м, 2 H), 7,31 (с, 1 H), 7,18 (с, 2 H), 6,88-6,77 (м, 2 H), 6,66 (с, 0,5 H), 6,54 (с, 0,5 H), 5,79 (с, 1H), 4,11-4,07 (м, 4 H), 3,87-3,75 (м, 3H), 3,01-2,80 (м, 5 H), 2,28 (с, 6 H), 1,77-1,46 (м, 8 H), 1,33-1,25 (м, 6 H).
Сполука 22 (із Проміжної сполуки 3 і 27-P1)		МС: $m/z=843,3$, (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,15 (д, J=16,4 Гц, 1 H), 8,00 (д, J=12,0 Гц, 1 H), 7,67 (с, 1 H), 7,51-7,44 (м, 2 H), 7,32 (с, 1 H), 7,18 (с, 2 H), 6,88-6,77 (м, 2 H), 6,66 (с, 0,5 H), 6,55 (с, 0,5 H), 5,79 (с, 1H), 4,10-4,07 (м, 4 H), 3,87-3,75 (м, 3H), 3,01-2,80 (м, 5 H), 2,28 (с, 6 H), 1,77-1,46 (м, 8 H), 1,33-1,25 (м, 6 H).
Сполука 23 (із Проміжної сполуки 22 і 29)		МС: $m/z=813,2$ (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,68-7,50 (м, 3H), 7,47 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,27 (т, J=8,4 Гц, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,87 (д, J=9,2 Гц, 2H), 5,79 (с, 1H), 4,39-4,16 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,03-3,67 (м, 3H), 3,52-3,43 (м, 4H), 2,70 (с, 1H), 1,79-1,46 (м, 5H), 1,39 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,34-1,17 (м, 2H).

Приклад 49: Синтез сполуки 24



До розчину Проміжної сполуки 19-P1 (11 мг, 22,47 мкмоль), Проміжної сполуки 46-P2 (10 мг, 25,16 мкмоль) і ГАТУ (13 мг, 33,71 мкмоль) в NMP (2 мл) додають ДІЕА (15 мг, 112,36 мкмоль). Реакційну суміш перемішують протягом 16 год. при 25 °С. Суміш концентрують і очищують на колонці із оберненою фазою (MeCN: 0,5 % FA в H₂O=60:40) з отриманням Сполуки 24 (3,2 мг, 16 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,13 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,63-7,50 (м, 4H), 7,25-7,24 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,91-6,82 (м, 2H), 5,65 (с, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,90 (с, 2H), 3,72 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,04 (с, 1H), 2,23 (с, 6H), 1,67-1,63 (м, 6H), 1,62-1,37 (м, 5H), 1,28-1,23 (м, 3H), 1,18 (с, 3H); МС: m/z=869,3 (M+1).

Приклад 50: Синтез сполук 25-52

Сполуки в таблиці 13 отримують за методикою Сполуки 24.

Таблиця 13

Назва	Структура	Дані ¹ H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 25 (із Проміжної сполуки 19-P2 і 46-P2)		МС: m/z=869,3, (M+1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,13 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,63-7,49 (м, 4H), 7,25 (с, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,91-6,81 (м, 2H), 5,64 (с, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,90 (с, 2H), 3,72 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,05 (с, 1H), 2,23 (с, 6H), 2,00-1,98 (м, 1H), 1,89-1,36 (м, 10H), 1,30-1,14 (м, 6H).

Таблиця 13

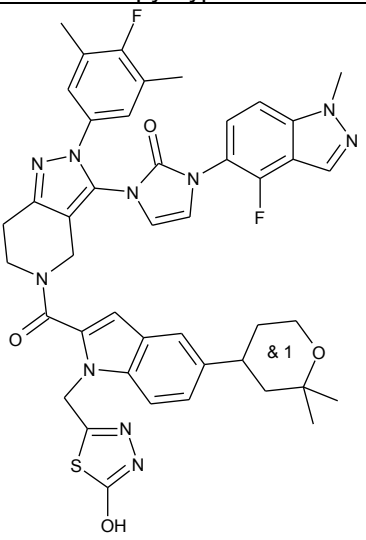
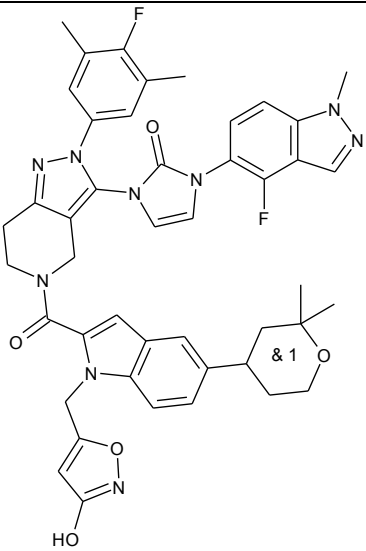
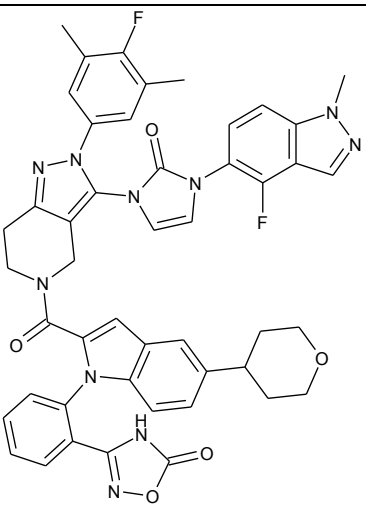
Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 26 (із Проміжної сполуки 20-Р1 і 46-Р2)		МС: $m/z=855$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,14 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,53-7,49 (м, 6H), 7,23-7,21 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,88-6,86 (м, 2H), 5,65-5,63 (м, 1H), 4,55-4,31 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,95-3,70 (м, 4H), 3,06 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,86-1,42 (м, 11H), 1,28 (с, 3H), 1,19 (с, 3H).
Сполука 27 (із Проміжної сполуки 20-Р2 і 46-Р2)		МС: $m/z=855$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,14 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,53-7,49 (м, 6H), 7,23-7,21 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,88-6,86 (м, 2H), 5,65-5,63 (м, 1H), 4,55-4,31 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,95-3,70 (м, 4H), 3,06 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,86-1,42 (м, 11H), 1,28 (с, 3H), 1,19 (с, 3H).
Сполука 28 (із Проміжної сполуки 21 і 46-Р2)		МС: $m/z=853$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,06 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,69-7,38 (м, 6H), 7,33-7,10 (м, 2H), 7,06-6,95 (м, 2H), 6,85-6,83 (м, 2H), 5,66-5,64 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,75-3,66 (м, 3H), 3,08-3,04 (м, 4H), 1,65-1,55 (м, 11H), 1,28 (с, 3H), 1,18 (с, 3H).

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 29 (із Проміжної сполуки 25-Р1 і 46-Р2)		МС: $m/z=845,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,08 (с, 1H), 7,47-7,45 (м, 4H), 7,22 (т, $J=8,0$ Гц, 3H), 6,86 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,82-5,46 (м, 1H), 4,76-4,01 (м, 3H), 3,93-3,78 (м, 1H), 3,72 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,98 (с, 2H), 2,87 (с, 1H), 2,94-2,12 (м, 5H), 1,87-1,62 (м, 6H), 1,61-1,45 (м, 9H), 1,36-1,23 (м, 6H), 1,22-1,11 (м, 4H).
Сполука 30 (із Проміжної сполуки 3 і 38)		МС: $m/z=905$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,08 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,85-7,75 (м, 3H), 7,70-7,35 (м, 6H), 7,27-6,86 (м, 6H), 5,50-5,42 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,78-3,64 (м, 2H), 3,53-3,49 (м, 1H), 3,30-2,68 (м, 4H), 2,24 (с, 6H), 1,79-1,52 (м, 4H), 1,29-1,12 (м, 9H).
Сполука 31 (із Проміжної сполуки 22-Р1 і 46-Р1)		МС: $m/z=841,5$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,15 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,69-7,53 (м, 3H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,35-7,17 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,92-6,80 (м, 2H), 5,92-5,61 (м, 1H), 4,26-4,58 (м, 3H), 4,12 (с, 3H), 3,88 (с, 1H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,05 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,88-1,61 (м, 5H), 1,61-1,50 (м, 2H), 1,47-1,34 (м, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,23-1,13 (м, 4H).

Таблиця 13

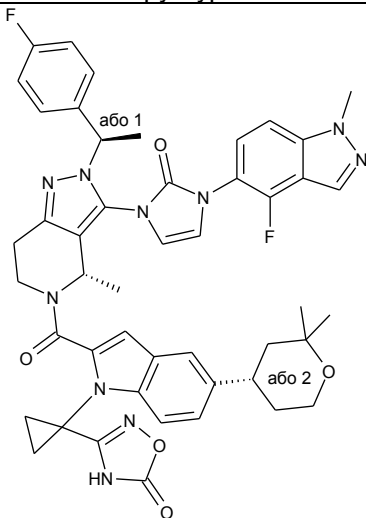
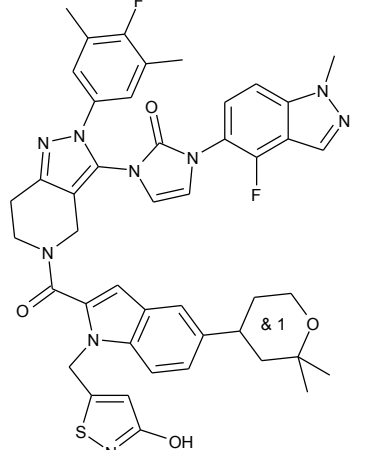
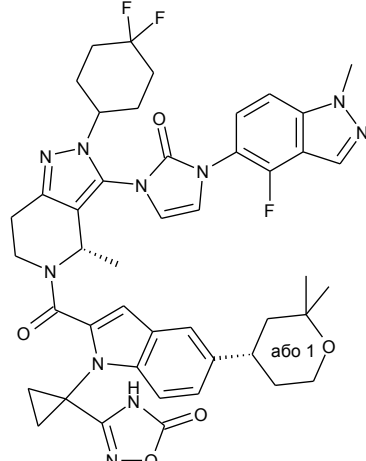
Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 32 (із Проміжної сполуки 22-Р2 і 46-Р1)		МС: $m/z=841,5$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,10 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,69-7,53 (м, 3H), 7,49 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,33-7,17 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,92-6,80 (м, 2H), 5,87-5,56 (м, 1H), 4,23-4,62 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,88 (с, 1H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,05 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,89-1,63 (м, 5H), 1,60-1,50 (м, 2H), 1,46-1,34 (м, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,23-1,10 (м, 4H).
Сполука 33 (із Проміжної сполуки 22-Р1 і 46-Р2)		МС: $m/z=841,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,10 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,69-7,51 (м, 3H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33-7,18 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,86 (с, 2H), 5,87-5,56 (м, 1H), 4,23-4,63 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,88 (с, 1H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,03 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,91-1,34 (м, 10H), 1,33-1,10 (м, 7H).
Сполука 34 (із Проміжної сполуки 22-Р2 і 46-Р2)		МС: $m/z=841,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,17 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,68-7,54 (м, 3H), 7,48 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,34-7,18 (м, 3H), 7,05 (с, 1H), 6,87 (с, $J=15,6$ Гц, 2H), 5,82 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,23-4,63 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,89 (с, 1H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,04 (т, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,91-1,38 (м, 10H), 1,37-1,10 (м, 7H).

Таблиця 13

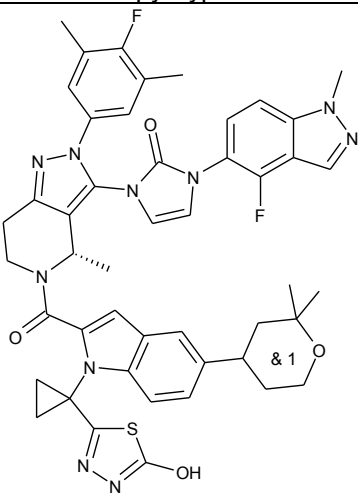
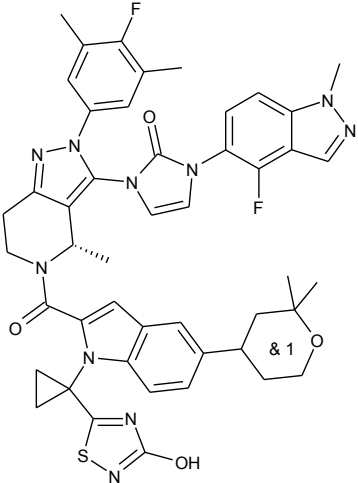
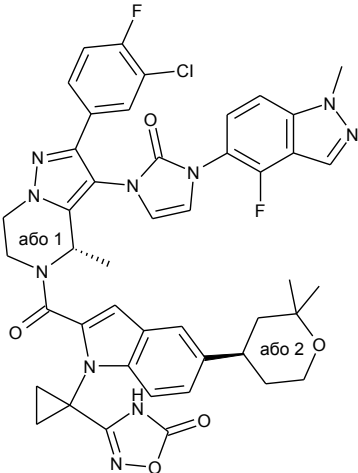
Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 35 (із Проміжної сполуки 4 і 45)		МС: $m/z=844,5$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,29 (с, 2H), 7,61-7,51 (м, 4H), 7,32-7,05 (м, 3H), 6,92 (с, 2H), 5,53 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 1H), 3,71 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 3,08-2,76 (м, 4H), 2,24 (с, 6H), 1,80-1,62 (м, 2H), 1,54-1,48 (м, 2H), 1,34-1,12 (м, 6H).
Сполука 36 (із Проміжної сполуки 4 і 44)		МС: $m/z=828,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,15 (с, 1H), 7,53-7,36 (м, 4H), 7,24 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,87 (с, 1H), 6,65 (с, 2H), 5,54 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,59 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,84-3,75 (м, 3H), 3,08-3,05 (м, 2H), 2,95 (с, 2H), 2,28 (с, 6H), 1,76-1,58 (м, 4H), 1,36 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).
Сполука 37 (із Проміжної сполуки 4 і 37)		МС: $m/z=863$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,16 (с, 1H), 7,77-7,74 (м, 3H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,58 (ш, 2H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 3H), 7,04 (ш, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 6,71-6,65 (м, 2H), 4,41 (с, 3H), 4,05 (д, $J=12$ Гц, 3H), 3,61-3,34 (м, 6H), 3,26-2,79 (м, 3H), 2,28 (с, 6H), 1,92-1,75 (м, 4 H).

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 38 (із Проміжної сполуки 17-Р2 і 46-Р2)		МС: $m/z=869,3$, (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,19 (с, 1H), 7,52-6,75 (м, 12H), 5,45-5,23 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,85-3,75 (м, 2H), 3,55-3,50 (м, 1H), 3,12-3,10 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 2H), 1,95-1,05 (м, 20H).
Сполука 39 (із Проміжної сполуки 17-Р1 і 46-Р1)		МС: $m/z=869,3$, (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,19 (с, 1H), 7,52-6,75 (м, 12H), 5,45-5,23 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,85-3,75 (м, 2H), 3,55-3,50 (м, 1H), 3,12-3,10 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 2H), 1,95-1,05 (м, 20H).
Сполука 40 (із Проміжної сполуки 17-Р1 і 46-Р2)		МС: $m/z=869,3$, (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,19 (с, 1H), 7,52-6,75 (м, 12H), 5,45-5,23 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,85-3,75 (м, 2H), 3,55-3,50 (м, 1H), 3,12-3,10 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 2H), 1,95-1,05 (м, 20H).

Таблиця 13

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 41 (із Проміжної сполуки 17-Р2 і 46-Р1)		МС: $m/z=869,3$, (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,19 (с, 1H), 7,52-6,75 (м, 12H), 5,45-5,23 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,85-3,75 (м, 2H), 3,55-3,50 (м, 1H), 3,12-3,10 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 2H), 1,95-1,05 (м, 20H).
Сполука 42 (із Проміжної сполуки 4 і 53)		МС: $m/z=843,5$ (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO) δ 8,29 (с, 2H), 7,72-7,56 (м, 2H), 7,49 (с, 2H), 7,21 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,00 (с, 1H), 3,71 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,11-2,81 (м, 4H), 2,25 (с, 6H), 1,82-1,61 (м, 2H), 1,60-1,43 (м, 2H), 1,34-1,07 (м, 6H).
Сполука 43 (із Проміжної сполуки 11 і 46-Р1)		МС: $m/z=864,5$ (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 12,12 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,72-7,40 (м, 4H), 7,27-6,93 (м, 3H), 6,73 (д, $J=26,3$ Гц, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,24 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,72 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,11-2,89 (м, 2H), 2,83-2,64 (м, 1H), 2,28-1,88 (м, 8H), 1,88-1,40 (м, 8H), 1,28-1,19 (м, 9H).

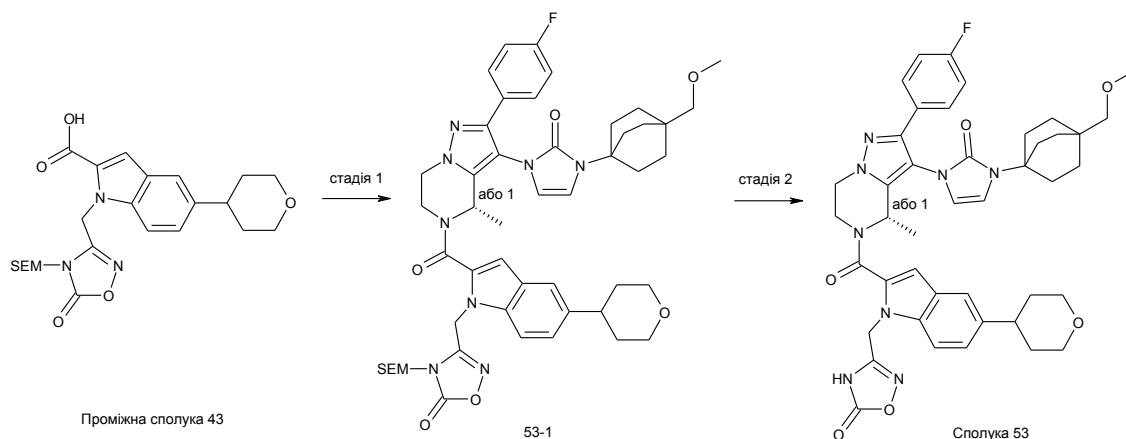
Назва	Структура	Дані ¹ H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 44 (із Проміжної сполуки 11 і 46-P2)		МС: m/z=864,5 (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,13 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,80-7,42 (м, 4H), 7,33-7,14 (м, 2H), 7,12-6,92 (м, 1H), 6,73 (д, J=26,3 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,24 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,72 (д, J=7,7 Гц, 2H), 3,43 (с, 1H), 3,04 (т, J=12,5 Гц, 2H), 2,85-2,60 (м, 1H), 2,30-1,85 (м, 8H), 1,85-1,37 (м, 8H), 1,36-1,05 (м, 9H).
Сполука 45 (із Проміжної сполуки 3 і 51-P1)		МС: m/z=857,6 (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,08-10,86 (м, 1H), 8,35-8,24 (м, 1H), 7,70-7,54 (м, 2H), 7,52-7,34 (м, 2H), 7,30-6,75 (м, 7H), 5,65-4,97 (м, 3H), 4,12 (с, 3H), 3,72 (д, J=8,1 Гц, 2H), 3,60-3,25 (м, 1H), 3,10-2,75 (м, 2H), 2,30-2,15 (м, 6H), 1,75-1,66 (м, 2H), 1,65-1,45 (м, 3H), 1,45-1,34 (м, 2H), 1,27 (с, 3H), 1,18 (с, 3H).
Сполука 46 (із Проміжної сполуки 3 і 51-P2)		МС: m/z=857,7 (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,12-10,82 (м, 1H), 8,35-8,24 (м, 1H), 7,70-7,54 (м, 2H), 7,52-7,34 (м, 2H), 7,30-6,75 (м, 7H), 5,65-4,97 (м, 3H), 4,12 (с, 3H), 3,72 (д, J=8,1 Гц, 2H), 3,60-3,25 (м, 1H), 3,10-2,75 (м, 2H), 2,30-2,15 (м, 6H), 1,75-1,66 (м, 2H), 1,65-1,45 (м, 3H), 1,45-1,34 (м, 2H), 1,27 (с, 3H), 1,18 (с, 3H).

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 47 (із Проміжної сполуки 3 і 45)		МС: $m/z=884,5$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,79 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,38 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,26 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,53 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 5,37 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,99 (дд, $J=12,8, 4,4$ Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,94-3,83 (м, 2H), 3,20-3,02 (м, 2H), 2,92-2,76 (м, 2H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,26 (с, 6H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 4H), 1,66 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).
Сполука 48 (із Проміжної сполуки 3 і 52)		МС: $m/z=885,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO) δ 12,49 (шс, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,53-7,35 (м, 2H), 7,32-7,14 (м, 3H), 7,08 (с, 1H), 6,89 (м, 2H), 5,49 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,73 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 3,55 (м, 1H), 3,12-2,74 (м, 3H), 2,26 (с, 6H), 2,12-1,45 (м, 7H), 1,42-1,09 (м, 10H).
Сполука 49 (із Проміжної сполуки 23-Р2 і 46-Р2)		МС: $m/z=875,1$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,66-7,42 (м, 6H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,96-6,79 (м, 2H), 5,68 (с, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,73 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,80-1,55 (м, 8H), 1,43 (с, 3H), 1,31-1,20 (м, 3H), 1,18 (с, 3H).

Таблиця 13

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 50 (із Проміжної сполуки 23-Р1 і 46-Р2)		МС: $m/z=875,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,77-7,39 (м, 6H), 7,22 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,94-1,45 (м, 8H), 1,42 (с, 3H), 1,31-1,21 (м, 3H), 1,18 (с, 3H).
Сполука 51 (із Проміжної сполуки 24-Р2 і 46-Р2)		МС: $m/z=909,1$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,18 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,64 (с, 3H), 7,56-7,43 (м, 3H), 7,23 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,00-6,83 (м, 2H), 5,67 (с, 1H), 4,61-4,30 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,91-1,05 (м, 17H).
Сполука 52 (із Проміжної сполуки 24-Р1 і 46-Р2)		МС: $m/z=909,1$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,21 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,63 (с, 3H), 7,56-7,41 (м, 3H), 7,23 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,59-4,27 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,73 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 1,84-1,07 (м, 17H).

Приклад 51: Синтез сполуки 53



Стадія 1: 53-1

До розчину Проміжної сполуки 43 (17 мг, 35,44 мкмоль), Проміжної сполуки 25-P2 (15 мг, 32,22 мкмоль) і ГАТУ (18 мг, 48,33 мкмоль) в ДМФ (2 мл) додають ДІЕА (21 мг, 161,10 мкмоль). Реакцію перемішують при 20 °С протягом 3 год. Суміш концентрують і очищують на колонці із оберненою фазою (70 % MeCN у воді) з отриманням 53-1 (0,02 г, 67 % вихід). МС: $m/z=921,3$ ($M+1$).

Стадія 2: Сполука 53

До розчину 53-1 (0,02 г, 21,71 мкмоль) в ТГФ (2 мл) додають CH_3COOH (52 мг, 868,49 мкмоль) і TBAF (1 М, 868 мкл). Реакцію перемішують при 80 °С протягом 72 год. Суміш концентрують і очищують на колонці із оберненою фазою (65 % MeCN у воді) з отриманням Сполуки 53 (7 мг, 41 % вихід). (^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,46 (с, 1H), 7,41-7,38 (м, 2H), 7,19 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,98 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,84 (с, 1H), 6,51 (с, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,21 (с, 1H), 3,97 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 3,73 (с, 1H), 3,50 (тд, $J=10,8$, 3,6 Гц, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,92 (с, 2H), 2,87-2,75 (м, 1H), 1,94 (с, 6H), 1,78-1,67 (м, 3H), 1,42 (с, 6H), 1,38-1,19 (м, 4H); МС: $m/z=791,3$ ($M+1$).

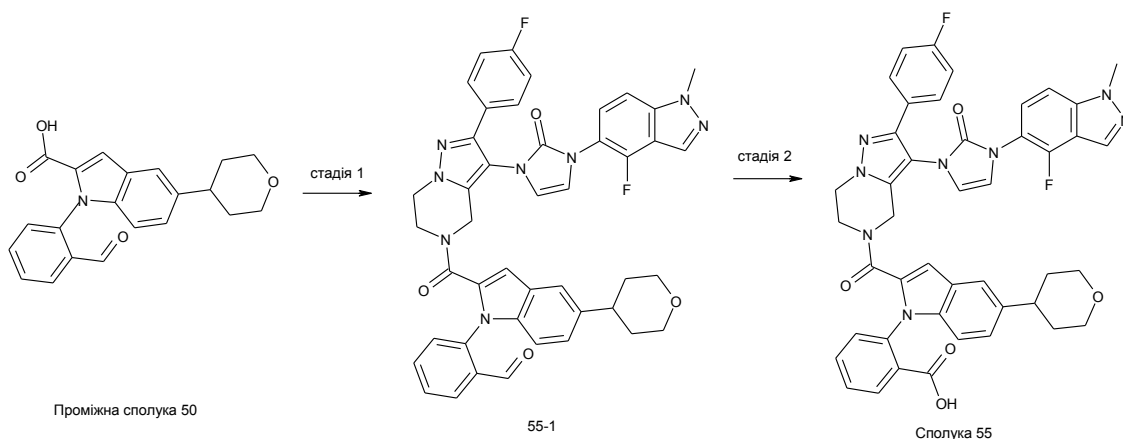
Приклад 52: Синтез сполуки 54

Сполуку в таблиці 14 отримують за методикою Сполуки 53.

Таблиця 14

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 54 (із Проміжної сполуки 3 і 42)		МС: $m/z=865,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,77-7,73 (м, 1H), 7,62-7,54 (м, 4H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 3H), 7,02-6,96 (м, 2H), 6,90-6,86 (м, 2H), 5,48-5,43 (м, 1H), 4,69-4,66 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,74-3,72 (м, 3H), 2,74-2,68 (м, 3H), 2,25 (с, 6H), 1,71-1,50 (м, 5H), 1,28 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,18-1,11 (м, 2H).

Приклад 53: Синтез сполуки 55



Стадія 1: 55-1

До розчину Проміжної сполуки 8 (20 мг, 44,70 мкмоль) в ДМФ (2 мл) додають Проміжну сполуку 50 (18 мг, 53,64 мкмоль), ГАТУ (34 мг, 89,40 мкмоль) і ДІЕА (29 мг, 223,49 мкмоль). Реакцію перемішують при 15 °С протягом 4 год. Реакцію розбавляють етилацетатом (10 мл) і шар етилацетату промивають насиченим розчином солі (5 мл x 5), сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку, який очищують оберненою фазою (0,1 % МК у воді:MeCN=44:56) з отриманням 55-1 (12 мг, 34 % вихід). МС: m/z=801,2 (M+23).

Стадія 2: Сполука 55

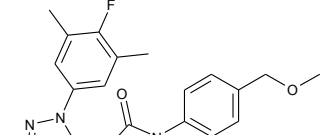
До розчину 55-1 (12 мг, 15,41 мкмоль) в діоксані/H₂O (3:1, 3 мл) додають 2-метилбут-2-ен (5,40 мг, 77,04 мкмоль), KH₂PO₄ (6 мг, 46,22 мкмоль) і NaClO₂ (4 мг, 46,22 мкмоль). Реакцію перемішують при 20 °С протягом 4 год. Суміш концентрують і очищують оберненою фазою (0,1 МК у воді:MeCN=43:57) з отриманням Сполуки 55 (3,7 мг, 30 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,28 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67-7,47 (м, 7H), 7,16-7,12 (м, 3H), 7,01-6,99 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,62-4,44 (м, 2H), 4,21-4,20 (м, 2 H), 4,10-4,03 (м, 4H), 3,58 (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,88-2,86 (м, 1 H), 1,86-1,79 (м, 4 H); МС: m/z=795,2 (M+1).

Приклад 54: Синтез сполук 56 і 57

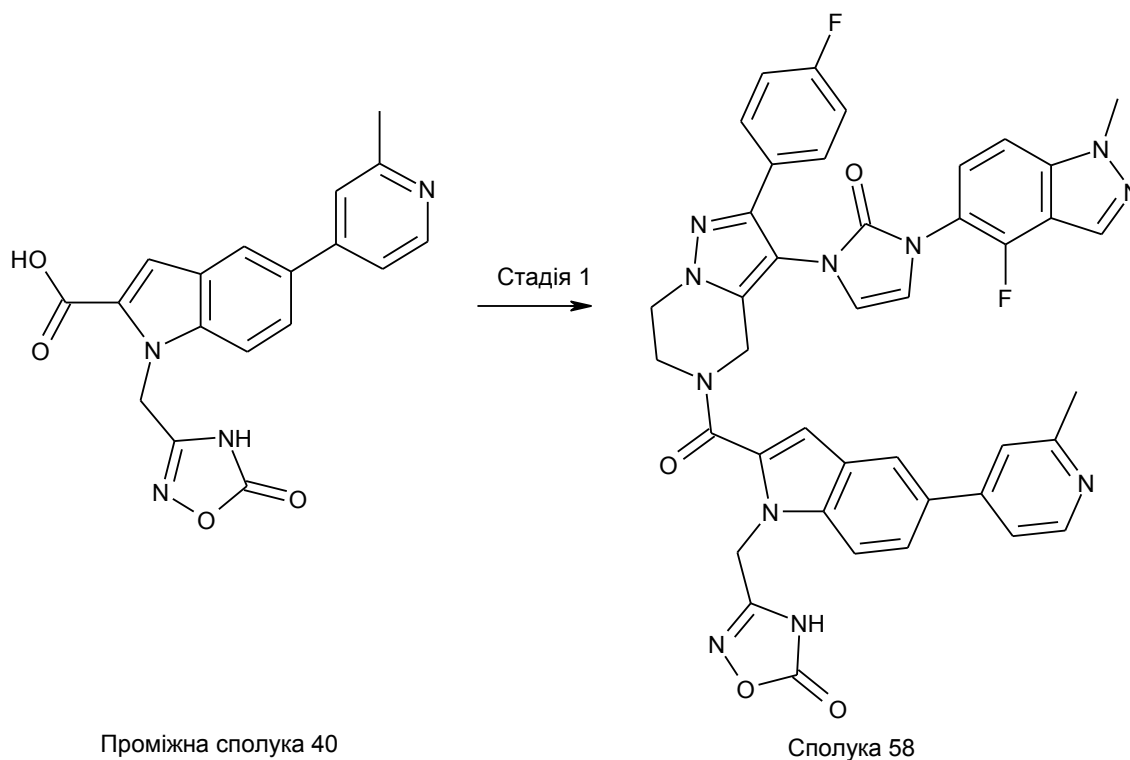
Сполуки в таблиці 15 отримують за методикою Сполуки 55.

