



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **131048** (13) **C2**
(51) МПК (2026.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00

A61P 35/04 (2006.01)

A61P 21/00

A61P 5/26 (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 00108**
(22) Дата подання заявки: **11.06.2021**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **23.07.2026**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **202010536221.6, 202011147078.8, 202011261665.X, 202110485680.0, 202110614030.1**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **12.06.2020, 23.10.2020, 12.11.2020, 30.04.2021, 02.06.2021**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **CN, CN, CN, CN**
(41) Публікація відомостей про заявку: **14.06.2023, Бюл.№ 24**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **22.07.2026, Бюл.№ 29**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/CN2021/099654, 11.06.2021**

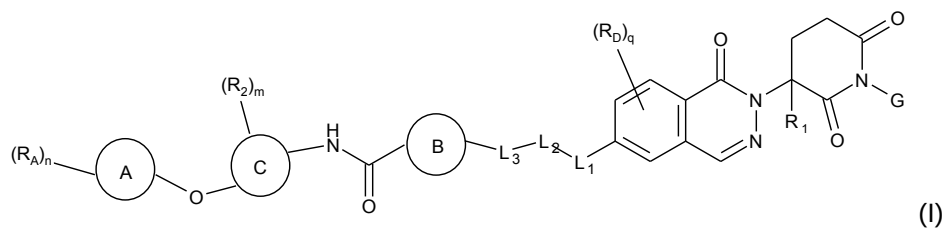
(72) Винахідник(и):
**Лу Хунфу (CN),
Син Вейцян (CN),
Лв Юнцун (CN),
Ци Баоцзянь (CN),
Пен Цзяньбяо (CN),
Го Хайбін (CN)**
(73) Володілець (володільці):
**ШАНХАЙ ДЖЕМІНКЕА
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО., ЛТД,
1st Floor, Block 1, No.1118 Halei Road, Pilot
Free Trade Zone, Pudong New Area Shanghai
201203, China (CN),
ЦЗЯНСИ ДЖЕМІНКЕА ГРУП КО., ЛТД,
Block 14, Zhongxing Nanchang Software Park,
Industrial Park, No. 688 Aixihu North Road,
Nanchang Hi-Tech Industrial Development
Zone Nanchang, Jiangxi 330096, China (CN)**
(74) Представник:
**Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.
№367**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Patent Overview of Phthalazinone-type PARP Inhibitors Structural Modification Based on Patented Technologies in China / LI, Wei et al. // Guangzhou Chemical Industry. 2019. Vol. 47, No. 9. P. 34-40
The Application and Progress of Chimeric Molecules(DHT-PROTAC) in Prostate Cancer / WEI, Hai-bin et al. // Progress in Modern Biomedicine. 2014. Vol. 14, No. 3. P. 590-592
CN 110194762 A, 03.09.2019
WO 2018/071606 A1, 19.04.2018
US 2003/203902 A1, 30.10.2003

UA 131048 C2

(54) ФТАЛАЗИНОНОВА СПОЛУКА, СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ ТА ЇЇ МЕДИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Описано фталазинонову сполуку, спосіб її отримання та її медичне застосування. Зокрема, описано сполуку, представлену формулою (I), фармакодинамічно прийнятну сіль і застосування сполуки як андрогенового рецептора (AP) для деградації.



Ця заявка заявляє пріоритет за заявкою на патент Китаю CN202010536221.6, поданою 12 червня 2020 р., заявкою на патент Китаю CN202011147078.8, поданою 23 жовтня 2020 р., заявкою на патент Китаю CN202011261665.X, поданою 12 листопада 2020 р., заявкою на патент Китаю CN202110485680.0, поданою 30 квітня 2021, і заявкою на патент Китаю CN202110614030.1, поданою 2 червня 2021 р. Вищевказані заявки на патент Китаю в повному

обсязі включено в цей документ шляхом посилання.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Цей винахід стосується сполуки, представленої формулою (I), фармакодинамічно прийнятної солі та застосування сполуки як андрогенового рецептора (АР) для деградації.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Рак передміхурової залози (РПЗ), який є одним з найбільш поширених видів раку у світі, є другим основним летальним видом раку, що призводить до смерті дорослих чоловіків у всьому світі. Рак передміхурової залози не має виражених симптомів і росте відносно повільно на ранній стадії, і може мати такі симптоми, як часте сечовипускання, дизурія, гематурія й одинурія на пізній стадії, і здатен метастазувати в інші ділянки організму. Отже, зазвичай у пацієнтів, що мають скарги, виявляють поширений рак. У США рак передміхурової залози із захворюваністю, що перевищує рак легені, опинився на першому місці серед загроз здоров'ю чоловіків. Число нових пацієнтів з раком передміхурової залози в Китаї в 2016 р. склало 120000 і за оцінками досягне 237000 до 2030 р., із сумарною річною швидкістю приросту кількості нових пацієнтів 5 %. Це також означає, що в наступні 10 років захворюваність на рак передміхурової залози в Китаї вийде на пік, і цей рак стане основним летальним видом раку для чоловіків. Через низький рівень ранньої діагностики рівень смертності у разі раку передміхурової залози в Китаї є набагато вищим, ніж у розвинених країнах. У США рівень виживаності пацієнтів з цим захворюванням упродовж 5 років становить понад 98 %, тоді як рівень виживаності таких самих пацієнтів в Китаї становить лише 50 %.

Рак передміхурової залози є андроген-залежною пухлиною, і при цьому андрогени можуть стимулювати ріст клітин раку передміхурової залози та призводити до прогресування захворювання. Ендокринна терапія є одним з традиційних засобів лікування. Наприклад, стандартом лікування у разі поширеного РПЗ є андроген-деприваційна терапія (АДТ), така як хірургічна кастрація (двостороння орхіектомія)/медикаментозна кастрація (така як ін'єкція золадексу). АДТ терапія має істотний ефект у початковий період лікування, але під час прогресування захворювання андрогеновий рецептор (АР) піддається мутації, причому мутований АР стає чутливішим до низького рівня андрогенів, що призводить до прогресування захворювання до кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (КРРПЗ). Майже усі пацієнти з поширеним раком передміхурової залози зрештою прогресуватимуть до КРРПЗ після проходження ендокринної терапії. Окрім того, у до 30 % пацієнтів з раком передміхурової залози розвиватиметься метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози (мКРРПЗ) упродовж 10 років з початку лікування. Нині, клінічно, пацієнти, у яких діагностовано ранній фокальний рак передміхурової залози, зазвичай піддаються лікуванню, але пацієнти, у яких діагностовано безсимптомний або такий, що має легкі симптоми метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози (мКРРПЗ), позбавлені варіантів клінічного лікування.

Пероральні лікарські засоби, схвалені для лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози, в основному включають абіратерон і ензалутамід. З них абіратерон є новим інгібітором біосинтезу андрогену, який блокує синтез андрогена в оточенні, характерному для яєчок, надниркових залоз або пухлинних клітин. При цьому ензалутамід є інгібітором андрогенових рецепторів, який може конкурентно інгібувати зв'язування андрогена з рецептором. Після зв'язування з АР ензалутамід може додатково інгібувати ядерний транспорт АР і таким чином блокувати взаємодію між АР і ДНК.

Незважаючи на рефрактерність до кастрації, КРРПЗ все ще залежить від сигнальної осі АР в контексті безперервного росту. Мутація АР зменшує агоністичну активність малих молекул цільового АР і навіть перетворює його на агоніста АР, що клінічно проявляється у вигляді медикаментозної резистентності. Отже, селективна деструкція андрогенових рецепторів (СДАР) може не лише інгібувати андрогеновий рецептор і блокувати процес сигналізації андрогенового рецептора, але також руйнувати сам рецептор, із забезпеченням, таким чином, великої користі.

Цей винахід головним чином ґрунтований на технології націлених на протеоліз химер (PROTAC) для отримання типу селективних деструкторів АР (СДАР). Технологія PROTAC головним чином ґрунтована на внутрішньоклітинній системі убіквітин-протеасома. Ця система є внутрішньоклітинним «чистильником», при цьому основною роллю системи убіквітинування є убіквітинування денатурованих, мутованих або шкідливих білків у клітинах. Убіквітиновані білки

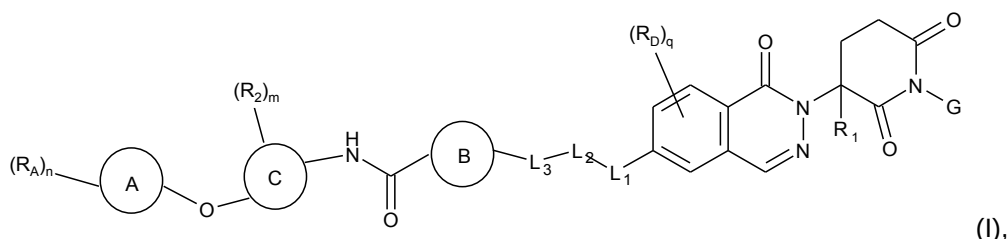
руйнуються протеасомною системою усередині клітини. Ідея конструювання PROTAC полягає в такому: один кінець молекули є фрагментом взаємодії з AP, а інший кінець молекули є фрагментом взаємодії з убіквітин-протеасомою, при цьому два кінці є зв'язаними з утворенням химерної молекули за допомогою проміжного сполучення. PROTAC одночасно взаємодіє з білком-мішенню (AP) і протеасомною системою так, що протеасома та білки AP просторово є розташованими поблизу один одного, і, отже, відбувається руйнування AP за допомогою убіквітинування.

Технологію малих молекул PROTAC було представлено у 2008 р. Нині лише низькомолекулярний лікарський засіб ARV-110 (структура якого нині є невідомою) з механізмом дії на основі деградації AP від Arvinas знаходиться в клінічній розробці фази I. Технологія PROTAC є недослідженою галуззю. Останніми роками, як показано у великій кількості робіт, PROTAC діє шляхом одночасного зв'язування мішені деградації та системи убіквітинування. Її механізм дії є набагато складнішим, ніж у традиційного низькомолекулярного лікарського засобу: механізм дії таких молекул включає трикомпонентну кінетику зв'язування, і при цьому на нього впливають власні каталітичні характеристики PROTAC (і потенційні проблеми, пов'язані з хук-ефектом). Отже, ідея молекулярного дизайну PROTAC є повністю відмінною від ідеї молекулярного дизайну малих молекул, і при цьому взагалі не існує будь-якої очевидної закономірності. Звичайні лікарсько-хімічні стратегії, такі як еквівалентне заміщення ефективних фрагментів, є необов'язково застосовними під час конструювання таких молекул.

Нині все ще існує потреба в розробці молекул PROTAC з новою структурою та їх застосуванні для деградації AP.

СУТЬ ВИНАХОДУ

В аспекті цього винаходу запропоновано сполуку, представлену формулою (I), її оптичний ізомер і її фармакодинамічно прийнятну сіль,



де R₁ є вибраним з H, F, Cl, Br, I та C₁₋₆алкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

G є вибраним з H, F, Cl, Br, I та C₁₋₆алкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

кільце B є вибраним з фенілу та 5-6-членного гетероарилу, і при цьому феніл або 5-6-членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

кільце C є вибраним з C₄₋₆циклоалкілу;

R₂ є вибраним з H і C₁₋₆алкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

кільце A є вибраним з 6-12-членного арилу та 5-12-членного гетероарилу;

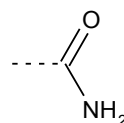
R_A є вибраним з H, NO₂, галогену, NH₂, CN, C₁₋₆алкілу та C₁₋₆алкокси, і при цьому C₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкокси є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

R_b є вибраним з H, CN, галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкілу та 3-6-членного гетероциклоалкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкіл або 3-6-членний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

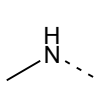
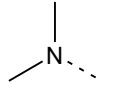
R є незалежно вибраним з H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ і C₁₋₆ алкілу відповідно, і при цьому C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R';

кожен L₁, L₂ і L₃ є незалежно вибраним з одинарного зв'язку, O, S, NH, C(=O), S(=O), S(=O)₂, C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆алкіл-O-, C₂₋₃алкенілу, C₂₋₃алкінілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, 3-10-членного гетероциклоалкілу, фенілу та 5-9-членного гетероарилу відповідно, і при цьому C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкіл-O-, C₂₋₃алкеніл, C₂₋₃алкініл, C₃₋₁₀ циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, феніл або 5-9-членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R_L;

R_L є незалежно вибраним з H, галогену, OH, NH₂, CN, C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₆алкіл-C(=O)-, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілтіо та C₁₋₆алкіламіно відповідно, і при цьому



C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₆алкіл-C(=O)-, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілтіо або C₁₋₆алкіламіно є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R';

R' є незалежно вибраним з H, галогену, C₁₋₆ алкілу, OH, NH₂, , , CH₃, CH₂F, CHF₂ і CF₃ відповідно;

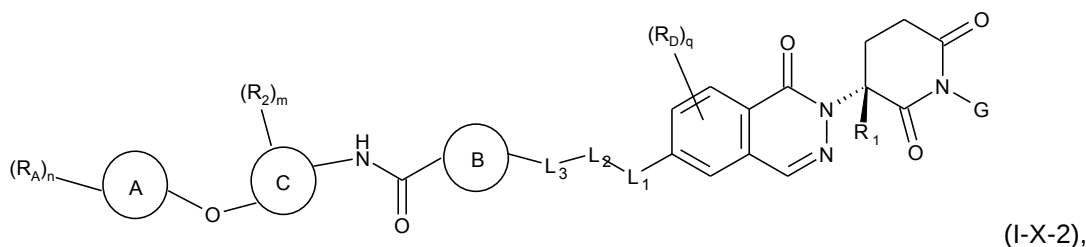
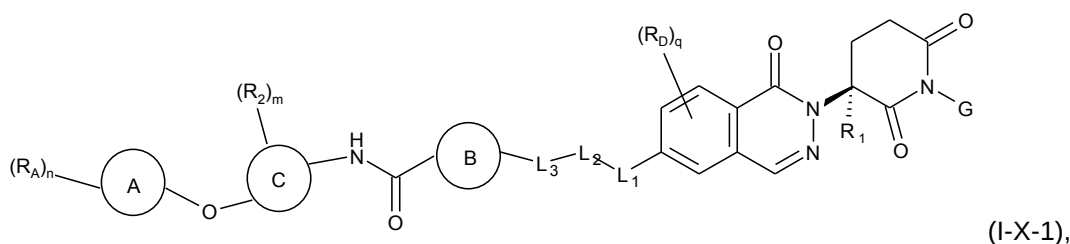
n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

q дорівнює 1, 2, 3 або 4;

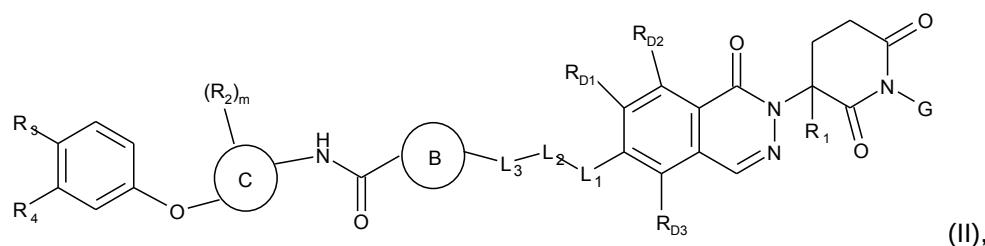
3-10-членний гетероциклоалкіл, 3-6-членний гетероциклоалкіл, 5-12-членний гетероарил, 5-6-членний гетероарил або 5-9-членний гетероарил містить 1, 2 або 3 гетероатоми або групи гетероатомів, незалежно вибраних з O, NH, S, C(=O), C(=O)O, S(=O), S(=O)₂ і N.

В іншому аспекті цього винаходу додатково запропоновано сполуку, представлену формулою (I-X-1) або формулою (I-X-2), її оптичний ізомер і її фармакодинамічно прийнятну сіль,



де кільце A, кільце B, кільце C, R₁, R₂, R_A, R_D, G, L₁, L₂, L₃, m, n і q є такими, як визначено в цьому винаході.

В іншому аспекті цього винаходу додатково запропоновано сполуку, представлену формулою (II), її оптичний ізомер і її фармакодинамічно прийнятну сіль,



де R₁ є вибраним з H, F, Cl, Br, I та C₁₋₆ алкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

G є вибраним з H, F, Cl, Br, I та C₁₋₆алкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

кільце B є вибраним з фенілу та 5-6-членного гетероарилу, і при цьому феніл або 5-6-членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

кільце C є вибраним з C₄₋₆циклоалкілу;

R₂ є вибраним з H і C₁₋₆алкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

кожен R₃ і R₄ є незалежно вибраним з H, NO₂, галогену, NH₂, CN, C₁₋₆алкілу та C₁₋₆алкокси відповідно, і при цьому C₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкокси є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

кожен R_{D1}, R_{D2} і R_{D3} є незалежно вибраним з H, CN, галогену, C₁₋₆алкілу та C₁₋₆алкокси відповідно, і при цьому C₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкокси є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

R є незалежно вибраним з H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ і C₁₋₆алкілу відповідно, і при цьому C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R';

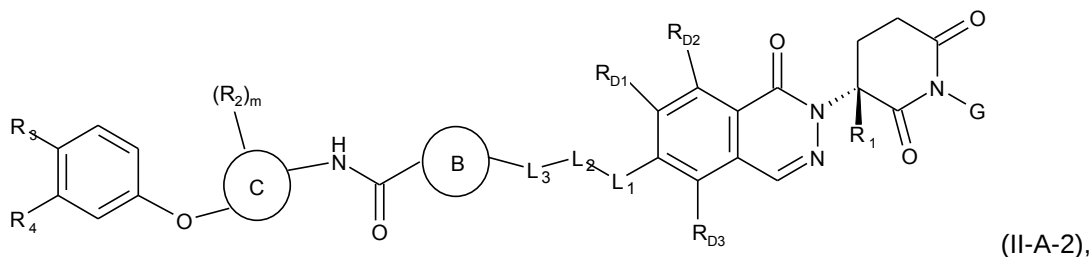
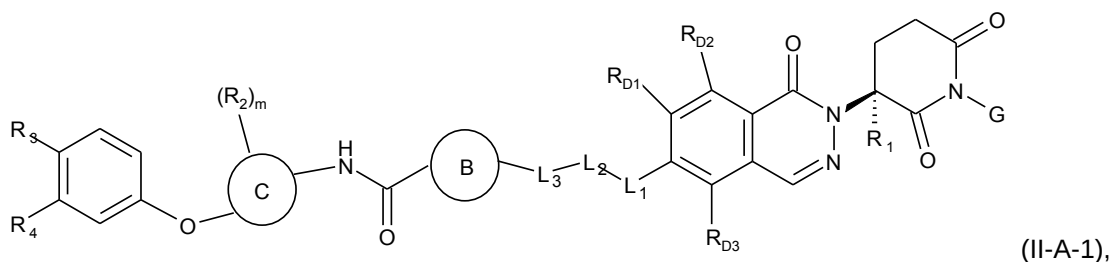
кожен L₁, L₂ і L₃ є незалежно вибраним з одинарного зв'язку, O, S, NH, C(=O), S(=O), S(=O)₂, C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆алкіл-O-, C₂₋₃алкенілу, C₂₋₃алкінілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, 3-10-членного гетероциклоалкілу, фенілу та 5-9-членного гетероарилу відповідно, і при цьому C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкіл-O-, C₂₋₃алкеніл, C₂₋₃алкініл, C₃₋₁₀циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, феніл або 5-9-членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R_L;

R_L є незалежно вибраним з H, галогену, OH, NH₂, CN, C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₆алкіл-C(=O)-, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілтію та C₁₋₆алкіламіно відповідно, і при цьому C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₆алкіл-C(=O)-, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілтію або C₁₋₆алкіламіно є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R';

R' є незалежно вибраним з H, галогену, C₁₋₆алкілу, OH, NH₂, CH₂F, CHF₂ і CF₃ відповідно; m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

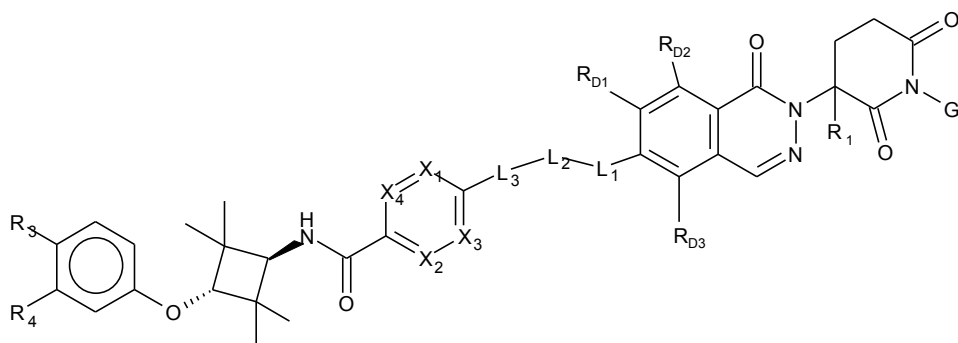
вищевказаний 3-10-членний гетероциклоалкіл, 5-6-членний гетероарил або 5-9-членний гетероарил містить 1, 2 або 3 гетероатоми або групи гетероатомів, незалежно вибраних з O, NH, S, C(=O), C(=O)O, S(=O), S(=O)₂ і N.

В іншому аспекті цього винаходу додатково запропоновано сполуку, представлену формулою (II-A-1) або формулою (II-A-2), її оптичний ізомер і її фармакодинамічно прийнятну сіль,



де кільце B, кільце C, R₁, R₂, R₃, R₄, R_{D1}, R_{D2}, R_{D3}, G, L₁, L₂, L₃ і m є такими, як визначено в цьому винаході.