Таблиця 15

Назва	Структура	Дані ¹ H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 56 (із Проміжної сполуки 3 і 39)		МС: m/z=837,3 (M+1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,36 (с, 1H), 8,29-8,19 (м, 1H), 7,97-7,81 (м, 2H), 7,66-7,58 (м, 4H), 7,44-7,42 (м, 1H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,03 (с, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,47 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,97 (д, J=9,2 Гц, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,85-2,67 (м, 3H), 2,24 (с, 6H), 1,75 (с, 4H), 1,31-1,10 (м, 3H).

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 57 (із Проміжної сполуки 5 і 50)		МС: $m/z=809,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 13,0 (с, 1H), 7,97-7,89 (м, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,61 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,40 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,13 (с, 2H), 6,99-6,92 (м, 2H), 6,89-6,82 (м, 1H), 5,46-5,42 (м, 1H), 5,34-5,30 (м, 1H), 4,57-4,48 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,97 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 3,49-3,43 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,28 (с, 2H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,48 (с, 6H), 2,19 (с, 4H), 1,78-1,70 (м, 3H).

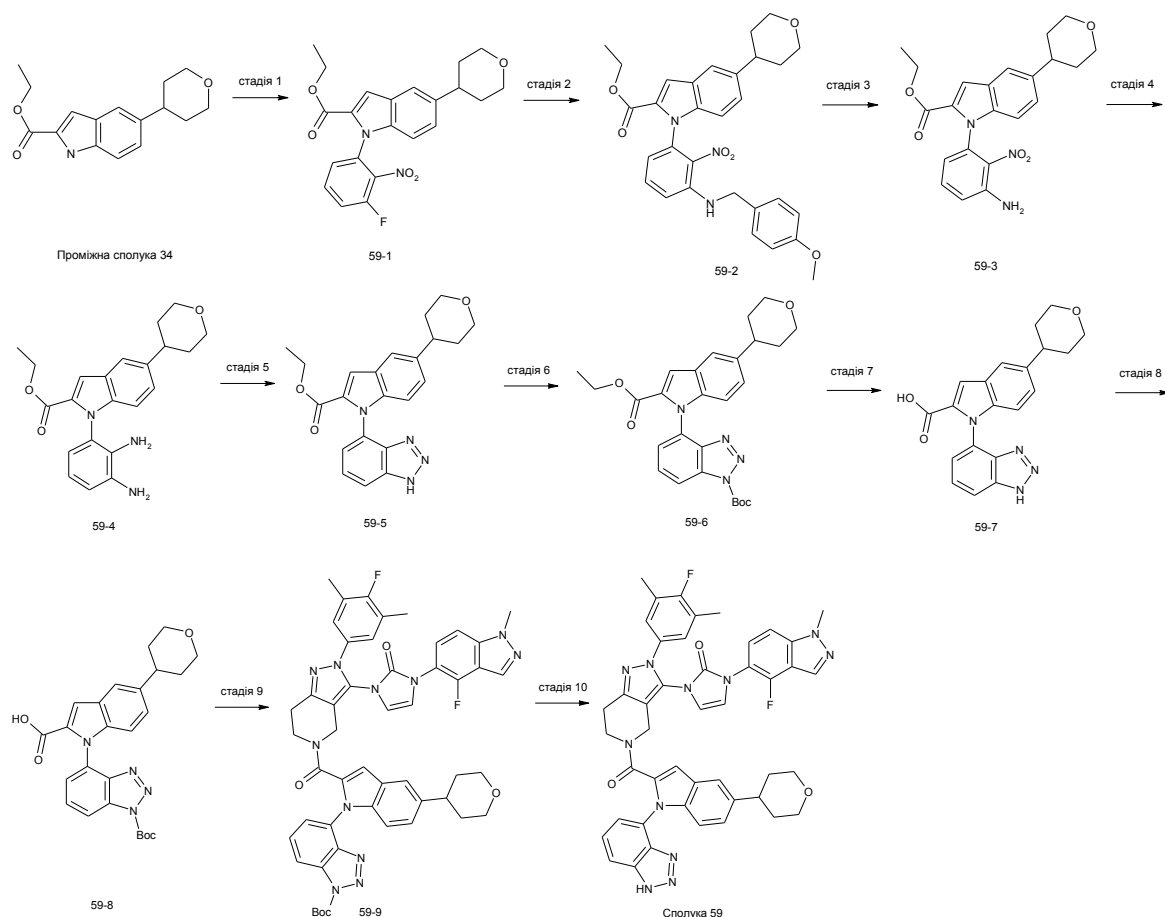
Приклад 55: Синтез сполуки 58



5

До суміші Проміжної сполуки 8 (40 мг, 89,40 мкмоль), Проміжної сполуки 40 (46,98 мг, 134,10 мкмоль), ЕДКІ (34,28 мг, 178,80 мкмоль), ГОБТ (18,12 мг, 134,10 мкмоль) і ДХМ (1,5 мл) додають ТЕА (27,14 мг, 268,19 мкмоль) при 25 °С. Суміш перемішують протягом ночі. Отриману суміш розбавляють водою (10 мл) і екстрагують етилацетатом (20 мл x 3). Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і потім фільтрують. Неочищений продукт додатково очищують преп-ВЕРХ (Waters2545, колонка: Gemini-C18 150 °С 21,2 мм, 5 мкм; рухома фаза: MeCN-H₂O (0,1 % МК), MeCN від 25 % до 40 %) з отриманням Сполуки 58 (15,5 мг, 22 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,47 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,13 (д, J=13,2 Гц, 2H), 7,75 (с, 2H), 7,70-7,45 (м, 5H), 7,31-7,22 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,09 (с, 3H), 2,54 (с, 3H); MS: m/z=779,5 (M+1).

Приклад 56: Синтез сполуки 59



5

Стадія 1: 59-1

До суспензії гідриду натрію (840 мг, 21 ммоль, 60 % в мінеральному маслі) в сухому ДМФ (30 мл) додають Проміжну сполуку 34 (3,7 г, 0,014 моль). Розчин перемішують при 20 °С протягом 10 хв. Потім 1,3-дифтор-2-нітробензол (2,16 г, 0,014 моль) додають в реакційну суміш, і реакцію нагрівають при 100 °С протягом 2 год. Реакцію гасять 50 мл насиченого розчину NH_4Cl і екстрагують етилацетатом (80 мл х 3). Органічну фазу промивають водою (30 мл х 3) і насиченим розчином солі (30 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням 59-1 (5,56 г, неочищений). МС: $m/z=413$ ($M+1$).

Стадія 2: 59-2

До розчину 59-1 (5,56 г, 0,013 моль) в ДМФ (30 мл) додають (4-метоксифеніл)метанамін (1,85 г, 0,013 моль) і K_2CO_3 (9,88 г, 0,072 моль). Реакцію нагрівають при 80 °С протягом 1 год. Реакцію розбавляють 50 мл етилацетату, промивають насиченим розчином солі (30 мл х 3) і сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску з отриманням 59-2 (3,2 г, 47 % вихід). МС: $m/z=530,1$ ($M+1$).

Стадія 3: 59-3

До розчину 59-2 (3,2 г, 0,006 моль) в ДХМ (20 мл) додають ТФК (10 мл). Реакцію перемішують при 40 °С протягом 2 год. Реакцію розбавляють 20 мл води і екстрагують ДХМ (30 мл х 3). Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=10/1-2/1) з отриманням 59-3 (2,16 г, 88 % вихід). МС: $m/z=410$ ($M+1$).

Стадія 4: 59-4

До розчину 59-3 (2,16 г, 0,005 моль) в MeOH (40 мл) і H_2O (10 мл) додають відновний Fe (2,96 г, 0,052 моль) і NH_4Cl (5,34 г, 0,1 моль), реакцію нагрівають при 80 °С протягом 4 год. Реакцію фільтрують, концентрують і розбавляють 30 мл води. Водну фазу екстрагують етилацетатом (30 мл х 3). Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням 59-4 (950 мг, неочищений). МС: $m/z=380,2$ ($M+1$).

Стадія 5: 59-5

До розчину 59-4 (950 мг, 2,5 ммоль) в AcOH (10 мл) і H_2O (5 мл) додають NaNO_2 (276 мг, 4 ммоль) при 0 °С. Реакцію перемішують при 0 °С протягом 1 год. Реакцію концентрують, розбавляють 10 мл води, водну фазу екстрагують етилацетатом (10 мл х 3). Потім органічний

шар сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ДХМ/МеОН=100/1-40/1) з отриманням 59-5 (422 мг, 43 % вихід). МС: $m/z=391,2$ (M+1).

Стадія 6: 59-6

До розчину 59-5 (422 мг, 1,08 ммоль) в діоксані (2 мл) додають $(\text{Вос})_2\text{О}$ (306 мг, 1,41 ммоль), NaOH (43 мг, 1,08 ммоль) і ДМАП (2 мг, 16,37 мкмоль). Реакцію перемішують при 25 °C протягом 2 год. Реакцію гасять водою (5 мл) і суміш потім екстрагують етилацетатом (10 мл х 3). Органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням 59-6 (500 мг, 94 % вихід). МС: $m/z=391,2$ (M+1-100).

Стадія 7: 59-7

До розчину 59-6 (500 мг, 1,02 ммоль) в МеОН (5 мл) додають NaOH (122 мг, 3,06 ммоль). Реакцію нагрівають при 60 °C протягом 2 год. Реакцію концентрують, розбавляють 5 мл води, водну фазу промивають етилацетатом (3 мл х 3) і потім доводять до pH ~ 6 з HCl (1 M). Суміш екстрагують етилацетатом (5 мл х 3) і органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують з отриманням 59-7 (200 мг, 54 % вихід). МС: $m/z=363,2$ (M+1).

Стадія 8: 59-8

До розчину 59-7 (200 мг, 551,91 мкмоль) у воді (2 мл) і діоксані (8 мл) додають $(\text{Вос})_2\text{О}$ (180,68 мг, 827,86 мкмоль), NaOH (22,08 мг, 551,91 мкмоль) і ДМАП (2 мг, 16,37 мкмоль). Реакцію перемішують при 20 °C протягом 2 год. Реакцію концентрують, розбавляють 5 мл води, водну фазу екстрагують етилацетатом (5 мл х 3). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують преп-ТШХ (ДХМ/МеОН=20/1) з отриманням 59-8 (48,7 мг, 19 % вихід). МС: $m/z=485,0$ (M+23).

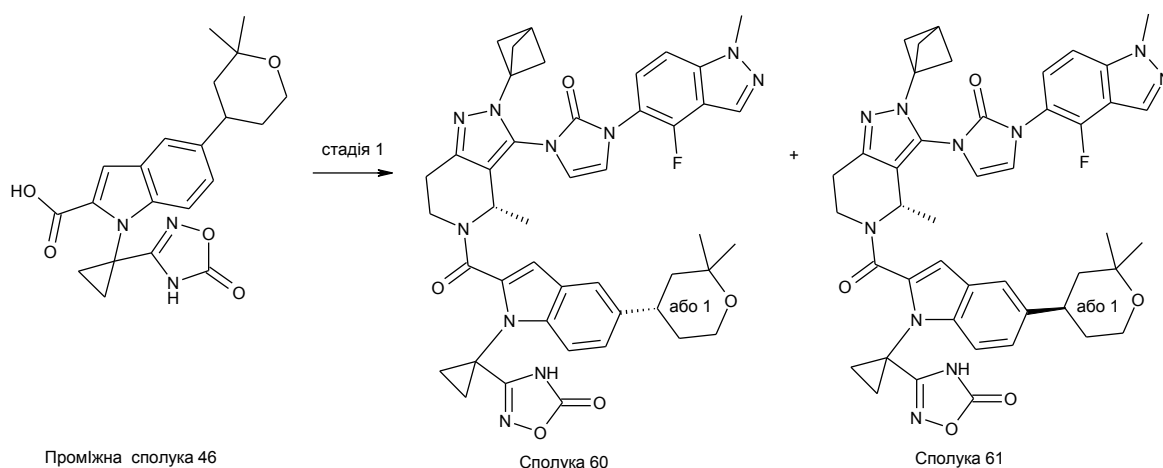
Стадія 9: 59-9

До розчину 59-8 (48,7 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ (5 мл) додають Проміжну сполуку 4 (50 мг, 0,11 ммоль) і ГАТУ (63 мг, 0,17 ммоль). Розчин перемішують протягом 5 хв, потім ДІЕА (204 мг, 2,2 ммоль) вводять у розчин. Реакцію перемішують при 25 °C протягом 16 год. Реакцію розбавляють 50 мл етилацетату і промивають насиченим розчином солі (20 мл х 3), сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням 59-9 (65 мг, неочищений). МС: $m/z=820,2$, (M+1-100).

Стадія 10: Сполука 59

До розчину 59-9 (65 мг, 70,6 ммоль) в ДХМ (5 мл) додають ТФК (1 мл). Реакційну суміш перемішують при 20 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрують з отриманням залишку, який очищують преп-ВЕРХ (Хроматографічні колонки: ACQUITY VEN C18, 50×2,1 мм, 1,7 μ. Рухомі фази: MeCN-H₂O (0,05 % FA) Градієнт: 5 %-95 %) з отриманням Сполуки 59 (8 мг, 9 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,18 (с, 1H), 7,84-7,83 (м, 1H), 7,67-7,63 (м, 2H), 7,55 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,50-7,47 (м, 1H), 7,43-7,14 (м, 5H), 6,72-6,70 (м, 3H), 4,14-4,04 (м, 5H), 3,67-3,56 (м, 3H), 3,52-3,49 (м, 1H), 2,93-2,91 (м, 3H), 2,31 (с, 6H), 1,88-1,86 (м, 4H). МС: $m/z=820,2$ (M+1).

Приклад 57: Синтез сполук 60 і 61



40

До розчину Проміжної сполуки 46 (100 мг, 251,62 мкмоль) в ДМФ (3 мл) додають ДІЕА (260,16 мг, 2,01 ммоль), гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-1-(3-оксидо-2,3-дигідротриазоло[4,5-b]піридин-3-ій-1-іл)метандіамін (192,36 мг, 503,24 мкмоль) і Проміжну сполуку 16 (118,25 мг, 251,62 мкмоль). Отриманий розчин перемішують при 25 °C протягом 16

45

год. Суміш розбавляють водою (5 мл), і водний шар екстрагують етилацетатом (5 мл х 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (5 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку, який очищують преп-ВЕРХ (хроматографічна колонка: Gemini-C18 150×21,2 мм, 5 мкм; рухома фаза: MeCN-H₂O (0,1 % ТФК); градієнт: 60-70 %) з отриманням суміші діастереомерів. Суміш додатково відділяють НРХ з отриманням двох бажаних ізомерів. Ізомери окремо додатково очищують преп-ВЕРХ (хроматографічна колонка: Gemini-C18 150×21,2 мм, 5 мкм; рухома фаза: MeCN-H₂O (0,1 %ТФК); градієнт: 50-70 %) з отриманням:

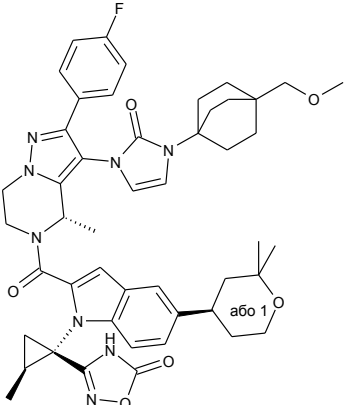
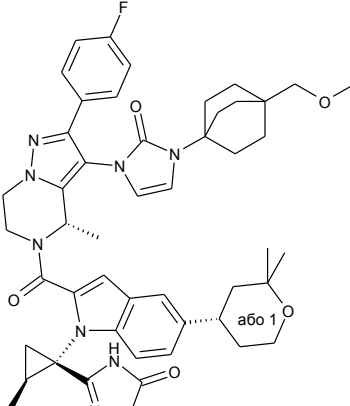
Сполука 60 (SFC хроматографічна колонка: chiralpak-OD (4,6 мм х 250 мм), рухома фаза: 70 % CO₂-30 % MeOH (0,2 % NH₃H₂O); Потік: 2,5 мл/хв; час утримування: 16,28 хв, 30,0 мг, 14,67 % вихід); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,10 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,80-7,38 (м, 4H), 7,37-6,91 (м, 3H), 6,91-6,59 (м, 1H), 5,78-5,28 (м, 1H), 5,18-4,56 (м, 1H), 4,51-4,21 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,71-3,67 (м, 2H), 3,59-3,34 (м, 1H), 3,13-2,64 (м, 3H), 2,63-2,55 (м, 1H), 2,18 (с, 6H), 1,98-1,40 (м, 8H), 1,34-1,23 (м, 5H), 1,19 (с, 3H); МС: m/z=812,6 (M+1).

Сполука 61 (НРХ хроматографічна колонка: chiralpak-OD (4,6 мм х 250 мм); рухома фаза: 70 % CO₂-30 % MeOH (0,2 % NH₃H₂O); Потік: 2,5 мл/хв; час утримування: 20,43 хв, 30,0 мг, 14,67 % вихід); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,11 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,82-7,37 (м, 4H), 7,32-6,89 (м, 3H), 6,89-6,56 (м, 1H), 5,77-5,31 (м, 1H), 5,20-4,50 (м, 1H), 4,50-4,19 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,72 (д, J=8,1 Гц, 2H), 3,57-3,34 (м, 1H), 3,12-2,63 (м, 3H), 2,59 (д, J=3,2 Гц, 1H), 2,18 (с, 6H), 1,91-1,42 (м, 8H), 1,34-1,22 (м, 5H), 1,19 (с, 3H); МС: m/z=812,6 (M+1).

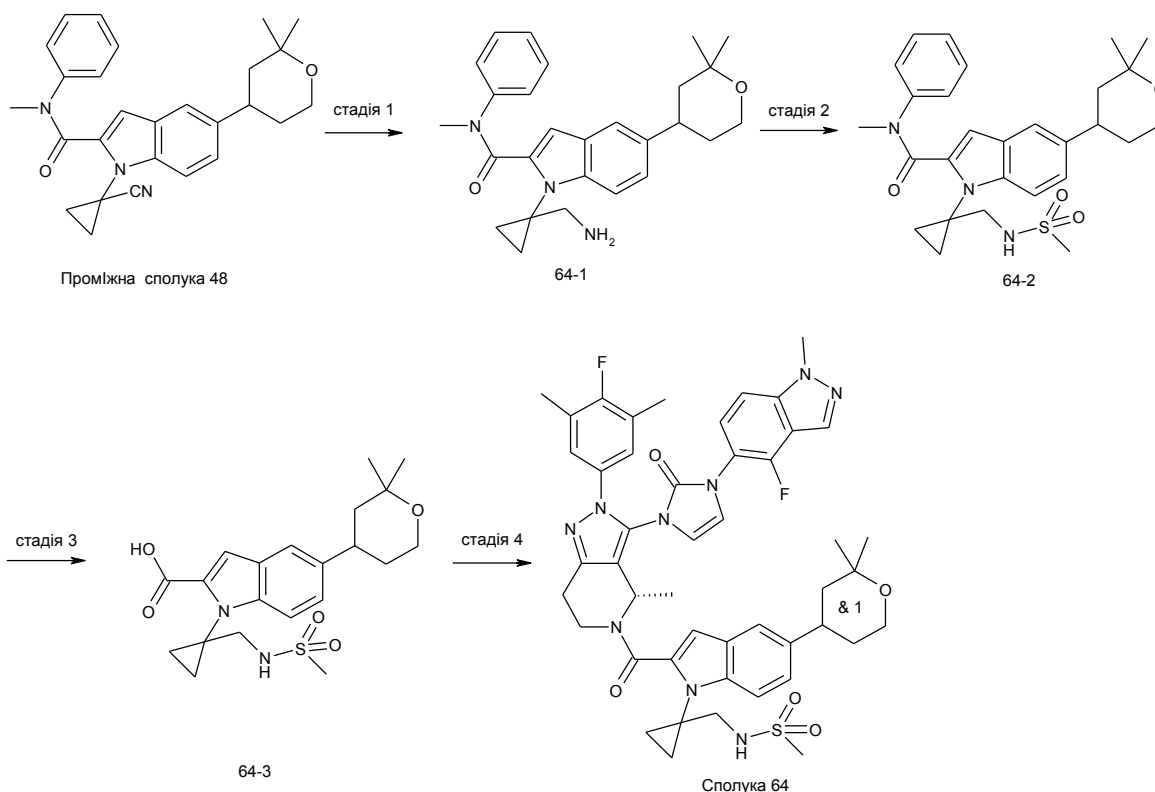
Приклад 58: Синтез сполук 62 і 63

Сполуки в таблиці 16 отримують за методикою Сполуки 60 і Сполуки 61.

Таблиця 16

Назва	Структура	Дані ¹ H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 62 (із Проміжної сполуки 25-Р1 і 49)		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,52 (с, 3H), 7,52-7,51 (м, 2H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,13-7,08 (м, 2H), 6,91-6,32 (м, 2H), 5,82 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 5,28-5,26 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,35-4,33 (м, 1H), 4,20-4,16 (м, 1H), 3,93-3,82 (м, 1H), 3,24-3,07 (м, 3H), 2,36 (т, J=7,6 Гц, 1H), 2,21-2,19 (м, 1H), 2,07-2,04(м, 5H), 1,78-1,54 (м, 8H), 1,38-1,29 (м, 16H), 0,92 (т, J=6,0 Гц, 2H). Умови хірального розділення: Колонка: Daicel CHIRALPAK OD-H 250 мм х 20 мм В.Д. 5 мкм; Рухома фаза: CO ₂ /MeOH (0,2 % NH ₄ ·OH)=70/30; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 214 нм; Температура: 35 °C (час утримування, 5,809 хв)
Сполука 63 (із Проміжної сполуки 25-Р1 і 49)		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,49 (с, 4H), 7,52-7,48 (м, 2H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,11-7,06 (м, 2H), 6,89-6,81 (м, 1H), 6,54-6,27 (м, 2H), 5,78 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,40-4,29 (м, 2H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,91-3,79 (м, 3H), 3,13-2,92 (м, 4H), 2,33 (т, J=7,2 Гц, 1H), 2,22-2,14 (м, 3H), 2,04-2,01(м, 2H), 1,76-1,52 (м, 10H), 1,36-1,26 (м, 12H), 0,89 (т, J=6,4 Гц, 2H). Умови хірального розділення: Колонка: Daicel CHIRALPAK OD-H 250 мм х 20 мм В.Д. 5 мкм; Рухома фаза: CO ₂ /MeOH (0,2 % NH ₄ ·OH)=70/30; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 214 нм; Температура: 35 °C (час утримування, 3,274 хв).

Приклад 59: Синтез сполуки 64



Стадія 1: 64-1

До розчину Проміжної сполуки 48 (300,0 мг, 0,70 ммоль) в MeOH (10 мл) додають нікель Ренея (20,0 мг). Отриману суміш перемішують при 35 °С протягом 5 год. в атмосфері H₂. Реакційну суміш фільтрують, і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонкою з силікагелем (ПЕ/ЕА= 1/1 - ДХМ/MeOH=10/1) з отриманням 64-1 (200,0 мг, 66,04 %). МС: m/z=432,3 (M+1).

Стадія 2: 64-2

До розчину 64-1 (200,0 мг, 0,46 ммоль) в ДХМ (5 мл) додають MsCl (106,12 мг, 0,93 ммоль) і ДІЕА (119,79 мг, 0,93 ммоль). Після перемішування при 25 °С протягом 1 год. суміш виливають у крижану воду (50 мл) і екстрагують ДХМ (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають водою (50 мл), насиченим розчином солі (50 мл), сушать над сульфатом натрію і фільтрують. Фільтрат концентрують і очищують на колонці з силікагелем (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням 64-2 (210,0 мг, 88,91 %). МС: m/z=510,2 (M+1).

Стадія 3: 64-3

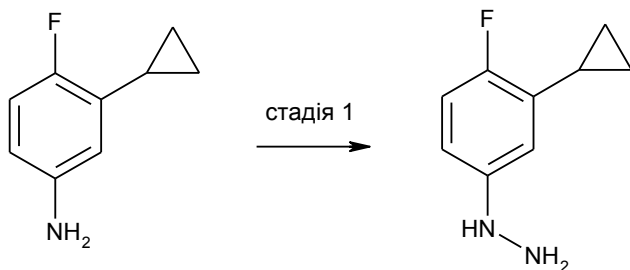
До розчину 64-2 (210,0 мг, 0,41 ммоль) в 2-метоксіетанолі (5 мл), H₂O (1 мл) додають КОН (462,39 мг, 8,24 ммоль). Отриману суміш нагрівають аж до 100 °С і перемішують протягом 60 год. Реакційну суміш концентрують під вакуумом. Залишок розбавляють водою (20 мл) і доводять до pH ~ 3 з HCl (концентрованою). Водну суміш екстрагують етилацетатом (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають водою (50 мл), насиченим розчином солі (50 мл), сушать над сульфатом натрію і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонкою з силікагелем (ПЕ/ЕА=2/1 - ДХМ/MeOH=10/1) з отриманням 64-3 (160,0 мг, 92,34 %). МС: m/z=421,2 (M+1).

Стадія 4: Сполука 64

До розчину 64-3 (160,0 мг, 0,38 ммоль), Проміжної сполуки 3 (240,15 мг, 0,46 ммоль, сіль HCl) в піридині (10 мл) додають ЕДКІ (146,10 мг, 0,76 ммоль). Після перемішування при 25 °С протягом 16 год. розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розбавляють водою (50 мл) і екстрагують етилацетатом (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають водою (50 мл), насиченим розчином солі (50 мл), сушать над сульфатом натрію і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують преп-ВЕРХ (0,1 % МК) з отриманням Сполуки 64 (120,0 мг, 35,36 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (с, 1H), 7,67-7,63 (м, 2H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,22-7,17 (м, 3H), 7,08-7,07 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,12-4,08 (м, 3H),

3,73-3,66 (м, 3H), 3,53-3,40 (м, 1H), 3,06-3,03 (м, 2H), 2,44-2,43 (м, 3H), 2,26-2,22 (м, 6H), 1,69-1,50 (м, 5H), 1,41-1,40 (м, 2H), 1,28 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,09-1,03 (м, 2H); МС: m/z=892,4 (M+1).

Приклад 60: Синтез проміжної сполуки 55



55-A

Проміжна сполука 55

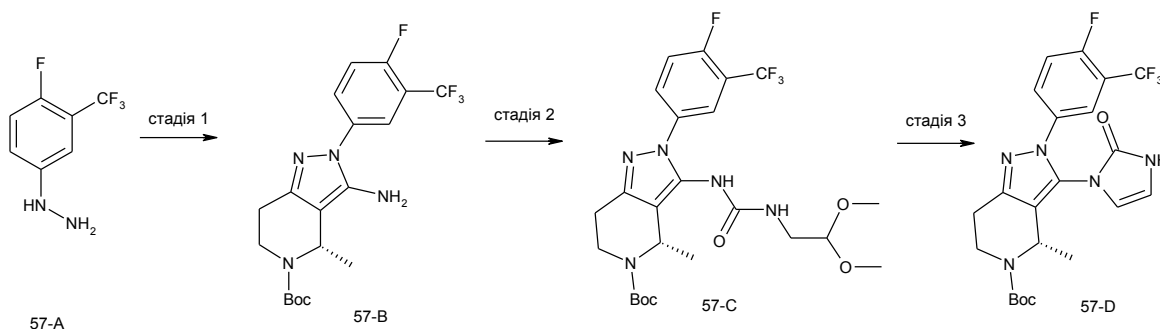
До суміші 55-A (900 мг, 5,95 ммоль) в HCl (концентрована, 30 мл) додають NaNO₂ (492,89 мг, 7,14 ммоль) у воді (60 мл) при 0 °С протягом 0,5 год. Суміш перемішують протягом 1 год. при 0 °С. Потім до суміші додають SnCl₂ (3,39 г, 17,86 ммоль) в HCl (концентрована, 50 мл) при 0 °С протягом 1 год. Реакційний розчин перемішують протягом 0,5 год. при 0 °С і гасять водою (150 мл) при 0 °С. Реакційну суміш нейтралізують насиченим водним NaOH до рН ~8 і туди додають етилацетат (200 мл). Потім суміш фільтрують, і органічний шар промивають насиченим розчином солі (80 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням Проміжної сполуки 55 (500 мг, неочищений).

Сполуки в таблиці 17 отримують за методикою Проміжної сполуки 55.

Таблиця 17

Назва	Структура	Дані ¹ H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 56		МС: m/z=163,1 (M+1).

Приклад 61: Синтез проміжної сполуки 57

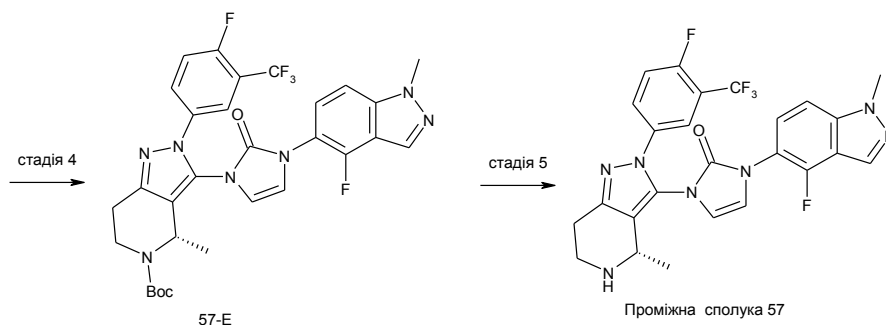


57-A

57-B

57-C

57-D



Стадія 1: 57-B

До суміші Проміжної сполуки 2 (700 мг, 2,94 ммоль) в етанолі (20 мл) додають 57-A (812,88 мг, 3,53 ммоль, сіль HCl) і H₂O (264,62 мг, 14,69 ммоль) при 25 °C. Реакційний розчин перемішують протягом 2 год. при 80 °C. Суміш концентрують з отриманням залишку, туди додають H₂O (50 мл) і екстрагують етилацетатом (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (60 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=2/1) з отриманням 57-B (750 мг, 1,81 ммоль, 61,61 % вихід). МС: m/z=163,1 (M+1).