В іншому аспекті цього винаходу додатково запропоновано сполуку, представлену формулою (III), її оптичний ізомер і її фармакодинамічно прийнятну сіль,



(III),

де R_1 є вибраним з H, F, Cl, Br, I та C_{1-6} алкілу, і при цьому C_{1-6} алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

5 G є вибраним з H, F, Cl, Br, I та C_{1-6} алкілу, і при цьому C_{1-6} алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

кожен R_3 і R_4 є незалежно вибраним з H, NO_2 , галогену, NH_2 , CN, C_{1-6} алкілу та C_{1-6} алкокси відповідно, і при цьому C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкокси є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

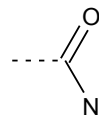
кожен X_1 , X_2 , X_3 і X_4 є незалежно вибраним з C(R) і N відповідно;

10 кожен R_{D1} , R_{D2} і R_{D3} є незалежно вибраним з H, CN, галогену, C_{1-6} алкілу та C_{1-6} алкокси відповідно, і при цьому C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкокси є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

R є незалежно вибраним з H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 і C_{1-6} алкілу відповідно, і при цьому C_{1-6} алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R';

15 кожен L_1 , L_2 і L_3 є незалежно вибраним з одинарного зв'язку, O, S, NH, C(=O), S(=O), S(=O)₂, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкіл-O-, C_{2-3} алкенілу, C_{2-3} алкінілу, C_{3-10} циклоалкілу, 3-10-членного гетероциклоалкілу, фенілу та 5-9-членного гетероарилу відповідно, і при цьому C_{1-6} алкіл, $-C_{1-6}$ алкіл-O-, C_{2-3} алкеніл, C_{2-3} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, феніл або 5-9-членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R_L;

20 R_L є незалежно вибраним з H, галогену, OH, NH_2 , CN, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-6} алкіл-C(=O)-, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілтію та C_{1-6} алкіламіно відповідно, і при цьому C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкіл-C(=O)-, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілтію або C_{1-6} алкіламіно є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R';

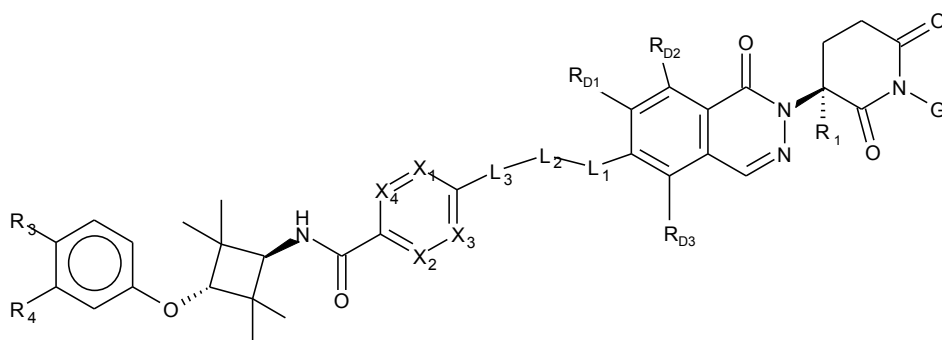


R' є незалежно вибраним з H, галогену, C_{1-6} алкілу, OH, NH_2 , CH_2F , CHF_2 і CF_3 відповідно;

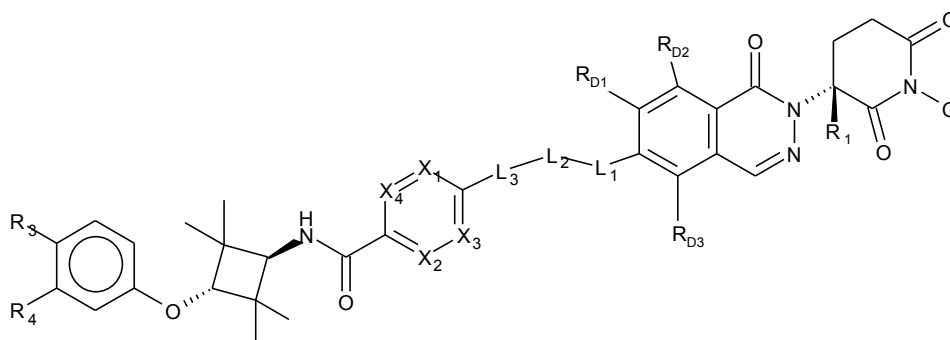
25 вищевказаний 3-10-членний гетероциклоалкіл, 5-6-членний гетероарил або 5-9-членний гетероарил містить 1, 2 або 3 гетероатоми або групи гетероатомів, незалежно вибраних з O, NH, S, C(=O), C(=O)O, S(=O), S(=O)₂ і N.

В іншому аспекті цього винаходу додатково запропоновано сполуку, представлену формулою (III-A-1) або формулою (III-A-2), її оптичний ізомер і її фармакодинамічно прийнятну сіль,

30



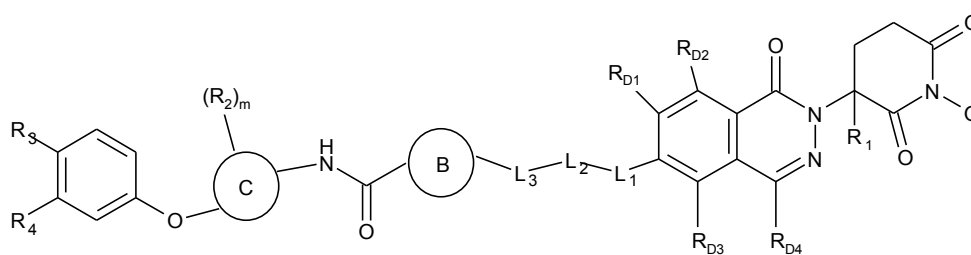
(III-A-1),



(III-A-2),

де R_1 , R_3 , R_4 , R_{D1} , R_{D2} , R_{D3} , G , L_1 , L_2 , L_3 , X_1 , X_2 , X_3 і X_4 є такими, як визначено в цьому винаході.

- 5 В іншому аспекті цього винаходу додатково запропоновано сполуку, представлену формулою (I-A), її оптичний ізомер і її фармакодинамічно прийнятну сіль,



(I-A),

- 10 де R_1 є вибраним з H, F, Cl, Br, I та C_{1-6} алкілу, і при цьому C_{1-6} алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

G є вибраним з H, F, Cl, Br, I та C_{1-6} алкілу, і при цьому C_{1-6} алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

- 15 кільце B є вибраним з фенілу та 5-6-членного гетероарилу, і при цьому феніл або 5-6-членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

кільце C є вибраним з C_{4-6} циклоалкілу;

R_2 є вибраним з H і C_{1-6} алкілу, і при цьому C_{1-6} алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

кожен R_3 і R_4 є незалежно вибраним з H, NO_2 , галогену, NH_2 , CN, C_{1-6} алкілу та C_{1-6} алкокси відповідно, і при цьому C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкокси є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

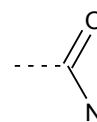
- 20 кожен R_{D1} , R_{D2} і R_{D3} є незалежно вибраним з H, CN, галогену, C_{1-6} алкілу та C_{1-6} алкокси відповідно, і при цьому C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкокси є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

R_{D4} є незалежно вибраним з H, CN, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкілу та 3-6-членного гетероциклоалкілу відповідно, і при цьому C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл або 3-6-членний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

- 25 R є незалежно вибраним з H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 і C_{1-6} алкілу відповідно, і при цьому C_{1-6} алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R';

кожен L_1 , L_2 і L_3 є незалежно вибраним з одинарного зв'язку, O, S, NH, $C(=O)$, $S(=O)$, $S(=O)_2$, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкіл-O-, C_{2-3} алкенілу, C_{2-3} алкінілу, C_{3-10} циклоалкілу, 3-10-членного гетероциклоалкілу, фенілу та 5-9-членного гетероарилу відповідно, і при цьому C_{1-6} алкіл, $-C_{1-6}$ алкіл-O-, C_{2-3} алкеніл, C_{2-3} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, феніл або 5-9-членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R_L ;

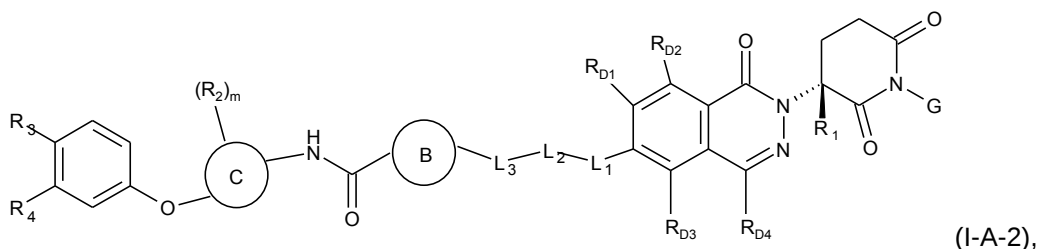
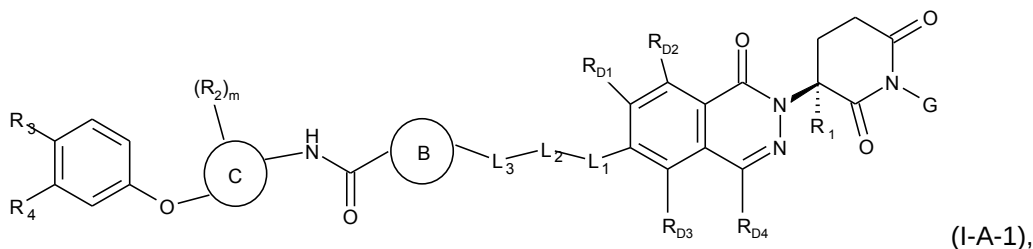
- 30 R_L є незалежно вибраним з H, галогену, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-6} алкіл- $C(=O)-$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілтію та C_{1-6} алкіламіно відповідно, і при цьому C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкіл- $C(=O)-$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілтію або C_{1-6} алкіламіно є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R';



R' є незалежно вибраним з H, галогену, C₁₋₆алкілу, OH, NH₂, , , CH₃, CH₂F, CHF₂ і CF₃ відповідно;
m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

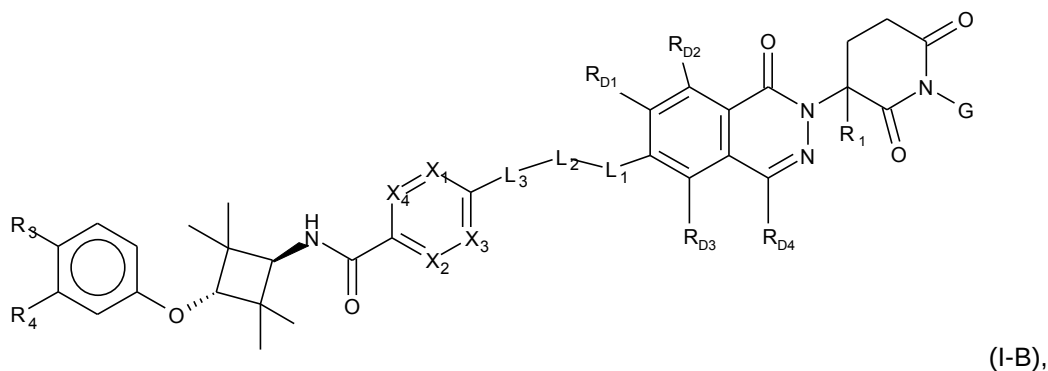
3-10-членний гетероциклоалкіл, 3-6-членний гетероциклоалкіл, 5-6-членний гетероарил або 5-9-членний гетероарил містить 1, 2 або 3 гетероатоми або групи гетероатомів, незалежно вибраних з O, NH, S, C(=O), C(=O)O, S(=O), S(=O)₂ і N.

В іншому аспекті цього винаходу додатково запропоновано сполуку, представлену формулою (I-A-1) або формулою (I-A-2), її оптичний ізомер і її фармакодинамічно прийнятну сіль,



де кільце B, кільце C, R₁, R₂, R₃, R₄, R_{D1}, R_{D2}, R_{D3}, R_{D4}, G, L₁, L₂, L₃ і m є такими, як визначено в цьому винаході.

В іншому аспекті цього винаходу додатково запропоновано сполуку, представлену формулою (I-B), її оптичний ізомер і її фармакодинамічно прийнятну сіль,



де R₁ є вибраним з H, F, Cl, Br, I та C₁₋₆алкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

G є вибраним з H, F, Cl, Br, I та C₁₋₆алкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

кожен R₃ і R₄ є незалежно вибраним з H, NO₂, галогену, NH₂, CN, C₁₋₆алкілу та C₁₋₆алкокси відповідно, і при цьому C₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкокси є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

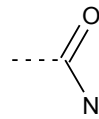
кожен X₁, X₂, X₃ і X₄ є незалежно вибраним з C(R) і N відповідно;

кожен R_{D1}, R_{D2} і R_{D3} є незалежно вибраним з H, CN, галогену, C₁₋₆алкілу та C₁₋₆алкокси відповідно, і при цьому C₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкокси є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

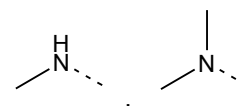
R_{D4} є незалежно вибраним з H, CN, галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкілу та 3-6-членного гетероциклоалкілу відповідно, і при цьому C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл або 3-6-членний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R;

R є незалежно вибраним з H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ і C₁₋₆алкілу відповідно, і при цьому C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R';

кожен L₁, L₂ і L₃ є незалежно вибраним з одинарного зв'язку, O, S, NH, C(=O), S(=O), S(=O)₂, C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆алкіл-O-, C₂₋₃алкенілу, C₂₋₃алкінілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, 3-10-членного гетероциклоалкілу, фенілу та 5-9-членного гетероарилу відповідно, і при цьому C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкіл-O-, C₂₋₃алкеніл, C₂₋₃алкініл, C₃₋₁₀циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, феніл або 5-9-членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R_L;



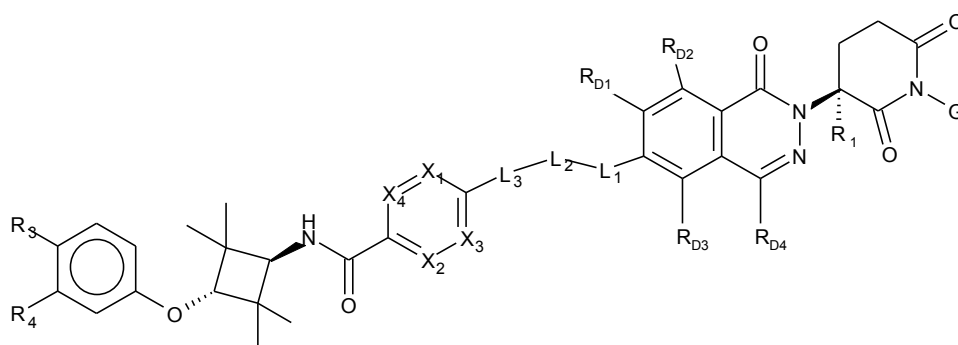
R_L є незалежно вибраним з H, галогену, OH, NH₂, CN, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₆алкіл-C(=O)-, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілтію та C₁₋₆алкіламіно відповідно, і при цьому C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₆алкіл-C(=O)-, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілтію або C₁₋₆алкіламіно є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R';



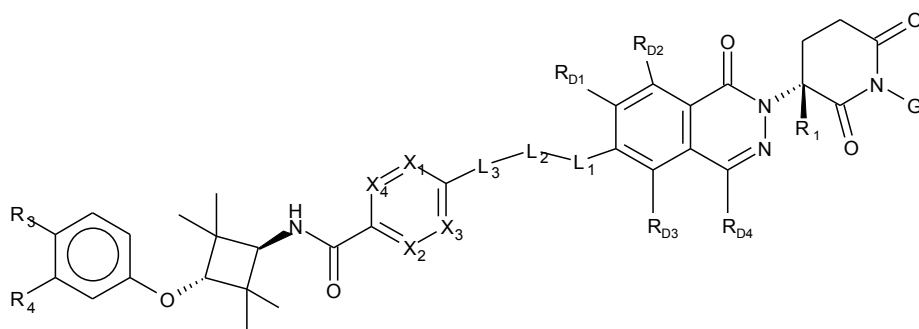
R' є незалежно вибраним з H, галогену, C₁₋₆алкілу, OH, NH₂, CH₂F, CHF₂ і CF₃ відповідно;

3-10-членний гетероциклоалкіл, 3-6-членний гетероциклоалкіл або 5-9-членний гетероарил містить 1, 2 або 3 гетероатоми або групи гетероатомів, незалежно вибраних з O, NH, S, C(=O), C(=O)O, S(=O), S(=O)₂ і N.

В іншому аспекті цього винаходу додатково запропоновано сполуку, представлену формулою (I-B-1) або формулою (I-B-2), її оптичний ізомер і її фармакодинамічно прийнятну сіль,



(I-B-1),



(I-B-2),

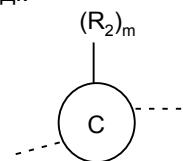
де R₁, R₃, R₄, R_{D1}, R_{D2}, R_{D3}, R_{D4}, L₁, L₂, L₃, X₁, X₂, X₃, X₄ і G є такими, як визначено в цьому винаході.

На деяких схемах цього винаходу вищезгадане кільце A є вибраним з фенілу, і при цьому інші змінні є такими, як визначено в цьому винаході.

На деяких схемах цього винаходу кожен з вищезгаданих R₃ і R₄ є незалежно вибраним з H, NO₂, F, Cl, Br, I, NH₂, CN, CF₃, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, метокси й етокси, відповідно, і при цьому інші змінні є такими, як визначено в цьому винаході.

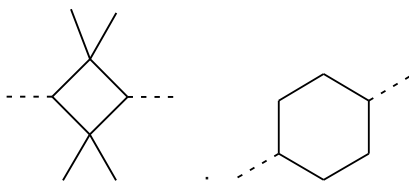
На деяких схемах цього винаходу вищезгаданий R₂ є вибраним з H, метилу й етилу, і при цьому інші змінні є такими, як визначено в цьому винаході.

На деяких схемах цього винаходу вищезгадане кільце С є вибраним з циклобутилу та циклогексанілу, і при цьому інші змінні є такими, як визначено в цьому винаході.



На деяких схемах цього винаходу вищезгаданий будівельний блок

є

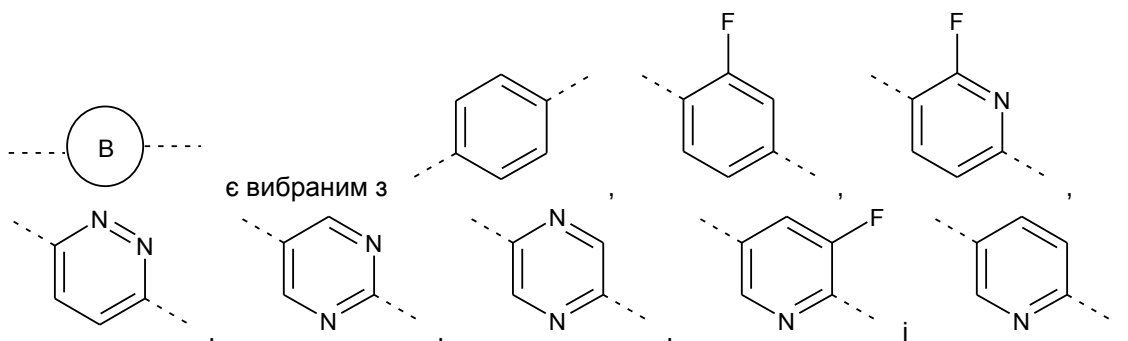


вибраним з

цьому винаході.

На деяких схемах цього винаходу вищезгадане кільце В є вибраним з фенілу, піридилу, піридазинілу, піримідинілу та піразинілу, причому феніл, піридил, піридазиніл, піримідиніл або піразиніл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R, і при цьому інші змінні є такими, як визначено в цьому винаході.

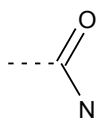
На деяких схемах цього винаходу вищезгаданий будівельний блок



і при цьому інші змінні є такими, як визначено в цьому винаході.

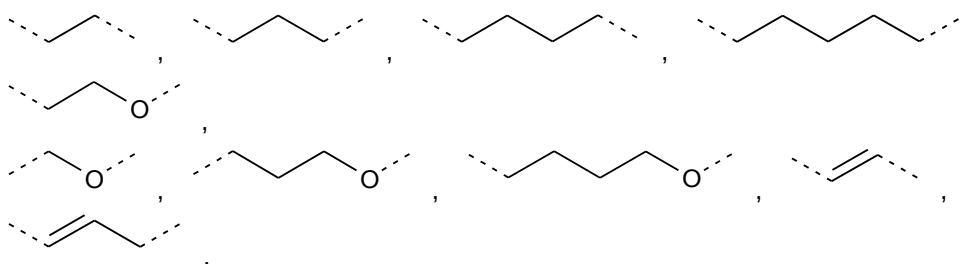
На деяких схемах цього винаходу кожен із вищезгаданих L_1 , L_2 і L_3 є вибраним з одинарного зв'язку, O, S, NH, C(=O), S(=O), S(=O)₂, C₁-залкілу, -C₁-залкіл-O-, C₂-залкенілу, C₂-залкінілу, C₃-циклоалкілу, 4-8-членного гетероциклоалкілу, фенілу та 5-6-членного гетероарилу відповідно, і при цьому C₁-залкіл, -C₁-залкіл-O-, C₂-залкеніл, C₂-залкініл, C₃-циклоалкіл, 4-8-членний гетероциклоалкіл, феніл або 5-6-членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R_L; інші змінні є такими, як визначено в цьому винаході.

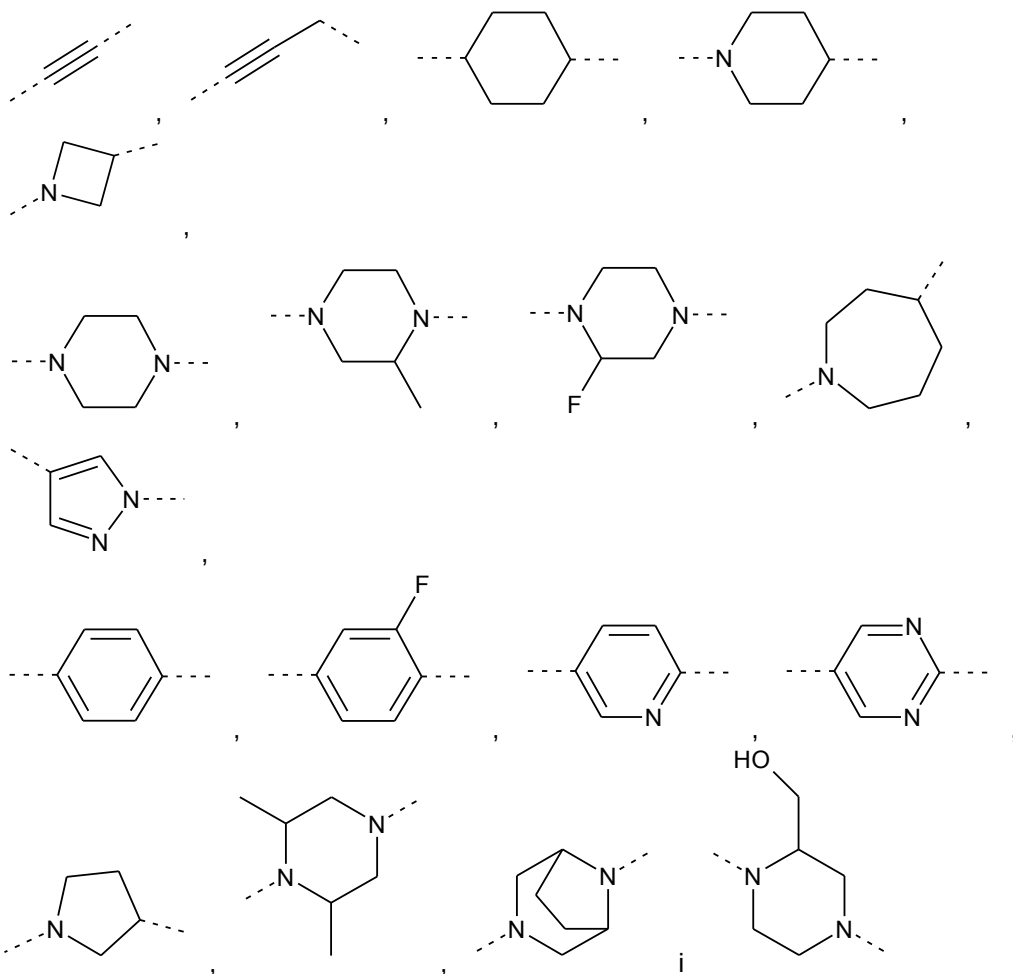
На деяких схемах цього винаходу вищезгаданий R_L є незалежно вибраним з H, галогену,



ОН, NH₂, CN, C₁-залкілу, C₃-циклоалкілу, C₁-залкіл-C(=O)-, C₁-залкокси, C₁-залкілтіо та C₁-залкіламіно відповідно, і при цьому C₁-залкіл, C₃-циклоалкіл, C₁-залкіл-C(=O)-, C₁-залкокси, C₁-залкілтіо або C₁-залкіламіно є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R'; інші змінні є такими, як визначено в цьому винаході.

На деяких схемах цього винаходу кожен із вищезгаданих L_1 , L_2 і L_3 незалежно являє собою одинарний зв'язок, O, S, NH, C(=O), S(=O), S(=O)₂, CH₂,

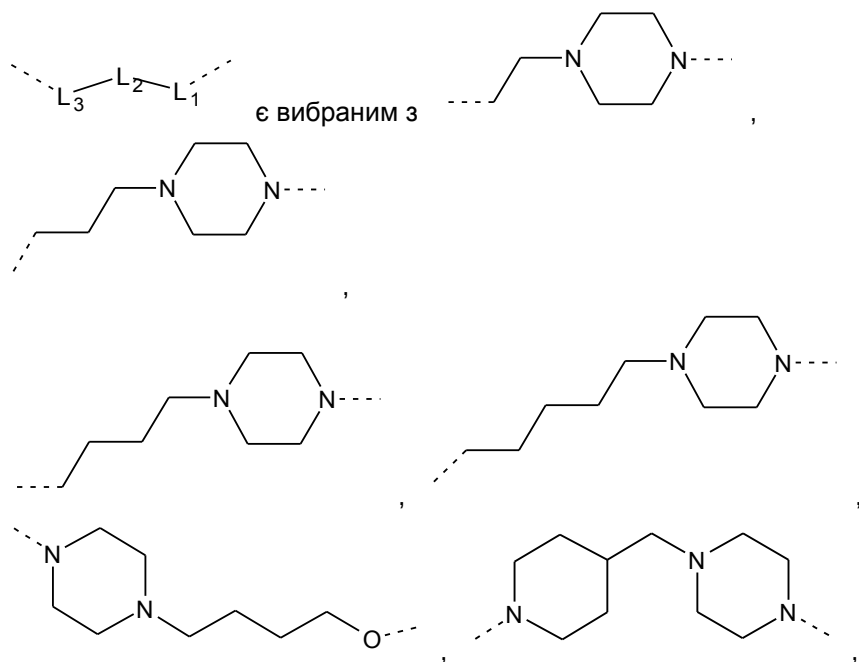




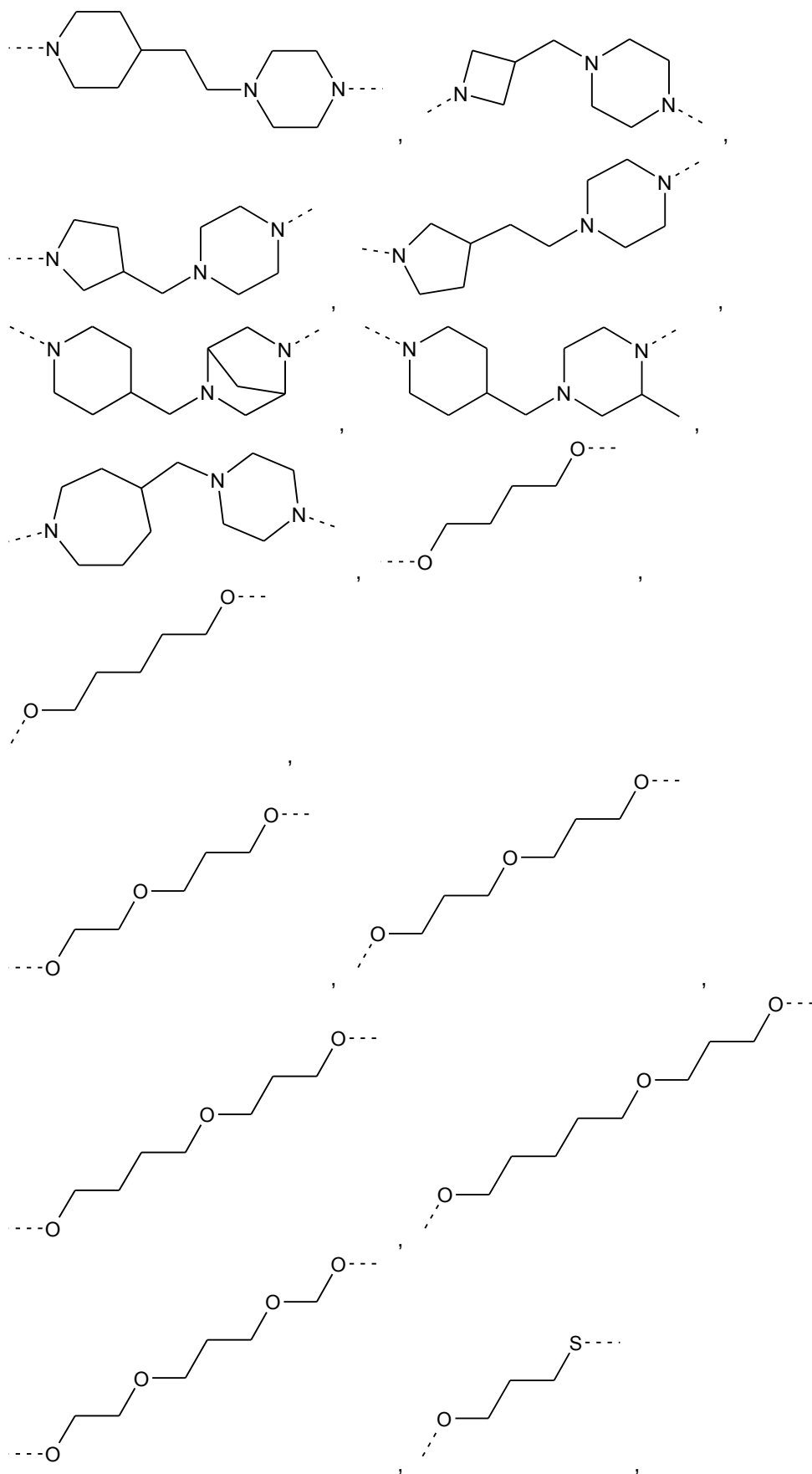
5

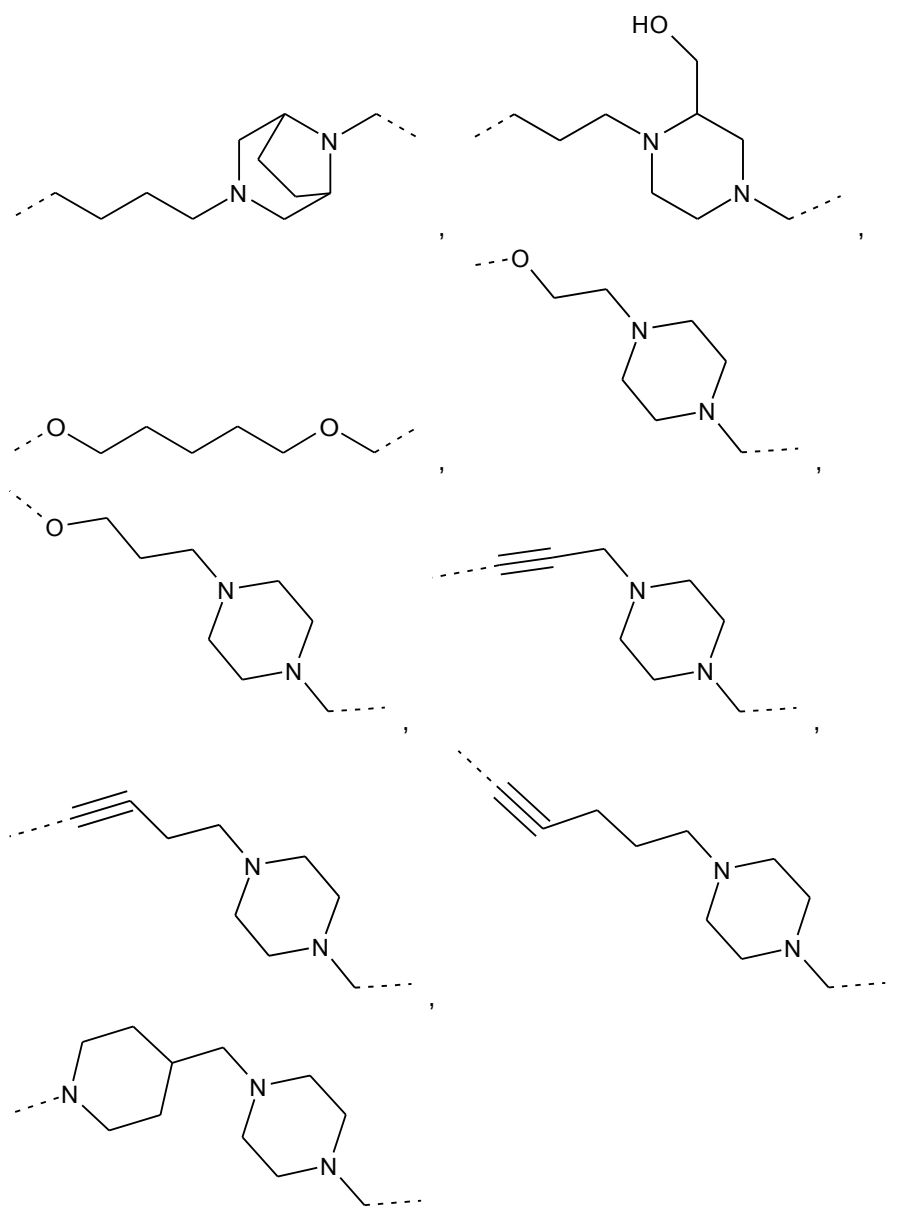
відповідно, і при цьому інші змінні є такими, як визначено в цьому винаході.
На деяких схемах цього винаходу вищезгаданий будівельний блок

10



є вибраним з





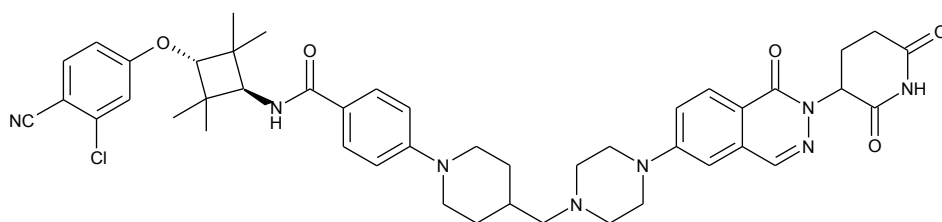
5

і при цьому інші змінні є такими, як визначено в цьому винаході.

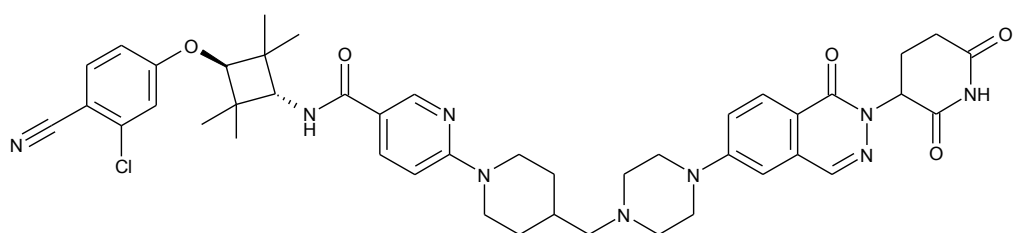
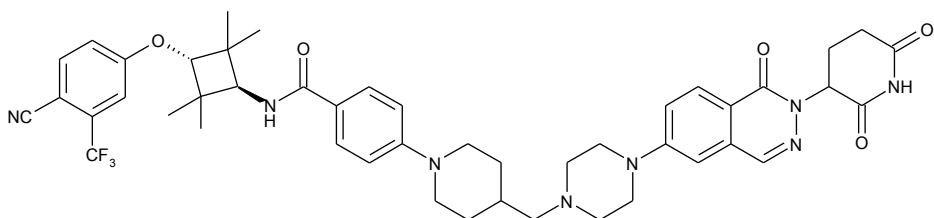
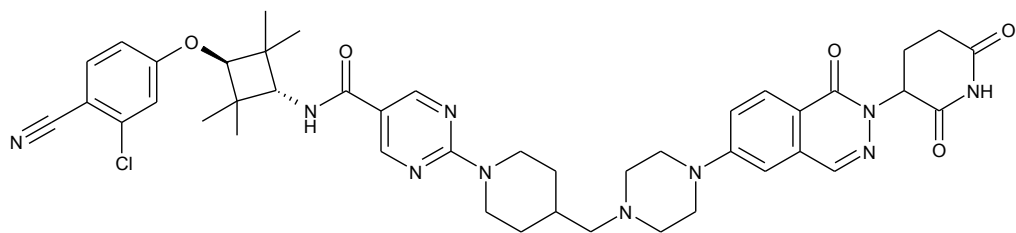
На деяких схемах цього винаходу вищезгаданий R_{D4} є незалежно вибраним з H, CN, F, Cl, Br, I, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 і циклопропілу, відповідно, і при цьому інші змінні є такими, як визначено в цьому винаході.

10

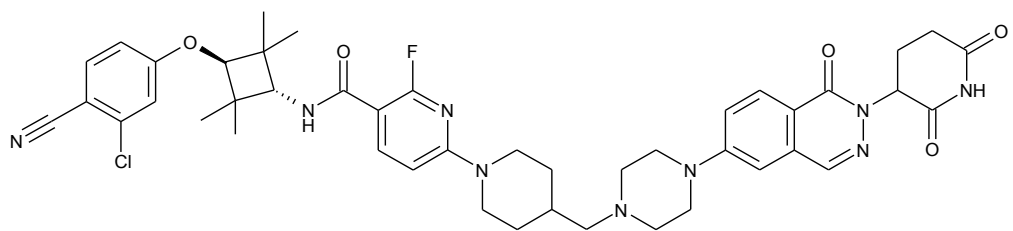
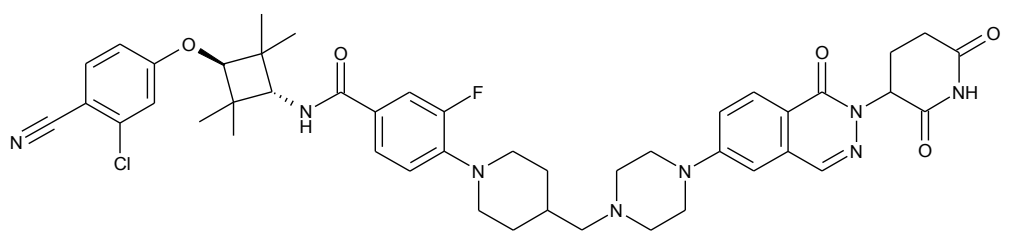
В іншому аспекті цього винаходу додатково запропоновано сполуки наведених далі формул, їхні оптичні ізомери та їхні фармакодинамічно прийнятні солі, які є вибраними з



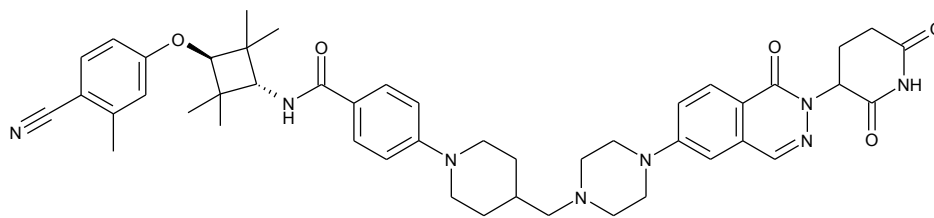
15

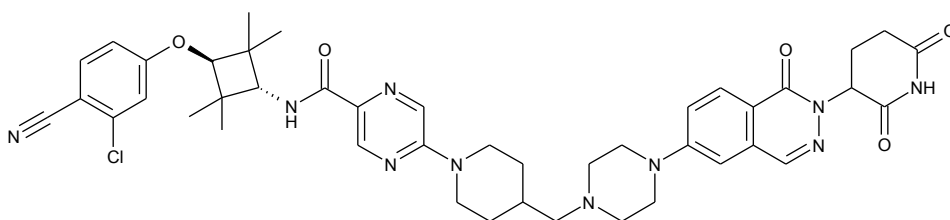
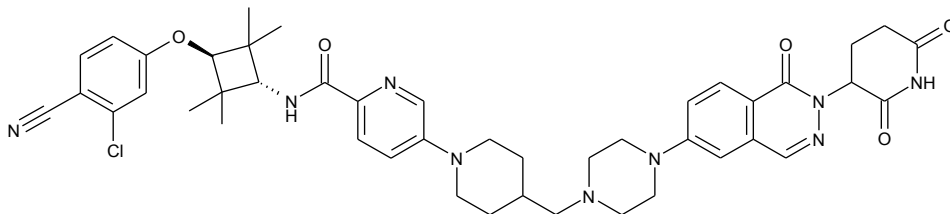
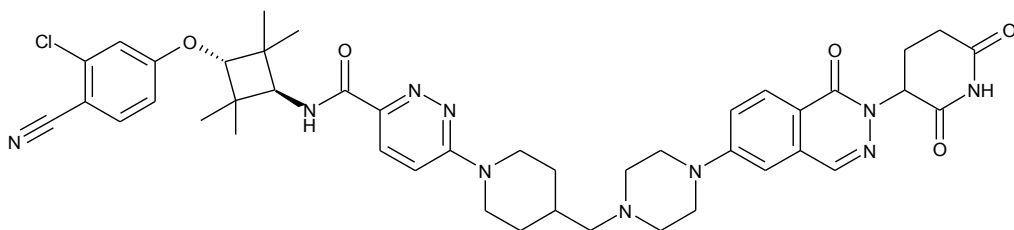


5

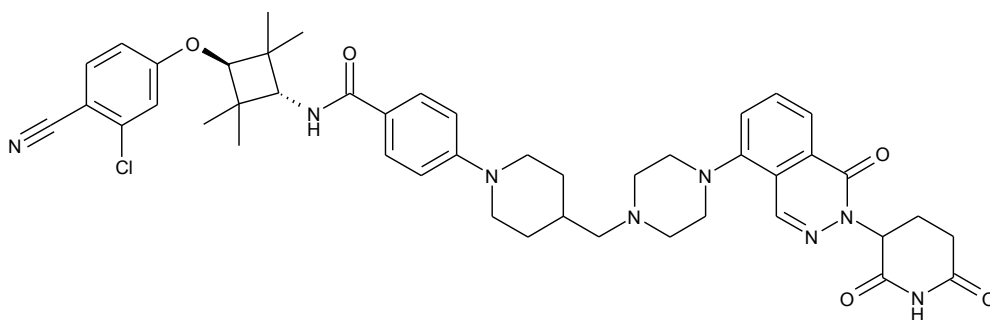
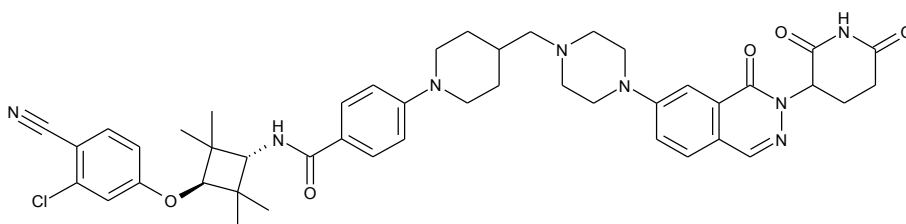


10

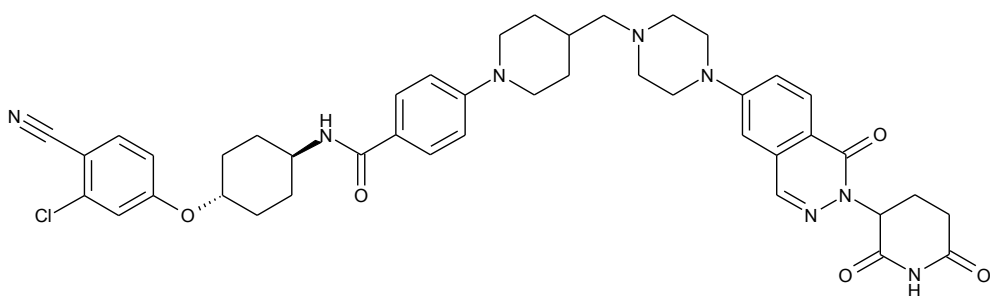


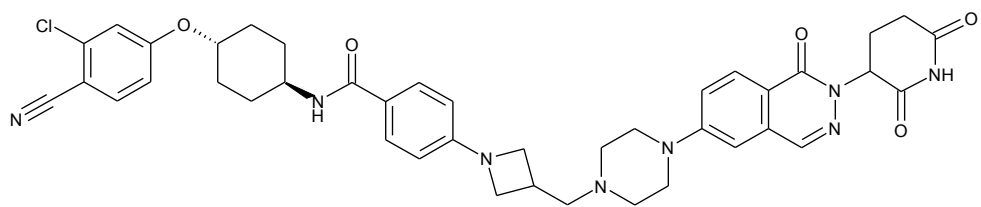
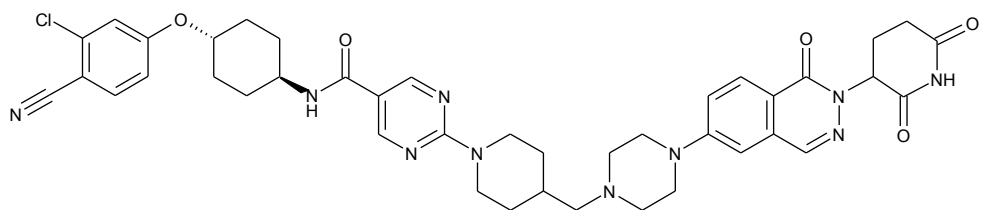