Стадія 2: 57-C

До суміші 57-B (750 мг, 1,81 ммоль) і DIEA (1,17 г, 9,05 ммоль, 1,58 мл) в ТГФ (16 мл) додають фенілхлорформіат (368,37 мг, 2,35 ммоль, 294,70 мкл) при 25 °C. Реакційний розчин перемішують протягом 1 год. при 25 °C. Потім, 2,2-диметоксietанамін (761,12 мг, 7,24 ммоль, 788,73 мкл) додають до реакційної суміші при 25 °C. Реакційний розчин перемішують протягом 1 год. при 25 °C. Розчин концентрують на роторному випарнику з отриманням 57-C (950 мг, неочищений). МС: m/z=546,3 (M+1).

Стадія 3: 57-D

До суміші 57-C (950 мг) в ТГФ (15 мл) додають CF₃SO₃H (214,46 мг, 2,61 ммоль) при 25 °C. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при 60 °C. Потім (Boc)₂O (570,09 мг, 2,61 ммоль) і TEA (528,65 мг, 5,22 ммоль, 728,17 мкл) додають при 25 °C. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при 25 °C. Суміш концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням 57-D (500 мг, 1,04 ммоль, 59,64 % вихід). МС: m/z=482,2 (M+1).

Стадія 4: 57-E

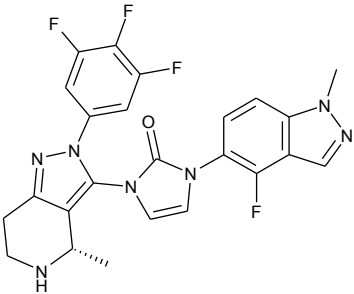
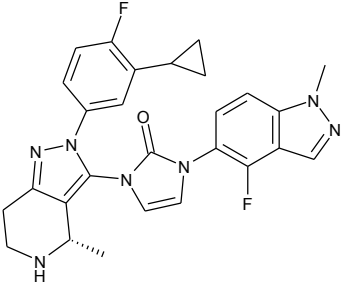
До суміші 57-E (500 мг, 1,04 ммоль), Проміжної сполуки 1 (309,24 мг, 1,35 ммоль) і (1S, 2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діаміну (73,86 мг, 519,27 мкмоль, 81,89 мкл) в NMP (6 мл) додають K₂CO₃ (430,60 мг, 3,12 ммоль) і CuI (98,90 мг, 519,27 мкмоль) при 25 °C. Потім O₂ продувають барботуванням N₂ в реакційний розчин, реакційну суміш перемішують протягом 2,5 год. при 135 °C. Суміш гасять H₂O (50 мл) і екстрагують етилацетатом (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (40 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням 57-E (380 мг, 603,58 мкмоль, 58,12 % вихід). МС: m/z=630,3 (M+1).

Стадія 5: Проміжна сполука 57

До розчину 57-E (0,13 г, 206,49 мкмоль) в MeOH (4 мл) додають HCl (4 М в MeOH, 1,03 мл) і суміш перемішують при 25 °C протягом 6 год. Реакцію концентрують до Проміжної сполуки 57 (0,11 г, 194,37 мкмоль, 94,13 % вихід, сіль HCl). МС: m/z=530,1 (M+1).

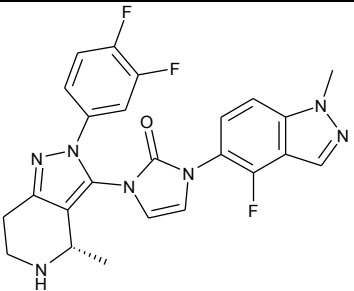
Сполуки в таблиці 18 отримують за методикою Проміжної сполуки 57.

Таблиця 18

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 58		МС: $m/z=498,0$ ($M+1$).
Проміжна сполука 59		МС: $m/z=502,2$ ($M+1$).

Сполуки в таблиці 19 отримують за методикою Проміжної сполуки 11.

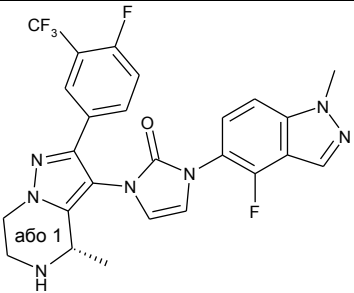
Таблиця 19

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 60		МС: $m/z=480,1$ ($M+1$).

5

Сполуки в таблиці 20 отримують за методикою Проміжної сполуки 19-P1 і Проміжної сполуки 19-P2.

Таблиця 20

Назва	Структура	Умови хірального розділення:
Проміжна сполука 61-P1		Колонка: Daicel CHIRALPAK OZ-H 250 мм x 20 мм В.Д. 5 мкм; Рухома фаза: CO_2/MeOH (0,2 % $\text{NH}_4\cdot\text{OH}$)=80/20; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 214 нм; Температура: 35 °С.

Таблиця 20

Назва	Структура	Умови хірального розділення:
Проміжна 61-P2 сполука		

Сполуки в таблиці 21 отримують за методикою Сполуки 24.

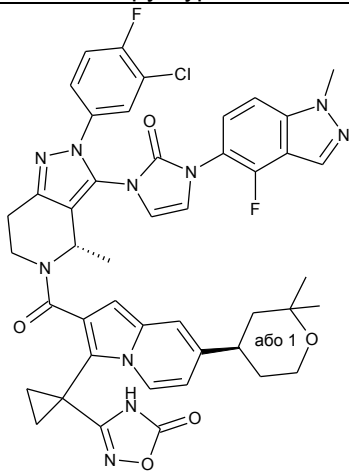
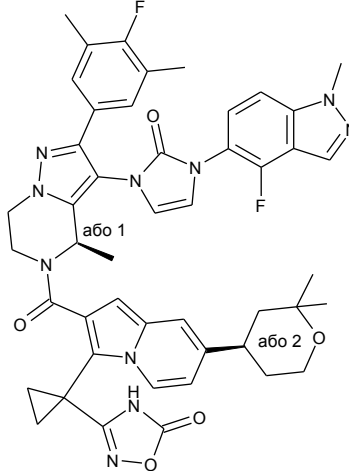
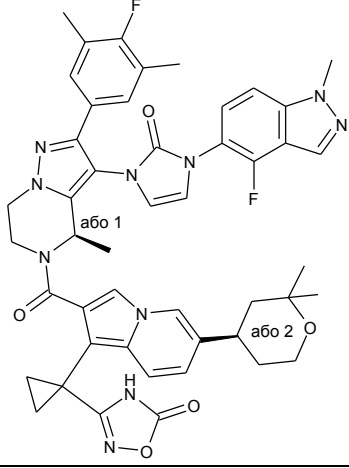
Таблиця 21

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 65 (із Проміжної сполуки 61- P1 і 46-P2)		МС: $m/z=909,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,65-7,63 (м, 2H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,22 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,73-3,71 (м, 4H), 3,04 (с, 1H), 2,07-1,34 (м, 11H), 1,33-1,13 (м, 6H).
Сполука 66 (із Проміжної сполуки 61- P2 і 46-P2)		МС: $m/z=909,3$, ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,66-7,64 (м, 2H), 7,50-7,48 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,93-6,89 (м, 2H), 5,69 (с, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 4H), 3,04 (с, 1H), 2,03-1,38 (м, 11H), 1,31-1,13 (м, 6H).

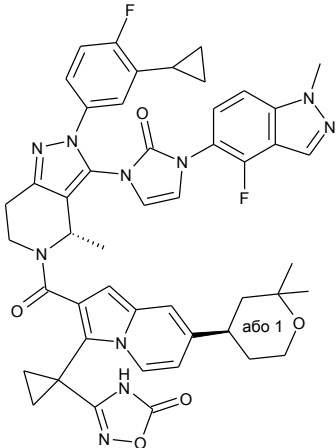
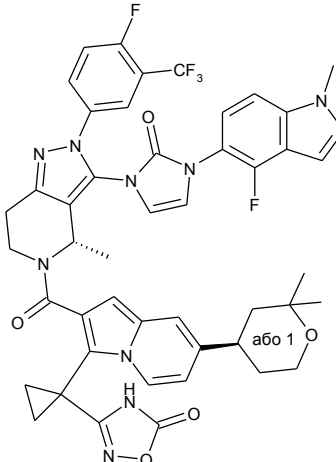
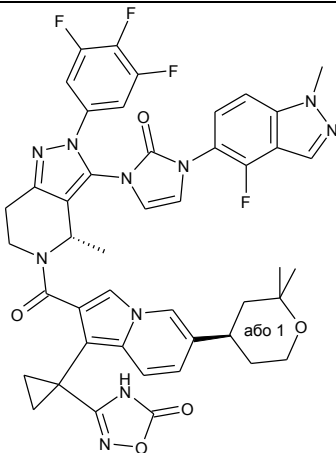
5

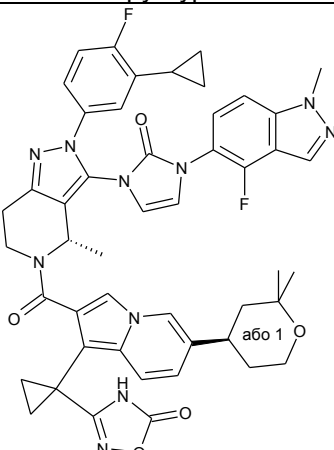
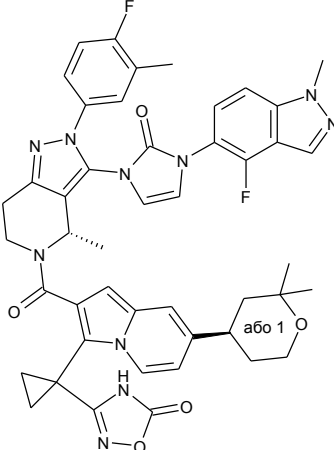
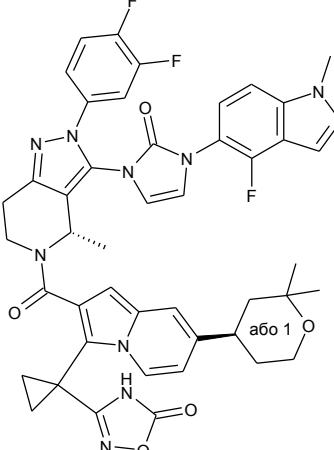
Сполуки в таблиці 22 отримують за методикою Сполуки 2.

Таблица 22

Назва	Структура	Дані ¹ H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 67 (із Проміжної сполуки 14 і 31-P2)		МС: m/z=875,1 (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,0 (с, 1H), 8,30-8,23 (м, 1H), 8,16-8,14 (м, 1H), 7,65-7,55 (м, 3H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,13-6,95 (м, 2H), 6,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,68-5,67 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 4H), 3,72-3,70 (м, 2H), 3,43-3,38 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 1H), 2,71-2,67 (м, 2H), 1,75-1,61 (м, 4H), 1,50-1,44 (м, 4H), 1,33 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,26-1,24 (м, 3H), 1,19-1,16 (м, 3H).
Сполука 68 (із Проміжної сполуки 19-P1 і 31-P2)		МС: m/z=869,2 (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,01 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,72 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,17-4,12 (м, 5H), 3,72-3,70 (м, 4H), 2,97-2,90 (м, 2H), 2,23 (с, 5H), 1,67-1,19 (м, 17H).
Сполука 69 (із Проміжної сполуки 19-P1 і 28-P2)		МС: m/z=869,2 (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,84 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,46 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,24 (с, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,86 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,71 (с, 4H), 2,90 (с, 1H), 2,23 (с, 6H), 1,69 (д, J=9,6 Гц, 2H), 1,60-1,34 (м, 7H), 1,26-1,18 (м, 8H).

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 70 (із Проміжної сполуки 60 і 28-Р2)		МС: $m/z=859,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,89 (с, 1H), 8,30-8,12 (м, 2H), 7,69-7,28 (м, 7H), 7,12-7,04 (м, 2H), 5,68 (с, 1H), 5,01-4,79 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,72-3,70 (м, 2H), 2,90-2,59 (м, 4H), 1,71-1,19(м, 17H).
Сполука 71 (із Проміжної сполуки 57 і 28-Р2)		МС: $m/z=909,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,94 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,90-7,61 (м, 4H), 7,45 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,27-6,91 (м, 2H), 6,85 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,90 (д, $J=74,8$ Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 3,26-3,08 (м, 1H), 2,98-2,69 (м, 3H), 1,98-0,82 (м, 17H).
Сполука 72 (із Проміжної сполуки 58 і 31-Р2)		МС: $m/z=877,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,0 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,15 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,51-7,47 (м, 1H), 7,42-7,30 (м, 3H), 7,17 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,71 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,99-4,82 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 4H), 3,71 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,93-2,66 (м, 4H), 1,67-1,17 (м, 17H).

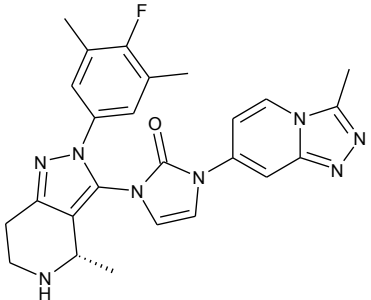
Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 73 (із Проміжної сполуки 59 і 31-P2)		МС: $m/z=881,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 8,10 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 3H), 7,09 (с, 1H), 7,03-6,76 (м, 3H), 6,69 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,65-5,62 (м, 1H), 4,09-4,07 (м, 3H), 3,71 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,93 (с, 1H), 2,67-2,65 (м, 2H), 2,13-1,98 (м, 2H), 1,73-1,48 (м, 6H), 1,34-1,17 (м, 12H), 1,01-0,98 (м, 2H), 0,67-0,63 (м, 2H).
Сполука 74 (із Проміжної сполуки 57 і 31-P2)		МС: $m/z=909$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 8,15 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,89-7,61 (м, 5H), 7,43 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,15 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,74-5,64 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,68-3,57 (м, 6H), 2,93 (м, 1H), 1,45-1,09 (м, 17H).
Сполука 75 (із Проміжної сполуки 58 і 28-P2)		МС: $m/z=877,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,16 (д, $J=23,6$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=19,6$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 7,43-7,51 (м, 3H), 7,30 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 7,03-6,92 (м, 1H), 6,91-6,83 (м, 1H), 6,76 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 4,11 (д, $J=8,8$ Гц, 3H), 3,82-3,87 (м, 2H), 2,80-3,12 (м, 4H), 1,57-1,77 (м, 4H), 1,48-1,10 (м, 13H).

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 76 (із Проміжної сполуки 59 і 28-P2)		МС: $m/z=881,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,72-7,61 (м, 2H), 7,45 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,28 (с, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,98-6,85 (м, 3H), 5,66 (с, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 2,90 (с, 1H), 2,75 (с, 2H), 2,08 (с, 1H), 1,69 (с, 2H), 1,54-1,44 (м, 4H), 1,33-1,18 (м, 13H), 0,99 (с, 2H), 0,64 (с, 2H).
Сполука 77 (із Проміжної сполуки 15 і 31-P2)		МС: $m/z=855,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,03 (ш, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,15 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48-7,21 (м, 5H), 7,08 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,71 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,68-5,66 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,73-3,70 (м, 2H), 3,45-3,30 (м, 2H), 3,00-2,85 (м, 2H), 2,71-2,69 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,80-1,11 (м, 17H).
Сполука 78 (із Проміжної сполуки 60 і 31-P2)		МС: $m/z=859,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 8,12-8,11 (м, 1H), 7,64-7,47 (м, 4H), 7,28-7,03 (м, 4H), 6,70 (д, $J=6,8$, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,67-5,66 (м, 1H), 4,10-4,06 (м, 4H), 3,71-3,69 (м, 2H), 2,95-2,89 (м, 2H), 2,68 (с, 2H), 1,74-1,43 (м, 8H), 1,32 (д, $J=6,4$, 3H), 1,25-1,22 (м, 3H), 1,18-1,16 (м, 3H).

Приклад 62: Синтез проміжної сполуки 62

Проміжну сполуку 62 в таблиці 23 отримують за методикою Проміжної сполуки 3.

Таблиця 23

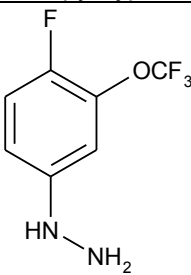
Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 62		МС: $m/z=473,1$ ($M+1$).

Приклад 63: Синтез проміжної сполуки 63

Проміжну сполуку 63 в таблиці 24 отримують за методикою Проміжної сполуки 55.

5

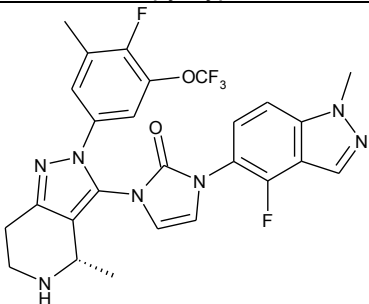
Таблиця 24

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 63		МС: $m/z=211,1$ ($M+1$).

Приклад 64: Синтез проміжної сполуки 64

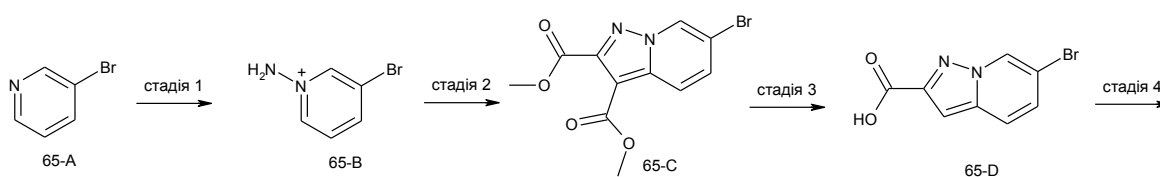
Проміжну сполуку 64 в таблиці 25 отримують за методикою Проміжної сполуки 57.

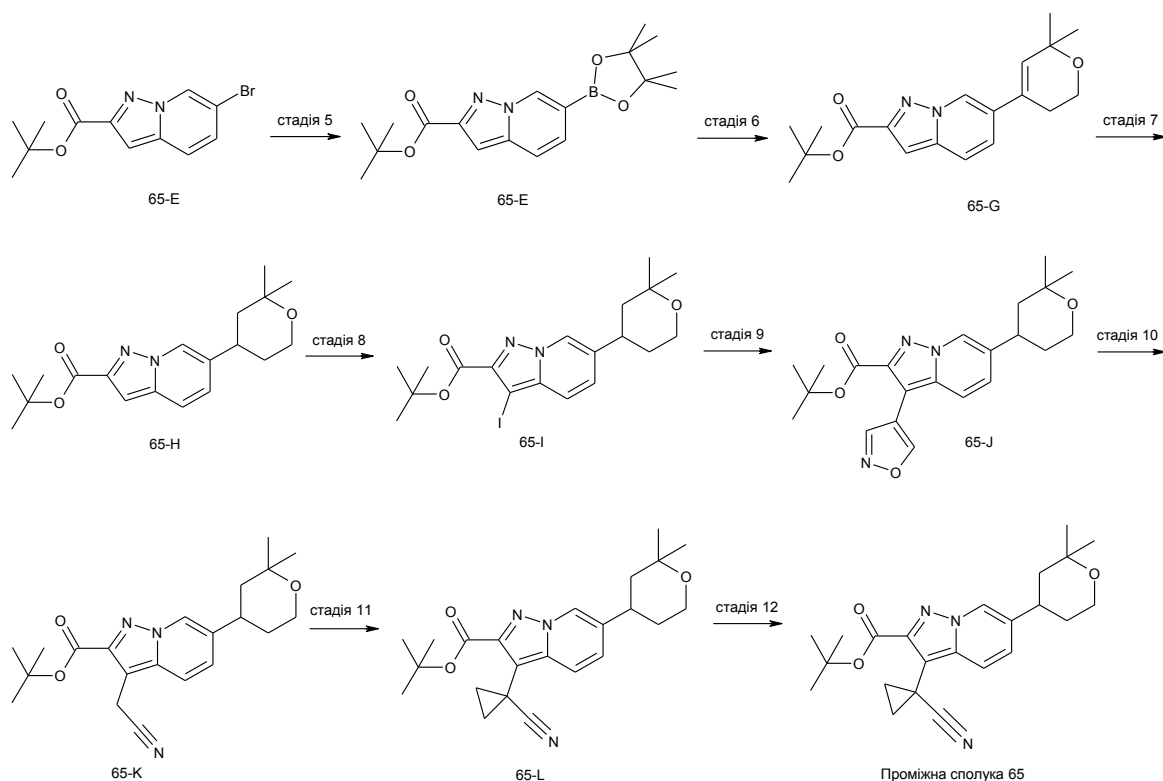
Таблиця 25

Назва	Структура	^1H ЯМР і/або РХ/МС data
Проміжна сполука 64		МС: $m/z=546,1$ ($M+1$).

10

Приклад 65: Синтез проміжної сполуки 65





5

Стадія 1: 65-B

До розчину гідроксиламін-О-сульфонової кислоти (107,37 г, 949,39 ммоль) в 300 мл холодної води додають 65-A (100 г, 632,93 ммоль, 61,73 мл) при 25 °С. Суміш нагрівають при 90 °С протягом 40 хвилин, після охолодження до кімнатної температури додають карбонат калію (138 г), потім воду видаляють випарюванням у вакуумі. Залишок обробляють 300 мл етанолу і нерозчинний осад видаляють фільтрацією. Фільтрат обробляють 140 мл 57 % йодистоводневої кислоти і зберігають при -20 °С. Тверду речовину потім збирають фільтрацією з отриманням 65-B (40 г, 132,48 ммоль, 20,9 % вихід, сіль HI), яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 2: 65-C

До свіжоприготовленого розчину 65-B (40 г, 132,48 ммоль, сіль HI) в ДМФ (300 мл) додають диметил бут-2-індіоат (65,33 г, 459,72 ммоль) і K₂CO₃ (63,54 г, 459,72 ммоль). Суміш перемішують при 25 °С протягом 12 год. Суміш фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ЕА/ПЕ=1/10-1/3) з отриманням 65-C (20 г, 63,88 ммоль, 27,8 % вихід).

Стадія 3: 65-D

Суміш 65-C (20 г, 63,88 ммоль) в конц. H₂SO₄ (50 мл) і води (50 мл) перемішують протягом 3 год. при 100 °С. Після охолодження до 0 °С рН 8 отримують додаванням водного розчину 8 М гідроксиду натрію. Потім додають 6 М хлористоводневу кислоту до рН=3, суміш екстрагують ДХМ (100 мл x 3), об'єднані органічні фази сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Осад збирають фільтрацією, промивають МТБЕ з отриманням 65-D (12 г, 49,78 ммоль, 77,9 % вихід).

Стадія 4: 65-E

До суміші 65-D (2 г, 8,30 ммоль) в ТГФ (30 мл) і ДХМ (30 мл) додають оксалілдіхлорид (1,58 г, 12,45 ммоль) при 0 °С в атмосфері N₂ протягом 0,5 год., потім додають ДМФ (64 мкл) і перемішують протягом 1 год., потім додають трет-BuONa (7,97 г, 82,97 ммоль). Реакційний розчин перемішують протягом 1,5 год. при 25 °С. Потім додають воду (20 мл), і розчин концентрують на роторному випарнику. Додають етилацетат (80 мл), і органічну фазу сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=10/1-1/2) з отриманням 65-E (1,6 г, 5,38 ммоль, 64,9 % вихід).

Стадія 5: 65-F

До суміші 65-E (1,6 г, 5,38 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (1,37 г, 5,38 ммоль) в діоксані (20 мл) додають KOAc (1,59 г, 16,15 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (393,99 мг, 538,45 мкмоль) при 30 °С в атмосфері N₂. Реакцію

перемішують протягом 2 год. при 100 °C. Потім, суміш фільтрують і концентрують з отриманням 65-F (1,85 г, неочищений), який застосовують на наступній стадії без подальшого очищення. МС: $m/z=345,3$ (M+1).

Стадія 6: 65-G

5 До суміші Проміжної сполуки 26 (2,34 г, 9,01 ммоль), 65-F (1,55 г, неочищений) у воді (2 мл) і діоксану (10 мл) додають Pd(dppf)Cl_2 (3,29 г, 4,50 ммоль) і K_2CO_3 (622,34 мг, 4,50 ммоль) при 30 °C. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при 100 °C. Суміш фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ПЕ=10/1-3/1) з отриманням 65-G (1,3 г, 3,96 ммоль, 87,9 % вихід). МС: $m/z=329,2$ (M+1).

10 Стадія 7: 65-H

До суміші 65-G (1,3 г, 3,96 ммоль) в метанолі (100 мл) додають Pd/C (130 мг) при 25 °C. Реакційний розчин перемішують протягом 4 год. при 25 °C в атмосфері H_2 . Потім суміш фільтрують і концентрують з отриманням 65-H (1,32 г, неочищений), який використовують на наступній стадії без подальшого очищення. МС: $m/z=331,2$ (M+1).

15 Стадія 8: 65-I

До суміші 65-H (1,3 г, неочищений), NaHCO_3 (661,03 мг, 7,87 ммоль) в MeCN (40 мл) додають NIS (1,06 г, 4,72 ммоль) при 0 °C. Реакційний розчин перемішують протягом 0,5 год. при 0 °C. Потім розчин концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=10/1-3/1) з отриманням 65-I (1,7 г, 3,73 ммоль, 94,7 % вихід).

20 Стадія 9: 65-J

У 30 мл мікрохвильову реакційну пробірку завантажують 65-I (1,55 г, 3,40 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоксазол (662,45 мг, 3,40 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (248,54 мг, 339,68 мкмоль) і KF (986,76 мг, 16,98 ммоль) в DMCO (10 мл) і воді (1 мл). Потім O_2 продувають барботуванням N_2 в реакційний розчин, пробірку герметично закривають і нагрівають при 90 °C протягом 45 хвилин у мікрохвильовому реакторі Biotage. Реакцію охолоджують до кімнатної температури, фільтрують, розбавляють ЕА (50 мл) і органічну фазу промивають водою (30 мл), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією (0-100 %, ЕА/ПЕ) з отриманням 65-J (1 г, 2,52 ммоль, 74,1 % вихід).

Стадія 10: 65-K

30 У 30 мл мікрохвильову реакційну пробірку завантажують 65-J (1 г, 2,52 ммоль) і KF (1,46 г, 25,16 ммоль) в метанолі (10 мл) і воді (2 мл). Потім O_2 продувають барботуванням N_2 в реакційний розчин, пробірку герметично закривають і нагрівають при 100 °C протягом 45 хвилин у мікрохвильовому реакторі Biotage. Реакцію охолоджують до кімнатної температури і концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією (0-100 %, ЕА/ПЕ) з отриманням 65-K (800 мг, 2,17 ммоль, 86,1 % вихід). МС: $m/z=314,2$ (M-55).

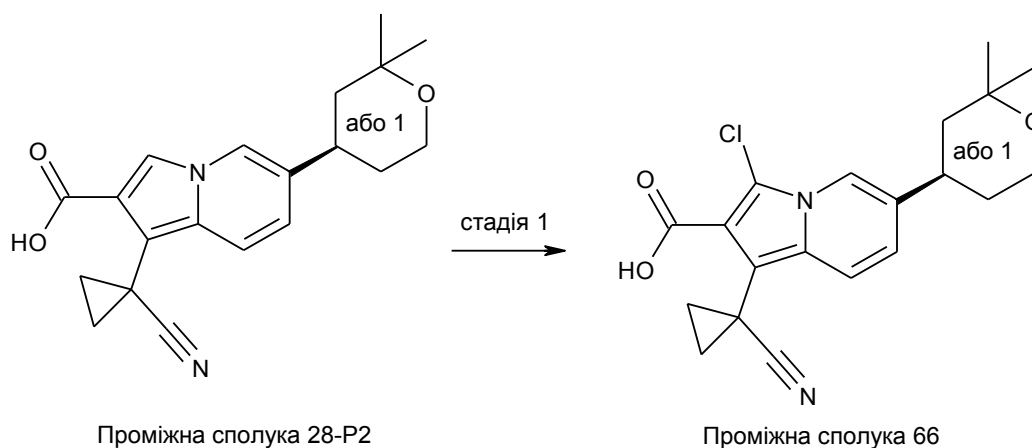
35 Стадія 11: 65-L

40 До суміші 65-K (800 мг, 2,17 ммоль), 1,3,2-діоксатіолан 2,2-діоксид (290,63 мг, 2,38 ммоль) в ТГФ (50 мл) додають LiHDMS (1 M, 10,82 мл) при 0 °C. Реакційний розчин перемішують протягом 0,5 год. при 0 °C. Потім додають насич. NH_4Cl (5 мл), і органічну фазу відділяють і концентрують на роторному випарнику. Неочищений продукт очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=4/1) з отриманням 65-L (700 мг, 1,77 ммоль, 81,7 % вихід). МС: $m/z=340,2$ (M-55).

Стадія 12: Проміжна сполука 65

45 Суміш 65-L (700 мг, 1,77 ммоль) в HCl /діоксані (4 M, 20 мл) перемішують протягом 4 год. при 35 °C. Суміш концентрують і очищують преп-BEPX (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19×150 мм; А: 0,2 % HCO_2H вода, В: ацетонітрил; градієнт: 5-95 % В; GT: 16 хв; швидкість потоку: 15 мл/хв) з отриманням Проміжної сполуки 65 (102 мг).

Приклад 66: Синтез проміжної сполуки 66



До розчину Проміжної сполуки 28-P2 (50 мг, 147,75 мкмоль) в MeCN (4 мл) додають NCS (30 мг, 221,63 мкмоль). Суміш перемішують при 25 °C протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляють EA (20 мл), промивають насиченим розчином солі (10 мл x 2), сушать над безводним Na₂SO₄ і фільтрують. Фільтрат концентрують і очищують на колонці із оберненою фазою (45 % MeCN в H₂O (0,1 % МК)) з отриманням Проміжної сполуки 66 (25 мг, 45 % вихід). МС: m/z=373,1 (M+1).

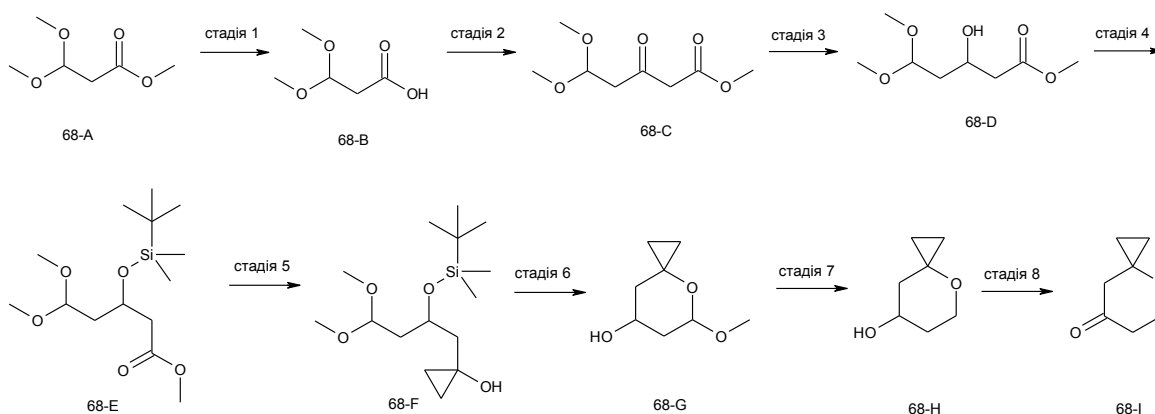
Приклад 67: Синтез проміжної сполуки 67

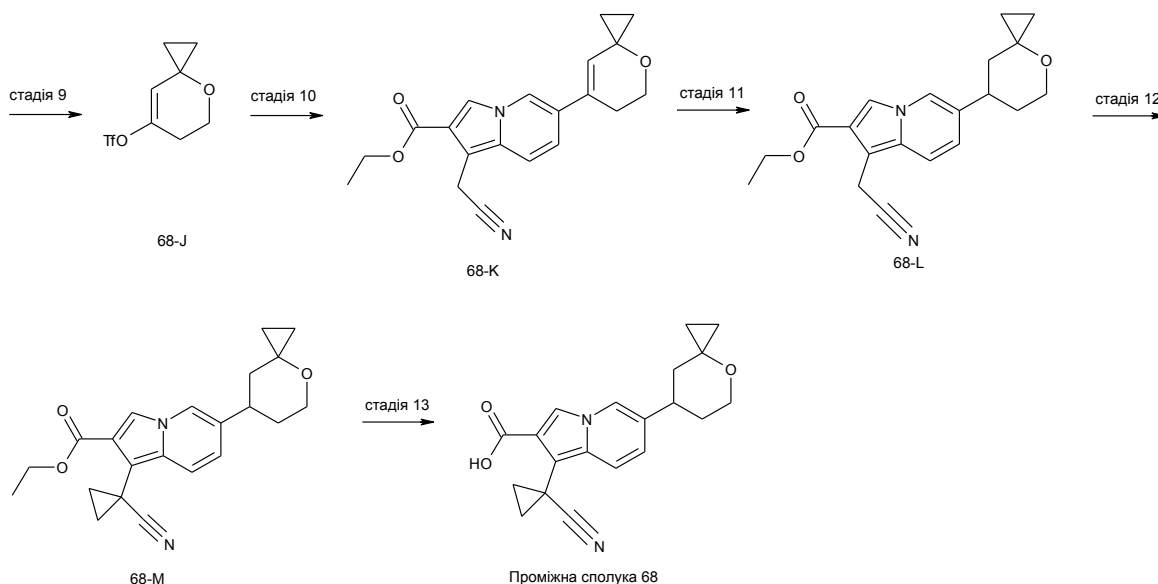
Проміжну сполуку 67 в таблиці 26 отримують за методикою Проміжної сполуки 66.

Таблиця 26

Назва	Структура	Дані ¹ H ЯМР і/або РХ/МС
Проміжна сполука 67		МС: m/z=373,1 (M+1).

Приклад 68: Синтез проміжної сполуки 68





5 Стадія 1: 68-B

До розчину 68-A (50 г, 337,48 ммоль) в MeOH (200 мл) додають LiOH (водн.) (4 М, 168,74 мл), суміш перемішують при 80 °С протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізують лимонною кислотою, екстрагують ДХМ (200 мл x 10). Об'єднані органічні шари промивають водою, сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі з отриманням 68-B (28,5 г, 62,96 % вихід).

10 Стадія 2: 68-C

До розчину 68-B (23 г, 171,48 ммоль) в ТГФ (200 мл) додають суспензію CDI (33,37 г, 205,77 ммоль) в ТГФ (100 мл) по краплях. Суміш перемішують при 25 °С протягом 2 год. У той же час, іншу колбу з 3-метоксі-3-оксопропаноатом калію (40,17 г, 257,21 ммоль) і $MgCl_2$ (17,96 г, 188,62 ммоль) в 200 мл ТГФ перемішують при 25 °С протягом 2 год. Розчин імідазоліну потім переносять в останній розчин по краплях, і отриману суміш перемішують при 25 °С протягом 16 год. Суміш підкисляють 60 мл водною HCl (2М) і екстрагують ЕА (300 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають насич. водним розчином $NaHCO_3$, насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі з отриманням 68-C (25 г, 76,7 % вихід).

20 Стадія 3: 68-D

До розчину 68-C (25 г, 131,45 ммоль) в MeOH (200 мл) повільно додають $NaBH_4$ (4,97 г, 131,45 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішують при 0 °С протягом 1 год. Суміш гасять водним HCl (1 М, 30 мл), потім 200 мл води додають до суміші. Реакційну суміш екстрагують ЕА (100 мл x 5), сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі з отриманням 68-D (14 г, 55,4 % вихід).

25 Стадія 4: 68-E

До розчину 68-D (14 г, 72,84 ммоль) в ДМФ (100 мл) додають імідазол (9,92 г, 145,67 ммоль) і TBSCl (14,27 г, 94,69 ммоль). Суміш перемішують при 25 °С протягом 16 год. Суміш додають у воду і екстрагують ЕА (100 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (100 мл x 2), сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі з отриманням залишку, який очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ЕА в ПЕ, 0-10 %) з отриманням 68-E (11 г, 49,3 % вихід).

30 Стадія 5: 68-F

До розчину 68-E (11 г, 35,89 ммоль) в ТГФ (100 мл) додають ізопропоксид титану (2,04 г, 7,18 ммоль). Бромід етилмагнію (1 М, 107,68 мл) потім додають по краплях через шприцеву помпу протягом більше ніж 1 год. при 0 °С. Суміш перемішують при 0 °С протягом 2 год. Суміш гасять водною HCl (1 М, 30 мл), потім туди додають 200 мл води. Реакційну суміш екстрагують ЕА (100 мл x 5), об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку, який очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ЕА в ПЕ, 0-10 %) з отриманням 68-F (10,5 г, 96,1 % вихід).

40 Стадія 6: 68-G

До розчину 68-F (10,5 г, 34,48 ммоль) в MeOH (100 мл) додають моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (6,56 г, 34,48 ммоль). Суміш перемішують при 25 °С протягом 16 год. Суміш додають у воду (100 мл) і концентрують у вакуумі для видалення MeOH. Залишок екстрагують ДХМ (30 мл x 6), об'єднані органічні шари промивають водою (100 мл), сушать над

сульфатом натрію і концентрують у вакуумі з отриманням 68-G (4,8 г, 88,0 % вихід).

Стадія 7: 68-H

До розчину 68-G (4,8 г, 30,34 ммоль) в ДХМ (100 мл) додають біс(триметилсиліл)трифторацетамід (5,86 г, 22,76 ммоль), який перемішують при 25 °С протягом 2 год. Суміш потім охолоджують до -10 °С. Додають триетилсилан (14,11 г, 121,37 ммоль, 19,39 мл) потім діетиленфосфат трифториду бору (10,77 г, 75,86 ммоль, 9,53 мл). Суміш потім повільно нагрівають до 0 °С і перемішують при 0 °С протягом 30 хвилин. Суміш додають у воду (200 мл) і екстрагують ДХМ (50 мл х 6). Об'єднані органічні шари промивають водою (200 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі з отриманням 68-H (3,8 г, 97,7 % вихід).

Стадія 8: 68-I

До розчину оксалілхлориду (4,89 г, 38,54 ммоль, 3,35 мл) в 30 мл ДХМ при -78 °С додають ДМСО (5,79 г, 74,12 ммоль, 5,26 мл) в 10 мл ДХМ по краплях. Суміш перемішують протягом 20 хвилин і 68-H (3,8 г, 29,65 ммоль) в 10 мл ДХМ додають по краплях. Суміш перемішують при -78 °С протягом 20 хвилин, потім додають ТЕА (15,0 г, 148,24 ммоль, 20,66 мл) і суміш повільно нагрівають до 25 °С протягом 30 хвилин. Суміш виливають у воду (50 мл), екстрагують ДХМ (50 мл х 6). Об'єднані органічні шари промивають водою (100 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі з отриманням залишку, який очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=20/1-10/1) з отриманням 68-I (2,0 г, 53,5 % вихід).

Стадія 9: 68-J

До розчину 68-I (2,0 г, 15,85 ммоль) в ТГФ (20 мл) додають LDA (2 М, 15,85 мл) по краплях при -78 °С і перемішують при цій температурі протягом 30 хвилин. Потім 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-(трифторметилсульфоніл)метансульфонамід (6,23 г, 17,44 ммоль) в ТГФ (20 мл) додають до суміші по краплях (зберігаючи температуру нижче -60 °С). Суміш повільно нагрівають до 25 °С і перемішують протягом 16 год. Суміш виливають у воду (50 мл), екстрагують ЕА (30 мл х 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (50 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням 68-J (6,0 г, неочищений), який використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 10: 68-K

До розчину 27-F (530 мг, 1,73 ммоль) в діоксані (10 мл) додають 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (569,65 мг, 2,24 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (126,26 мг, 172,56 мкмоль) і K₂CO₃ (476,97 мг, 3,45 ммоль). Суміш перемішують при 90 °С протягом 2 год. Суміш фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в діоксан (10 мл), туди додають 68-J (877,64 мг), K₂CO₃ (476,97 мг, 3,45 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (126,26 мг, 172,56 мкмоль) і воду (4 мл). Суміш перемішують при 90 °С протягом 1 год. в атмосфері азоту. Суміш додають у воду, екстрагують ЕА (20 мл х 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (20 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі з отриманням залишку, який очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=10/1-5/1) з отриманням 68-K (300 мг, 51,7 % вихід). МС: m/z=337 (M+1).

Стадія 11: 68-L

До розчину 68-K (300 мг, 891,84 мкмоль) в ЕА (5 мл) додають Pd/C (30 мг, 55 % вологий, 10 %). Суміш перемішують при 25 °С протягом 30 хвилин під атмосферою водню. Суміш фільтрують і концентрують у вакуумі з отриманням 68-L (240 мг, 79,5 % вихід). МС: m/z=339,1 (M+1).

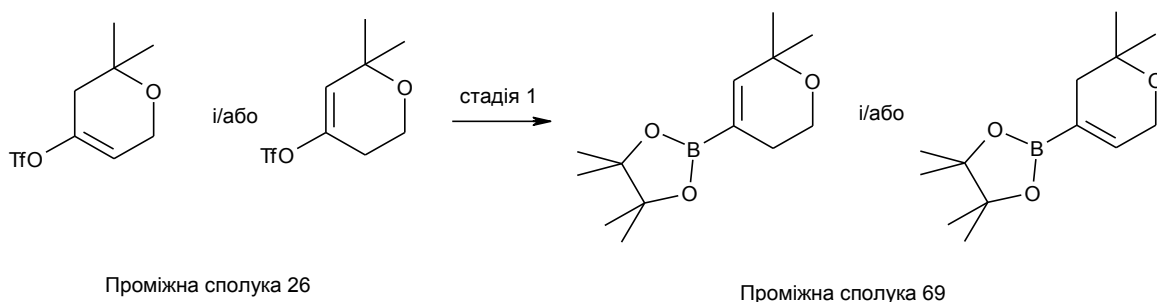
Стадія 12: 68-M

До розчину LiHMDS (1 М, 7,09 мл) в ТГФ (10 мл) додають суміш 68-L (240 мг, 709,22 мкмоль) і 1,3,2-діоксатіолан 2,2-діоксид (264,08 мг, 2,13 ммоль) в ТГФ по краплях при 0 °С. Суміш перемішують при 25 °С протягом 2 год. Суміш додають у воду, екстрагують ЕА (5 мл х 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (5 мл х 2), сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі з отриманням залишку, який очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=10/1-5/1) з отриманням 68-M (110 мг, 31,1 % вихід). МС: m/z=365,1 (M+1).

Стадія 13: Проміжна сполука 68

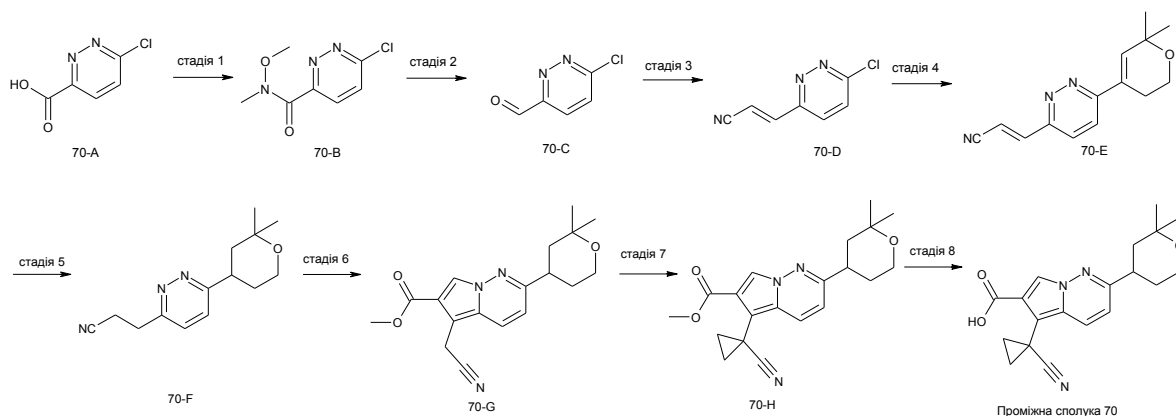
До розчину 68-M (110 мг, 220,34 мкмоль) в метанолі (5 мл) додають водний NaOH (4 М, 550,85 мкл). Суміш перемішують при 60 °С протягом 1 год. Суміш нейтралізують водною HCl, екстрагують ЕА (5 мл х 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (5 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі з отриманням залишку, який очищують хроматографією із оберненою фазою (MeCN в H₂O, 0-70 %) з отриманням Проміжної сполуки 68 (52 мг, 70,2 % вихід). МС: m/z=337,1 (M+1).

Приклад 69: Синтез проміжної сполуки 69



5 Суспензію Проміжної сполуки 26 (25 г, 90,07 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (26,84 г, 105,68 ммоль), ацетату калію (14,14 г, 144,10 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (2,11 г, 2,88 ммоль) в діоксані (300 мл) перемішують при 100 °C протягом 6 год. Реакційну суміш фільтрують і концентрують з отриманням Проміжної сполуки 69 (45 г, неочищений), що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

10 Приклад 70: Синтез проміжної сполуки 70



Стадія 1: 70-B

20 До розчину 70-A (10 г, 63,07 ммоль), N-метоксиметанаміну (6,77 г, 69,38 ммоль, сіль HCl) і ДІПЕА (20,38 г, 157,69 ммоль, 27,47 мл) в ДХМ (200 мл) додають ГАТУ (31,18 г, 82,0 ммоль) при 0 °C і отриманий розчин перемішують протягом ночі. Реакційну суміш промивають водою (100 мл) і насиченим розчином солі (100 мл). Органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують і випарюють з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією (ЕА в ПЕ, 0-35 %) з отриманням 70-B (11 г, 54,56 ммоль, 86,5 % вихід). МС: m/z=202,1 (M+1).

Стадія 2: 70-C

30 До суміші 70-B (11 г, 54,56 ммоль) в ТГФ (200 мл) додають гідрид діізобутилалюмінію (1 М, 81,84 мл) при 0 °C і перемішують протягом 1 год. Реакційну суміш гасять розчином NH₄Cl (50 мл). Суміш фільтрують, фільтрат екстрагують ЕА (50 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (50 мл x 3), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують з отриманням 70-C (3,9 г, 27,36 ммоль, 50,1 % вихід). МС: m/z=143,1 (M+1).

Стадія 3: 70-D

35 До розчину 70-C (3,9 г, 27,36 ммоль) в ДХМ (150 мл) додають 2-(трифенілфосфаніліден)ацетонітрил (8,24 г, 27,36 ммоль) і перемішують при 25 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрують і очищують флеш-хроматографією на силікагелі (ЕА в ПЕ, 0-30 %) з отриманням 70-D (4,1 г, 24,76 ммоль, 90,7 % вихід). МС: m/z=166,1 (M+1).

Стадія 4: 70-E

40 Суспензію 70-D (4,1 г, 24,76 ммоль), Проміжної сполуки 69 (7,01 г, 29,71 ммоль), K₂CO₃ (6,84 г, 49,52 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (905,91 мг, 1,24 ммоль) в Н₂O (30 мл) і діоксані (150 мл) перемішують при 100 °C в атмосфері N₂ протягом 3 год. Реакційну суміш концентрують, і залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (ЕА/ПЕ=1/10-3/1) з отриманням 70-E

(2,3 г, 9,53 ммоль, 38,5 % вихід). МС: $m/z=242,2$ (M+1).

Стадія 5: 70-F

До розчину 70-E (2,3 г, 9,53 ммоль) в ЕА (200 мл) додають Pd/C (231,54 мг) під атмосферою водню, і реакційну суміш перемішують при 25 °С протягом 48 год. Реакційну суміш фільтрують і
5 фільтрат концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією на силікагелі (ЕА/ПЕ=1/10-1/1) з отриманням 70-F (0,8 г, 3,26 ммоль, 34,2 % вихід). МС: $m/z=246,2$ (M+1).

Стадія 6: 70-G

У 30 мл мікрохвильову реакційну пробірку завантажують метил 3-бром-2-оксо-пропаноат
10 (790,99 мг, 4,24 ммоль), 70-F (0,8 г, 3,26 ммоль) і бікарбонат натрію (547,92 мг, 6,52 ммоль) в MeCN (10 мл). Потім O₂ продувають барботуванням N₂ в реакційний розчин, пробірку герметично закривають і нагрівають при 120 °С протягом 1 год. в мікрохвильовому реакторі Biotage. Реакцію охолоджують до кімнатної температури, і реакційну суміш фільтрують і
15 концентрують при зниженому тиску з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією на силікагелі (ЕА/ПЕ=1/10-1/3) з отриманням 70-G (280 мг, 855,28 мкмоль, 26,2 % вихід). МС: $m/z=328,2$ (M+1).

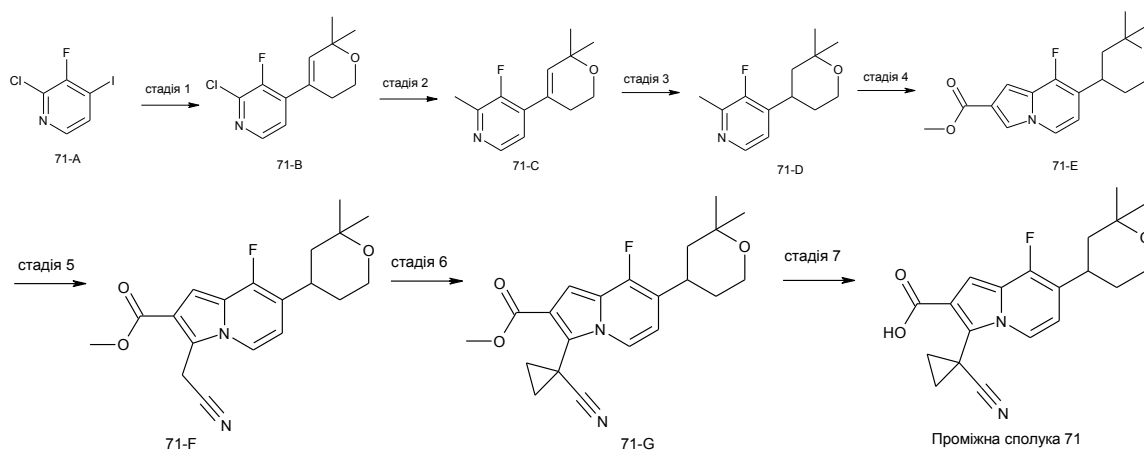
Стадія 7: 70-H

До розчину 70-G (280 мг, 855,28 мкмоль), 1,3,2-діоксатіолан 2,2-діоксиду (318,46 мг, 2,57 ммоль) і DMPU (219,24 мг, 1,71 ммоль) в ТГФ (5 мл) додають LiHMDS (1 М, 5,13 мл) і
20 перемішують протягом 0,2 год. при 0 °С. Реакцію гасять розчином NH₄Cl (10 мл). Суміш екстрагують ЕА (20 мл х 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (20 мл х 3), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією на силікагелі (ЕА/ПЕ=1/10-1/3) з отриманням 70-H (130 мг, 367,84 мкмоль, 43,0 % вихід). МС: $m/z=354,2$ (M+1).

Стадія 8: Проміжна сполука 70

До суміші 70-H (130 мг, 367,84 мкмоль) у воді (1 мл), ТГФ (4 мл) і MeOH (4 мл) додають NaOH (73,57 мг, 1,84 ммоль) при 25 °С. Суміш перемішують протягом 3 год. при 50 °С. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і доводять до рН ~5 водним HCl (1 М). Суміш екстрагують ЕА (20 мл х 3). Об'єднані органічні шари концентрують на роторному
30 випарнику з отриманням Проміжної сполуки 70 (63 мг). МС: $m/z=340,2$ (M+1).

Приклад 71: Синтез проміжної сполуки 71



Стадія 1: 71-B

Суспензію Проміжної сполуки 69 (26,64 г, 55,94 ммоль), 71-A (12 г, 46,61 ммоль), K₂CO₃ (12,88 г, 93,23 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,02 г, 1,40 ммоль) в H₂O (40 мл) і діоксані (160 мл) перемішують при 70 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією на силікагелі (ЕА в ПЕ, 0-10 %) з отриманням 71-B (8,3 г, 34,34 ммоль, 73,7 % вихід). МС: $m/z=242,1$ (M+1).

Стадія 2: 71-C

Суспензію 71-B (5,8 г, 24,0 ммоль), метилборонової кислоти (4,31 г, 71,99 ммоль), K₂CO₃ (9,95 г, 71,99 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,39 г, 1,20 ммоль) в діоксані (60 мл) перемішують при 105 °С
45 протягом 2 год. Реакційну суміш концентрують, і залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (ЕА в ПЕ, 0-15 %) з отриманням 71-C (5 г, 22,60 ммоль, 94,2 % вихід). МС: $m/z=222,2$ (M+1).

Стадія 3: 71-D

До розчину 71-С (5 г, 22,60 ммоль) в MeOH (60 мл) додають Pd/C (548,88 мг) під атмосферою водню. Реакційну суміш перемішують при 25 °С протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат концентрують з отриманням 71-D (4,5 г, 20,15 ммоль, 89,2 % вихід). МС: $m/z=224,2$ (M+1).

5 Стадія 4: 71-E

У 30 мл мікрохвильову реакційну пробірку завантажують метил 3-бром-2-оксо-пропаноат (7,52 г, 40,31 ммоль, 4,42 мл), 71-D (4,5 г, 20,15 ммоль) і бікарбонат натрію (6,77 г, 80,61 ммоль) в MeCN (20 мл). Потім O₂ продувають барботуванням N₂ в реакційний розчин, пробірку герметично закривають і нагрівають при 100 °С протягом 0,75 год. в мікрохвильовому реакторі Biotage. Реакцію охолоджують до кімнатної температури і реакційну суміш фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією на силікагелі (EA в ПЕ, 0-10 %) з отриманням 71-E (1,5 г, 4,91 ммоль, 24,4 % вихід). МС: $m/z=306,2$ (M+1).

Стадія 5: 71-F

15 До розчину 71-E (1,5 г, 4,91 ммоль) в DMSO (4 мл) і води (0,8 мл) додають 2-бромацетонітрил (1,77 г, 14,74 ммоль), NaI (736,34 мг, 4,91 ммоль), Fe₂SO₄·7H₂O (1,21 г, 4,91 ммоль), потім H₂O₂ (30 %, 1,39 г) додають по краплях при 0 °С. Після додавання суміш перемішують протягом 20 хвилин. Реакційну суміш гасять водою (100 мл) і екстрагують EA (50 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають водним Na₂SO₃ (80 мл), насиченим розчином солі (80 мл), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують комбі-флеш (EA в ПЕ, 0-20 %) з отриманням 71-F (880 мг, 2,56 ммоль, 52,0 % вихід). МС: $m/z=345,2$ (M+1).

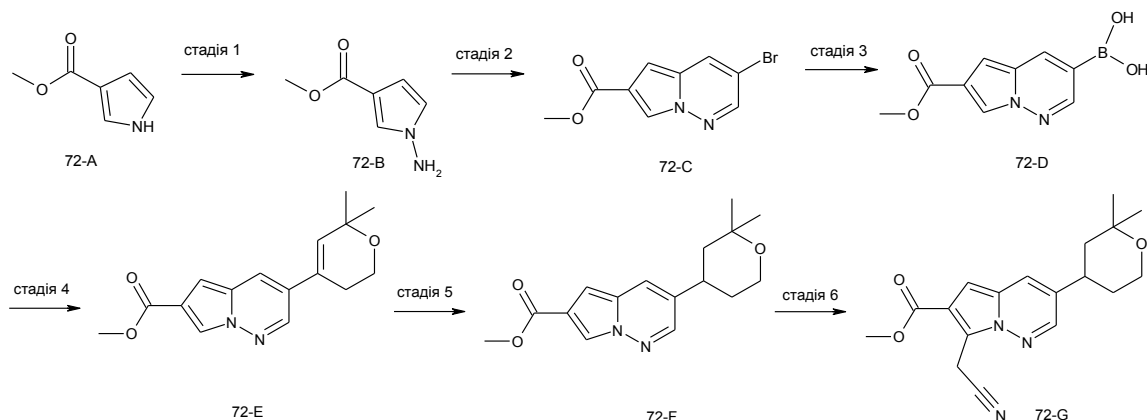
Стадія 6: 71-G

25 До розчину 71-F (880 мг, 2,56 ммоль), 1,3,2-діоксатіолан 2,2-діоксиду (951,47 мг, 7,67 ммоль) і DMPU (655,03 мг, 5,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) додають LiHMDS (1 М, 15,33 мл) і перемішують протягом 0,2 год. при 0 °С. Реакцію гасять водним NH₄Cl (10 мл). Суміш екстрагують EA (20 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (20 мл x 3), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією на силікагелі (EA/ПЕ=1/10-1/3) з отриманням 71-G (560 мг, 1,51 ммоль, 59,2 % вихід). МС: $m/z=371,2$ (M+1).

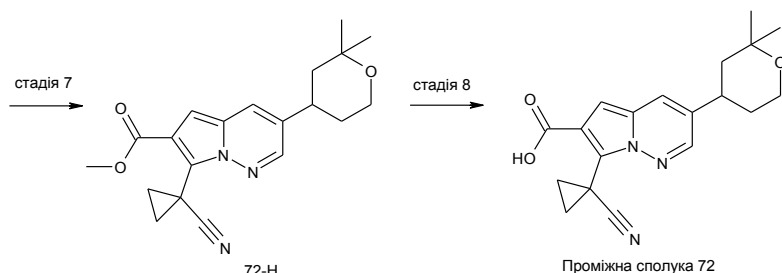
30 Стадія 7: Проміжна сполука 71

До розчину 71-G (560 мг, 1,51 ммоль) в DMSO (6 мл) додають фторид калію (2,64 г, 45,35 ммоль). Суміш нагрівають при 130 °С в мікрохвильовому реакторі Biotage протягом 3 год. Реакційну суміш виливають у воду (20 мл) і екстрагують EA (30 мл x 3). Водний шар доводять до pH 4~5 водним HCl (1 М) і екстрагують EA (30 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (50 мл), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують з отриманням Проміжної сполуки 71 (400 мг, неочищений). МС: $m/z=357,2$ (M+1).

Приклад 72: Синтез проміжної сполуки 72



40



Стадія 1: 72-B

До розчину 72-A (10 г, 79,92 ммоль) в ДМФ (70 мл) додають NaN (4,16 г, 103,90 ммоль, 60 %) і реакцію перемішують протягом 0,3 год. при 25 °С, потім додають О-(2,4-динітрофеніл)гідроксиамін (23,87 г, 119,88 ммоль). Реакцію перемішують при 25 °С протягом ще 12 год. Реакцію гасять насиченим водним Na₂S₂O₃, розбавляють водою і екстрагують ЕА. Органічний шар сушать, фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ЕА в ПЕ, 0-100 %) з отриманням 72-B (7 г, 49,95 ммоль, 62,5 % вихід).

Стадія 2: 72-C

Суміш 72-B (5 г, 35,68 ммоль), 2-бромпропандіалу (10,77 г, 71,36 ммоль) в Н₃РO₄ (10 мл) і діоксані (30 мл) перемішують протягом 1 год. при 25 °С. Додають воду (50 мл) і ЕА (100 мл), і органічну фазу відділяють і концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=100/1-10/1) з отриманням 72-C (2,5 г, 9,80 ммоль, 27,5 % вихід). МС: m/z=255,3 (M+1).