5

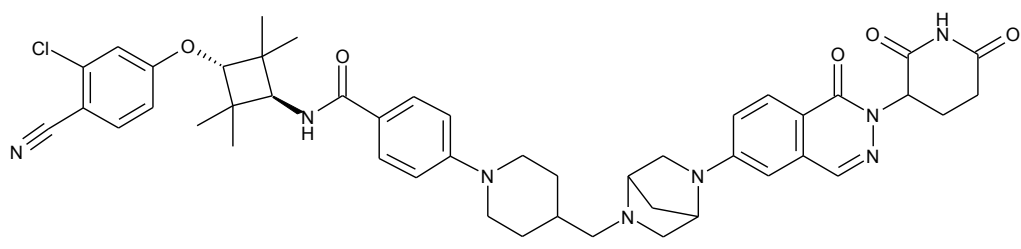
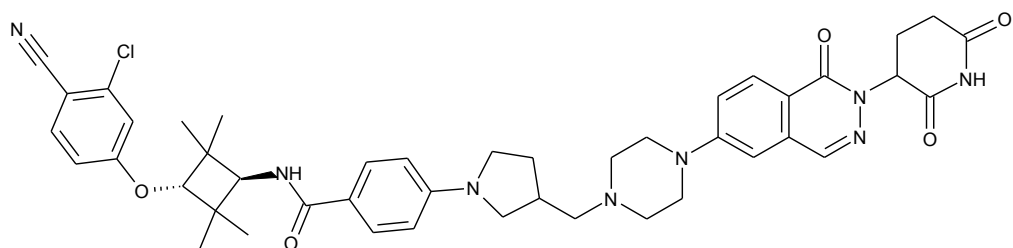


10

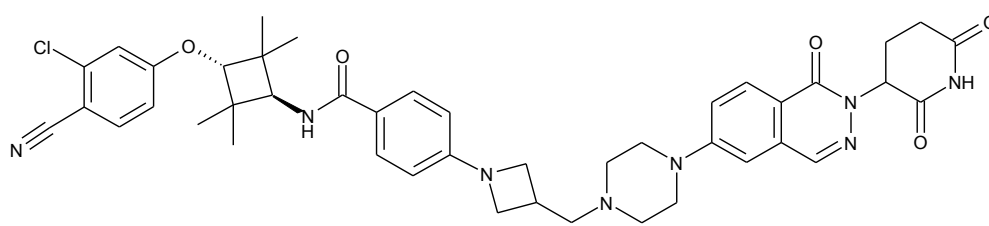
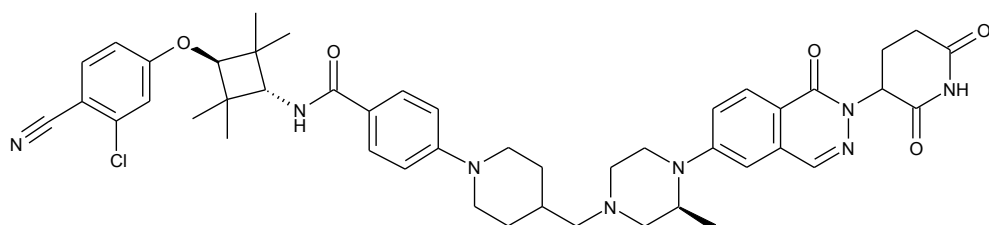
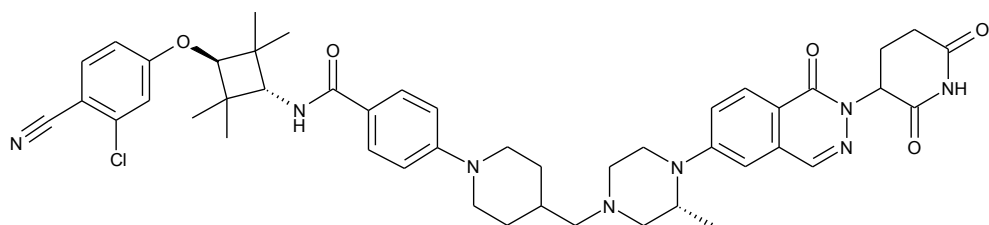


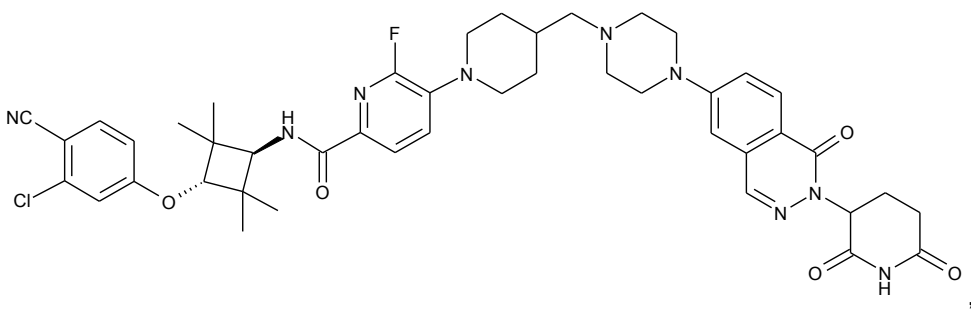
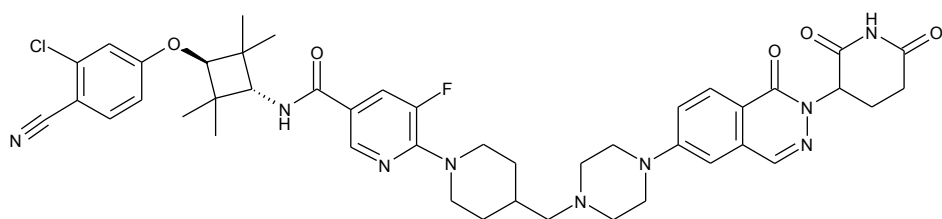
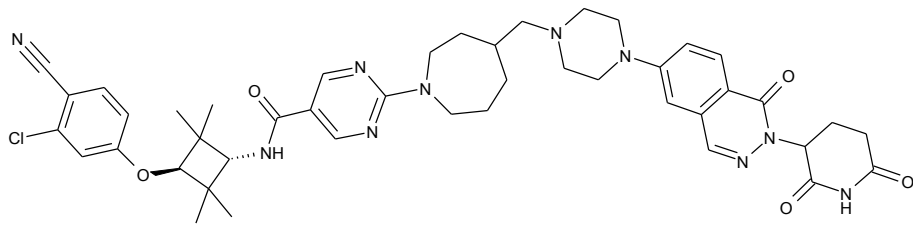
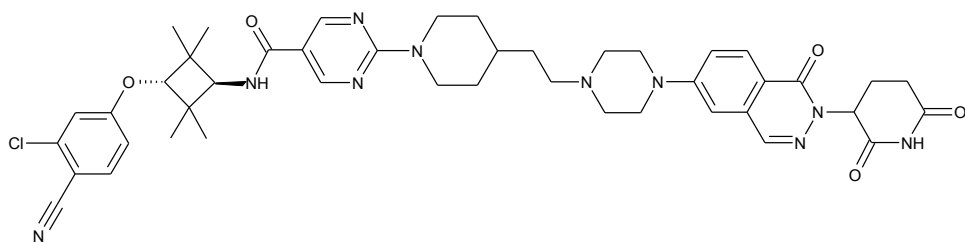
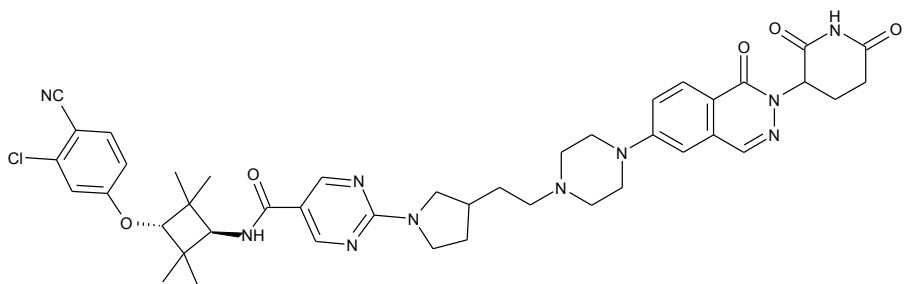
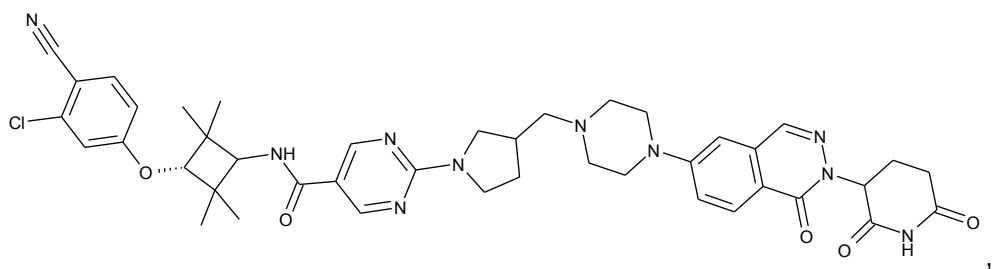


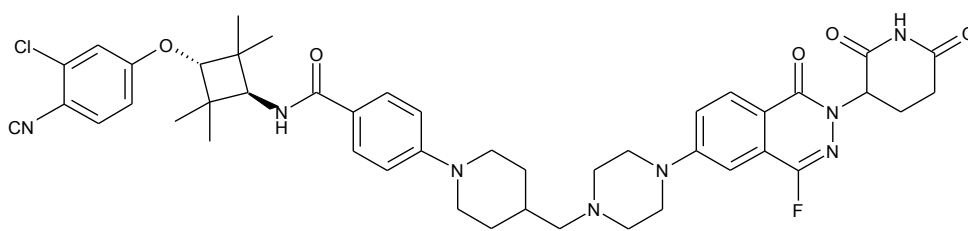
5



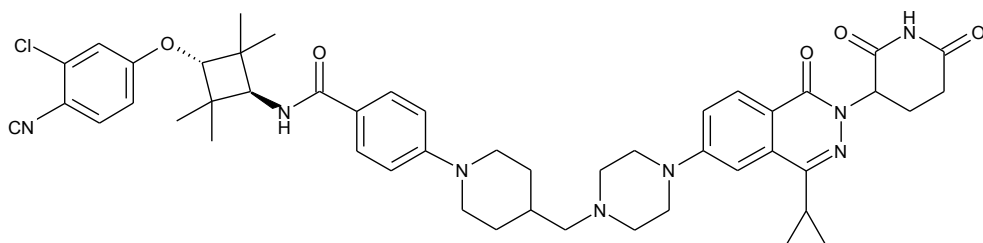
10



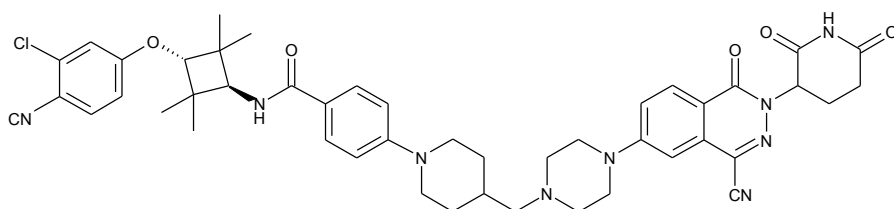




1

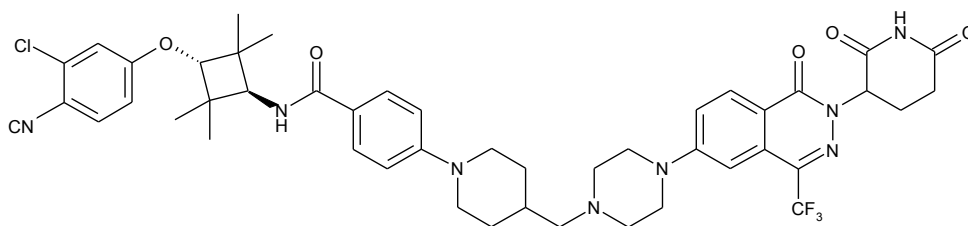


1



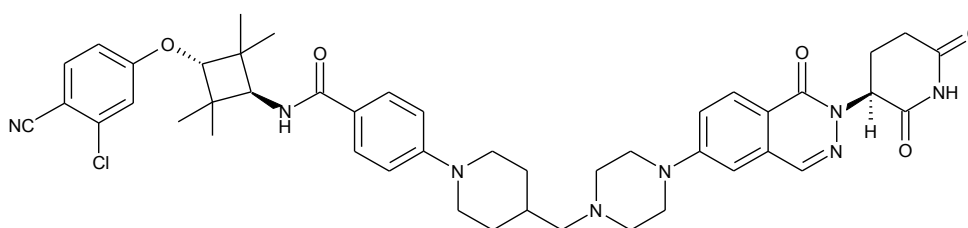
5

або

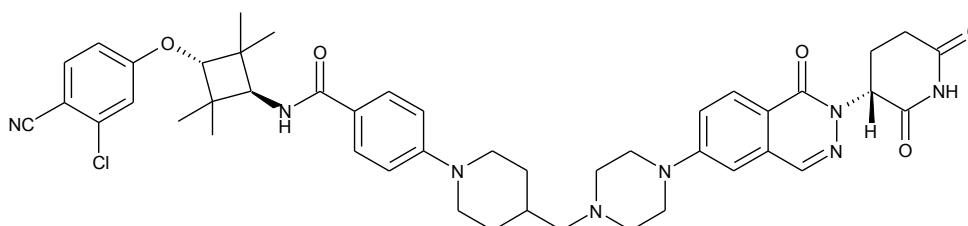


1

10 В іншому аспекті цього винаходу додатково запропоновано сполуки наведених далі формул, їхні оптичні ізомери та їхні фармакодинамічно прийнятні солі, які є вибраними з

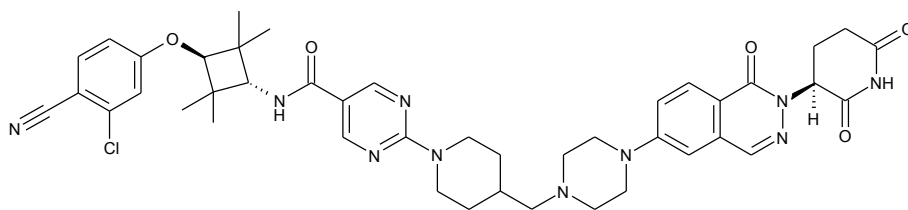


1

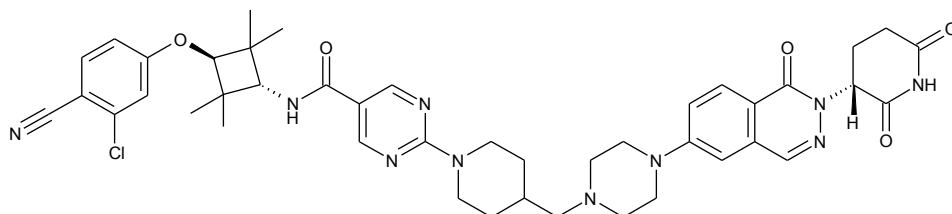


1

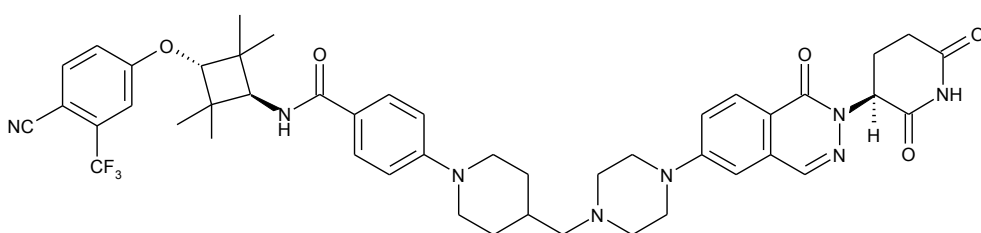
15



1

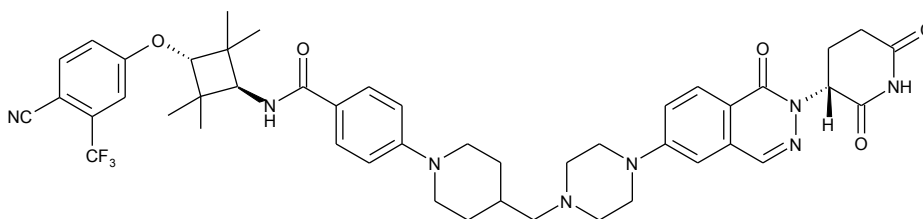


1

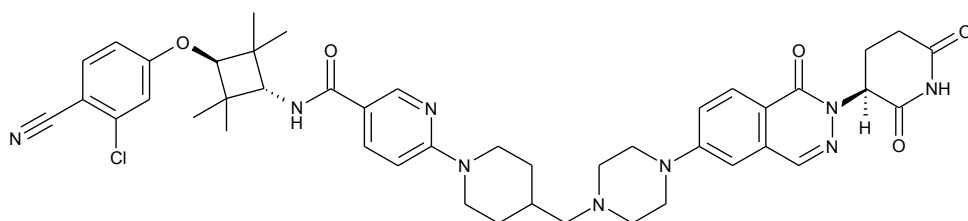


1

5

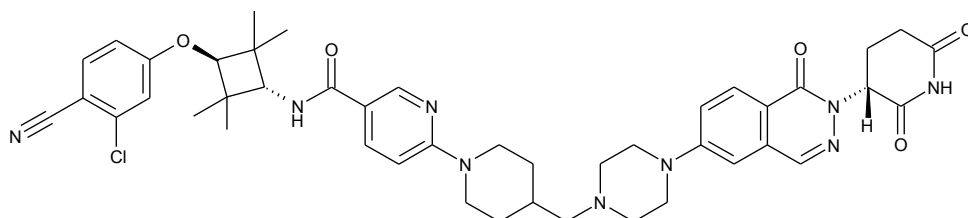


1

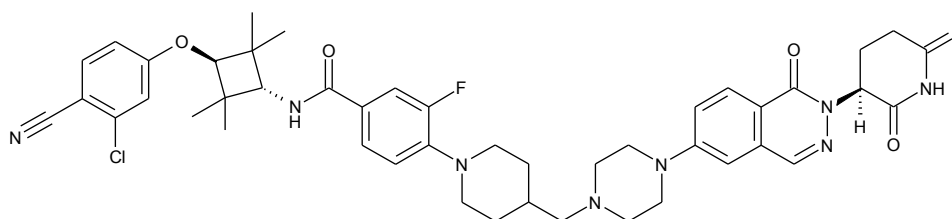


1

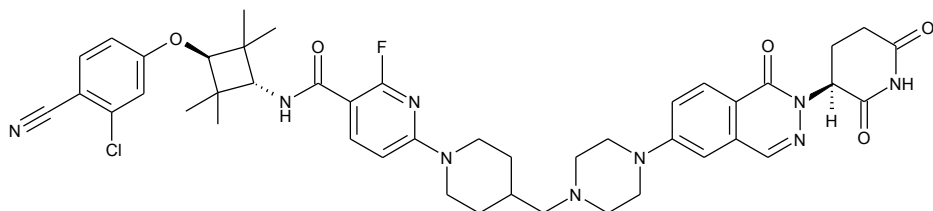
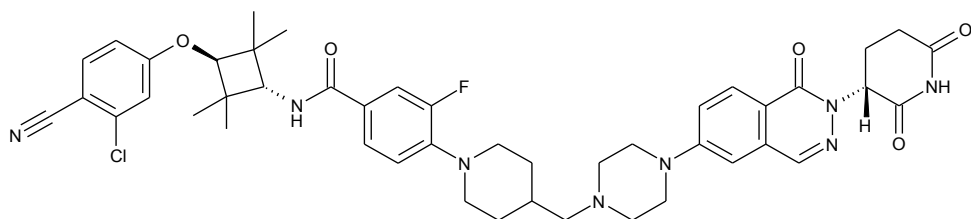
10



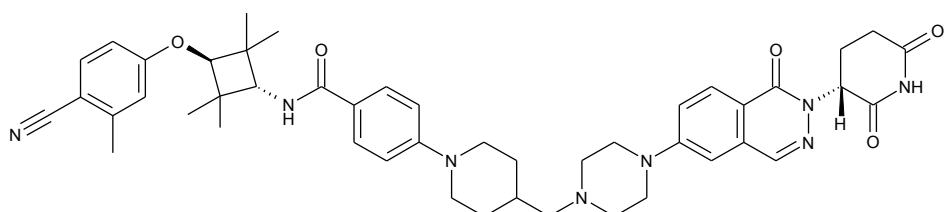
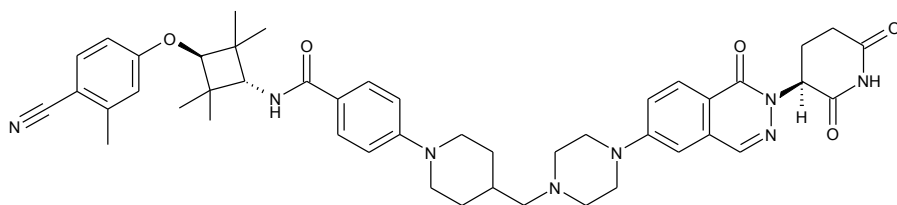
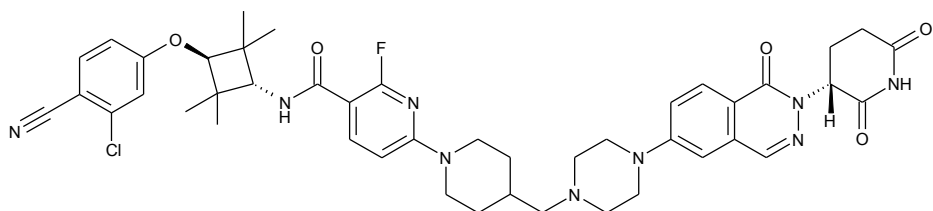
1