Стадія 3: 72-D

До суміші 72-C (1,5 г, 5,88 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (1,79 г, 7,06 ммоль) в діоксані (15 мл) додають KOAc (1,73 г, 17,64 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (4,30 г, 5,88 ммоль) при 30 °С. Реакцію перемішують протягом 2 год. при 100 °С. Потім розчин концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=10/1-1/1) з отриманням 72-D (1,31 г, неочищений).

Стадія 4: 72-E

До суміші 72-D (1,31 г, неочищений), Проміжної сполуки 26 (2,32 г, 8,93 ммоль) у воді (5 мл) і діоксані (50 мл) додають K₂CO₃ (2,47 г, 17,86 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (435,72 мг, 595,48 мкмоль) при 30 °С. Реакцію перемішують протягом 2 год. при 100 °С. Суміш фільтрують, і фільтрат випарюють з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=10/1-1/1) з отриманням 72-E (1,5 г, 5,24 ммоль, 88,0 % вихід). МС: m/z=287,2 (M+1).

Стадія 5: 72-F

До суміші 72-E (1,3 г, 4,54 ммоль) в метанолі (100 мл) додають Pd/C (100 мг) при 25 °С. Реакцію перемішують протягом 12 год. при 25 °С в атмосфері H₂. Потім суміш фільтрують і концентрують з отриманням 72-F (1,2 г, 4,16 ммоль, 91,7 % вихід). МС: m/z=289,2 (M+1).

Стадія 6: 72-G

До розчину 72-F (1 г, 3,47 ммоль) в ДМCO (10 мл) і воді (2 мл) додають 2-бромацетонітрил (2,08 г, 17,34 ммоль), H₂O₂ (30 %, 1,18 г), FeSO₄·7H₂O (964,19 мг, 3,47 ммоль). Потім додають NaI (519,85 мг, 3,47 ммоль). Після додавання суміш перемішують протягом 10 хвилин. Реакційну суміш гасять водою (100 мл) і екстрагують ЕА (50 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають водним Na₂SO₃ (80 мл), насиченим розчином солі (80 мл), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують комбі-флеш (ЕА в ПЕ, 0-20 %) з отриманням 72-G (201 мг, 17,7 % вихід). МС: m/z=328,1 (M+1).

Стадія 7: 72-H

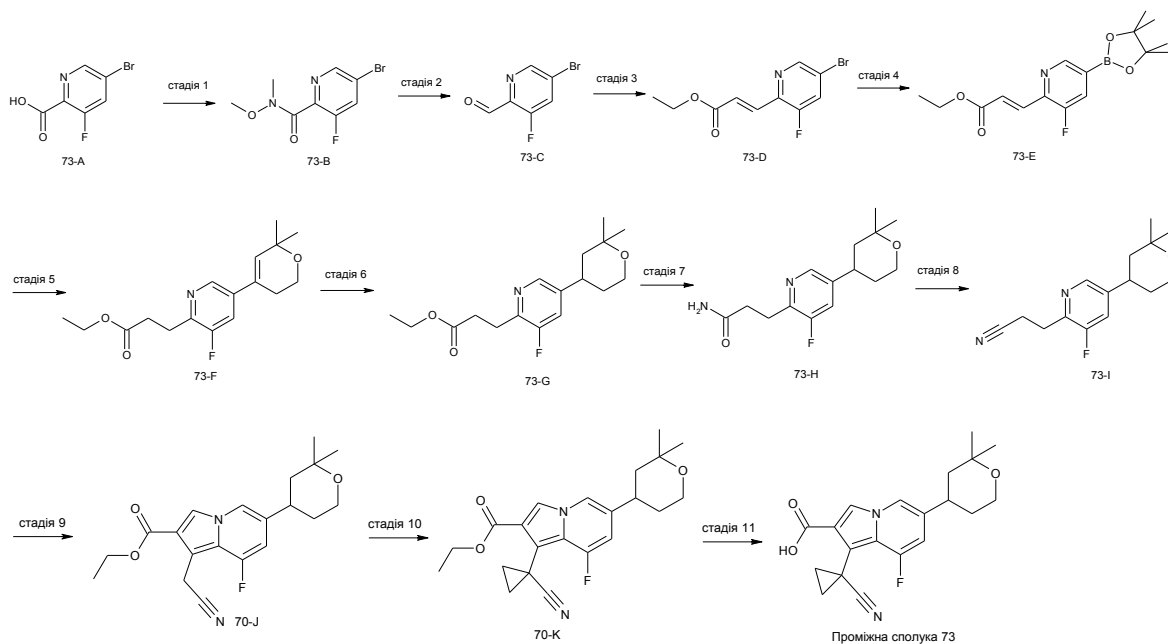
До суміші 72-G (200 мг, 610,92 мкмоль), 1,3,2-діоксатіолан 2,2-діоксиду (90,99 мг, 733,10 мкмоль) і DMPU (156,60 мг, 1,22 ммоль) в ТГФ (10 мл) додають LiHDMS (1 M, 3,05 мл) при 0 °С. Реакційний розчин перемішують протягом 15 хвилин при 0 °С. Додають водний NH₄Cl (50 мл) і ЕА (100 мл), органічну фазу сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=4/1-1/1) з отриманням 72-H (128 мг, 59,3 % вихід).

Стадія 8: Проміжна сполука 72

Суміш 72-H (128 мг, 362,18 мкмоль) і LiOH (86,74 мг, 3,62 ммоль) в ТГФ (5 мл), метанолі (5 мл) і воді (1 мл) перемішують протягом 4 год. при 40 °С. Потім розчин концентрують на роторному випарнику. Неочищений продукт очищують преп-BEPX (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19×150 мм; А: 0,2 % HCO₂H вода, В: ацетонітрил; градієнт: 5-95 % В; GT: 16 хв; швидкість

поток: 15 мл/хв) з отриманням Проміжної сполуки 72 (122 мг).

Приклад 73: Синтез проміжної сполуки 73



Стадія 1: 73-B

До суміші 73-A (13 г, 59,10 ммоль), N-метоксиметанаміну (11,52 г, 118,20 ммоль, сіль HCl) і ГАТУ (67,42 г, 125,27 ммоль) в ДХМ (160 мл) додають TEA (17,94 г, 177,27 ммоль, 16,90 мл) і перемішують протягом 2 год. Отриману суміш розбавляють водою (300 мл) і екстрагують ЕА (300 мл). Виділений органічний шар промивають водою (300 мл x 3) і насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують з отриманням 73-B (13 г, 83,6 % вихід).

Стадія 2: 73-C

До суміші 73-B (13 г, 49,42 ммоль) в ТГФ (150 мл) додають гідрид діізобутилалюмінію (1 М, 98,84 мл) при 0 °C і перемішують протягом 40 хвилин. Реакційну суміш гасять розчином NH_4Cl (50 мл). Суміш фільтрують, фільтрат екстрагують ЕА (30 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (30 мл x 3), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують з отриманням 73-C (11 г, неочищений). МС: $m/z=203,9$ (M+1).

Стадія 3: 73-D

До розчину 71-C (11 г, неочищений) в ДХМ (150 мл) додають етил 2-(трифенілфосфаніліден)ацетат (18,79 г, 53,92 ммоль) і перемішують при 25 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрують і очищують флеш-хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=20/1-5/1) з отриманням 73-D (6,8 г, 46,0 % вихід). МС: $m/z=274,0$ (M+1).

Стадія 4: 73-E

Суспензію 73-D (6,8 г, 24,81 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (7,56 г, 29,77 ммоль), ацетату калію (3,65 г, 37,21 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (907,67 г, 1,24 ммоль) в діоксані (100 мл) перемішують при 100 °C протягом 6 год. Реакційну суміш фільтрують і концентрують. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (ЕА/ПЕ=1/20-2/1) з отриманням 73-E (12 г, неочищений).

Стадія 5: 73-F

Суспензію 73-E (12 г, неочищений), Проміжної сполуки 26 (17,5 г, 33,63 ммоль), K_2CO_3 (6,2 г, 44,84 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (820,22 мг, 1,12 ммоль) в діоксані (200 мл) і воді (40 мл) перемішують при 100 °C протягом 6 год. Реакційну суміш концентрують, і залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (ЕА/ПЕ=1/10-5/1) з отриманням 73-F (6,5 г, 21,29 ммоль, 94,9 % вихід). МС: $m/z=306,2$ (M+1).

Стадія 6: 73-G

До розчину 73-F (6,5 г, 21,29 ммоль) в метанолі (100 мл) додають Pd/C (517,07 мг) під атмосферою водню. Реакційну суміш перемішують при 25 °C протягом 24 год. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат концентрують з отриманням 73-G (6,5 г, 21,01 ммоль, 98,7 % вихід). МС: $m/z=310,2$ (M+1).

Стадія 7: 73-H

До суміші 73-G (6,5 г, 21,01 ммоль) в метанолі (100 мл) додають водний гідроксид амонію (28 %, 25,78 мл) при 25 °С. Реакційний розчин перемішують протягом 24 год. при 25 °С. Потім метанол видаляють на роторному випарнику. Суміш екстрагують ЕА (30 мл х 3). Об'єднані органічні шари промивають NaHCO_3 (30 мл х 3), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують з отриманням 73-H (3 г, 10,70 ммоль, 50,9 % вихід). МС: $m/z=281,2$ ($M+1$).

Стадія 8: 73-I

До розчину 73-H (3 г, 10,70 ммоль) в сухому діоксані (30 мл) додають TFAA (4,50 г, 21,40 ммоль, 3,02 мл) і піридин (2,12 г, 26,75 ммоль, 2,16 мл) при 25 °С. Реакційну суміш перемішують при 25 °С протягом 2 год. Розчин концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією на силікагелі (ЕА в ПЕ, 0-20 %) з отриманням 73-I (2 г, 7,62 ммоль, 71,3 % вихід). МС: $m/z=263,2$ ($M+1$).

Стадія 9: 73-J

До суміші 73-I (1,5 г, 5,72 ммоль), етил 3-бром-2-оксо-пропаноату (1,67 г, 8,58 ммоль, 1,07 мл) в MeCN (10 мл) додають NaHCO_3 (2,40 г, 28,59 ммоль) при 25 °С. Реакційний розчин перемішують протягом 8 год. при 100 °С. Розчин концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=4/1) з отриманням 73-J (500 мг, 1,40 ммоль, 24,4 % вихід).

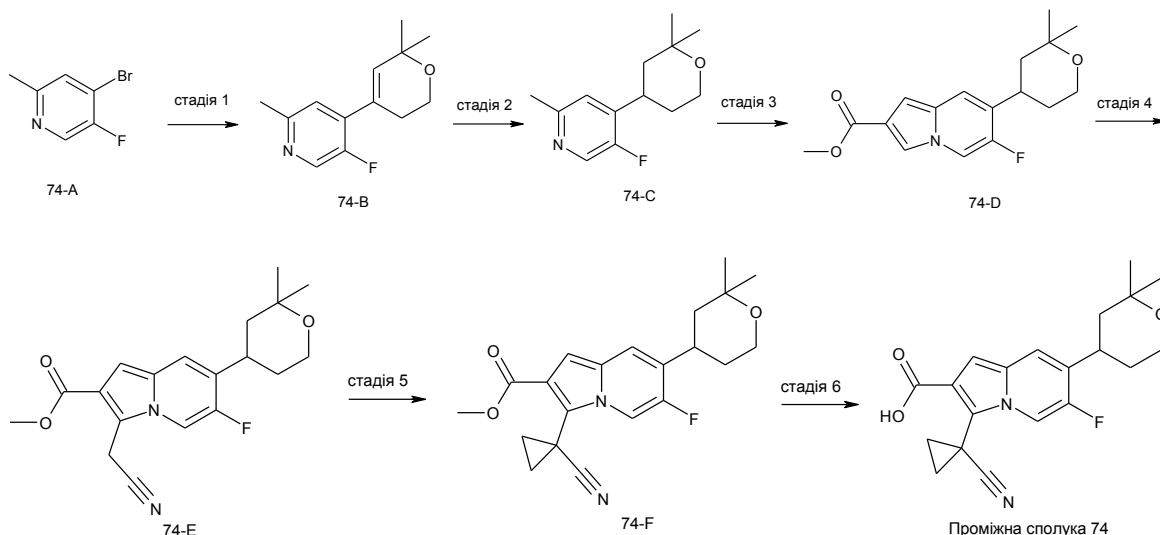
Стадія 10: 73-K

До розчину 73-J (130 мг, 362,72 мкмоль) і 2,2-діоксиду 1,3,2-діоксатіолану (54,02 мг, 435,26 мкмоль) в ТГФ (5 мл) додають LiHMDS (1 М, 1,81 мл) по краплях при 0 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при 0 °С, потім гасять водним NH_4Cl (10 мл). Потім додають воду (20 мл), і суміш екстрагують ЕА (20 мл х 3), об'єднані органічні фази промивають насиченим водним NaHCO_3 (10 мл х 3), потім насиченим розчином солі (10 мл), сушать над безводним Na_2SO_4 і фільтрують. Фільтрат концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією (20 % ЕА в ПЕ) з отриманням 73-K (56 мг, 145,67 мкмоль, 40,2 % вихід).

Стадія 11: Проміжна сполука 73

До суміші 73-K (55 мг, 143,06 мкмоль) в ТГФ (3 мл), воді (1 мл) і метанолі (3 мл) додають NaOH (22,89 мг, 572,26 мкмоль) і нагрівають при 50 °С протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрують і підкисляють водним HCl (1 М) до pH=3. Білу тверду речовину збирають фільтрацією і промивають водою з отриманням Проміжної сполуки 73 (49,5 мг, 138,89 мкмоль, 97,1 % вихід).

Приклад 74: Синтез проміжної сполуки 74



Стадія 1: 74-B

Розчин 74-A (5 г, 26,31 ммоль), Проміжної сполуки 69 (8,15 г, 34,21 ммоль), K_2CO_3 (7,27 г, 52,63 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (962,70 мг, 1,32 ммоль) в H_2O (10 мл) і діоксані (50 мл) перемішують при 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрують, і залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (ЕА/ПЕ=1/10-1/4) з отриманням 74-B (5,1 г, 23,05 ммоль, 87,6 % вихід). МС: $m/z=222,2$ ($M+1$).

Стадія 2: 74-C

До розчину 74-B (5,1 г, 23,05 ммоль) в EtOH (100 мл) додають Pd/C (559,85 мг) в атмосфері

H₂. Реакційну суміш перемішують при 25 °С протягом 48 год. Реакційну суміш фільтрують, і фільтрат концентрують з отриманням 74-С (5,2 г, неочищений). МС: m/z=224,2 (M+1).

Стадія 3: 74-D

Суміш метилу 3-бром-2-оксо-пропаноату (5,01 г, 26,87 ммоль, 2,95 мл), 74-С (3 г, 13,44 ммоль) і бікарбонату натрію (2,82 г, 33,59 ммоль) в MeCN (20 мл) герметично закривають і нагрівають при 120 °С протягом 1 год. в мікрохвильовому реакторі Biotage. Реакцію охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією на силікагелі (ЕА в ПЕ, 0-10 %) з отриманням 74-D (520 мг, 1,70 ммоль, 12,7 % вихід). МС: m/z=306,2 (M+1).

Стадія 4: 74-E

До розчину 74-D (425 мг, 1,39 ммоль) в ДМСО (4 мл) і воді (0,8 мл) додають 2-бромацетонітрил (417,38 мг, 3,48 ммоль), NaI (104,31 мг, 695,94 мкмоль) і Fe₂SO₄·7H₂O (171,76 мг, 695,94 мкмоль). Потім, H₂O₂ (30 %, 789,07 мг) додають при 0 °С по краплях. Після додавання суміш перемішують протягом 15 хвилин. Реакцію гасять водою (50 мл) і екстрагують ЕА (30 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають водним Na₂SO₃ (80 мл), насиченим розчином солі (80 мл), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують комбі-флеш (ЕА в ПЕ, 0-15 %) з отриманням 74-E (100 мг, 290,38 мкмоль, 20,9 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,54 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,66 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 2H), 3,08 (т, J=12,3 Гц, 1H), 1,66 (дд, J=13,2, 3,4 Гц, 2H), 1,58-1,39 (м, 2H), 1,20 (с, 3H), 1,12 (с, 3H). МС: m/z=345,2 (M+1).

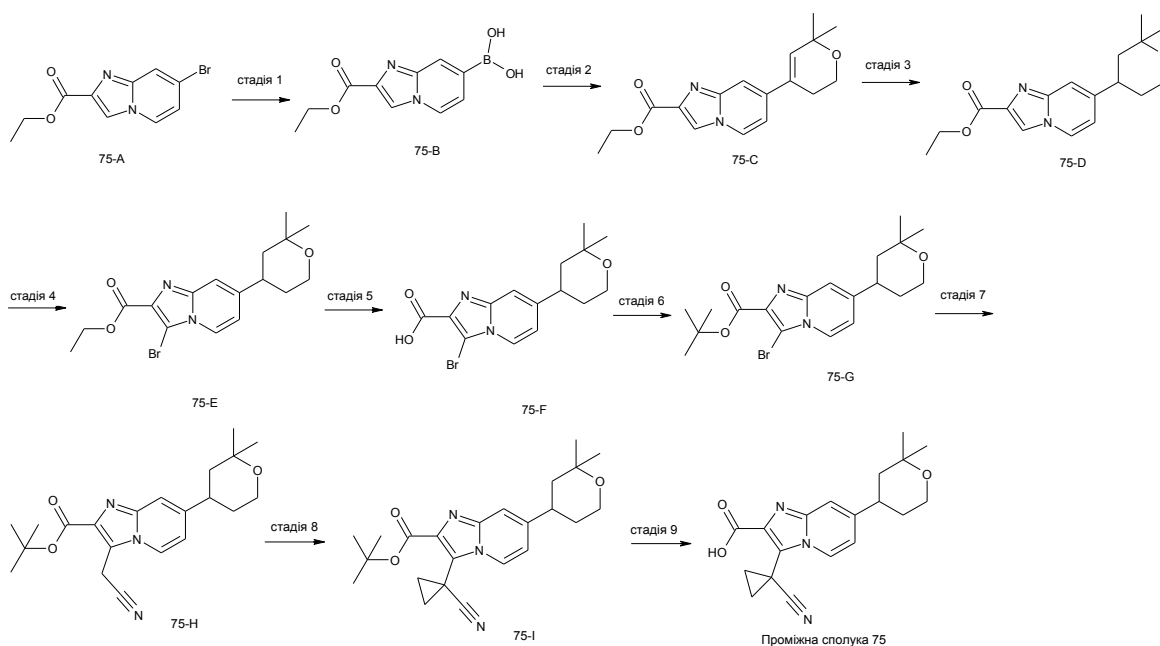
Стадія 5: 74-F

До розчину 74-E (100 мг, 290,38 мкмоль), 2,2-діоксиду 1,3,2-діоксатиолану (108,12 мг, 871,13 мкмоль) і DMPU (74,44 мг, 580,76 мкмоль) в ТГФ (3 мл) додають LiHMDS (1 М, 1,74 мл) при 0 °С. Реакцію перемішують протягом 0,2 год., потім гасять водним NH₄Cl (50 мл). Суміш екстрагують ЕА (30 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (50 мл), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують на силікагелі (ЕА в ПЕ, 0-15 %) з отриманням 74-F (43 мг, 116,09 мкмоль, 40,0 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,57 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,74 (д, J=8,6 Гц, 2H), 3,25-3,18 (м, 1H); 1,99 (кв, J=4,6 Гц, 2H), 1,73 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,62-1,42 (м, 4H), 1,32-1,17 (м, 6H). МС: m/z=371,2 (M+1).

Стадія 6: Проміжна сполука 74

До розчину 74-F (43 мг, 116,09 мкмоль) в ДМСО (2 мл) і H₂O (0,5 мл) додають фторид калію (202,34 мг, 3,48 ммоль), суміш перемішують протягом 1 год. при 130 °С в мікрохвильовому реакторі Biotage. Реакцію гасять водою (50 мл) і екстрагують ЕА (30 мл). Водну фазу підкисляють водним HCl (1 М) до pH=3-4 і екстрагують ЕА (30 мл x 2). Органічні шари промивають насиченим розчином солі (50 мл), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують з отриманням Проміжної сполуки 74 (36 мг, 101 мкмоль, 87 % вихід). МС: m/z=357,2 (M+1).

Приклад 75: Синтез проміжної сполуки 75



Стадія 1: 75-B

До суміші 75-A (10,8 г, 40,13 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (11,21 г, 44,15 ммоль) і KOAc (5,91 г, 60,20 ммоль) в діоксані (100 мл) додають комплекс дихлорметану з дихлоридом 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен паладію(II) (655,51 мг, 802,69 мкмоль) при 25 °С. Реакційний розчин перемішують при 100 °С протягом 6 год. і концентрують з отриманням залишку. Залишок розбавляють H₂O (200 мл) і екстрагують EA (200 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (150 мл), сушать над Na₂SO₄ і концентрують з отриманням 75-B (10 г, неочищений). МС: m/z=235,2 (M+1).

Стадія 2: 75-C

До суміші 75-B (10 г, неочищений), Проміжної сполуки 26 (16,68 г, 64,10 ммоль) і K₂CO₃ (11,81 г, 85,46 ммоль) в діоксані (160 мл) і воді (40 мл) додають комплекс дихлорметану з дихлоридом 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен паладію(II) (1,05 г, 1,28 ммоль) при 25 °С. Реакційний розчин перемішують при 100 °С протягом 2 год. і концентрують з отриманням залишку. Залишок розбавляють H₂O (150 мл) і екстрагують EA (150 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (150 мл), сушать над Na₂SO₄ і концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/EA=1/1) з отриманням 75-C (9,2 г, 30,63 ммоль, 71,7 % вихід). МС: m/z=301,2 (M+1).

Стадія 3: 75-D

До суміші 75-C (9,2 г, 30,63 ммоль) в метанолі (180 мл) додають Pd/C (920 мг) при 25 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 3 год. при 25 °С в атмосфері H₂. Потім суміш фільтрують і концентрують з отриманням 75-D (9 г, неочищений). МС: m/z=303,2 (M+1).

Стадія 4: 75-E

До розчину 75-D (9 г) в MeCN (100 мл) додають NBS (6,89 г, 38,69 ммоль, 3,28 мл) при 25 °С. Реакційну суміш перемішують при 25 °С протягом 0,5 год. і концентрують з отриманням неочищеного продукту. Неочищену суміш розбавляють H₂O (80 мл) і екстрагують EA (150 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (80 мл), сушать над Na₂SO₄ і концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/EA=1/1) з отриманням 75-E (9 г, 23,61 ммоль, 79,3 % вихід). МС: m/z=381,1 (M+1).

Стадія 5: 75-F

До суміші 75-E (9 г, 23,61 ммоль) у воді (8 мл), ТГФ (32 мл) і метанолі (32 мл) додають NaOH (2,83 г, 70,82 ммоль) при 25 °С. Реакційний розчин перемішують при 25 °С протягом 1 год. Потім, розчин обробляють водною лимонною кислотою (1,0 М) до pH=5 і концентрують на роторному випарнику з отриманням 75-F (9 г, неочищений). МС: m/z=353,1 (M+1).

Стадія 6: 75-G

До суміші 75-F (4 г) в ТГФ (80 мл) додають оксалілхлорид (2,87 г, 22,65 ммоль, 1,97 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують при 0 °С протягом 0,5 год., потім додають трет-бутоксид натрію (10,88 г, 113,25 ммоль). Реакцію перемішують протягом ще 1,5 год. при 25 °С. Реакцію гасять водним NH₄Cl і екстрагують EA (80 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (80 мл), сушать над Na₂SO₄ і концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/EA=1/1) з отриманням 75-G (2,6 г, 6,35 ммоль, 56,1 % вихід). МС: m/z=409,1 (M+1).

Стадія 7: 75-H

До суміші 75-G (2,6 г, 6,35 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоксазолу (2,48 г, 12,7 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (259,16 мг, 317,6 мкмоль) у воді (4 мл) і ДМСО (16 мл) додають KF (3,69 г, 63,52 ммоль) при 25 °С. Реакцію перемішують при 90 °С протягом 3 год. у мікрохвильовому реакторі Biotage. Реакцію гасять H₂O (50 мл) і екстрагують EA (50 мл). Суміш концентрують, розбавляють H₂O (80 мл) і екстрагують EA (80 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (80 мл), сушать над Na₂SO₄ і концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/EA=1/2) з отриманням 75-H (1 г, 2,71 ммоль, 42,6 % вихід). МС: m/z=370,3 (M+1).

Стадія 8: 75-I

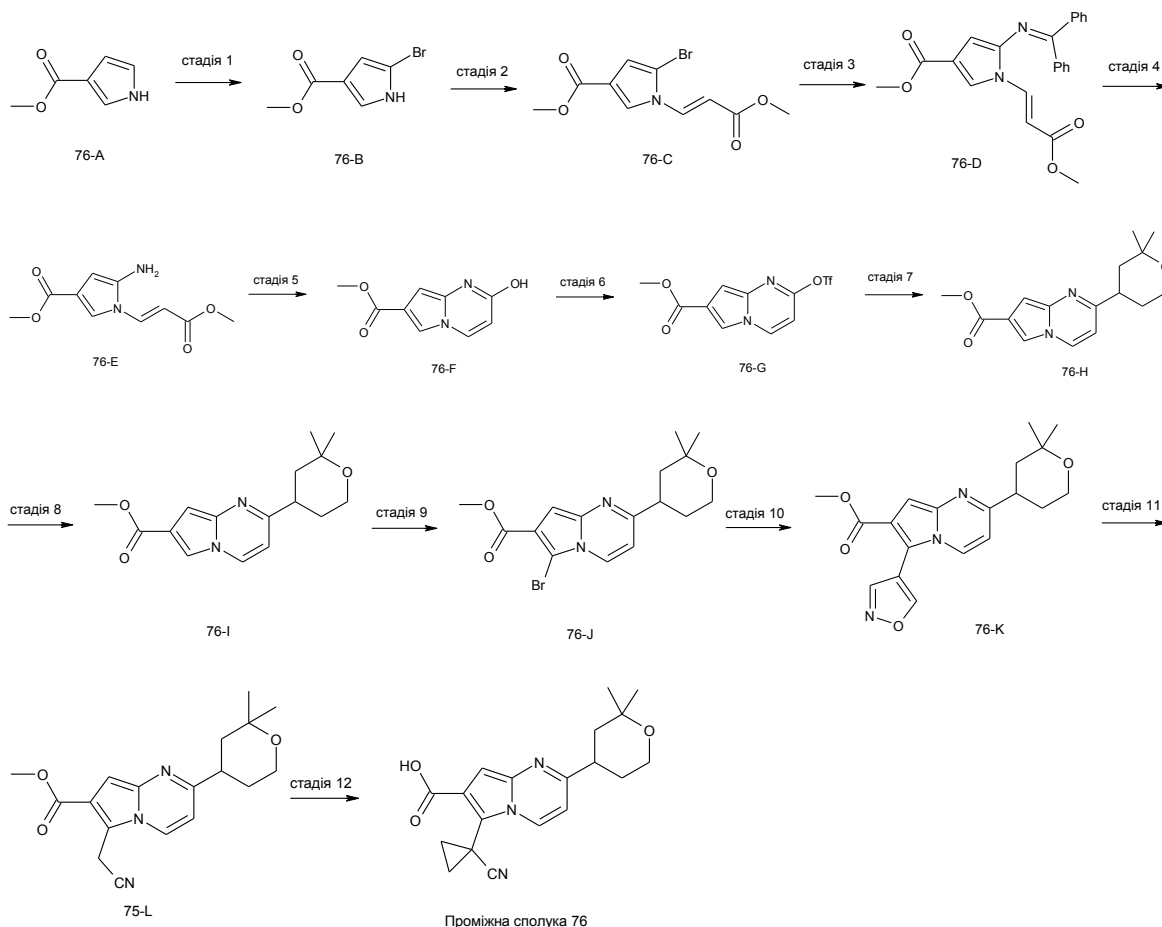
До суміші 75-H (450 мг, 1,22 ммоль), 2,2-діоксиду 1,3,2-діоксатіолану (151,17 мг, 1,22 ммоль) і DMPU (312,22 мг, 2,44 ммоль) в ТГФ (15 мл) додають LiHMDS (1 М, 6,09 мл) при 0 °С. Реакційний розчин перемішують протягом 0,2 год. при 0 °С, потім гасять H₂O (40 мл). Суміш екстрагують EA (40 мл x 2) і об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (50 мл), сушать над Na₂SO₄ і концентрують з отриманням 75-I (500 мг, неочищений).

Стадія 9: Проміжна сполука 75

До розчину 75-I (500 мг, неочищений) в MeCN (4 мл) додають трифтороцтову кислоту (4 мл)

при 25 °С. Суміш перемішують протягом 1,5 год. при 70 °С. Суміш концентрують і очищують преп-ВЕРХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19×150 мм; А: 0,2 % HCO₂H вода, В: ацетонітрил; градієнт: 5-95 % В; GT: 16 хв; швидкість потоку: 15 мл/хв) з отриманням Проміжної сполуки 75 (165 мг, 486,17 мкмоль, 38,5 % вихід). МС: m/z=340,2 (M+1).

5 Приклад 76: Синтез проміжної сполуки 76



15 Стадія 1: 76-B

До суміші 76-A (25 г, 199,80 ммоль) в ТГФ (125 мл) додають 1-бромпіролідін-2,5-діон (37,3 г, 209,79 ммоль) в ТГФ (125 мл) по краплях при 0 °С. Реакцію перемішують при 0 °С протягом 0,5 год. і концентрують з отриманням залишку. Залишок очищують колонкою з силікагелем (ПЕ/ЕА=6/1) з отриманням 76-B (35,9 г, 88 % вихід). МС: m/z=203,9 (M+1).

20 Стадія 2: 76-C

До суміші 76-B (35,9 г, 175,96 ммоль) і метил проп-2-іноату (19,2 г, 228,75 ммоль, 20,4 мл) в ТГФ (300 мл) додають TBAF (1 М, 88 мл) по краплях. Реакцію перемішують при 20 °С протягом 1 год. Реакцію концентрують з отриманням залишку, який очищують на колонці з силікагелем (ПЕ/ЕА=8/1) з отриманням 76-C (40 г, 79 % вихід). МС: m/z=288,0 (M+1).

25 Стадія 3: 76-D

До розчину 76-C (14,0 г, 48,60 ммоль) в толуолі (280 мл) додають дифенілметанімін (13,2 г, 72,89 ммоль), Pd₂(dba)₃ (2,22 г, 2,43 ммоль), хантphos (2,8 г, 4,86 ммоль) і Cs₂CO₃ (31,7 г, 97,19 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 120 °С протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляють водою (200 мл), екстрагують ЕА (200 мл х 3). Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na₂SO₄ і концентрують з отриманням залишку, який очищують на колонці з силікагелем (ПЕ/ЕА=8/1) з отриманням 76-D (10 г, 53 % вихід). МС: m/z=389,1 (M+1).

30 Стадія 4: 76-E

До розчину 76-D (10 г, 25,75 ммоль) в діоксані (10 мл) додають HCl (4 М в діоксані, 64,38 мл). Реакцію перемішують при 25 °С протягом 10 год. Реакційну суміш концентрують з отриманням залишку, який розбавляють MeOH (20 мл). Після перемішування протягом 20 хвилин 76-E (4,3 г, 74 % вихід) відфільтровують. МС: m/z=225,1 (M+1).

35 Стадія 5: 76-F

До розчину 76-E (4,3 г, 19,18 ммоль) в MeOH (40 мл) додають NaOMe (2,1 г, 38,36 ммоль) і суміш перемішують при 80 °C протягом 4 год. Реакційну суміш концентрують, туди додають воду (20 мл) і суміш нейтралізують концентрованою HCl. Після перемішування протягом 10 хвилин 76-F (2,2 г, 60 % вихід) відфільтровують. МС: $m/z=193,1$ (M+1).

5 Стадія 6: 76-G

До суміші 76-F (1,5 г, 7,81 ммоль) і 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-(трифторметилсульфоніл)метансульфонамід (5,58 г, 15,61 ммоль) в ДХМ (60 мл) додають ДБУ (3,56 г, 23,42 ммоль) і суміш перемішують при 0 °C протягом 0,5 год. Реакційну суміш концентрують з отриманням залишку, який очищують на колонці з силікагелем (ПЕ/ЕА=8/1) з отриманням 76-G (1,5 г, 59 % вихід). МС: $m/z=325,0$ (M+1).

10 Стадія 7: 76-H

До розчину 76-G (1,5 г, 4,63 ммоль) в діоксані (50 мл) і води (10 мл) додають Проміжну сполуку 69 (1,65 г, 6,94 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,15 г, 462,63 мкмоль) і K₂CO₃ (1,92 г, 13,88 ммоль). Суміш перемішують при 80 °C протягом 3 год. в атмосфері N₂. Суміш концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=4/1) з отриманням 76-H (1,0 г, 75 % вихід). МС: $m/z=287,1$ (M+1).

15 Стадія 8: 76-I

До розчину 76-H (1,0 г, 3,49 ммоль) в MeOH (25 мл) і ТГФ (25 мл) додають Pd/C (10 %, 50 % вологий, 0,2 г). Реакцію перемішують при 25 °C протягом 0,5 год. під атмосферою водню. Реакційну суміш фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=4/1) з отриманням 76-I (0,37 г, 1,28 ммоль, 37 % вихід). МС: $m/z=289,1$ (M+1).

20 Стадія 9: 76-J

До суміші 76-I (0,3 г, 1,04 ммоль) в ТГФ (20 мл) повільно додають 1-бромпіролідін-2,5-діон (185,18 мг, 1,04 ммоль) при 0 °C. Реакцію перемішують при 0 °C протягом 30 хвилин. Реакцію концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=5/1) з отриманням 76-J (0,32 г, 84 % вихід). МС: $m/z=367,1$ (M+1).

25 Стадія 10: 76-K

До розчину 76-J (0,32 г, 871,4 мкмоль) в діоксані (2,5 мл) і води (0,5 мл) додають 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоксазол (340 мг, 1,74 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,01 г, 261,4 мкмоль) і K₂CO₃ (361 мг, 2,61 ммоль). Суміш перемішують при 75 °C протягом 4 год. в атмосфері N₂. Суміш концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=4/1) з отриманням 76-K (0,24 г, 77,5 % вихід). МС: $m/z=356,2$ (M+1).

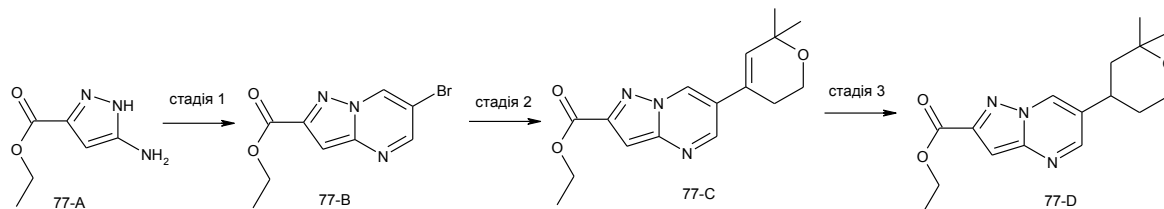
30 Стадія 11: 76-L

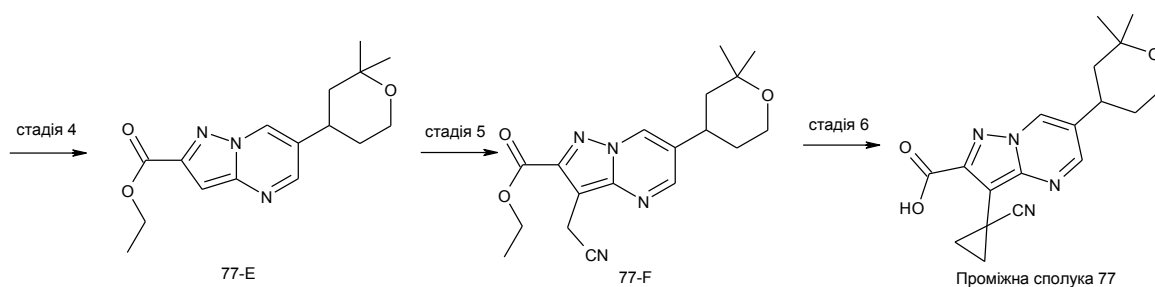
До розчину 76-K (0,24 г, 675,3 мкмоль) в MeOH (15 мл) додають KF (588,5 мг, 10,13 ммоль) в H₂O (3 мл). Суміш перемішують при 90 °C протягом 30 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Реакцію концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=2/1) з отриманням 76-L (0,065 г, 30,7 % вихід). МС: $m/z=328,1$ (M+1).

35 Стадія 12: Проміжна сполука 76

До розчину 76-L (0,065 г, 207,44 мкмоль) і 2,2-діоксиду 1,3,2-діоксатіолану (128,73 мг, 1,04 ммоль) в DMI (4 мл) додають KHMDS (1 M, 2,1 мл) по краплях при 0 °C. Реакцію перемішують протягом 3 год. при 0 °C, потім додають воду (0,5 мл). Суміш перемішують при 20 °C протягом ще 2 год. Суміш концентрують і очищують на колонці із оберненою фазою (0,1 % МК у воді/MeCN=100/0~0/100) з отриманням Проміжної сполуки 76 (0,045 г, 64 % вихід). МС: $m/z=340,1$ (M+1).

40 Приклад 77: Синтез проміжної сполуки 77





Стадія 1: 77-B

До розчину 77-A (5 г, 32,23 ммоль) і 2-бромпропандіалу (5,35 г, 35,45 ммоль) в метанолі (4 мл) додають АсОН (16 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 16 год. Суміш виливають у воду (200 мл) і екстрагують ЕА (200 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивають водним NaHCO_3 (200 мл) і насиченим розчином солі (200 мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують з отриманням залишку, який очищують хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=4/1) з отриманням 77-B (6,2 г, 71 % вихід). МС: $m/z=269,9$ ($M+1$).

Стадія 2: 77-C

Суміш 77-B (6,2 г, 22,96 ммоль), Проміжної сполуки 69 (6,01 г, 25,25 ммоль), K_2CO_3 (9,52 г, 68,87 ммоль, 4,16 мл) і $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,68 г, 2,30 ммоль) в діоксані (16 мл) і воді (4 мл) перемішують при 90 °C протягом 3 год. в атмосфері N_2 . Діоксан видалають у вакуумі з отриманням залишку, який розбавляють водою (20 мл), екстрагують ЕА (20 мл x 3), промивають насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=5/1) з отриманням 77-C (5,4 г, 78 % вихід). МС: $m/z=302,1$ ($M+1$).

Стадія 3: 77-D

До розчину 77-C (4 г, 13,27 ммоль) в метанолі (30 мл) і ТГФ (30 мл) додають Pd/C (800 мг). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. в атмосфері H_2 . Суміш фільтрують і концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=4/1) з отриманням 77-D (1,8 г, 45 % вихід). МС: $m/z=304,1$ ($M+1$).

Стадія 4: 77-E

До суміші 77-D (1,8 г, 5,93 ммоль) в ТГФ (20 мл) повільно додають 1-бромпіролідін-2,5-діон (1,37 г, 7,71 ммоль). Реакцію перемішують при 25 °C протягом 2 год., потім додають воду (50 мл). Суміш екстрагують ЕА (30 мл x 3) і об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі (100 мл), сушать і концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=3/1) з отриманням 77-E (1,95 г, 86 % вихід). МС: $m/z=382,1$ ($M+1$).

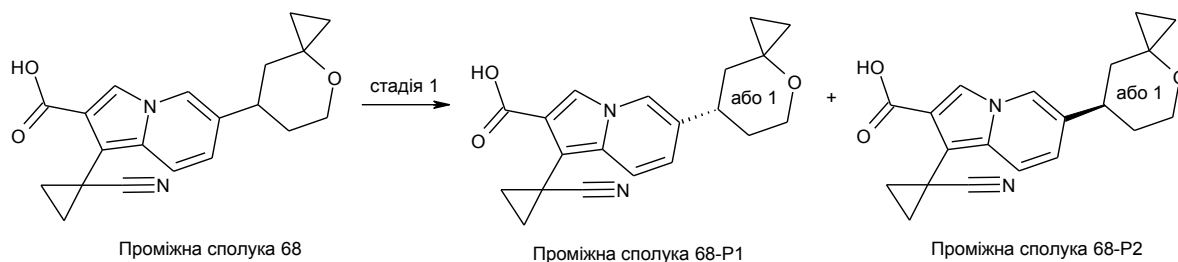
Стадія 5: 77-F

До розчину 77-E (1,95 г, 5,1 ммоль) в ДМСО (4 мл) і води (275 мкл) додають 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоксазол (1,99 г, 10,2 ммоль), KF (889 мг, 15,3 ммоль) і $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (373 мг, 510 мкмоль). Суміш перемішують при 130 °C протягом 8 год. в атмосфері N_2 . Суміш фільтрують через шар Целіту, і фільтрат розбавляють насиченим розчином солі (20 мл). Водний шар екстрагують ЕА (30 мл x 2). Об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 і концентрують з отриманням залишку, який очищують флеш-хроматографією (ПЕ/ЕА=1/1) з отриманням 77-F (800 мг, 45,8 % вихід). МС: $m/z=343,2$ ($M+1$).

Стадія 6: Проміжна сполука 77

До розчину 77-F (300 мг, 876,19 мкмоль) і 2,2-діоксиду 1,3,2-діоксатіолану (326 мг, 2,63 ммоль) в ТГФ (6 мл) додають KHMDs (1 М, 5,26 мл) по краплях при 0 °C. Реакцію перемішують протягом 1 год. при 0 °C, потім додають воду (0,5 мл). Суміш перемішують при 20 °C протягом ще 2 год. Водний NH_4Cl (10 мл) додають для гасіння реакції і потім додають воду (50 мл). Суміш екстрагують ЕА (15 мл x 3), об'єднані органічні фази промивають водним NaHCO_3 (10 мл x 3), насиченим розчином солі (10 мл x 2), сушать над безводним Na_2SO_4 і концентрують з отриманням залишку, який очищують преп-ВЕРХ (Колонка: Xbridge prep C18 5 мкм OBD 19*150 мм; Умови: А: вода (0,1 % МК); В: Ацетонітрил; 10-20 % В за 8 хв, витримують при 100 % В протягом 2 хв, назад до 5 % В протягом 0,5 хв, зупинка при 13 хв. Швидкість потоку: 20 мл/хв; Датчик: 214/254 нм) з отриманням Проміжної сполуки 77 (20 мг, 6,7 % вихід). МС: $m/z=341,1$ ($M+1$).

Приклад 78: Синтез Проміжної сполуки 68-P1 і Проміжної сполуки 68-P2



Проміжну сполуку 68 (52 мг) відділяють НРХ (Колонка: CHIRALPAK IG, 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Рухома фаза: CO₂/[MeOH/АЦН=1/1[0,2 %NH₃(7М розчин в MeOH)]=55/45; Довжина хвилі: УФ 214 нм; Температура колонки: 35 °С; Швидкість потоку: 45 г/хв) з отриманням Проміжної сполуки 68-P1 (17 мг) і Проміжної сполуки 68-P2 (18 мг).

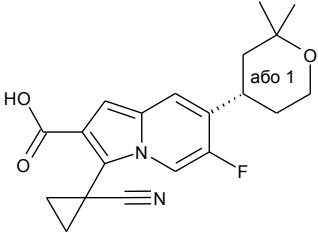
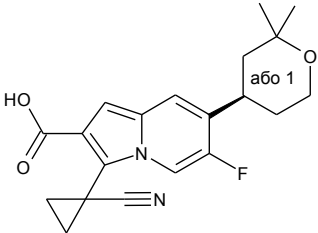
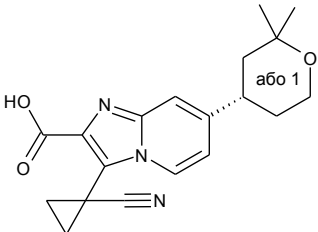
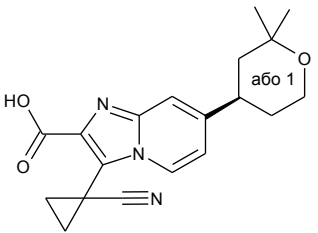
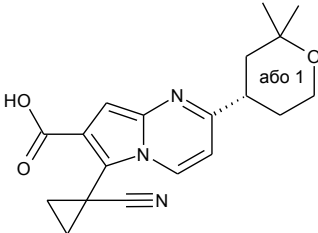
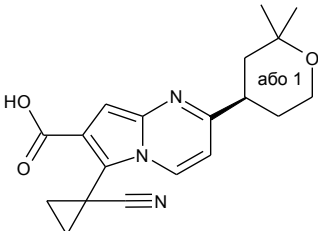
Проміжні сполуки в таблиці 27 нижче отримують за методикою Проміжної сполуки 68-P1 і Проміжної сполуки 68-P2.

Таблиця 27

Назва	Структура	Умови хірального розділення:
Проміжна сполука 65-P1		Колонка: Daicel ChiralPak AD-H 250 мм * 30 мм В.Д., 5 мкм; Рухома фаза: CO ₂ /EtOH (0,1 % ДЕА)=60:40; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 254 нм; Температура: 40 °С.
Проміжна сполука 65-P2		
Проміжна сполука 70-P1		Колонка: Daicel ChiralPak AD-H 250 мм * 30 мм В.Д., 5 мкм; Рухома фаза: CO ₂ /EtOH (0,1 % ДЕА)=60:40; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 254 нм; Температура: 40 °С.
Проміжна сполука 70-P2		

Назва	Структура	Умови хірального розділення:
Проміжна 71-P1 сполука		Колонка: Daicel ChiralPak AD-H 250 мм * 30 мм В.Д., 5 мкм; Рухома фаза: CO ₂ /MeOH (0,1 % ДЕА)=65:35; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 254 нм; Температура: 40 °С.
Проміжна 71-P2 сполука		
Проміжна 72-P1 сполука		Колонка: Daicel ChiralPak AD-H 250 мм * 30 мм В.Д., 5 мкм; Рухома фаза: CO ₂ /EtOH (0,1 % ДЕА)=60:40; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 254 нм; Температура: 40 °С.
Проміжна 72-P2 сполука		
Проміжна 73-P1 сполука		Колонка: Daicel ChiralPak AD-H 250 мм * 30 мм В.Д., 5 мкм; Рухома фаза: CO ₂ /ІПС (0,1 % ДЕА)=65:35; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 254 нм; Температура: 40 °С.
Проміжна 73-P2 сполука		

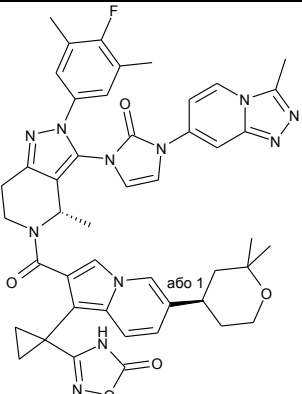
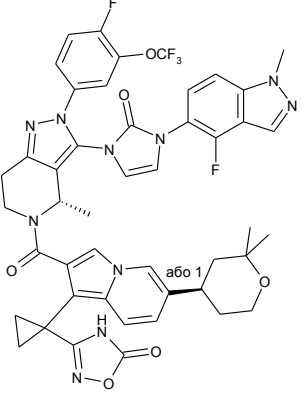
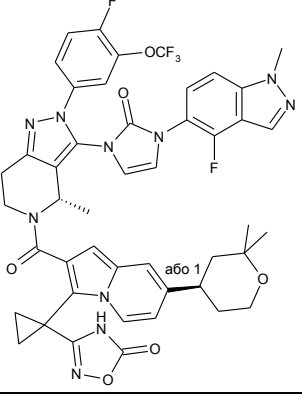
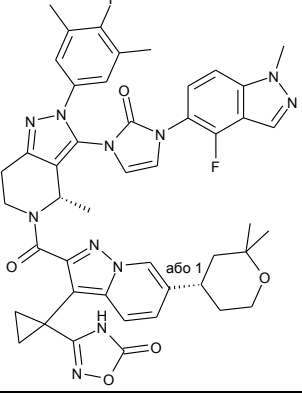
Таблиця 27

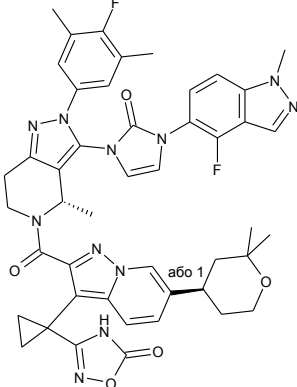
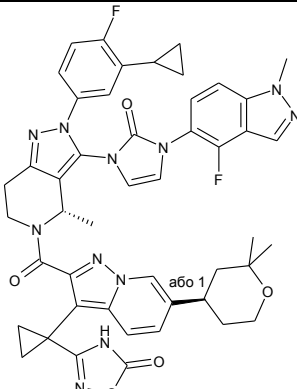
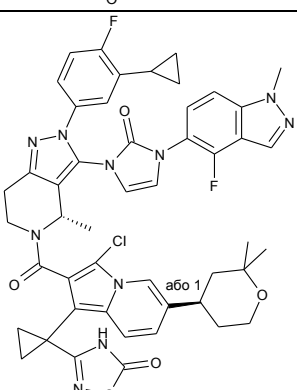
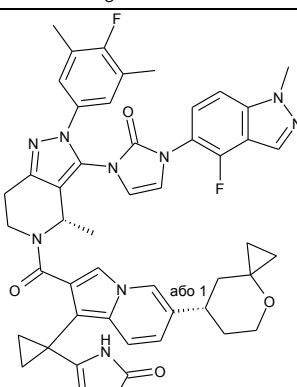
Назва	Структура	Умови хірального розділення:
Проміжна 74-P1		Колонка: Daicel ChiralPak AD-H 250 мм * 30 мм В.Д., 5 мкм; Рухома фаза: CO ₂ /EtOH (0,1 % ДЕА)=65:35; Швидкість потоку: 50 г/хв; Довжина хвилі: УФ 254 нм; Температура: 40 °С.
Проміжна 74-P2		
Проміжна 75-P1		
Проміжна 75-P2		
Проміжна 76-P1		
Проміжна 76-P2		

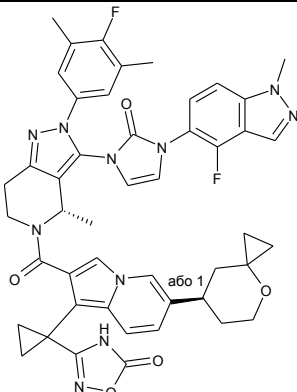
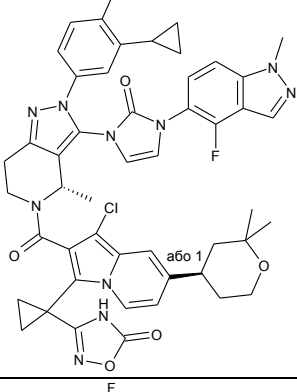
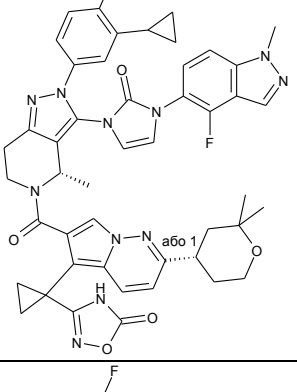
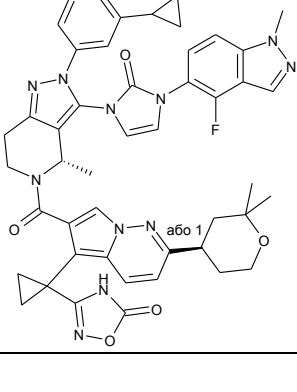
Приклад 79: Синтез сполук 79-103

Сполуки в таблиці 28 отримують за методикою Сполуки 2.

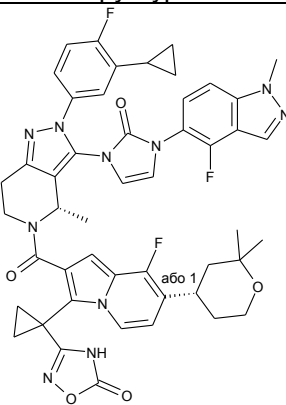
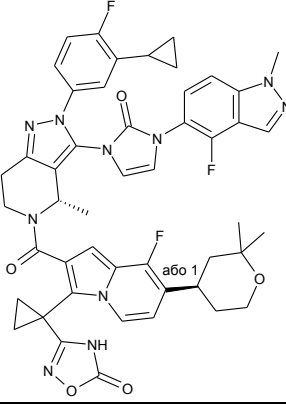
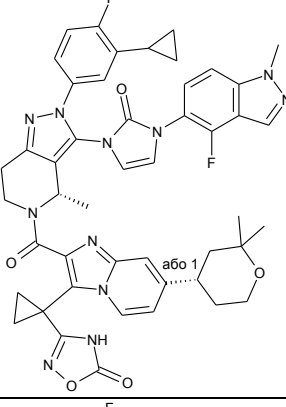
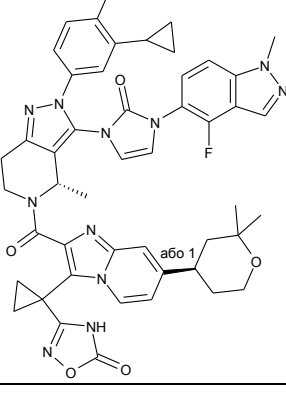
Таблиця 28

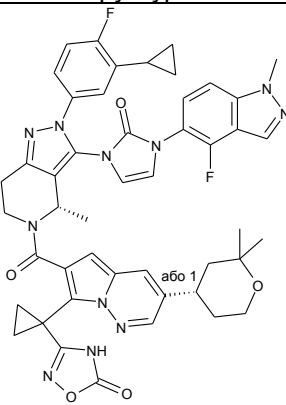
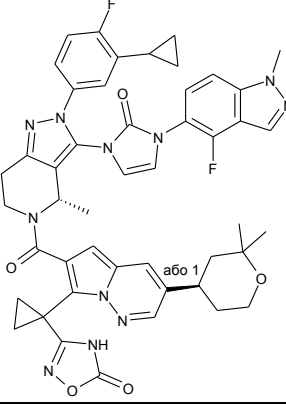
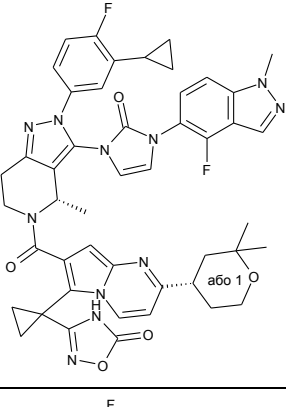
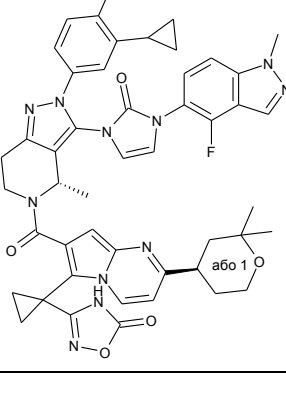
Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 79 (із Проміжної сполуки 62 і 28-Р2)		МС: $m/z=852,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (с, 1H), 8,36-8,29 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95-7,87 (м, 1H), 7,58-7,46 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,13 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,87-6,81 (м, 2H), 5,32 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,46 (с, 2H), 3,11 (с, 1H), 2,78-2,74 (м, 3H), 2,29-2,19 (м, 9H), 2,01-1,92 (м, 4H), 1,58 (с, 3H), 1,33 (с, 6H), 0,89-0,86 (м, 4H).
Сполука 80 (із Проміжної сполуки 64 і 28-Р2)		МС: $m/z=925,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,97 (с, 1H), 8,29-8,25 (м, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,74-7,57 (м, 5H), 7,44 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,13-6,95 (м, 2H), 6,85 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,69 (м, 1H), 4,98-4,79 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,70 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 2,92-2,73 (м, 4H), 1,71-1,19 (м, 17H).
Сполука 81 (із Проміжної сполуки 64 і 31-Р2)		МС: $m/z=925,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,05 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,13-8,10 (м, 1H), 7,74-7,42 (м, 5H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 1H), 6,95-6,84 (м, 1H), 6,70 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,68-5,67 (м, 1H), 5,02-4,81 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,70 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 2,97-2,89 (м, 2H), 2,72-2,67 (м, 2H), 1,71-1,17 (м, 17H).
Сполука 82 (із Проміжної сполуки 3 і 65-Р1)		МС: $m/z=870,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO) δ 11,92 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,71 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,17-7,08 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,69 (кв, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,00-4,80 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,04 (с, 1H), 3,75-3,68 (м, 2H), 3,14-3,03 (м, 2H), 2,78-2,68 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 1,78-1,65 (м, 2H), 1,62-1,47 (м, 4H), 1,40-1,30 (м, 4H), 1,28 (с, 3H), 1,20 (с, 3H).

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 83 (із Проміжної сполуки 3 і 65-P2)		МС: $m/z=870,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,92 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,70 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,17-7,08 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,69 (кв, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,00-4,80 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,04 (с, 1H), 3,75-3,68 (м, 2H), 3,14-3,03 (м, 2H), 2,78-2,68 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,61-1,47 (м, 4H), 1,39-1,30 (м, 4H), 1,28 (с, 3H), 1,20 (с, 3H).
Сполука 84 (із Проміжної сполуки 59 і 65-P2)		МС: $m/z=882,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,92 (с, 1H), 8,58-8,54 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,74-7,62 (м, 2H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,10 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,01-6,88 (м, 2H), 5,71-5,60 (м, 1H), 4,10-4,08 (м, 3H), 3,73-3,71 (м, 2H), 3,47-3,39 (м, 1H), 3,13-3,02 (м, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,08-2,06 (м, 2H), 1,71 (с, 3H), 1,61-1,56 (м, 3H), 1,39-1,31 (м, 4H), 1,26-1,24 (м, 3H), 1,22-1,14 (м, 3H), 1,00 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 0,65 (д, $J=15,6$ Гц, 2H).
Сполука 85 (із Проміжної сполуки 59 і 66)		МС: $m/z=915,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,30-8,24 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,71-7,63 (м, 2H), 7,61-7,41 (м, 2H), 7,28 (с, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,04-6,98 (м, 2H), 5,72 (д, $J=21,2$ Гц, 1H), 4,10 (д, $J=14,2$ Гц, 3H), 3,72 (с, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,08 (с, 2H), 1,72-1,51 (м, 7H), 1,38-1,20 (м, 11H), 0,93-0,89 (м, 2H), 0,64 (с, 2H).
Сполука 86 (із Проміжної сполуки 3 і 68-P1)		МС: $m/z=867$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,27-7,87 (м, 2H), 7,72-7,25 (м, 4H), 7,21-7,09 (м, 2H), 7,01-6,49 (м, 3H), 5,38-5,10 (м, 1H), 4,20-4,02 (м, 3H), 4,01-3,41 (м, 3H), 3,23-2,69 (м, 3H), 2,28 (д, $J=8,3$ Гц, 7H), 1,62-1,18 (м, 11H), 0,91-0,40 (м, 4H).