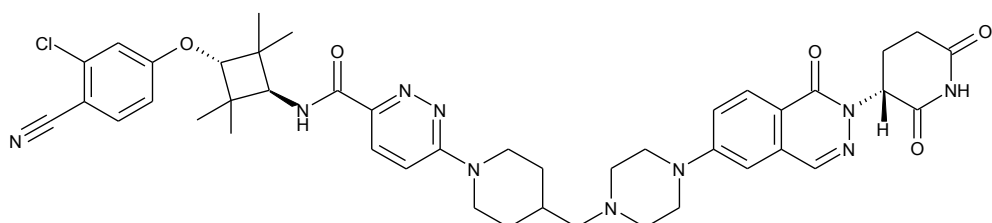
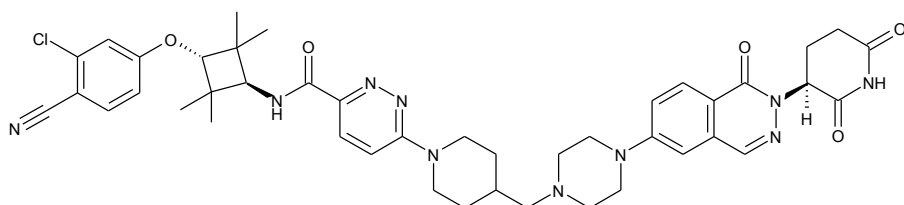
1



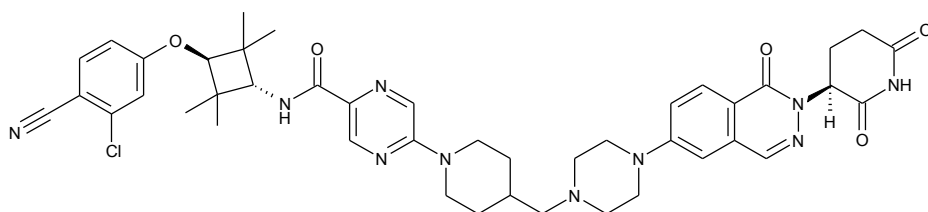
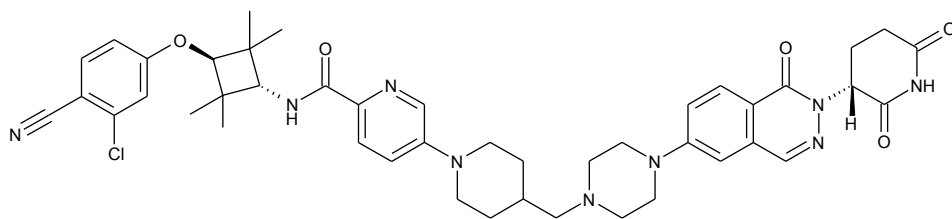
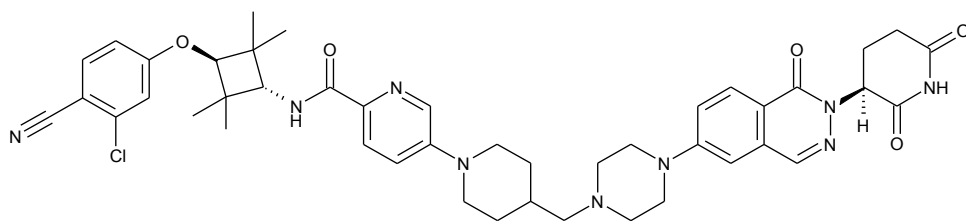
5



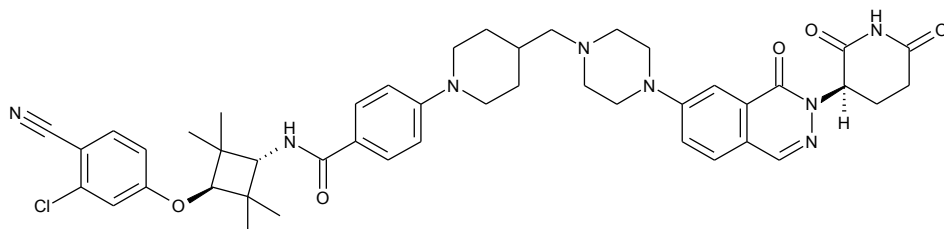
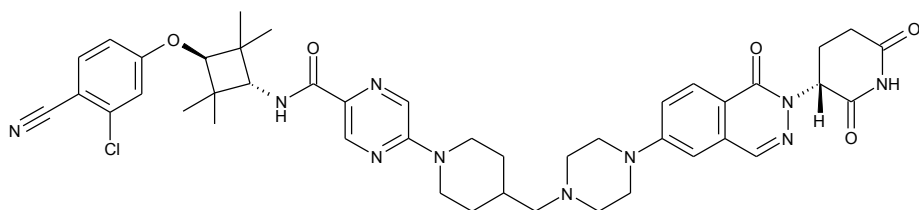
10



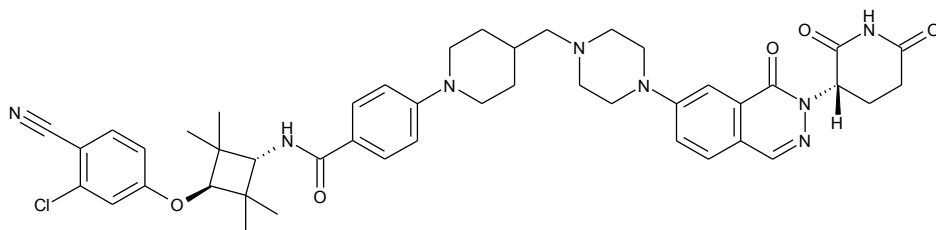
15

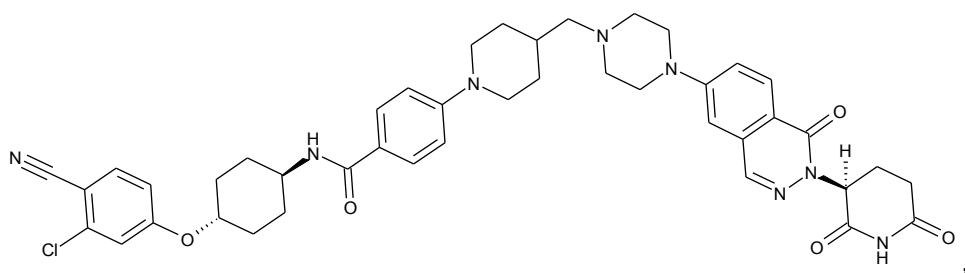
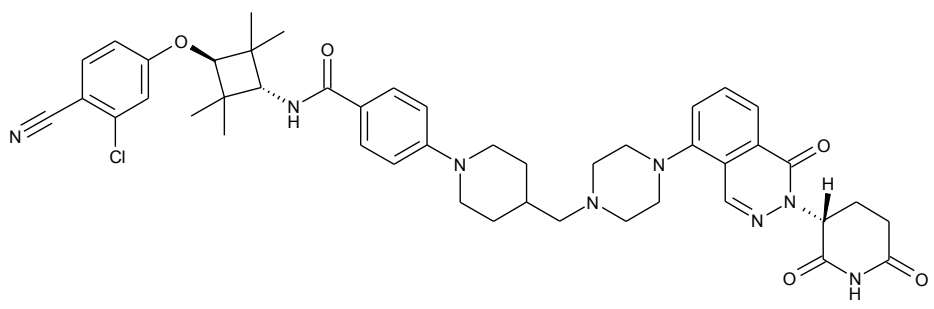
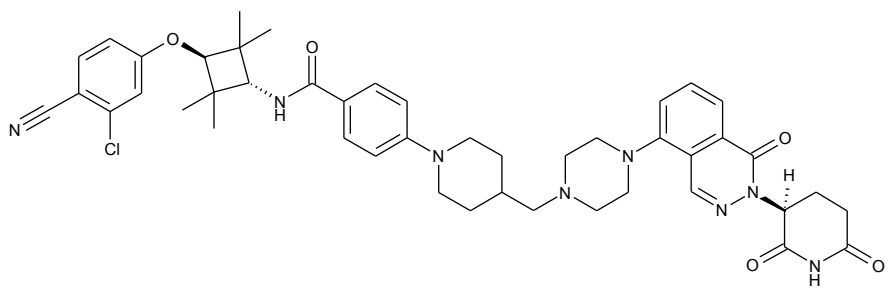


5

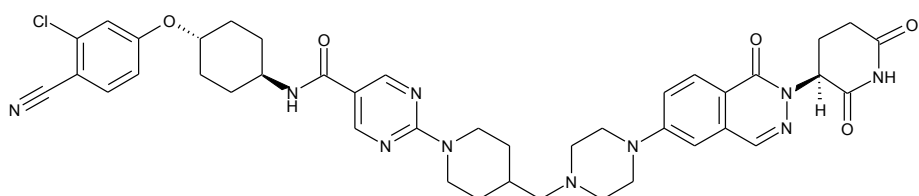
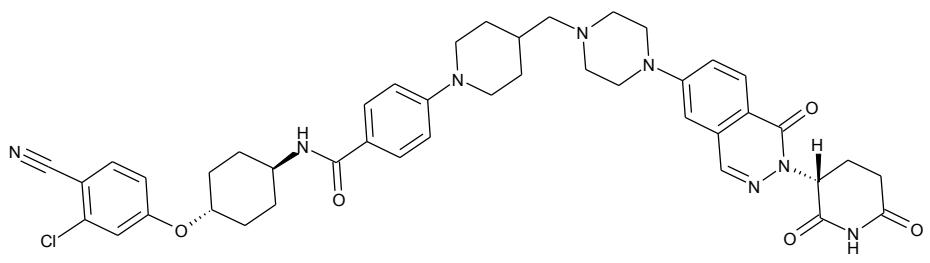


10

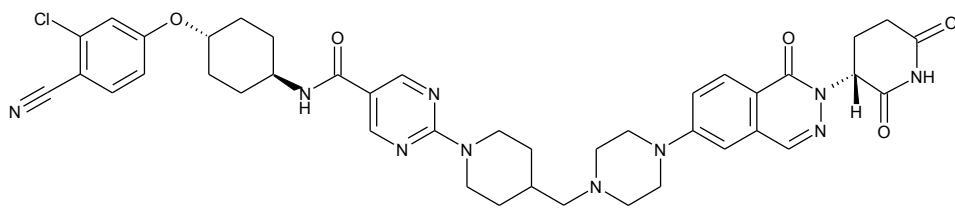


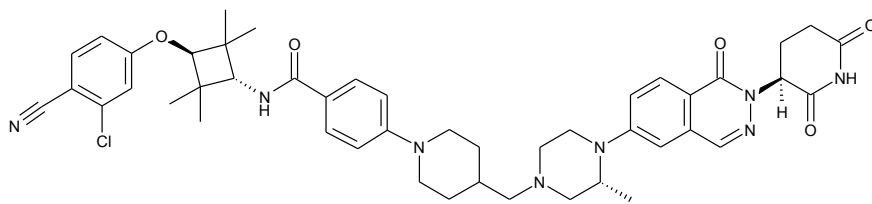
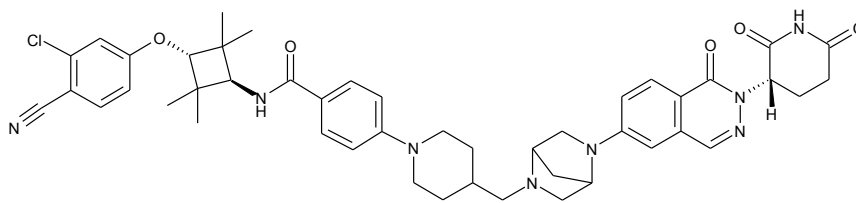
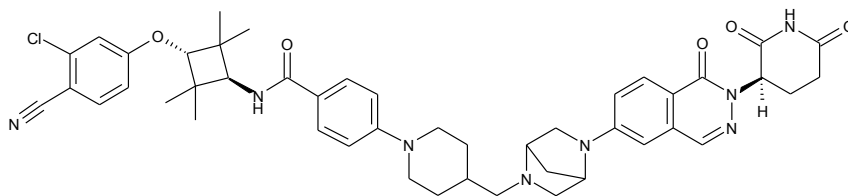
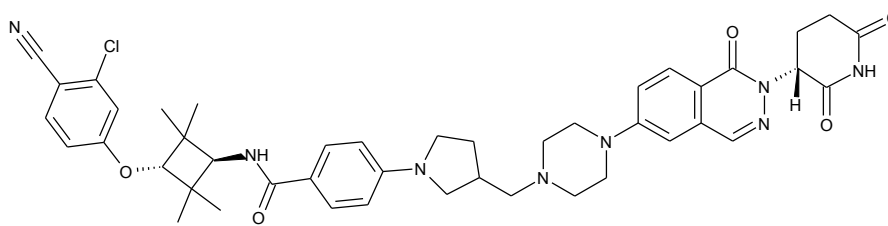
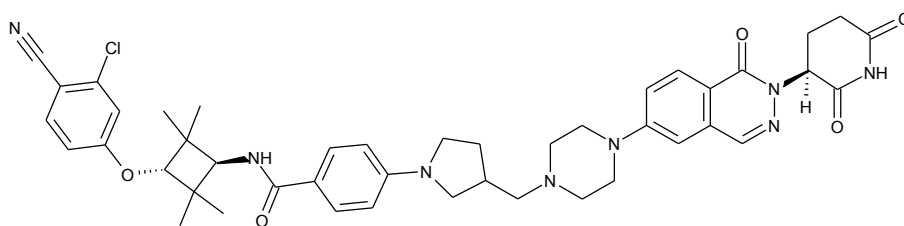
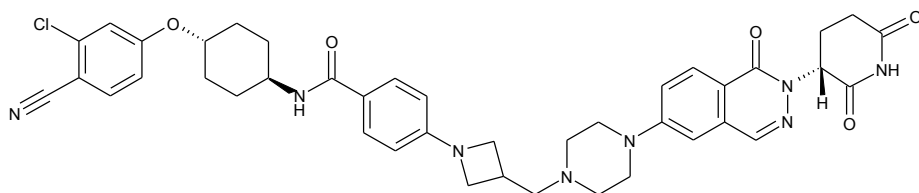
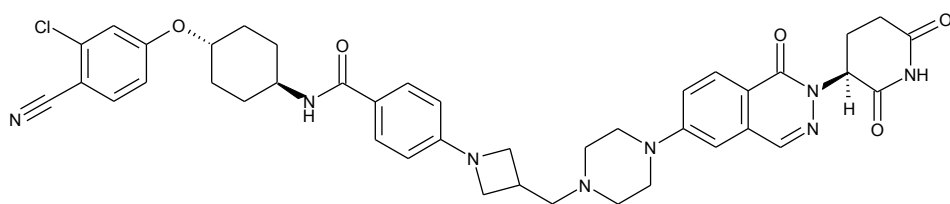


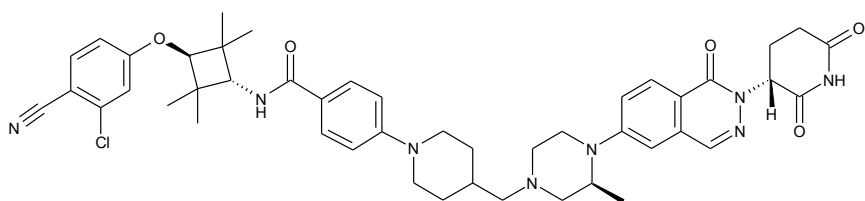
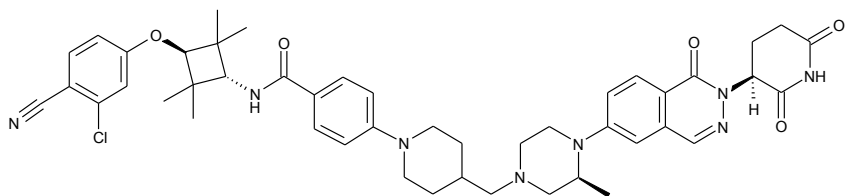
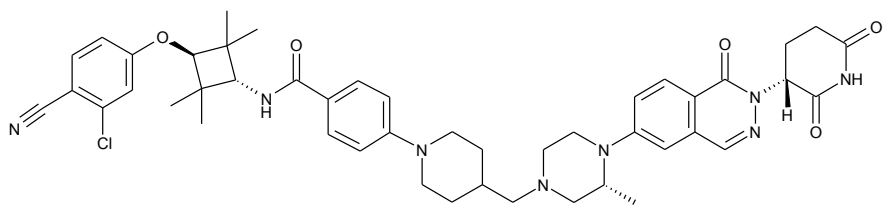
5



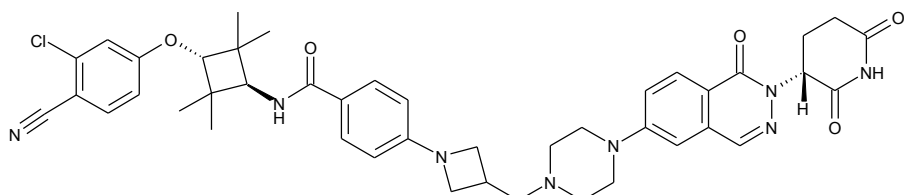
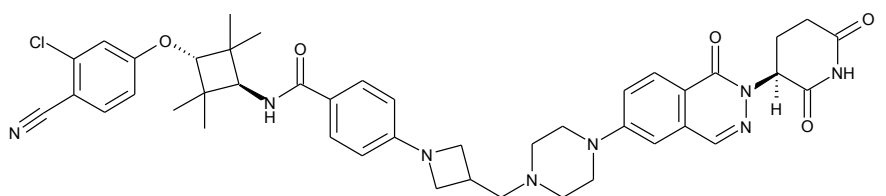
10



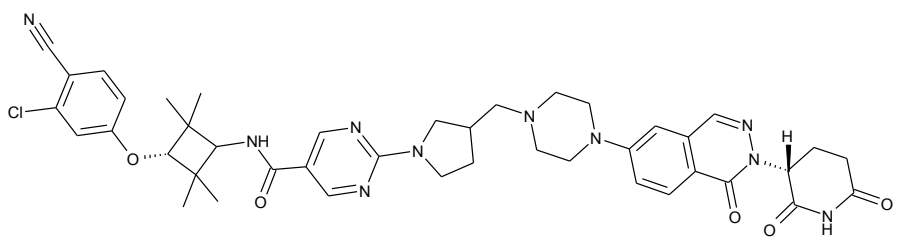
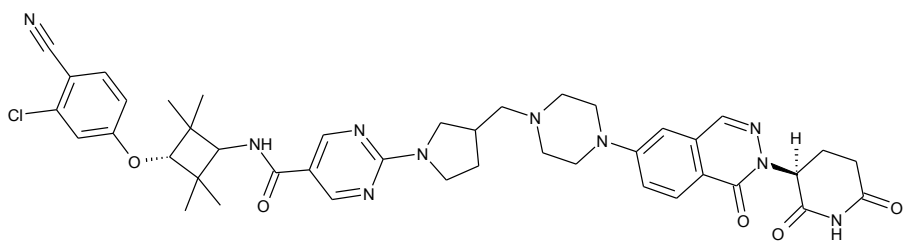


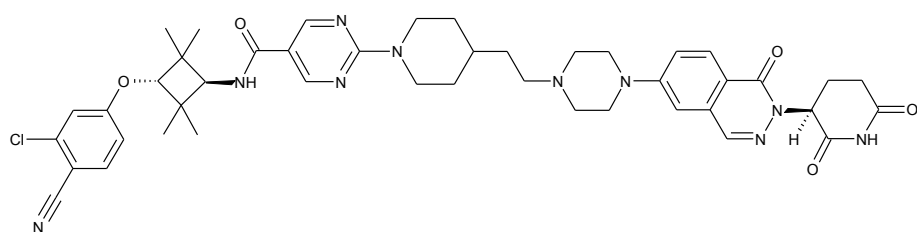
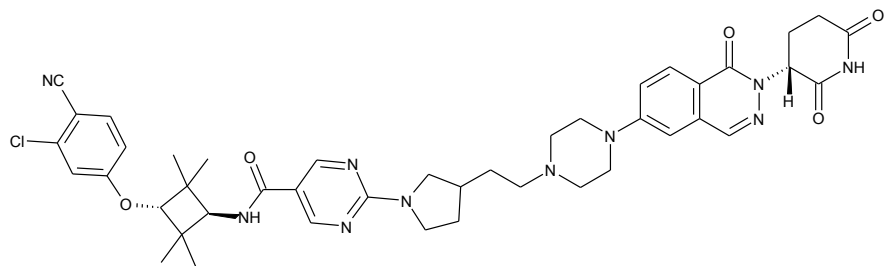
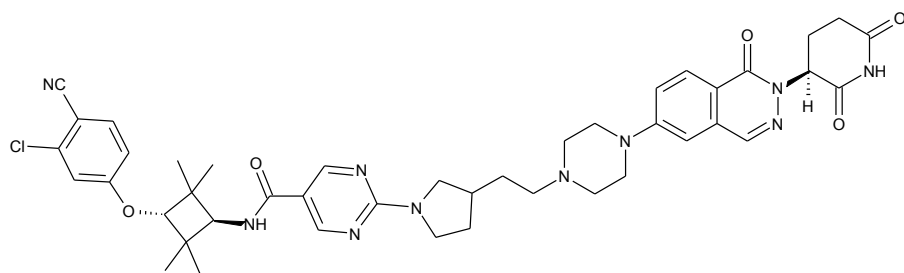


5

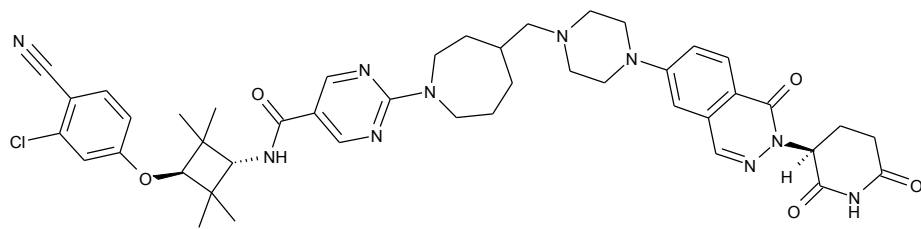
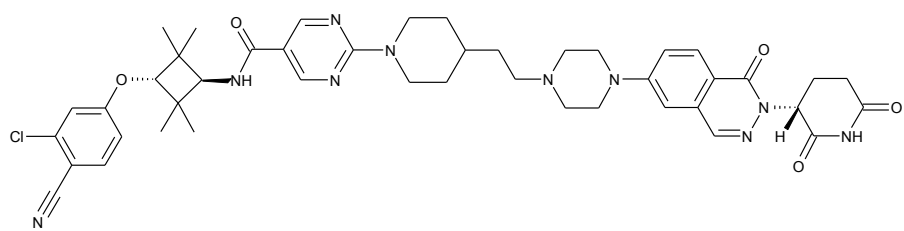