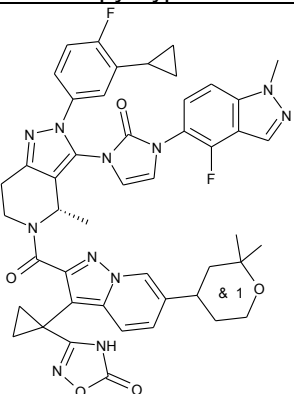
Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 87 (із Проміжної сполуки 3 і 68-P2)		МС: $m/z=867$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,26-7,98 (м, 2H), 7,67-7,23 (м, 4H), 7,17 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 6,95-6,56 (м, 3H), 5,34-5,07 (м, 1H), 4,11 (д, $J=10,2$ Гц, 3H), 4,01-3,53 (м, 3H), 3,08-2,72 (м, 3H), 2,28 (д, $J=5,2$ Гц, 7H), 1,49-1,26 (м, 11H), 0,86-0,43 (м, 4H).
Сполука 88 (із Проміжної сполуки 59 і 67)		МС: $m/z=915,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,17-8,08 (м, 2H), 7,52-7,40 (м, 2H), 7,26-7,07 (м, 3H), 7,00-6,98 (м, 1H), 6,91-6,90 (м, 1H), 6,82-6,67 (м, 2H), 5,91-5,89 (м, 1H), 4,11-4,07 (м, 3H), 3,87-3,79 (м, 2H), 3,60-3,47 (м, 2H), 3,12-2,65 (м, 3H), 2,18-2,01 (м, 2H), 1,76-1,47 (м, 8H), 1,35-1,25 (м, 8H), 1,01-0,95 (м, 2H), 0,69-0,65 (м, 2H).
Сполука 89 (із Проміжної сполуки 59 і 70-P1)		МС: $m/z=882,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,28-8,22 (м, 1H), 7,99-7,97 (м, 2H), 7,63-7,61 (м, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,28-7,26 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,96-6,82 (м, 3H), 5,63-5,62 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,71-3,69 (м, 2H), 3,15-3,13 (м, 2H), 2,85-2,65 (м, 3H), 2,06-2,05 (м, 1H), 1,75-1,50 (м, 8H), 1,30-1,17 (м, 9H), 1,01-0,92 (м, 2H), 0,62-0,60 (м, 2H).
Сполука 90 (із Проміжної сполуки 59 і 70-P2)		МС: $m/z=882,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,89 (ш, 1H), 8,32-8,19 (м, 1H), 8,03-7,93 (м, 2H), 7,71-7,52 (м, 1H), 7,49-7,38 (м, 1H), 7,34-7,17 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 7,01-6,78 (м, 3H), 5,63 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,78-3,62 (м, 2H), 3,22-3,01 (м, 2H), 2,93-2,55 (м, 3H), 2,06 (с, 1H), 1,84-1,36 (м, 8H), 1,30 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,04-0,85 (м, 2H), 0,72-0,54 (м, 2H).

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 91 (із Проміжної сполуки 59 і 73-P1)		МС: m/z=899,2 (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,30-8,23 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,98-6,94 (м, 2H), 6,70 (д, J=13,2 Гц, 1H), 5,65 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,91 (с, 1H), 2,70 (с, 2H), 2,07-1,98 (м, 2H), 1,76-1,65 (м, 2H), 1,47 (с, 4H), 1,32 (д, J=6,0 Гц, 2H), 1,25-1,18 (м, 8H), 1,04-0,94 (м, 2H), 0,70-0,59 (м, 2H).
Сполука 92 (із Проміжної сполуки 59 і 73-P2)		МС: m/z=899,2 (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,88 (ш, 1H), 8,30-8,24 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,29-7,27 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,95 (д, J=6,0 Гц, 2H), 6,73 (д, J=13,0 Гц, 1H), 5,65 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 2,90 (с, 1H), 2,74 (с, 2H), 2,06 (с, 2H), 1,73 (с, 2H), 1,49-1,45 (м, 5H), 1,33 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,25-1,19 (м, 8H), 1,01-0,98 (м, 2H), 0,63 (с, 2H).
Сполука 93 (із Проміжної сполуки 59 і 74-P1)		МС: m/z=899,2 (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,18-8,11 (м, 2H), 7,52-7,37 (м, 3H), 7,29-7,10 (м, 2H), 7,01-6,91 (м, 2H), 6,76 (д, J=38 Гц, 1H), 6,58 (д, J=12,4 Гц, 1H), 5,86-5,84 (м, 1H), 5,12-5,08 (м, 1H), 4,98-4,94 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 4,10 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,92-3,77 (м, 3H), 2,90-2,78 (м, 3H), 2,17-2,06 (м, 2H), 1,84-1,24 (м, 15H), 1,03-0,98 (м, 2H), 0,73-0,68 (м, 2H).
Сполука 94 (із Проміжної сполуки 59 і 74-P2)		МС: m/z=899,2 (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,18-8,11 (м, 2H), 7,52-7,37 (м, 3H), 7,29-7,10 (м, 2H), 7,01-6,91 (м, 2H), 6,76 (д, J=37,2 Гц, 1H), 6,58 (д, J=12,4 Гц, 1H), 5,86-5,84 (м, 1H), 5,12-5,08 (м, 1H), 4,98-4,94 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 4,10 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,92-3,77 (м, 3H), 2,90-2,78 (м, 3H), 2,17-2,06 (м, 2H), 1,84-1,24 (м, 15H), 1,03-0,98 (м, 2H), 0,73-0,68 (м, 2H).

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 95 (із Проміжної сполуки 59 і 71-P1)		МС: $m/z=899,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,04 (ш, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,77-7,61 (м, 2H), 7,50-7,39 (м, 1H), 7,34-7,22 (м, 2H), 7,10-6,91 (м, 2H), 6,78 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 5,66 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,14-3,94 (м, 4H), 3,79-3,66 (м, 2H), 3,47-3,35 (м, 2H), 2,13-2,02 (м, 1H), 1,61-1,17 (м, 19H), 1,03-0,95 (м, 2H), 0,71-0,59 (м, 2H).
Сполука 96 (із Проміжної сполуки 59 і 71-P2)		МС: $m/z=899,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,04 (ш, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,08 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,76-7,51 (м, 2H), 7,49-7,37 (м, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,11-6,91 (м, 2H), 6,78 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,71-5,62 (м, 1H), 4,14-3,94 (м, 4H), 3,80-3,72 (м, 2H), 3,45-3,36 (м, 2H), 2,13-2,03 (м, 1H), 1,61-1,20 (м, 19H), 1,04-0,95 (м, 2H), 0,70-0,58 (м, 2H).
Сполука 97 (із Проміжної сполуки 59 і 75-P1)		МС: $m/z=888,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,41-8,36 (м, 1H), 8,18-8,11 (м, 1H), 7,53-7,41 (м, 2H), 7,29-7,00 (м, 4H), 6,95-6,91 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,67 (д, $J=32$ Гц, 1H), 5,88-5,85 (м, 1H), 4,29-4,23 (м, 1H), 4,10 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,56-3,48 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 3,19-2,93 (м, 3H), 2,79-2,74 (м, 1H), 2,15-2,09 (м, 1H), 1,86-1,25 (м, 16H), 1,03-0,98 (м, 2H), 0,73-0,68 (м, 2H).
Сполука 98 (із Проміжної сполуки 59 і 75-P2)		МС: $m/z=888,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,41-8,36 (м, 1H), 8,18-8,11 (м, 1H), 7,53-7,41 (м, 2H), 7,29-7,00 (м, 4H), 6,95-6,91 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,67 (д, $J=32$ Гц, 1H), 5,88-5,85 (м, 1H), 4,29-4,23 (м, 1H), 4,10 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,56-3,48 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 3,19-2,93 (м, 3H), 2,79-2,74 (м, 1H), 2,15-2,09 (м, 1H), 1,86-1,25 (м, 16H), 1,03-0,98 (м, 2H), 0,73-0,68 (м, 2H).

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 99 (із Проміжної сполуки 59 і 72-P1)		МС: $m/z=888,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,14 (с, 1H), 8,34-8,14 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,64 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,09 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,99-6,94 (м, 2H), 6,53 (с, 1H), 5,68-5,63 (м, 1H), 5,00-4,82 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 3H), 3,73-3,70 (м, 2H), 3,11-2,98 (м, 2H), 2,67-2,63 (м, 2H), 2,08-2,05 (м, 1H), 1,73-0,63 (м, 21H).
Сполука 100 (із Проміжної сполуки 59 і 72-P2)		МС: $m/z=888,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,14 (с, 1H), 8,34-8,14 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,64 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,09 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,99-6,94 (м, 2H), 6,53 (с, 1H), 5,68-5,63 (м, 1H), 5,00-4,82 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 3H), 3,73-3,70 (м, 2H), 3,11-2,98 (м, 2H), 2,67-2,63 (м, 2H), 2,08-2,05 (м, 1H), 1,73-0,63 (м, 21H).
Сполука 101 (із Проміжної сполуки 59 і 76-P1)		МС: $m/z=882,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,03 (с, 1H), 8,61 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,30(с, 1H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,36-7,20 (м, 2H), 7,10 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,00-6,92 (м, 2H), 6,86 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,64 (кв, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,94-4,74 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,03-3,91 (м, 1H), 3,76-3,67 (м, 2H), 3,44-3,30 (м, 2H), 3,18-3,07 (м, 1H), 2,86-2,65 (м, 2H), 2,13-2,01 (м, 1H), 1,83-1,71 (м, 2H), 1,71-1,50 (м, 4H), 1,34 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,04-0,94 (м, 2H), 0,70-0,60 (м, 2H).
Сполука 102 (із Проміжної сполуки 59 і 76-P2)		МС: $m/z=882,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,03 (с, 1H), 8,61 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,36-7,22 (м, 2H), 7,10 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,02-6,90 (м, 2H), 6,86 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,64 (кв, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,93-4,73 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,02-3,91 (м, 1H), 3,80-3,61 (м, 2H), 3,48-3,33 (м, 2H), 3,19-3,01 (м, 1H), 2,81-2,63 (м, 2H), 2,15-2,02 (м, 1H), 1,86-1,72 (м, 2H), 1,72-1,50 (м, 4H), 1,34 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,07-0,94 (м, 2H), 0,73-0,55 (м, 2H).

Таблиця 28

Назва	Структура	Дані ^1H ЯМР і/або РХ/МС
Сполука 103 (із Проміжної сполуки 59 і 77)		МС: $m/z=883,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,97 (ш, 1H), 9,01-8,98 (м, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,30 (м, 1H), 7,65-7,55 (м, 1H), 7,46-7,43 (м, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,09 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,01-6,90 (м, 2H), 5,68-5,64 (м, 1H), 4,97-4,76 (м, 1H), 4,11-4,02 (м, 3H), 3,74-3,71 (м, 2H), 3,45-3,38 (м, 1H), 3,26-3,13 (м, 2H), 2,80-2,67 (м, 2H), 2,08-2,06 (м, 1H), 1,75-1,13 (м, 16H), 1,00-0,94 (м, 2H), 0,67-0,60 (м, 2H).

Приклад 80. Аналіз активності h-GLP-1.

- Агоністичну дію на GLP-1 людини визначають в клітинах HEK293 зі стабільною експресією GLP-1 людини за допомогою динамічного набору Cisbio cAMP Gs (№ за каталогом 62AM4PEC) відповідно до протоколу виробника. Коротко, клітини збирають і ресуспендують у буфері для аналізу, який містить 0,1 % BSA і 0,5 мМ IBMX в концентрації до $2,5 \times 10^5$ клітин/мл. Два мкл 5х розчину сполуки і 8 мкл клітинної суспензії додають в кожну ямку 384 білого планшета низького об'єму для аналізу. Після 30-хвилинної інкубації при 37 °C в кожну ямку додають 5 мкл робочого розчину cAMP-d2 і 5 мкл анти-cAMP антитіла-криптану і інкубують при кімнатній температурі протягом 1 години. Як стандарт використовують серійне розбавлення cAMP. GLP-1 людини (7-37) використовують як позитивний контроль, і 10 нМ GLP-1 людини приймають за 100 % відповідь. Сигнали HTRF зчитують при 665 і 615 нм з допомогою планшетного рідера EnVision і розраховують концентрацію cAMP шляхом інтраполяції до стандартної кривої. Значення EC_{50} тестованих сполук розраховують шляхом підгонки кривої доза-відповідь з використанням 4-параметричної нелінійної регресії, і відносна EC_{50} представлена в таблиці 29.
- Як показано в Таблиці 29, сполуки виявляють сильну агоністичну дію до h-GLP-1 ("A" означає >0 нМ і $\leq 2,0$ нМ; "B" означає $> 2,0$ нМ і $\leq 10,0$ нМ; "C" означає > 100 нМ).

Таблиця 29

Дія сполук за заявкою на h-GLP-1

№ сполуки	Дія на h-GLP-1 (EC_{50} , нМ)
1	A
2	A
3	A
4	B
5	A
6	B
7	A
8	A
9	B
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	B
17	A
18	A
19	A
20	B

Таблиця 29

Дія сполук за заявою на h-GLP-1

№ сполуки	Дія на h-GLP-1 (EC ₅₀ , нМ)
21	A
22	B
23	B
24	A
25	C
26	A
27	C
28	B
29	B
30	B
31	C
32	C
33	A
34	C
35	C
36	C
37	C
38	A
39	C
40	A
41	C
42	C
43	C
44	A
45	C
46	B
47	A
48	A
49	A
50	C
51	A
52	C
53	C
54	A
55	C
56	A
57	C
58	A
59	C
60	A
61	B
62	B
63	C
64	C
65	A
66	C
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	A
73	A

Таблиця 29

Дія сполук за заявкою на h-GLP-1

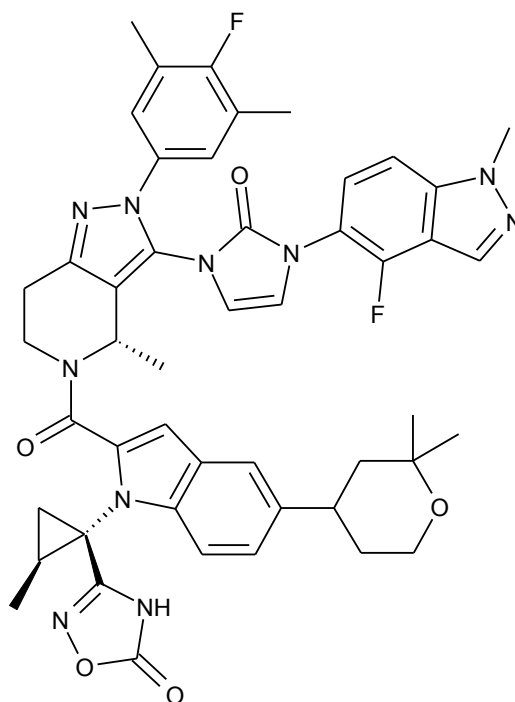
№ сполуки	Дія на h-GLP-1 (EC ₅₀ , нМ)
74	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	B
83	A
84	A
85	B
86	A
87	A
88	C
89	B
90	A
91	A
92	A
93	A
94	B
95	C
96	A
97	C
98	B
99	A
100	B
101	C
102	A
103	A

Приклад 81: Фармакокінетика сполук за заявкою

Сполуки за цією заявкою складають в 10 % ДМСО/10 % Cremophor EL/15 % ПЕГ400/65 % 100 мМ гліцин-NaOH, pH 10, і вводять через пероральний шлунковий зонд (п/о) в дозах 5 або 10 мг на кілограм маси тіла щурам SD натщесерце. Зразки плазми збирають через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 і 24 години після введення дози. Концентрацію сполуки визначають з допомогою РХ-МС, і параметри фармакокінетики розраховують з допомогою WinNonlin 8.2 з використанням моделі некомпартментного аналізу. ФК параметри типових сполук перераховані в таблиці 30.

Таблиця 30

№ сполуки	П/о параметри			
	Доза (мг/кг)	C _{max} (нг/мл)	AUC (нг.ч/мл)	F (%)
Еталонна сполука 1	10	571	4528	10
19	5	572	2998	26
73	5	1700	10193	90
76	5	962	5321	30
90	5	1370	3338	59
91	5	738	2661	22



Еталонна сполука 1:

Приклад 82: Аналіз інгібування OATP1B1

Клітини HEK293, які надекспресують OATP1B1 людини, використовують для визначення інгібуючої дії сполук за заявкою на транспорт, опосередкований OATP1B1. Клітини висівають з густиною 400000 клітин на ямку в 24-ямковій планшети. При досягненні 80~90 % конфлюентності клітини промивають попередньо підігрітим буфером для аналізу, і потім попередньо інкубують з серійно розбавленими тестованими сполуками або негативним контролем (ОК) або позитивним інгібітором (ПК, рифампіцин) протягом 30 хв з подальшою спільною інкубацією з тією ж тестованою сполукою і OATP1B1 субстратом естрадіол 17-β-D-глюкуронідом протягом 10 хв. Клітини промивають попередньо охолодженим буфером і лізують циклами заморожування-розморожування. Після екстракції сумішшю 4 об'ємів метанолу концентрацію субстрату визначають РХ-МС/МС, і концентрацію білка визначають способом BCA. Швидкість транспорту субстрату U розраховують як $U = C_{\text{lysate}} / (P \cdot T)$, де C_{lysate} являє собою концентрацію субстрату в лізаті, P являє собою концентрацію білка в лізаті, і T являє собою час інкубації. Відносну активність транспорту Y розраховують як $Y = U_{\text{TA}} / U_{\text{NC}}$. Значення IC_{50} тестованих сполук розраховують шляхом підгонки Y до концентрації сполуки з використанням 4-параметричної нелінійної регресії в Prism.

Таблиця 31

IC_{50} OATP1B1 типових сполук за заявкою

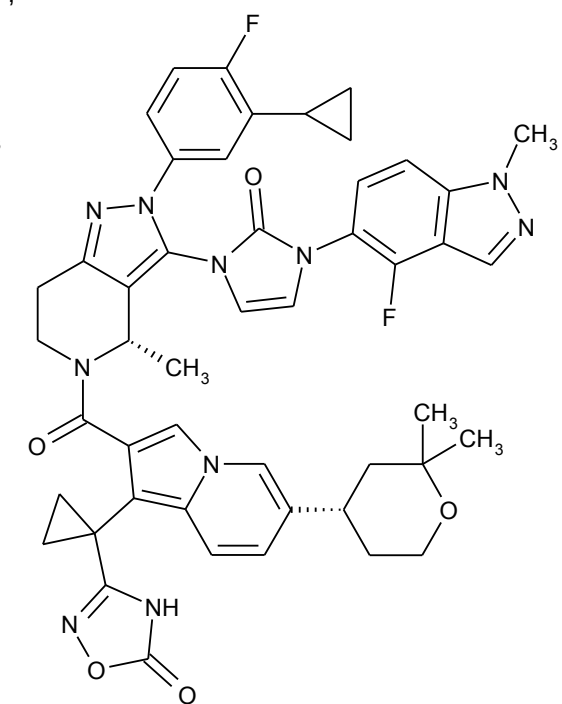
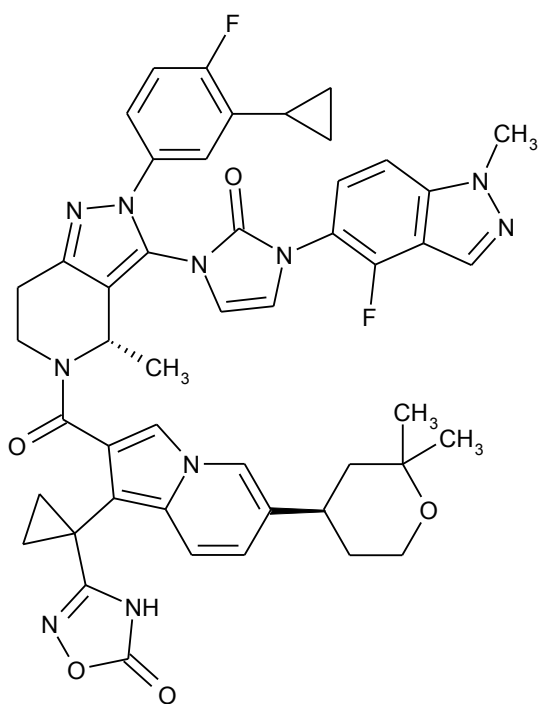
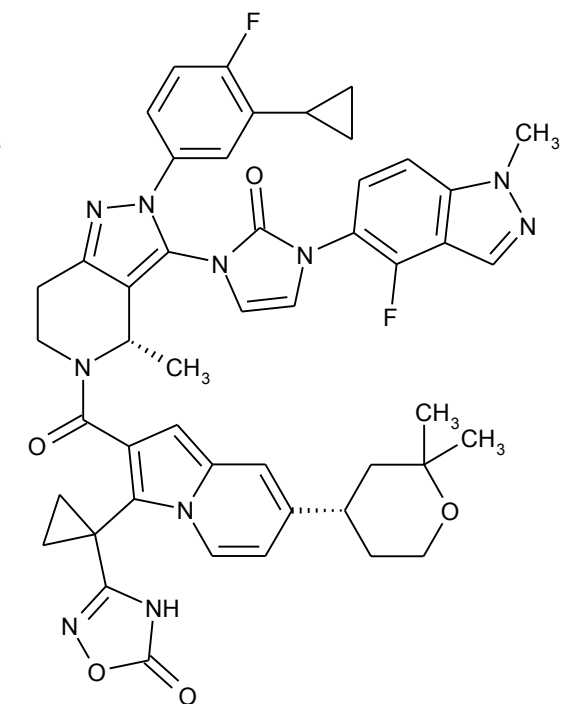
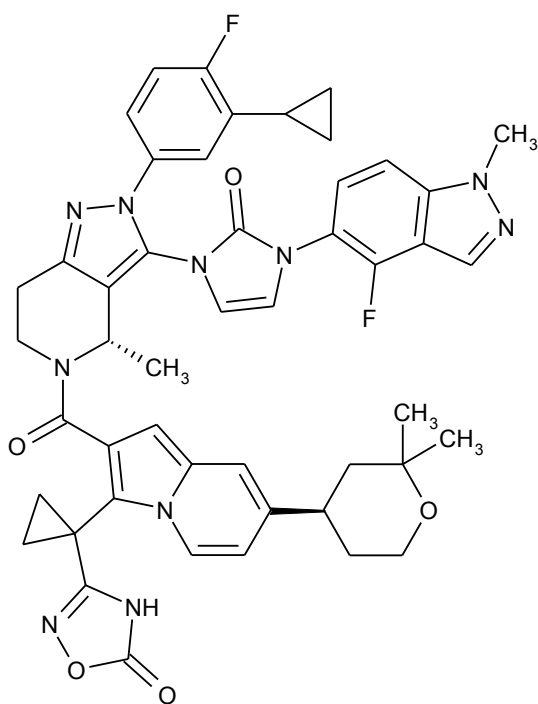
№ сполуки	IC_{50} (мкМ)
Еталонна сполука 1	< 1
10	> 1
19	> 1
73	> 1
76	> 1
90	> 1
91	> 1

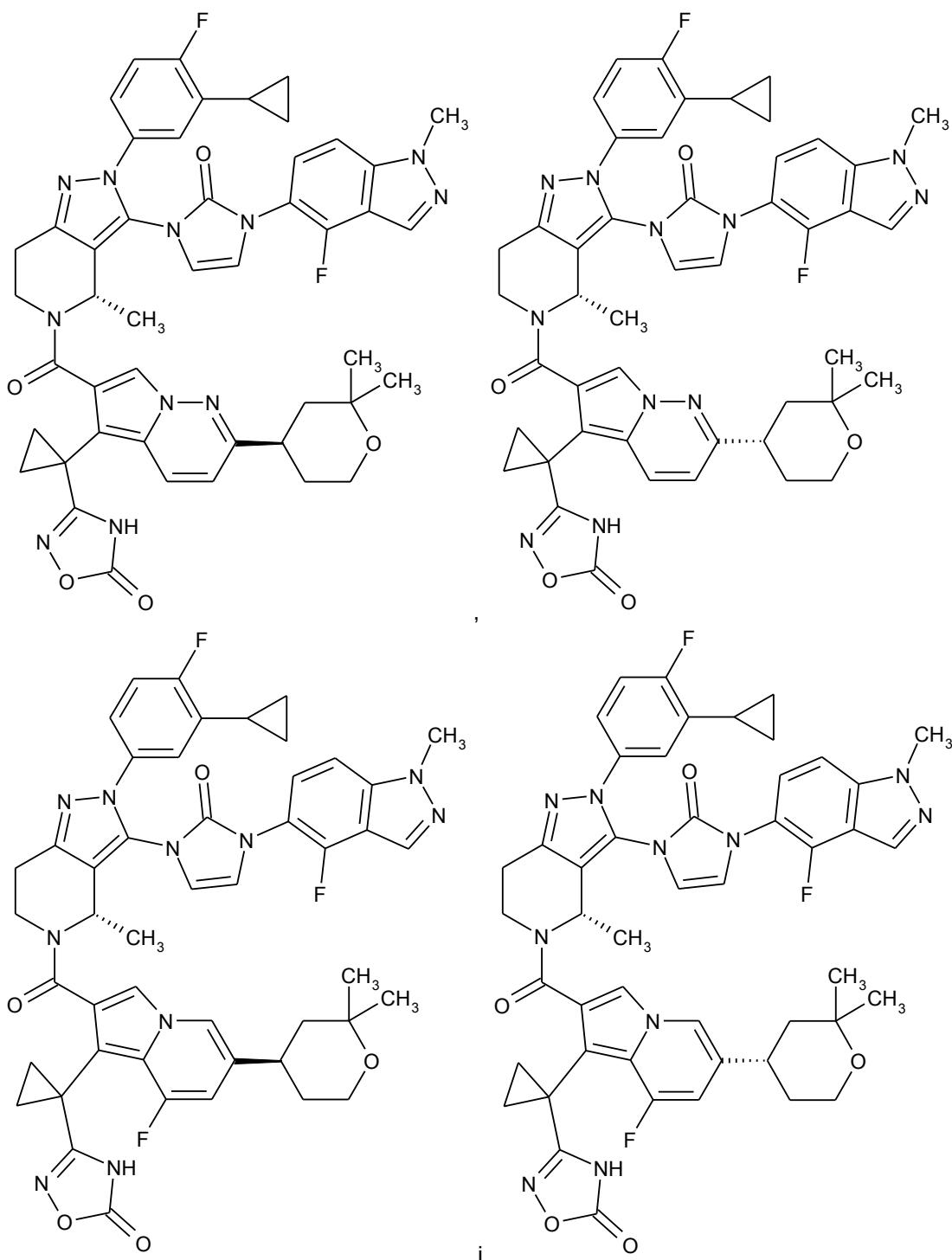
Еквіваленти

Фахівці в цій галузі техніки розпізнають або зможуть встановити, використовуючи не більше, ніж рутинні експерименти, численні еквіваленти конкретним варіантам здійснення, конкретно описаним в цьому документі. Передбачається, що такі еквіваленти входять до обсягу наступної формули винаходу.

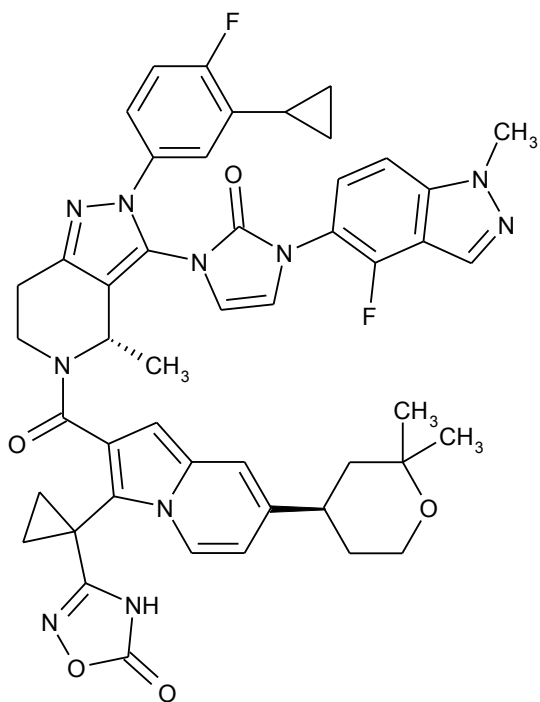
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука, яка вибрана з групи, що складається з:



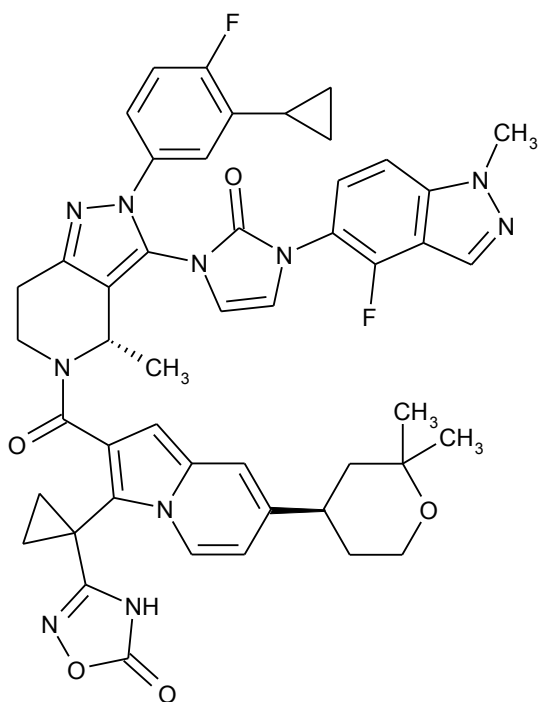


- або її фармацевтично прийнятна сіль, або таутомер.
- 5 2. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний розріджувач, носій або ексципієнт і сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, або таутомер.
3. Сполука, яка являє собою:

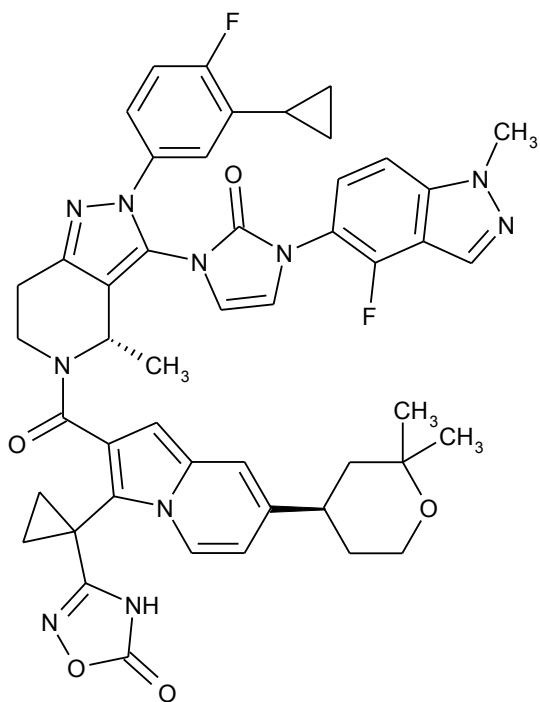


або її фармацевтично прийнятна сіль, або таутомер.
4. Сполука за п. 3, яка являє собою:

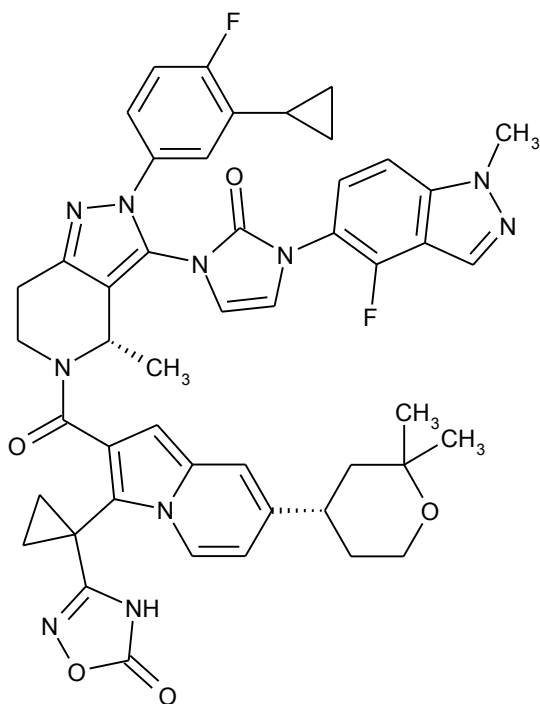
5



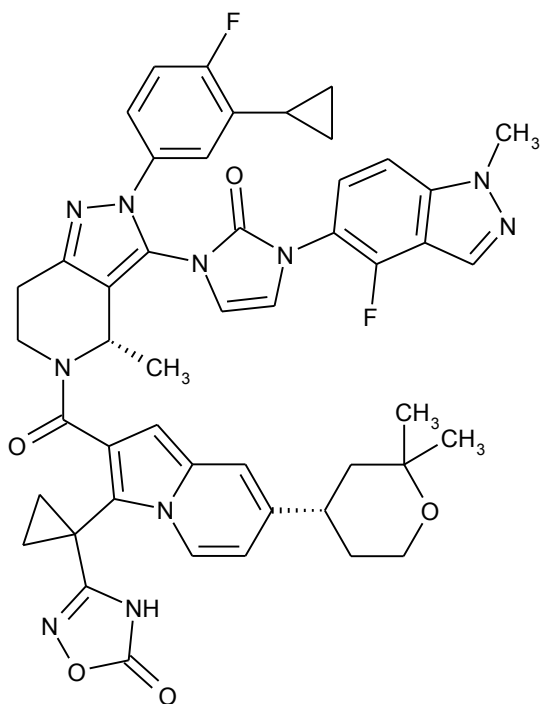
5. Сполука за п. 3, яка являє собою фармацевтично прийнятну сіль:



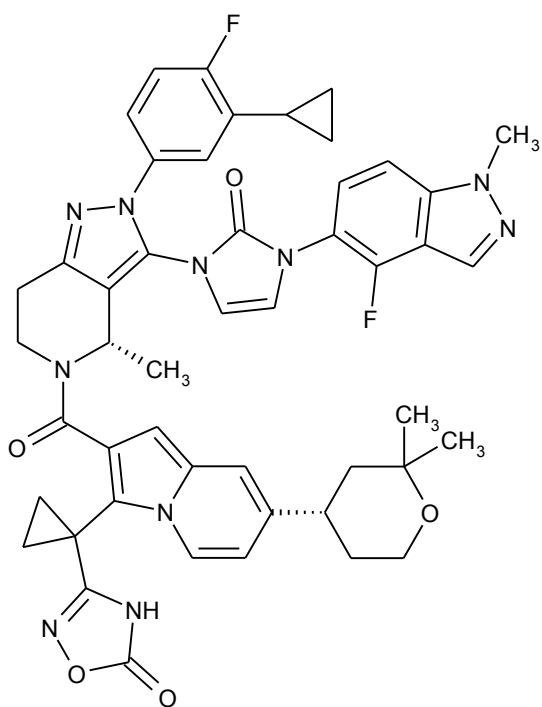
6. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний розріджувач, носій або експіцієнт і сполуку за п. 3 або її фармацевтично прийнятну сіль, або таутомер.
- 5 7. Сполука, яка являє собою:



- або її фармацевтично прийнятна сіль, або таутомер.
- 10 8. Сполука за п. 7, яка являє собою:



9. Сполука за п. 7, яка являє собою фармацевтично прийнятну сіль:

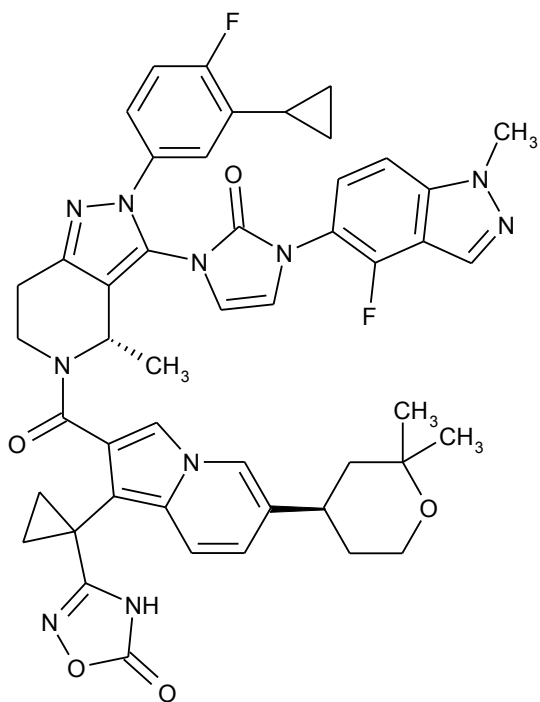


5

10. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний розріджувач, носій або ексципієнт і сполуку за п. 7 або її фармацевтично прийнятну сіль, або таутомер.

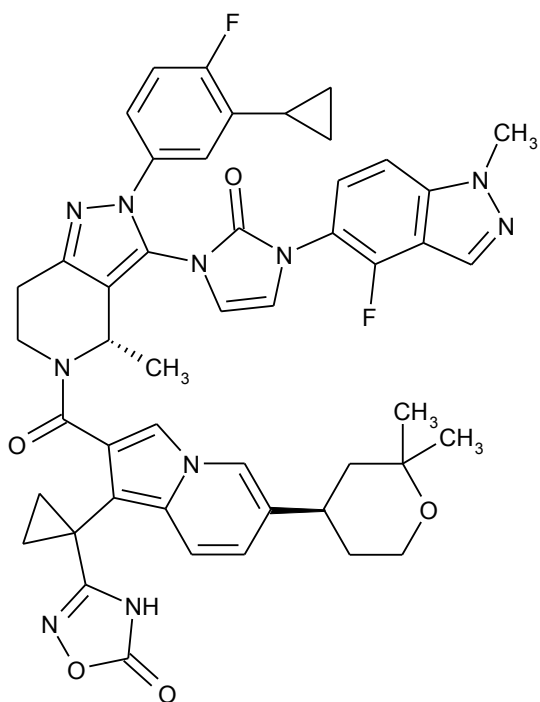
11. Сполука, яка являє собою:

10

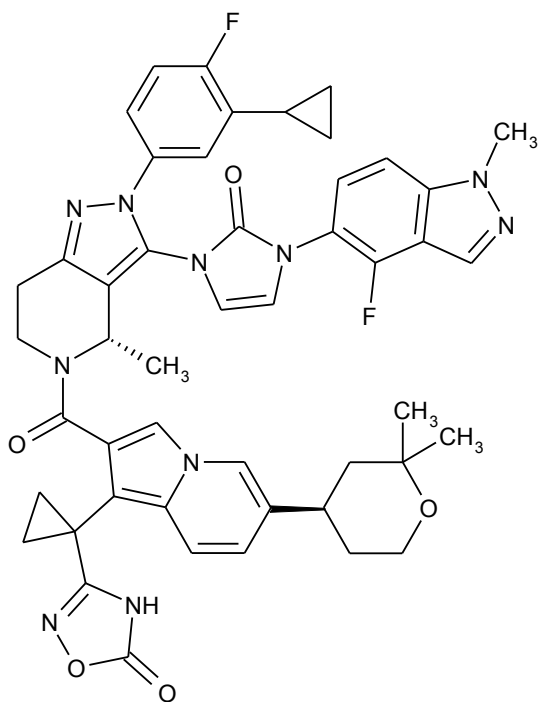


або її фармацевтично прийнятна сіль, або таутомер.
12. Сполука за п. 11, яка являє собою:

5

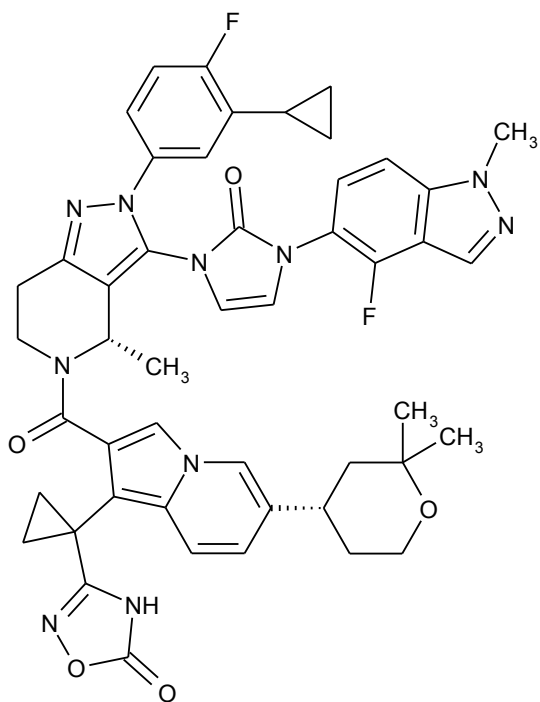


13. Сполука за п. 11, яка являє собою фармацевтично прийнятну сіль:



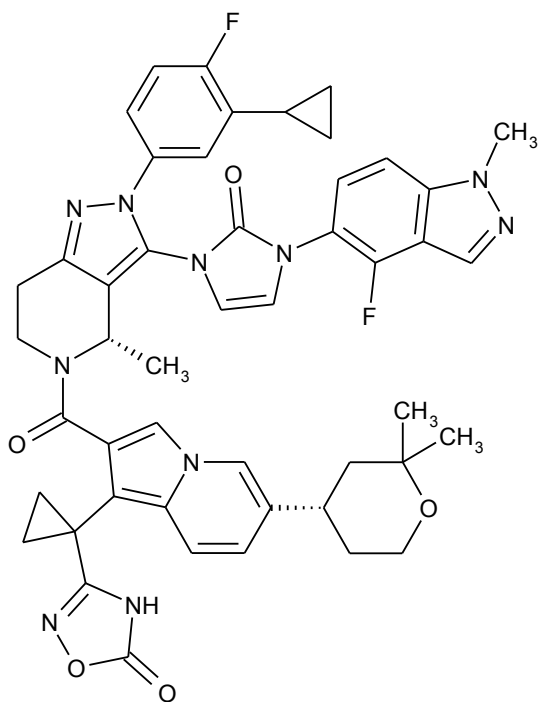
14. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний розріджувач, носій або експіцієнт і сполуку за п. 11 або її фармацевтично прийнятну сіль, або таутомер.

5 15. Сполука, яка являє собою:

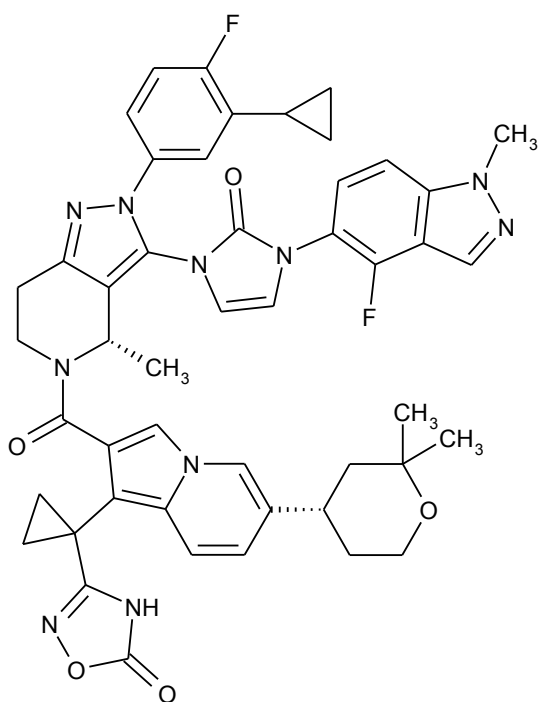


або її фармацевтично прийнятна сіль, або таутомер.

10 16. Сполука за п. 15, яка являє собою:



17. Сполука за п. 15, яка являє собою фармацевтично прийнятну сіль:

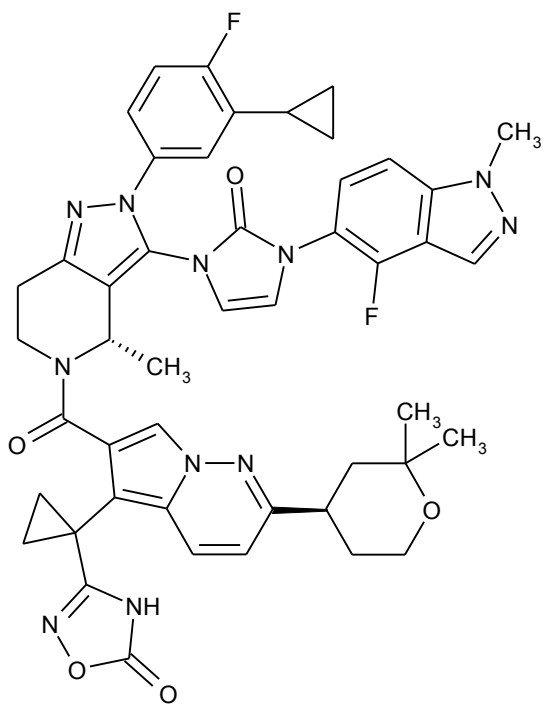


5

18. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний розріджувач, носій або ексципієнт і сполуку за п. 15 або її фармацевтично прийнятну сіль, або таутомер.

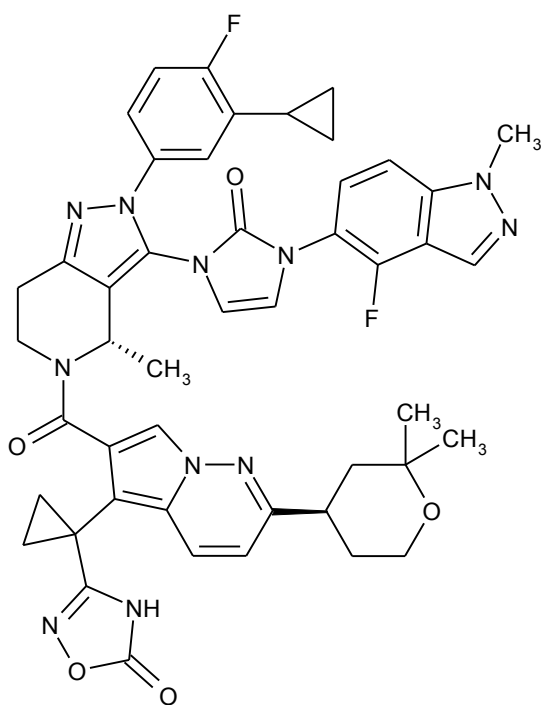
19. Сполука, яка являє собою:

10

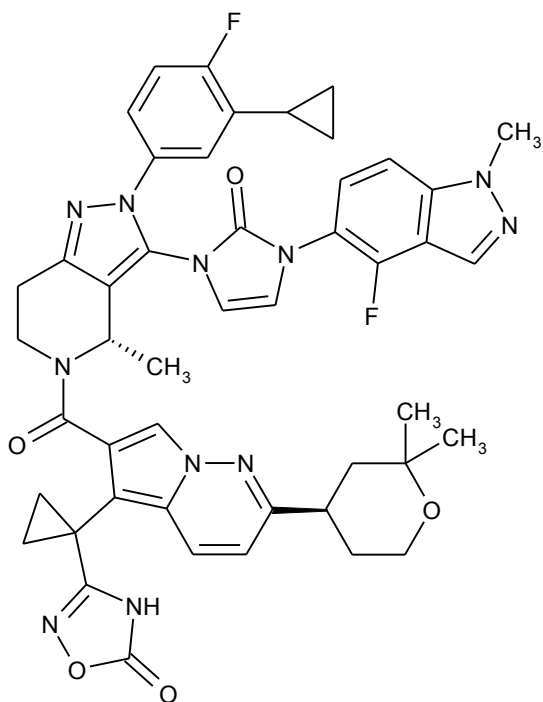


або її фармацевтично прийнятна сіль, або таутомер.
20. Сполука за п. 19, яка являє собою:

5

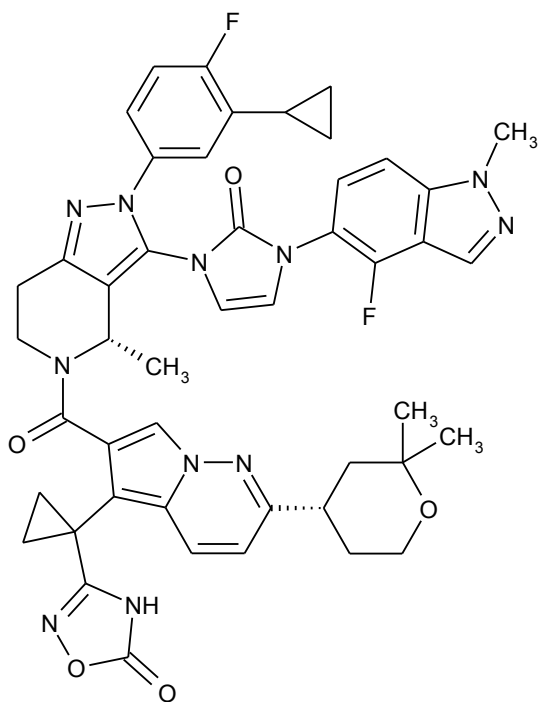


21. Сполука за п. 19, яка являє собою фармацевтично прийнятну сіль:



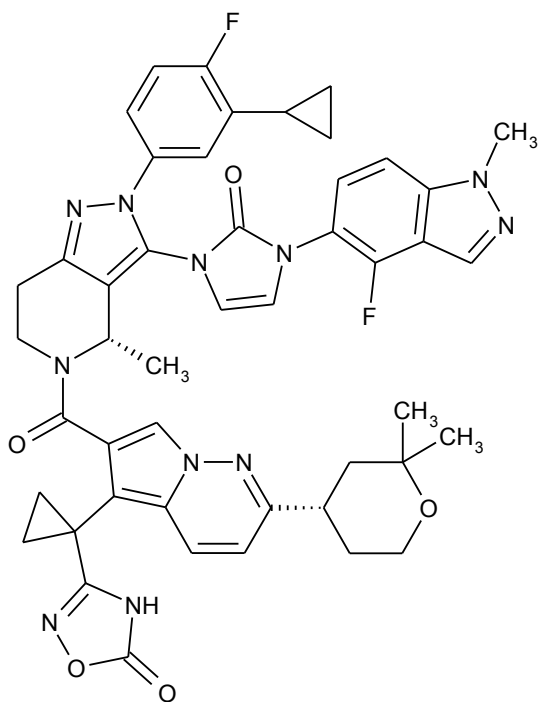
22. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний розріджувач, носій або експіцієнт і сполуку за п. 19 або її фармацевтично прийнятну сіль, або таутомер.

5 23. Сполука, яка являє собою:

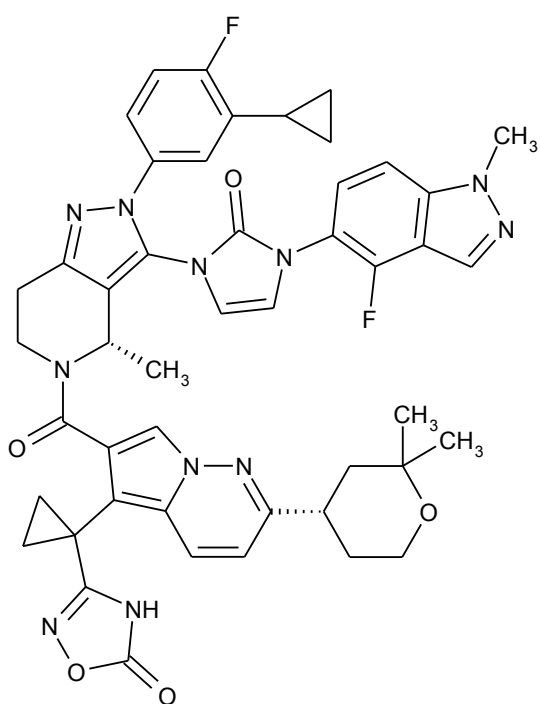


або її фармацевтично прийнятна сіль, або таутомер.

10 24. Сполука за п. 23, яка являє собою:



25. Сполука за п. 23, яка являє собою фармацевтично прийнятну сіль:

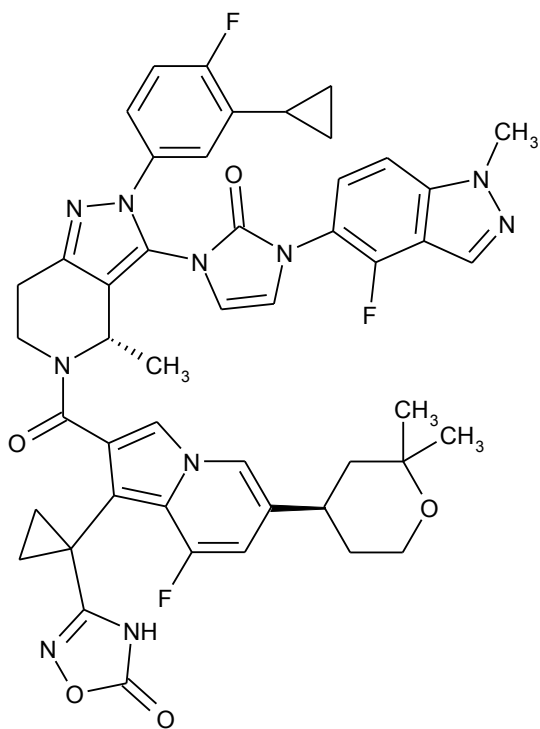


5

26. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний розріджувач, носій або ексципієнт і сполуку за п. 23 або її фармацевтично прийнятну сіль, або таутомер.

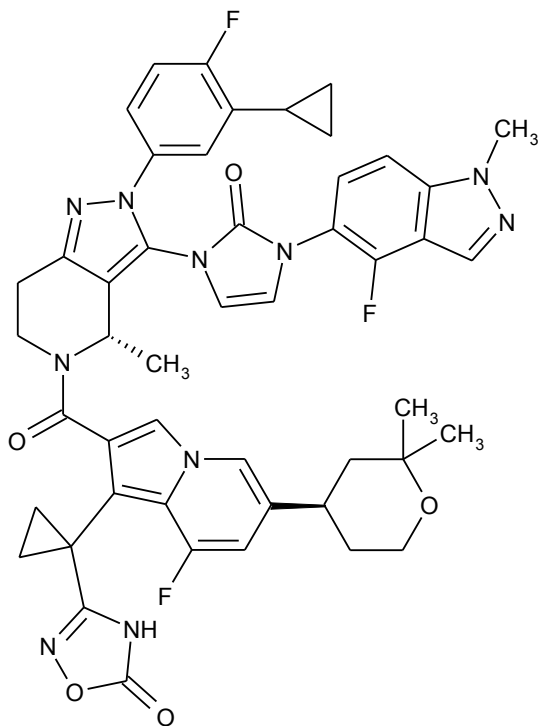
27. Сполука, яка являє собою:

10

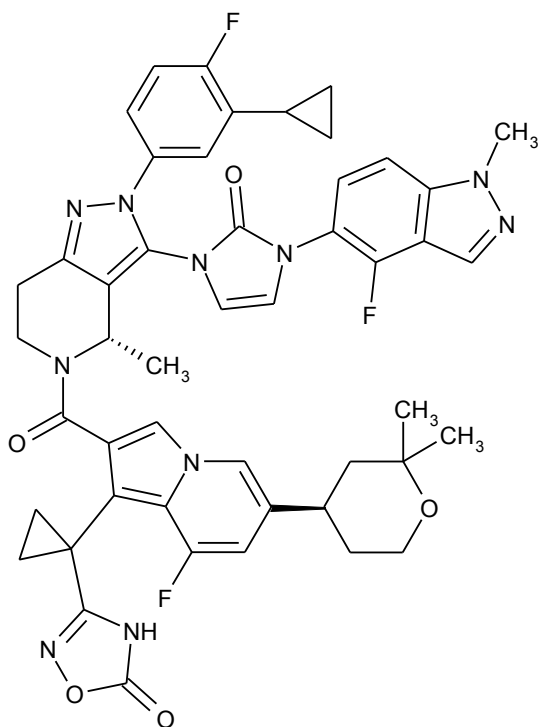


або її фармацевтично прийнятна сіль, або таутомер.
28. Сполука за п. 27, яка являє собою:

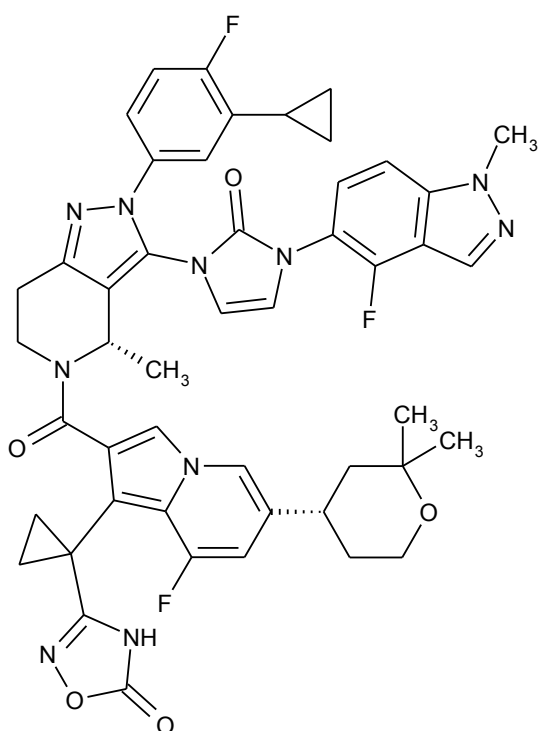
5



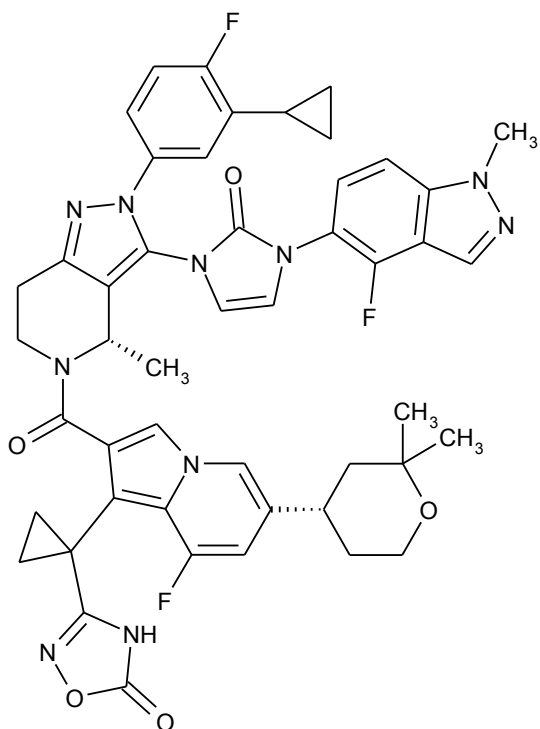
29. Сполука за п. 27, яка являє собою фармацевтично прийнятну сіль:



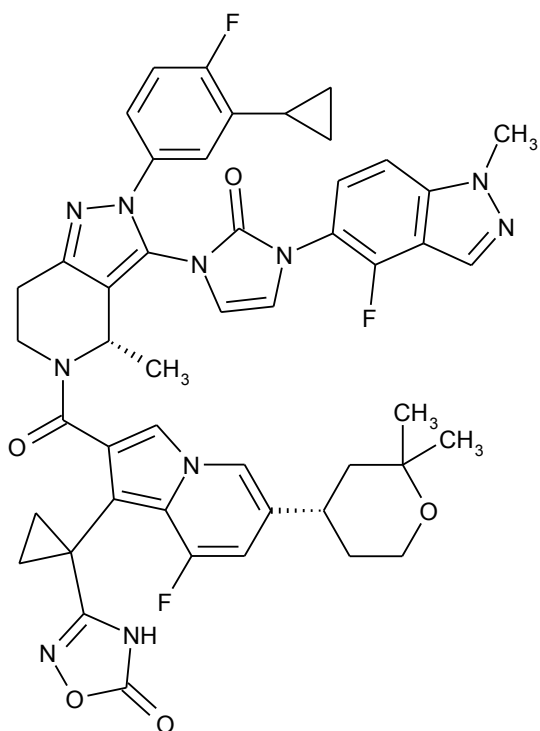
30. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний розріджувач, носій або експіцієнт і сполуку за п. 27 або її фармацевтично прийнятну сіль, або таутомер.
- 5 31. Сполука, яка являє собою:



- або її фармацевтично прийнятна сіль, або таутомер.
- 10 32. Сполука за п. 31, яка являє собою:



33. Сполука за п. 31, яка являє собою фармацевтично прийнятну сіль:



5

34. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний розріджувач, носій або ексципієнт і сполуку за п. 31 або її фармацевтично прийнятну сіль, або таутомер.