10

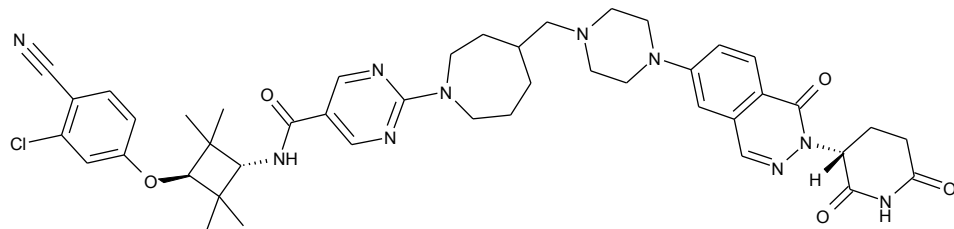


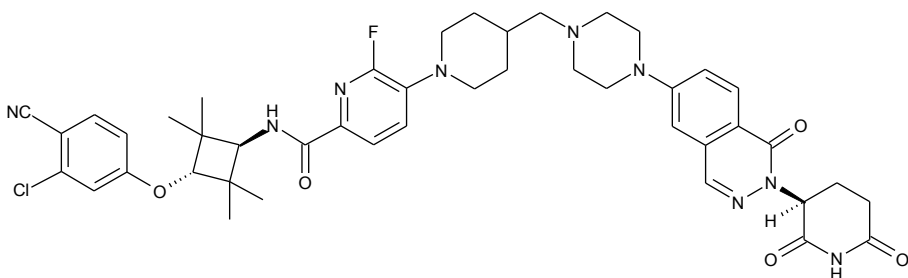
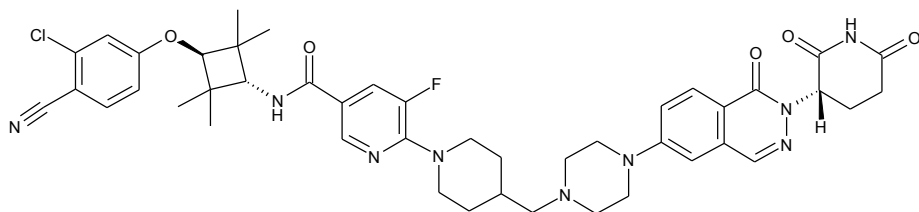
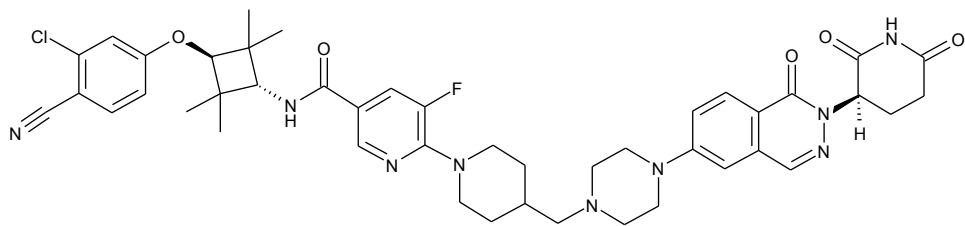


5

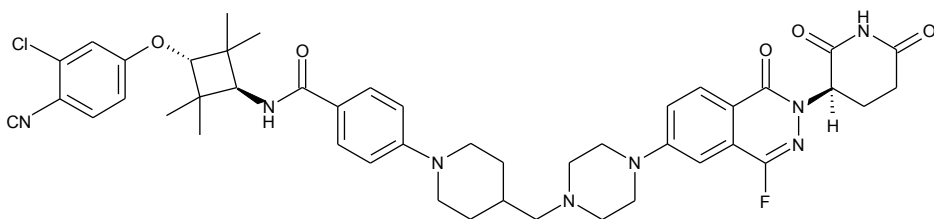
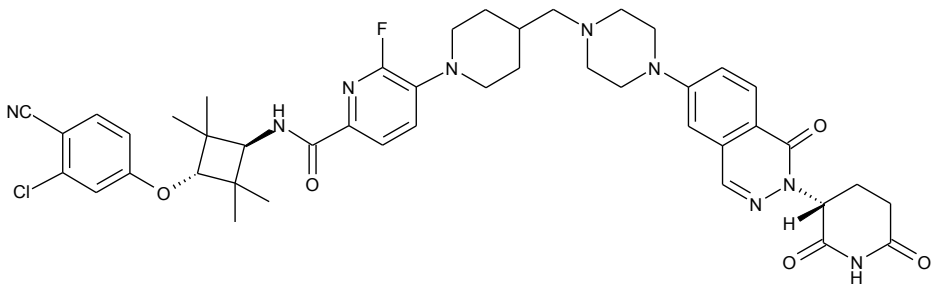


10

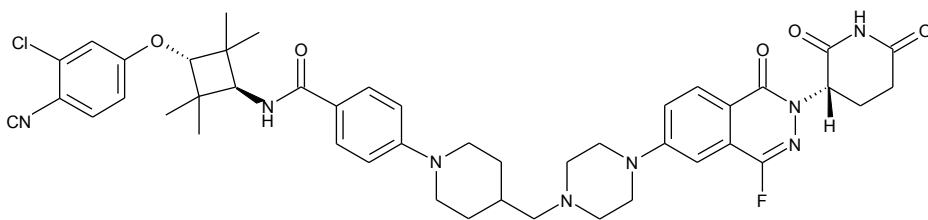


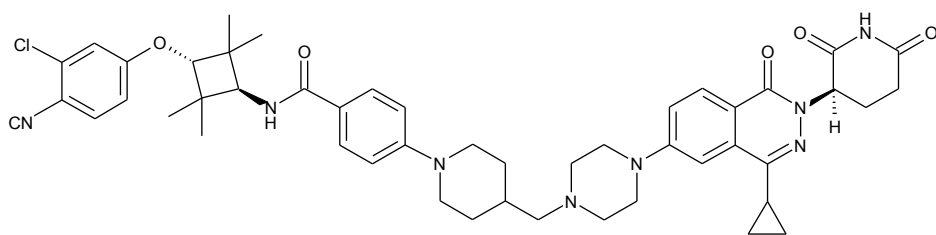


5

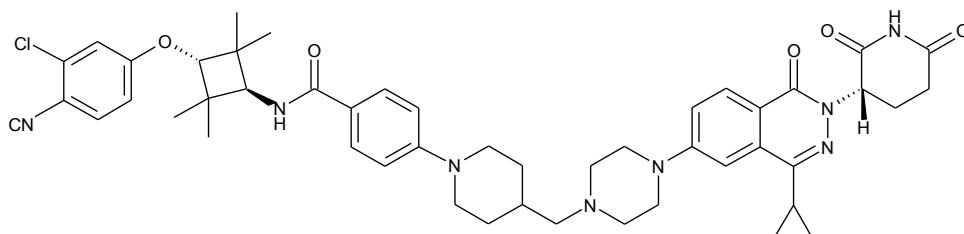


10

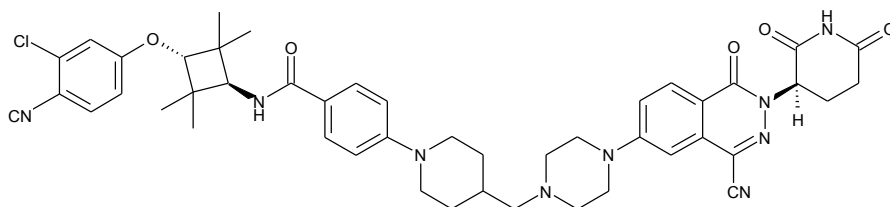




1

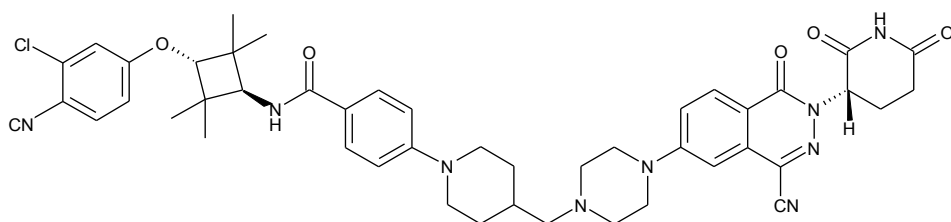


1

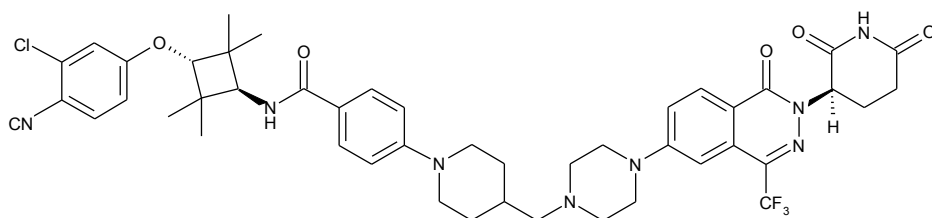


1

5

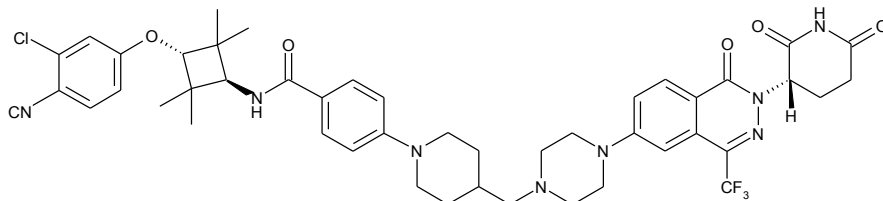


1



1

10



1

15

В іншому аспекті цього винаходу додатково запропоновано застосування вищезгаданих сполук, їхніх оптичних ізомерів і їхніх фармакодинамічно прийнятних солей в отриманні лікарського засобу для профілактики та/або лікування раку або хвороби Кеннеді.

На деяких схемах цього винаходу вищезгаданий рак являє собою пов'язаний з АР рак, такий як рак передміхурової залози, рак молочної залози тощо.

В іншому аспекті цього винаходу додатково запропоновано спосіб лікування раку (наприклад, раку передміхурової залози, раку молочної залози тощо) або хвороби Кеннеді. Цей

спосіб включає введення пацієнту вищезгаданої сполуки, її оптичного ізомеру та її фармакодинамічно прийнятної солі.

Визначення та пояснення

Якщо не вказано інше, мається на увазі, що наведені далі терміни та вирази, використовувані в цьому документі, мають такі значення. Конкретний термін або вираз не слід вважати невизначеним або неясним у відсутності конкретних визначень, але слід розуміти в їх звичайному сенсі. Коли в цьому документі згадується торгова марка, мається на увазі, що вона стосується відповідного комерційного продукту або його активного інгредієнта.

У контексті цього винаходу слід розуміти, що вираз «щонайменше один» щодо переліку з одного або більше елементів означає щонайменше один елемент, вибраний з будь-якого одного або більше елементів у переліку елементів, але не обов'язково включає щонайменше один з кожного елементу, конкретно вказаного в переліку елементів, і не виключає будь-які комбінації елементів в переліку елементів. Це визначення додатково допускає, що необов'язково можуть бути присутніми елементи, відмінні від конкретно визначених у переліку елементів, до яких відноситься вираз «щонайменше один», незалежно від того, пов'язані вони або не пов'язані з конкретно визначеними елементами.

У контексті цього документу термін «фармакодинамічно прийнятний» стосується тих сполук, матеріалів, композицій і/або лікарських форм, які з медичної точки зору підходять для застосування у контакті з тканинами людей і тварин без надмірних токсичності, роздратування, алергічних реакцій або інших проблем або ускладнень і відповідають розумному співвідношенню користь/ризик.

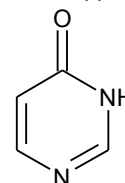
Термін «фармакодинамічно прийнятна сіль» стосується солі сполуки за цим винаходом, яка є отриманою зі сполуки з конкретним замісником, визначеним у цьому винаході, і відносно нетоксичної кислоти або основи. У разі, коли сполука за цим винаходом містить відносно кислотну функціональну групу, сіль приєднання основи можна отримувати шляхом приведення в контакт нейтральної форми такої сполуки з достатньою кількістю необхідної основи в чистому розчині або у відповідному інертному розчиннику. Фармакодинамічно прийнятна сіль приєднання основи включає солі натрію, калію, кальцію, аміаку, органічного аміну або магнію або аналогічні солі. У разі, коли сполука за цим винаходом містить відносно основну функціональну групу, сіль приєднання кислоти можна отримувати шляхом приведення в контакт нейтральної форми такої сполуки з достатньою кількістю необхідної кислоти в розчині або у відповідному інертному розчиннику. Приклади фармакодинамічно прийнятних солей додавання кислот включають солі неорганічних кислот, у тому числі, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, азотну кислоту, карбонову кислоту, бікарбонатний радикал, фосфорну кислоту, моногідрофосфатний радикал, дигідрофосфатний радикал, сірчану кислоту, гідросульфатний радикал, йодистоводневу кислоту, фосфорну кислоту тощо; і солі органічних кислот, у тому числі, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, ізомасляну кислоту, трифлюорооцтову кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бензойну кислоту, бурштинову кислоту, суберинову кислоту, фумарову кислоту, молочну кислоту, мигдалеву кислоту, фталеву кислоту, бензолсульфову кислоту, п-толуолсульфову кислоту, лимонну кислоту, винну кислоту та метансульфову кислоту; і ці приклади також включають солі амінокислот (таких як аргінін) і солі органічних кислот, таких як глюкуронова кислота. Певні конкретні сполуки за цим винаходом містять як основні, так і кислотні функціональні групи і, отже, можуть бути перетворені на солі приєднання основ або кислот.

Фармакодинамічно прийнятну сіль за цим винаходом можна синтезувати з батьківської сполуки, що містить кислотний радикал або основну групу, традиційним хімічним способом. У загальному випадку спосіб отримання таких солей полягає в такому: здійснення реакції цих сполук у формі вільної кислоти або вільної основи зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або органічному розчиннику або їх суміші.

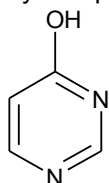
Сполуки за цим винаходом можуть існувати в конкретних геометричних або стереоізомерних формах. Усі такі сполуки, передбачені в цьому винаході, включають цис- і транс-ізомери, (-)- і (+)-енантіомери, (R)- і (S)-енантіомери, діастереоізомери, (D)-ізомери, (L)-ізомери та їхні рацемічні суміші й інші суміші, наприклад, енантіомерно або діастереомерно збагачені суміші, причому усі ці суміші мають входити в об'єм цього винаходу. У замісниках, таких як алкіл, можуть бути присутніми додаткові асиметричні атоми карбону. Усі ці ізомери та їхні суміші включено в заявлений об'єм цього винаходу.

Якщо не вказано інше, зв'язок у вигляді суцільного клину () і зв'язок у вигляді пунктирного клину () використовують для представлення абсолютної конфігурації стереоцентру.

Сполуки за цим винаходом можуть існувати в конкретній формі. Якщо не вказано інше, термін «таутомери» або «таутомерні форми» означає, що ізомери різних функціональних груп знаходяться в динамічній рівновазі та можуть піддаватися швидкому взаємоперетворенню за кімнатної температури. Хімічну рівновагу таутомерів можна забезпечити, якщо таутомери є можливими (наприклад, у розчині). Наприклад, протонний таутомер (який також називають прототропним таутомером) включає взаємоперетворення за допомогою перенесення протона, наприклад, кето-енольна й імін-енамінна ізомеризація. Валентність таутомера включає взаємоперетворення за допомогою рекомбінації деяких зв'язувальних електронів. У цьому сенсі конкретним прикладом кето-енольної таутомеризації є взаємоперетворення між двома



таутомерами, пентан-2,4-діоном і 4-гідроксипент-3-ен-2-оном, або, наприклад,



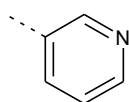
є таутомерами.

Оптично активні (R)- і (S)-ізомери, а також D і L ізомери можна отримувати за допомогою хірального синтезу або хірального реагенту, або інших традиційних методик. Якщо потрібним є один конкретний енантиомер сполуки за цим винаходом, його можна отримати за допомогою асиметричного синтезу або дериватизації з хіральною допоміжною речовиною, причому отримувану суміш діастереомерів розділяють, а допоміжну групу відщеплюють, щоб отримати чистий необхідний енантиомер. Або, якщо молекула містить алкалінову функціональну групу (таку як аміногрупа) або кислотну функціональну групу (таку як карбоксильна група), діастереоізомерна сіль може бути утворена з відповідними оптично-активними кислотою або лугом, після чого діастереоізомер розділяють традиційним способом, відомим у цій галузі техніки, і після цього виділяють і отримують чистий енантиомер. Окрім того, енантиомери та діастереомери зазвичай розділяють за допомогою хроматографії, в якій використовують хіральну стаціонарну фазу, необов'язково в комбінації з хімічною дериватизацією (наприклад, карбамат отримують з амінів). Сполуки за цим винаходом можуть мати неприродний вміст атомних ізоотопів у разі одного або більше атомів, які складають сполуки. Наприклад, сполуки можна мітити радіоактивними ізотопами, такими як тритій (^3H), йод-125 (^{125}I) або С-14 (^{14}C). В іншому прикладі можна отримувати дейтерований лікарський засіб шляхом заміщення гідрогену дейтерієм, причому зв'язок, що утворюється між дейтерієм і карбоном є сильнішим за зазвичай утворюваний гідрогеном і карбоном. У порівнянні з недейтерованим лікарським засобом дейтерований лікарський засіб має переваги зменшення токсичних і побічних ефектів, підвищення стабільності лікарського засобу, подовження біологічного часу напівжиття лікарського засобу тощо. Трансформації усіх ізоотопних композицій сполук за цим винаходом, незалежно від радіоактивності, включено в обсяг цього винаходу. «Необов'язковий» або «необов'язково» означає, що описана далі подія або обставина може статися або не статися, що включає випадки, коли подія або обставина відбувається, і випадки, коли подія або обставина не відбувається.

Сполуки за цим винаходом можуть мати неприродний вміст атомних ізоотопів у разі одного або більше атомів, які складають сполуки. Наприклад, сполуки можна мітити радіоактивними ізотопами, такими як тритій (^3H), йод-125 (^{125}I) або С-14 (^{14}C). В іншому прикладі можна отримувати дейтерований лікарський засіб шляхом заміщення гідрогену дейтерієм, причому зв'язок, що утворюється між дейтерієм і карбоном є сильнішим за зазвичай утворюваний гідрогеном і карбоном. У порівнянні з недейтерованим лікарським засобом дейтерований лікарський засіб має переваги зменшення токсичних і побічних ефектів, підвищення стабільності лікарського засобу, подовження біологічного часу напівжиття лікарського засобу тощо.

Трансформації усіх ізотопних композицій сполук за цим винаходом, незалежно від радіоактивності, включено в обсяг цього винаходу. «Необов'язковий» або «необов'язково» означає, що описана далі подія або обставина може статися або не статися, що включає випадки, коли подія або обставина відбувається, і випадки, коли подія або обставина не відбувається.

5

Коли валентний зв'язок групи позначено пунктирною лінією «», наприклад у », пунктирна лінія представляє точку приєднання групи до залишку молекули. Коли

одинарний зв'язок має «», наприклад у «», пунктирна лінія представляє одинарний зв'язок або його відсутність, і також означає, що «» представляє одинарний зв'язок

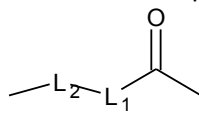
10

«» або подвійний зв'язок «». Термін «заміщений» або «заміщений...» означає, що будь-який один або більше атомів гідрогену на вказаному атомі є заміщеним замісником, який може включати дейтерій і варіант гідрогену за умови, що валентність вказаного атома є нормальною, а заміщена сполука стабільною. Термін «необов'язково заміщений» або «необов'язково заміщений...» означає, що заміщення може існувати або ні; якщо не вказано інше, тип і кількість замісників можуть бути довільними з урахуванням хімічної можливості.

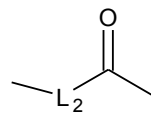
15

20

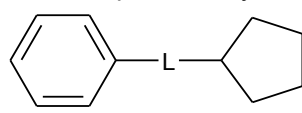
Коли будь-яка змінна (наприклад, R) зустрічається в композиції або структурі сполуки більше одного разу, її визначення в кожному випадку є незалежним. Таким чином, наприклад, якщо група є заміщеною 1, 2 або 3 R', ця група може бути необов'язково заміщеною 1 або 2 або 3 R' з незалежними альтернативними варіантами для R' у кожному випадку. Окрім того, комбінації замісників і/або їх варіантів є допустимими, тільки якщо такі комбінації забезпечують стабільні сполуки.

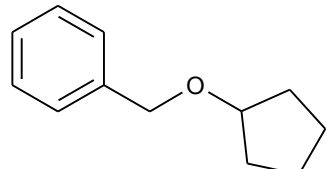
Коли одна зі змінних є вибраною з одинарного зв'язку, це означає, що дві групи, приєднані до неї, є приєднаними безпосередньо, наприклад, коли L₁ в  представляє

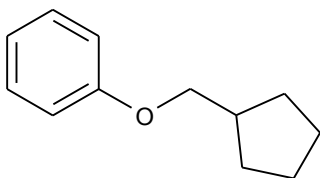
25

одинарний зв'язок, це означає, що структура насправді являє собою . Коли для пронумерованого замісника не вказано, через який атом він є приєднаним до заміщуваної групи, такий замісник може бути зв'язаним через будь-які атоми, наприклад, піридил як замісник може бути приєднаним до заміщуваної групи за допомогою одного з атомів карбону на піридиновому кільці.

30

Коли для пронумерованої сполучної групи не вказано її напрям зв'язування, напрям зв'язування є довільним, наприклад, сполучною групою L в  є -CH₂O-, тоді -CH₂O- може бути приєднаним до фенілу та цикlopентилу у напрямі читання послідовності

зліва направо з утворенням , і також може бути приєднаним до фенілу та цикlopентилу в напрямі, протилежному до читання послідовності зліва направо, з



утворенням . Комбінації сполучних груп, замісників і/або їх варіантів є допустимими, тільки якщо такі комбінації забезпечують стабільні сполуки.

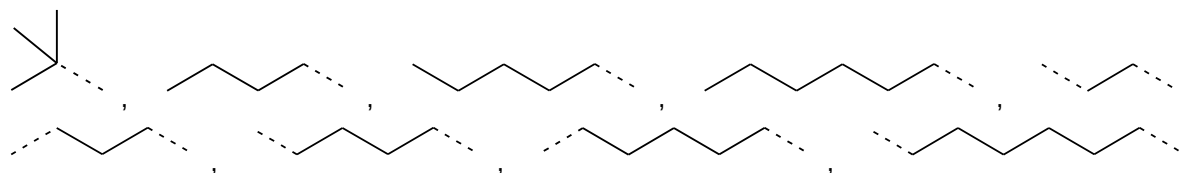
Якщо не вказано інше, кількість атомів в кільці в загальному випадку визначається як число членів кільця, наприклад, «3-6-членне кільце» стосується «кільця», що має від 3 до 6 атомів, розташованих по колу.

Якщо не вказано інше, термін «C₁₋₆алкіл» використовують для представлення лінійної або розгалуженої насиченої вуглеводневої групи, що складається з 1-6 атомів карбону. C₁₋₆алкіл включає C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆ і C₅ алкіл тощо; вони можуть бути одновалентними

(наприклад, CH₃), двовалентними (-CH₂-) або мультивалентними (наприклад, гіпо-



10 Приклади C₁₋₆алкілу включають, але не обмежені цим, CH₃,



тощо.

15 Якщо не вказано інше, термін "C₁₋₄алкіл" використовують для представлення лінійної або розгалуженої насиченої вуглеводневої групи, що складається з 1-4 атомів карбону. C₁₋₄алкіл включає C₁₋₂, C₁₋₃, C₃₋₄ і C₂₋₃алкіл тощо; вони можуть бути одновалентними (наприклад, CH₃),

двовалентними (-CH₂-) або мультивалентними (наприклад, втор-



включають, але не обмежені цим, CH₃,



тощо.

20 Якщо не вказано інше, термін «C₂₋₃алкеніл» використовують для представлення лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, що містить щонайменше один карбон-карбонний подвійний зв'язок і що складається з 2-3 атомів карбону, причому карбон-карбонний подвійний зв'язок може бути розташованим у будь-якій позиції групи. C₂₋₃алкеніл включає C₃ і C₂алкеніл; C₂-алкеніл може бути одновалентним, двовалентним або мультивалентним. Приклади C₂-

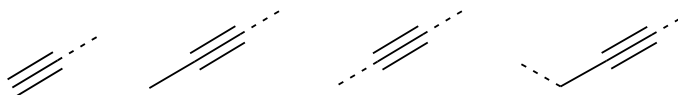
25 алкенілу включають, але не обмежені цим,



тощо.

30 Якщо не вказано інше, термін «C₂₋₃алкініл» використовують для представлення лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, що містить щонайменше один карбон-карбонний потрійний зв'язок і що складається з 2-3 атомів карбону, причому потрійний зв'язок може бути розташованим у будь-якій позиції групи. Він може бути одновалентним, двовалентним або мультивалентним. C₂₋₃алкініл включає C₃ і C₂алкініл. Приклади C₂₋₃алкінілу включають, але не

обмежені цим,



тощо.

Якщо не вказано інше, термін «C₁₋₆алкокси» представляє алкільну групу, що містить 1-6 атомів карбону та приєднану до решти молекули за допомогою одного атома кисню. C₁-

балкокси включає C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄ і C₃алкокси тощо. Приклади C₁₋₆алкокси включають, але не обмежені цим, метокси, етокси, пропокси (включно з н-пропокси й ізопропокси), бутокси (включно з н-бутокси, ізобутокси, с-бутокси та трет-бутокси), пентилокси (включно з н-пентилокси, ізопентилокси та неопентилокси), гексилокси тощо.

5 Якщо не вказано інше, термін «C₁₋₃алкокси» представляє алкільні групи, що містять 1-3 атоми карбону та приєднані до решти молекули за допомогою одного атома кисню. C₁₋₃алкокси включає C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₃, C₁, C₂ і C₃алкокси тощо. Приклади C₁₋₃алкокси включають, але не обмежені цим, метокси, етокси, пропокси (включно з н-пропокси й ізопропокси) тощо.

10 Якщо не вказано інше, термін «C₁₋₆алкіламіно» представляє алкільну групу, що містить 1-6 атомів карбону та приєднану до решти молекули за допомогою аміногрупи. C₁₋₆алкіламіно включає C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄, C₃ і C₂алкіламіно тощо. Приклади C₁₋₆алкіламіно включають, але не обмежені цим, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃), -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃ тощо.

15 Якщо не вказано інше, термін «C₁₋₃алкіламіно» представляє алкільні групи, що містять 1-3 атоми карбону та приєднані до решти молекули за допомогою аміногрупи. C₁₋₃алкіламіно включає C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₃, C₁, C₂ і C₃алкіламіно тощо. Приклади C₁₋₃алкіламіно включають, але не обмежені цим, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃ і -NHCH₂(CH₃)₂.

20 Якщо не вказано інше, термін «C₁₋₆ алкілтіо» представляє алкільну групу, що містить 1-6 атомів карбону та приєднану до решти молекули за допомогою атома сульфуру. C₁₋₆алкілтіо включає C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄, C₃ і C₂алкілтіо тощо. Приклади C₁₋₆ алкілтіо включають, але не обмежені цим, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH₂(CH₃)₂ тощо.

25 Якщо не вказано інше, термін «C₁₋₃алкілтіо» представляє алкільну групу, що містить 1-3 атомів карбону та приєднану до решти молекули за допомогою атома сульфуру. C₁₋₃алкілтіо включає C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₃, C₁, C₂ і C₃алкілтіо тощо. Приклади C₁₋₃алкілтіо включають, але не обмежені цим, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH₂(CH₃)₂ тощо.

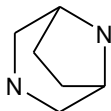
30 Якщо не вказано інше, «C₃₋₉циклоалкіл» представляє насичену циклічну вуглеводневу групу, що складається з 3-9 атомів карбону, яка являє собою моноциклічну та біциклічну системи, і при цьому C₃₋₉циклоалкіл включає C₃₋₈, C₃₋₇, C₃₋₆, C₃₋₅ і C₅₋₆циклоалкіл; він може бути одновалентним, двовалентним або мультивалентним. Приклади C₃₋₉циклоалкілу включають, але не обмежені цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо.

35 Якщо не вказано інше, «C₃₋₆циклоалкіл» представляє насичену циклічну вуглеводневу групу, що складається з 3-6 атомів карбону, яка являє собою моноциклічну та біциклічну системи, і при цьому C₃₋₆циклоалкіл включає C₃₋₅, C₄₋₅ і C₅₋₆циклоалкіл; він може бути одновалентним, двовалентним або мультивалентним. Приклади C₃₋₆циклоалкілу включають, але не обмежені цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил тощо.

40 Якщо не вказано інше, «C₄₋₆циклоалкіл» представляє насичену циклічну вуглеводневу групу, що складається з 4-6 атомів карбону, яка являє собою моноциклічну та біциклічну системи, і при цьому C₄₋₆циклоалкіл включає C₄₋₅, C₄₋₆ і C₅₋₆циклоалкіл; він може бути одновалентним, двовалентним або мультивалентним. Приклади C₄₋₆циклоалкілу включають, але не обмежені цим, циклобутил, циклопентил, циклогексил тощо.

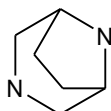
45 Якщо не вказано інше, термін «3-10-членний гетероциклоалкіл» сам по собі або в комбінації з іншими термінами, відповідно, представляє насичену циклічну групу, що складається з 3-10 кільцевих атомів, і при цьому 1, 2, 3 або 4 кільцевих атомів являють собою гетероатоми, незалежно вибрані з O, S і N, а інші являють собою атоми карбону, причому атом нітрогену є необов'язково кватернізованим, і при цьому атоми нітрогену та сульфуру можуть бути необов'язково окисненими (тобто NO і S(O)_p, де p дорівнює 1 або 2). Він включає моноциклічні, біциклічні та трициклічні системи, причому біциклічні та трициклічні системи включають спірокільця, конденсовані кільця та місткові кільця. Окрім того, у разі «3-10-членного гетероциклоалкілу» гетероатом може займати позицію приєднання гетероциклоалкілу до решти молекули. 3-10-членний гетероциклоалкіл включає 3-9-членний, 3-8-членний, 3-6-членний, 3-5-членний, 4-6-членний, 5-6-членний, 4-членний, 5-членний і 6-членний гетероциклоалкіл тощо. Приклади 3-10-членного гетероциклоалкілу включають, але не обмежені цим, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, тетрагідротієніл (у тому числі тетрагідротієнофен-2-іл і тетрагідротієнофен-3-іл тощо), тетрагідрофураніл (у тому числі тетрагідрофуран-2-іл тощо), тетрагідропіраніл, піперидил (у тому числі 1-піперидил, 2-піперидил і 3-піперидил тощо), піперазиніл (у тому числі 1-піперазиніл і 2-піперазиніл тощо), морфолініл (у тому числі 3-морфолініл і 4-морфолініл тощо), діоксаніл, дитаніл, ізоксазолідиніл,

ізотіазолідиніл, 1,2-оксазиніл, 1,2-тіазиніл, гексагідропіридазиніл, гомопіперазиніл,



гомопіперидил, діоксепаніл або тощо.

Якщо не вказано інше, термін «4-8-членний гетероциклоалкіл» сам по собі або в комбінації з іншими термінами, відповідно, представляє насичену циклічну групу, що складається з 4-8 кільцевих атомів, і при цьому 1, 2, 3 або 4 кільцевих атомів являють собою гетероатоми, незалежно вибрані з O, S і N, а інші являють собою атоми карбону, причому атом нітрогену є необов'язково кватернізованим, і при цьому атоми нітрогену та сульфору можуть бути необов'язково окисненими (тобто NO і S(O)_p, де p дорівнює 1 або 2). Він включає моноциклічні та біциклічні системи, причому біциклічна система включає спірокільця, конденсовані кільця та місткові кільця. Окрім того, у разі «4-8-членного гетероциклоалкілу» гетероатом може займати позицію приєднання гетероциклоалкілу до решти молекули. 4-8-членний гетероциклоалкіл включає 4-6-членний, 5-6-членний, 4-членний, 5-членний, 6-членний, 7-членний і 8-членний гетероциклоалкіл тощо. Приклади 4-8-членного гетероциклоалкілу включають, але не обмежені цим, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, тетрагідротієніл (у тому числі тетрагідротієфен-2-іл і тетрагідротієфен-3-іл тощо), тетрагідрофураніл (у тому числі тетрагідрофуран-2-іл тощо), тетрагідропіраніл, піперидил (у тому числі 1-піперидил, 2-піперидил і 3-піперидил тощо), піперазиніл (у тому числі 1-піперазиніл і 2-піперазиніл тощо), морфолініл (у тому числі 3-морфолініл і 4-морфолініл тощо), діоксаніл, дитіаніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, 1,2-оксазиніл, 1,2-тіазиніл, гексагідропіридазиніл, гомопіперазиніл,



гомопіперидил або тощо.

Якщо не вказано інше, термін «3-6-членний гетероциклоалкіл» сам по собі або в комбінації з іншими термінами, відповідно, представляє насичену циклічну групу, що складається з 3-6 кільцевих атомів, і при цьому 1, 2, 3 або 4 кільцевих атомів являють собою гетероатоми, незалежно вибрані з O, S і N, а інші являють собою атоми карбону, причому атом нітрогену є необов'язково кватернізованим, і при цьому атоми нітрогену та сульфору можуть бути необов'язково окисненими (тобто NO і S(O)_p, де p дорівнює 1 або 2). Він включає моноциклічні та біциклічні системи, причому біциклічна система включає спірокільця, конденсовані кільця та місткові кільця. Окрім того, у разі «3-6-членного гетероциклоалкілу» гетероатом може займати позицію приєднання гетероциклоалкілу до решти молекули. 3-6-членний гетероциклоалкіл включає 4-6-членний, 5-6-членний, 4-членний, 5-членний і 6-членний гетероциклоалкіл тощо. Приклади 3-6-членного гетероциклоалкілу включають, але не обмежені цим, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, тетрагідротієніл (у тому числі тетрагідротієфен-2-іл і тетрагідротієфен-3-іл тощо), тетрагідрофураніл (у тому числі тетрагідрофуран-2-іл тощо), тетрагідропіраніл, піперидил (у тому числі 1-піперидил, 2-піперидил і 3-піперидил тощо), піперазиніл (у тому числі 1-піперазиніл і 2-піперазиніл тощо), морфолініл (у тому числі 3-морфолініл і 4-морфолініл тощо), діоксаніл, дитіаніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, 1,2-оксазиніл, 1,2-тіазиніл, гексагідропіридазиніл, гомопіперазиніл або гомопіперидил тощо.

Якщо не вказано інше, терміни «C₆₋₁₀арильне кільце» і «C₆₋₁₀арил» можна взаємозамінно використовувати в цьому винаході, і при цьому термін «C₆₋₁₀арильне кільце» і «C₆₋₁₀арил» представляє циклічну вуглеводневу групу, що складається з 6-10 атомів карбону та має кон'юговану π-електронну систему, яка може бути моноциклічною, конденсованою біциклічною або конденсованою трициклічною системою, причому кожне кільце є ароматичним. Він може бути одновалентним, двовалентним або мультивалентним і при цьому C₆₋₁₀арил включає C₆₋₉, C₉, C₁₀ і C₆арил тощо. Приклади C₆₋₁₀арилу включають, але не обмежені цим, феніл і нафтіл (у тому числі 1-нафтіл і 2-нафтіл тощо).

Якщо не вказано інше, терміни «5-12-членний гетероароматичне кільце» і «5-12-членний гетероарил» можна взаємозамінно використовувати в цьому винаході; термін «5-12-членний гетероарил» представляє циклічну групу, що складається з 5-12 кільцевих атомів і має кон'юговану π-електронну систему, 1, 2, 3 або 4 кільцевих атомів являють собою гетероатоми, незалежно вибрані з O, S і N, а інші являють собою атоми карбону. Вона може бути моноциклічною, конденсованою біциклічною або конденсованою трициклічною системою, причому кожне кільце є ароматичним. При цьому атом нітрогену є необов'язково

кватернізованим, і при цьому атоми нітрогену та сульфуру можуть бути необов'язково окисненими (тобто NO і S(O)_p , де p дорівнює 1 або 2). 5-12-членний гетероарил може бути приєднаним до решти молекули за допомогою гетероатома або атома карбону. 5-12-членний гетероарил включає 5-10-членний, 5-9-членний, 5-8-членний, 5-7-членний, 5-6-членний, 5-членний і 6-членний гетероарил тощо. Приклади 5-12-членного гетероарилу включають, але не обмежені цим, піроліл (у тому числі N-піроліл, 2-піроліл і 3-піроліл тощо), піразоліл (у тому числі 2-піразоліл і 3-піразоліл тощо), імідазоліл (у тому числі N-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл і 5-імідазоліл тощо), оксазоліл (у тому числі 2-оксазоліл, 4-оксазоліл і 5-оксазоліл тощо), тріазоліл (1H-1,2,3-тріазоліл, 2H-1,2,3-тріазоліл, 1H-1,2,4-тріазоліл і 4H-1,2,4-тріазоліл тощо), тетразоліл, ізоксазоліл (3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл і 5-ізоксазоліл тощо), тіазоліл (у тому числі 2-тіазоліл, 4-тіазоліл і 5-тіазоліл тощо), фурил (у тому числі 2-фурил і 3-фурил тощо), тієніл (у тому числі 2-тієніл і 3-тієніл тощо), піридил (у тому числі 2-піридил, 3-піридил і 4-піридил тощо), піразиніл, піримідиніл (у тому числі 2-піримідиніл і 4-піримідиніл тощо), бензотіазоліл (у тому числі 5-бензотіазоліл тощо), пуриніл, бензімідазоліл (у тому числі 2-бензімідазоліл тощо), бензоксазоліл, індоліл (у тому числі 5-індоліл тощо), ізохінолініл (у тому числі 1-ізохінолініл і 5-ізохінолініл тощо), хіноксалініл (у тому числі 2-хіноксалініл і 5-хіноксалініл тощо) ог хінолініл (у тому числі 3-хінолініл і 6-хінолініл тощо).

Якщо не вказано інше, терміни «5-6-членний гетероароматичне кільце» і «5-6-членний гетероарил» можна взаємозамінно використовувати в цьому винаході; термін «5-6-членний гетероарил» представляє моноциклічну групу, що складається з 5-6 кільцевих атомів і має кон'юговану π -електронну систему, 1, 2, 3 або 4 кільцевих атомів являють собою гетероатоми, незалежно вибрані з O, S і N, а інші являють собою атоми карбону. При цьому атом нітрогену є необов'язково кватернізованим, і при цьому атоми нітрогену та сульфуру можуть бути необов'язково окисненими (тобто NO і S(O)_p , де p дорівнює 1 або 2). 5-6-членний гетероарил може бути приєднаним до решти молекули за допомогою гетероатома або атома карбону. 5-6-членний гетероарил включає 5-членний і 6-членний гетероарил. Приклади 5-6-членного гетероарилу включають, але не обмежені цим, піроліл (у тому числі N-піроліл, 2-піроліл і 3-піроліл тощо), піразоліл (у тому числі 2-піразоліл і 3-піразоліл тощо), імідазоліл (у тому числі N-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл і 5-імідазоліл тощо), оксазоліл (у тому числі 2-оксазоліл, 4-оксазоліл і 5-оксазоліл тощо), тріазоліл (1H-1,2,3-тріазоліл, 2H-1,2,3-тріазоліл, 1H-1,2,4-тріазоліл і 4H-1,2,4-тріазоліл тощо), тетразоліл, ізоксазоліл (3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл і 5-ізоксазоліл тощо), тіазоліл (у тому числі 2-тіазоліл, 4-тіазоліл і 5-тіазоліл тощо), фурил (у тому числі 2-фурил і 3-фурил тощо), тієніл (у тому числі 2-тієніл і 3-тієніл тощо), піридил (у тому числі 2-піридил, 3-піридил і 4-піридил тощо), піразиніл або піримідиніл (у тому числі 2-піримідиніл і 4-піримідиніл тощо).

Якщо не вказано інше, терміни «5-10-членний гетероароматичне кільце» і «5-10-членний гетероарил» можна взаємозамінно використовувати в цьому винаході; термін «5-10-членний гетероарил» представляє моноциклічну групу, що складається з 5-10 кільцевих атомів і має кон'юговану π -електронну систему, 1, 2, 3 або 4 кільцевих атомів являють собою гетероатоми, незалежно вибрані з O, S і N, а інші являють собою атоми карбону. При цьому атом нітрогену є необов'язково кватернізованим, і при цьому атоми нітрогену та сульфуру можуть бути необов'язково окисненими (тобто NO і S(O)_p , де p дорівнює 1 або 2). 5-10-членний гетероарил може бути приєднаним до решти молекули за допомогою гетероатома або атома карбону. 5-10-членний гетероарил включає 5-членний, 6-членний, 7-членний, 8-членний, 9-членний і 10-членний гетероарил. Приклади 5-10-членного гетероарилу включають, але не обмежені цим, піроліл (у тому числі N-піроліл, 2-піроліл і 3-піроліл тощо), піразоліл (у тому числі 2-піразоліл і 3-піразоліл тощо), імідазоліл (у тому числі N-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл і 5-імідазоліл тощо), оксазоліл (у тому числі 2-оксазоліл, 4-оксазоліл і 5-оксазоліл тощо), тріазоліл (1H-1,2,3-тріазоліл, 2H-1,2,3-тріазоліл, 1H-1,2,4-тріазоліл і 4H-1,2,4-тріазоліл тощо), тетразоліл, ізоксазоліл (3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл і 5-ізоксазоліл тощо), тіазоліл (у тому числі 2-тіазоліл, 4-тіазоліл і 5-тіазоліл тощо), фурил (у тому числі 2-фурил і 3-фурил тощо), тієніл (у тому числі 2-тієніл і 3-тієніл тощо), піридил (у тому числі 2-піридил, 3-піридил і 4-піридил тощо), піразиніл або піримідиніл (у тому числі 2-піримідиніл і 4-піримідиніл тощо).

Якщо не вказано інше, C_{n-n+m} або $\text{C}_n\text{-C}_{n+m}$ включає будь-який конкретний випадок від n до $n+m$ атомів карбону, наприклад, C_{1-12} включає C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} і C_{12} , і також включає будь-який діапазон від n до $n+m$, наприклад, C_{1-12} включає C_{1-3} , C_{1-6} , C_{1-9} , C_{3-6} , C_{3-9} , C_{3-12} , C_{6-9} , C_{6-12} і C_{9-12} тощо; аналогічно, $n\text{-}n+m$ -членний означає, що кількість атомів у кільці дорівнює від n до $n+m$, наприклад, 3-12-членне кільце включає 3-членне кільце, 4-членне кільце, 5-членне кільце, 6-членне кільце, 7-членне кільце, 8-членне кільце, 9-членне кільце, 10-членне кільце, 11-членне кільце і 12-членне кільце, і також включає будь-який діапазон від n до

n+m, наприклад, 3-12-членне кільце включає 3-6-членне кільце, 3-9-членне кільце, 5-6-членне кільце, 5-7-членне кільце, 5-10-членне кільце, 6-7-членне кільце, 6-8-членне кільце і 6-10-членне кільце тощо.

Термін «відхідна група» стосується функціональних групи або атому, які можуть бути заміщеними іншими функціональними групою або атомом за допомогою реакції заміщення (наприклад, реакції нуклеофільного заміщення). Наприклад, репрезентативні відхідні групи включають трифлат; хлор, бром, йод; сульфонатні радикали, такі як мезилат, тозилат, п-бромбензолсульфонат, п-толуолсульфонат тощо; ацилокси, такі як ацетокси, трифторацетокси тощо.

Термін «захисна група» включає, але не обмежується цим, «амінозахисну групу», «гідроксизахисну групу» або «тіольну захисну групу». Термін «амінозахисна група» стосується захисної групи, придатної для попередження побічних реакцій у позиції амінонітрогену. Репрезентативні амінозахисні групи включають, але не обмежені цим, форміл; ацил, наприклад, алканойл (такий як ацетил, трихлорацетил або трифлуорацетил); алкоксикарбоніл, такий як трет-бутоксикарбоніл (Boc); арилметоксикарбоніл, такий як бензилоксикарбоніл (Cbz) і 9-флуоренілметоксикарбоніл (Fmoc); арилметил, такий як бензил (Bn), тритіл (Tr), 1,1-ди-(4'-метоксифеніл)метил; метилсиліл, такий як триметилсиліл (TMC) і трет-бутилдиметилсиліл (TBS) тощо. Термін «гідроксизахисна група» стосується захисної групи, придатної для попередження побічних реакцій з боку гідрокси. Репрезентативні гідроксизахисні групи включають, але не обмежені цим, алкіл, такий як метил, етил і трет-бутил; ацил, наприклад, алканойл (такий як ацетил); арилметил, такий як бензил (Bn), п-метоксибензил (ПМБ), 9-флуоренілметил (Fm) і дифенілметил (ДФМ); метилсиліл, такий як триметилсиліл (TMC) і трет-бутилдиметилсиліл (TBS) тощо.

Сполуки за цим винаходом можна отримувати різними способами синтезу, добре відомими фахівцям у цій галузі техніки, включно з конкретними варіантами здійснення, пронумерованими нижче, варіантами здійснення, утвореними в комбінації з іншими способами хімічного синтезу, й еквівалентними альтернативними варіантами, добре відомими фахівцям у цій галузі техніки; переважні варіанти здійснення включають, але не обмежені цим, варіанти здійснення за цим винаходом.

Розчинники, використовувані в цьому винаході, є комерційно доступними.

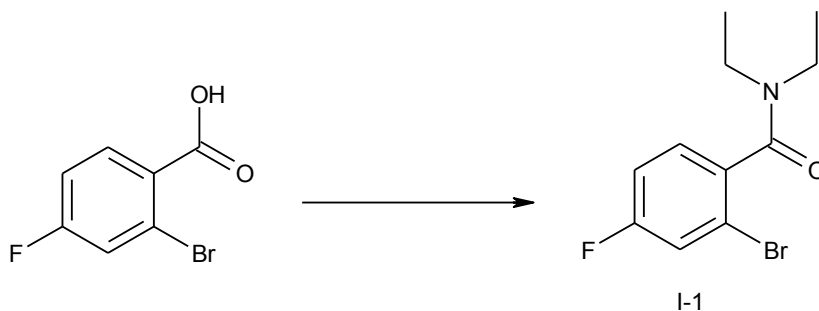
Назви сполук приписували відповідно до традиційної в цій галузі техніки номенклатури або з використанням програмного забезпечення ChemDraw®, а назви комерційно доступних сполук були наведені в каталогах постачальників.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВАРІАНТІВ ЗДІЙСНЕННЯ

Далі цю заявку буде детально описано нижче з посиланням на варіанти здійснення, але це не означає наявність будь-якого небажаного обмеження цієї заявки. Цю заявку було детально описано в цьому документі, і також розкрито конкретні варіанти її здійснення. Для фахівців у цій галузі техніки є очевидною можливість внесення різних змін і вдосконалень у конкретні варіанти здійснення цієї заявки, не виходячи за рамки суті та обсягу цієї заявки.

Отримання проміжних сполук

Референтний приклад 1: Отримання проміжної сполуки I-1



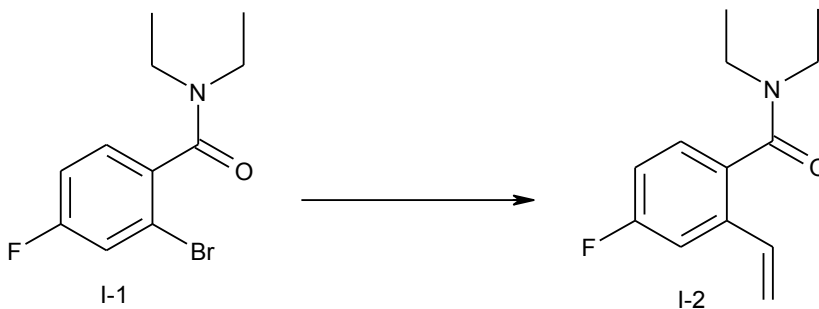
2-бром-4-флуорбензойну кислоту (7,00 г, 31,9 ммоль) розчиняли в тіонілхлориді (30,0 мл) і додавали N,N-диметилформамід (0,25 мл). Реакційний розчин перемішували за 80 °C протягом 2 годин в захисній атмосфері азоту. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, тіонілхлорид видаляли за зменшеного тиску, а залишок розчиняли у дихлорметані (100 мл). Додавали діетиламін (11,7 г, 159,8 ммоль) і перемішували реакційний розчин за кімнатної температури протягом ночі. Реакційний розчин промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (30,0 мл), водою (30,0 мл) і насиченим сольовим розчином,

сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-1, а неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 274,0.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,30 (дд, J = 8,3, 2,5 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,05 (тд, J = 8,3, 2,5 Гц, 1H), 3,78 (дт, J = 14,5, 7,1 Гц, 1H), 3,42-3,21 (м, 1H), 3,12 (ддт, J = 17,6, 10,5, 7,2 Гц, 2H), 1,24 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,04 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Референтний приклад 2: Отримання проміжної сполуки I-2

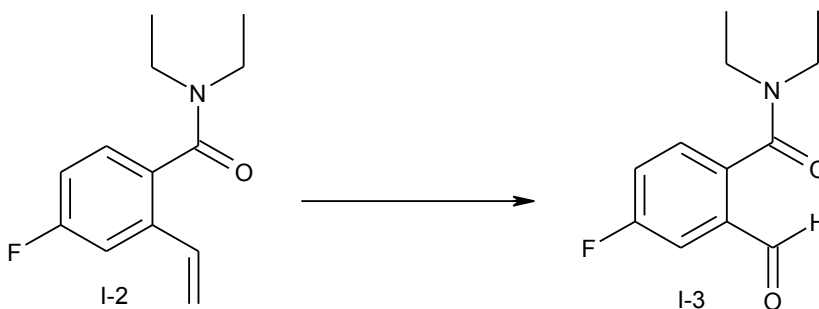


Проміжну сполуку I-1 (8,50 г), вінілфлуорборат калію (4,98 г, 37,2 ммоль) і карбонат калію (10,7 г, 77,5 ммоль) розчиняли у змішаному розчині діоксан (80,0 мл)/вода (20,0 мл) і додавали бістрифенілфосфінпаладію дихлорид (1,09 г, 1,55 ммоль). Реакційний розчин перемішували за 90 °C протягом ночі в захисній атмосфері азоту. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури та фільтрували, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням залишку. Залишок розчиняли в етилацетаті (100,0 мл), послідовно промивали водою (30,0 мл) і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-2, а неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 222,2.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,24 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,4, 5,7 Гц, 1H), 6,97 (тд, J = 8,3, 2,5 Гц, 1H), 6,67 (ддд, J = 17,4, 11,0, 1,7 Гц, 1H), 5,75 (д, J = 17,4 Гц, 1H), 5,36 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,55 (шир. с, 2H), 3,10-3,01 (м, 2H), 1,25 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,00 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

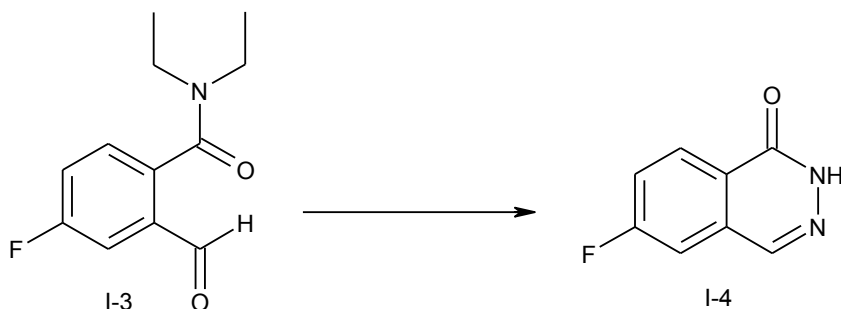
Референтний приклад 3: Отримання проміжної сполуки I-3



Проміжну сполуку I-2 (7,00 г) розчиняли у змішаному розчиннику діоксан (70,0 мл)/вода (30,0 мл) з подальшим додаванням дигідрату осмату калію (466,0 мг, 1,27 ммоль) і періодату натрію (13,5 г, 63,2 ммоль). Реакційний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційний розчин фільтрували, а фільтрат концентрували з отриманням залишку. Залишок розчиняли в етилацетаті (100,0 мл), послідовно промивали водою (30,0 мл) і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням залишку, а залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-3.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,99 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,38-7,28 (м, 2H), 3,59 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,11 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 1,27 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,02 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Референтний приклад 4: Отримання проміжної сполуки I-4

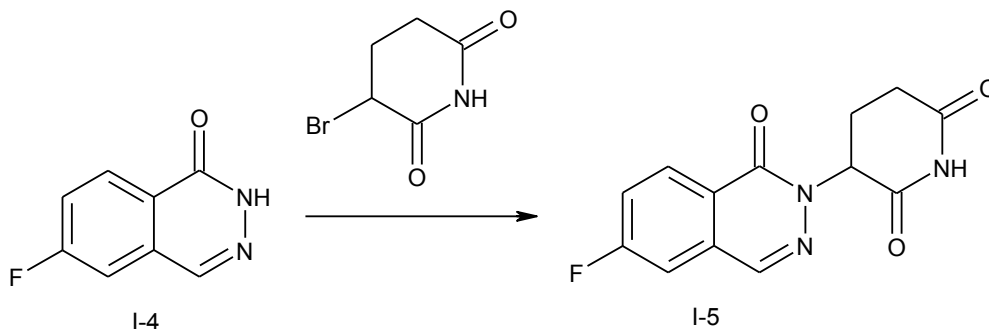


Проміжну сполуку I-3 (3,00 г, 13,4 ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (10,0 мл) і додавали гідрат гідразину (1,03 г, 17,4 ммоль, масова частка 85,0 %). Реакційний розчин перемішували за 145 °С протягом 1 години під мікрохвильовим опроміненням. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури та фільтрували, фільтраційний осад сушили з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-4, а неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 165,0.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,69 (шир. с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,28 (дд, $J = 8,8, 5,5$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J = 9,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,70 (тд, $J = 8,9, 2,6$ Гц, 1H).

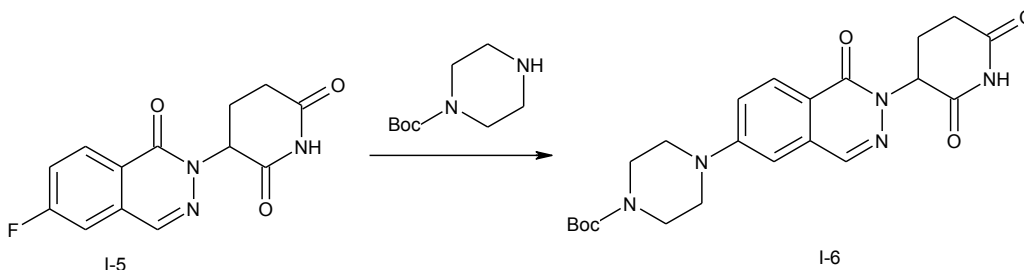
Референтний приклад 5: Отримання проміжної сполуки I-5



Проміжну сполуку I-4 (200,0 мг) розчиняли у N,N-диметилформаміді (5,00 мл) і додавали гідрид натрію (58,0 мг, 1,46 ммоль, масова частка 60,0 %). Реакційний розчин перемішували за кімнатної температури протягом пів години в захисній атмосфері азоту, додавали 3-бромпіперидин-2,6-діон (280,0 мг, 1,46 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційний розчин розводили етилацетатом (100,0 мл); органічні фази промивали водою (30,0 мл) і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-5; неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 276,2.

Референтний приклад 6: Отримання проміжної сполуки I-6



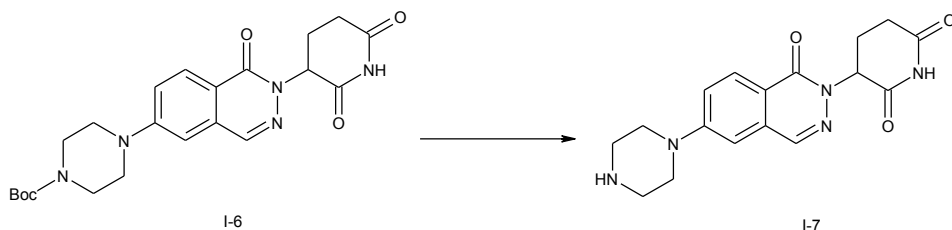
Проміжну сполуку I-5 (200,0 мг), 1-Бос-піперазин (176,0 мг, 0,94 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (200,0 μl) розчиняли у диметилсульфоксиді (3,00 мл) і перемішували реакційний розчин за 130 °С протягом ночі в захисній атмосфері азоту. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом (100,0 мл), промивали водою (30,0 мл) і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та

фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням залишку, а залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії з отриманням проміжної сполуки I-6.

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 442,3.

Референтний приклад 7: Отримання проміжної сполуки I-7

5



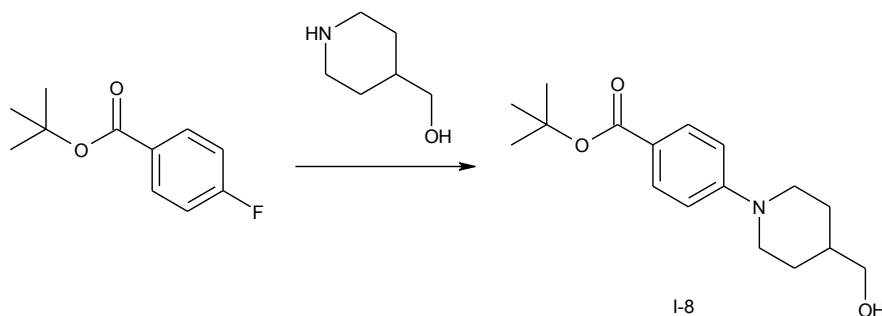
Проміжну сполуку I-6 (20,0 мг, 0,045 ммоль) розчиняли у дихлорметані (2,00 мл) і додавали трифлуороцтову кислоту (2,00 мл). Реакційний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин в захисній атмосфері азоту. Реакційний розчин концентрували за зменшеного тиску з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-7, а неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

10

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 342,2.

Референтний приклад 8: Отримання проміжної сполуки I-8

15



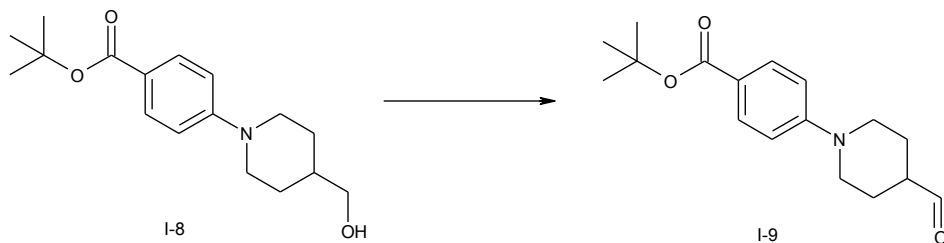
Трет-бутил 4-флуорбензоат (3,00 г, 15,3 ммоль), 4-гідроксиметилпіперидин (2,10 г, 18,2 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (20,0 мл) і додавали карбонат калію (2,64 г, 19,1 ммоль). Реакційний розчин перемішували за 80 °C протягом ночі в захисній атмосфері азоту. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури та розводили етилацетатом (100,0 мл); органічні фази промивали водою (30,0 мл) і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, а потім фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням залишку, і залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-8.

20

25

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 292,2.

Референтний приклад 9: Отримання проміжної сполуки I-9



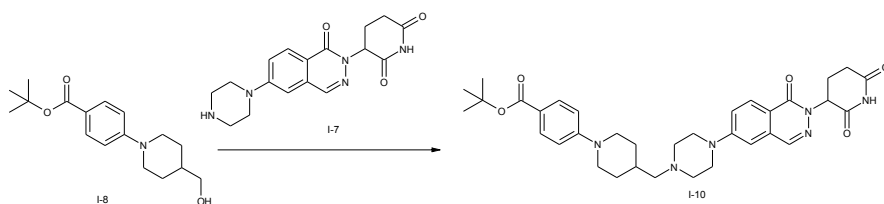
30

У розчин проміжної сполуки I-8 (400,0 мг, 1,37 ммоль) у дихлорметані (20,0 мл) додавали періодинан Десса - Мартіна (864,0 мг, 2,03 ммоль) і перемішували реакційний розчин за кімнатної температури протягом ночі в захисній атмосфері азоту. Реакційний розчин фільтрували, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням залишку; залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-9.

35

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 290,2.

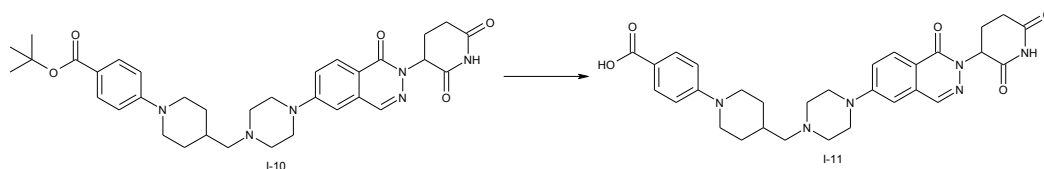
Референтний приклад 10: Отримання проміжної сполуки I-10



- 5 Проміжні сполуки I-7 (15,0 мг) і I-9 (19,0 мг, 0,066 ммоль) розчиняли у 1,2-дихлоретані (3,00 мл) з подальшим додаванням ацетату калію (3,60 мг, 0,044 ммоль) і тріацетоксиборгідриду натрію (18,0 мг, 0,085 ммоль). Реакційний розчин перемішували за кімнатної температури протягом ночі в захисній атмосфері азоту. Реакційний розчин концентрували за зменшеного тиску з отриманням залишку. Залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на
- 10 силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-10.

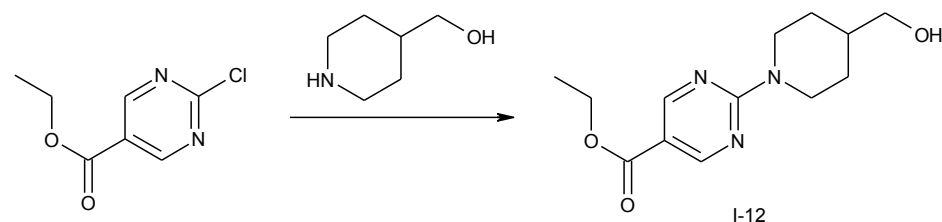
PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 559,3.

Референтний приклад 11: Отримання проміжної сполуки I-11



- 15 Проміжну сполуку I-10 (21,0 мг, 0,034 ммоль) розчиняли у дихлорметані (3,00 мл) і додавали трифлуороцтову кислоту (1,00 мл). Реакційний розчин перемішували за кімнатної температури протягом ночі в захисній атмосфері азоту. Реакційний розчин концентрували за зменшеного тиску з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-11, а неочищений продукт
- 20 безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

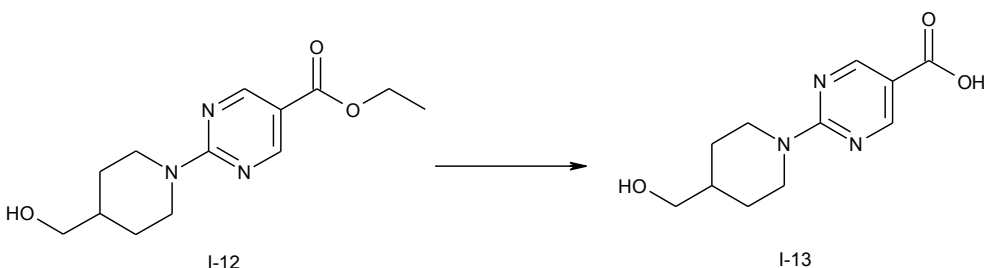
Референтний приклад 12: Отримання проміжної сполуки I-12



- 25 Етил 2-хлорпіримідин-5-карбоксилат (500 мг, 2,68 ммоль), 4-гідроксиметилпіперидин (309 мг, 2,68 ммоль) і карбонат калію (370 мг, 2,68 ммоль) змішували та розчиняли у N,N-диметилформаміді (20 мл). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за 50 °C протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, вливали у воду (100 мл) й екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням залишку. Залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-12.

PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 266,1.

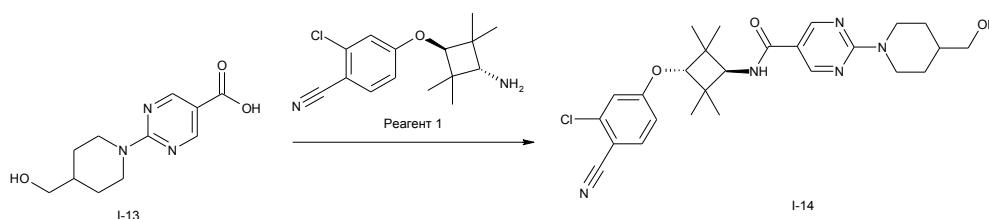
Референтний приклад 13: Отримання проміжної сполуки I-13



За кімнатної температури проміжну сполуку I-12 (19,0 г, 71,6 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (200 мл); потім у вищевказаний розчин краплями додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (6,01 г, 143 ммоль) у воді (50 мл). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційний розчин концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника, а залишок доводили до pH = 3 за допомогою 2 н. водного розчину хлористоводневої кислоти; осаджували білу тверду речовину та фільтрували з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-13, а неочищений продукт безпосередньо використовували на наступному кроці без очищення.

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 238,2.

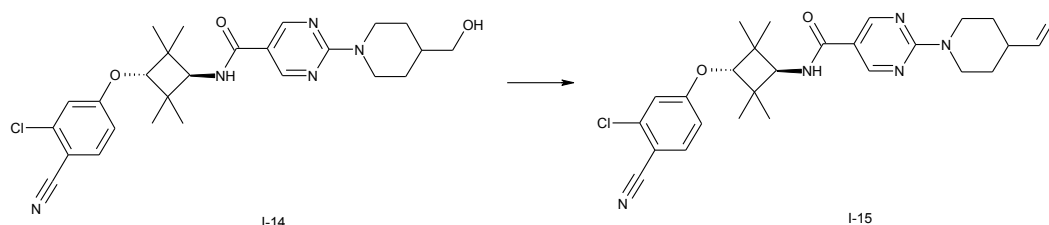
Референтний приклад 14: Отримання проміжної сполуки I-14



За кімнатної температури проміжну сполуку I-13 (2,50 г, 10,5 ммоль), реагент 1 (3,31 г) і діізопропілетиламін (5,22 мл, 31,6 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (150 мл). В умовах заміни аргону та перемішування в реакційний розчин додавали O-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N,N-тетраметилуронію гексафлуорфосфат (6,01 г, 15,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційний розчин розводили водою (100 мл) й екстрагували етилацетатом (50 мл × 3); органічні фази сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника, а залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-14.

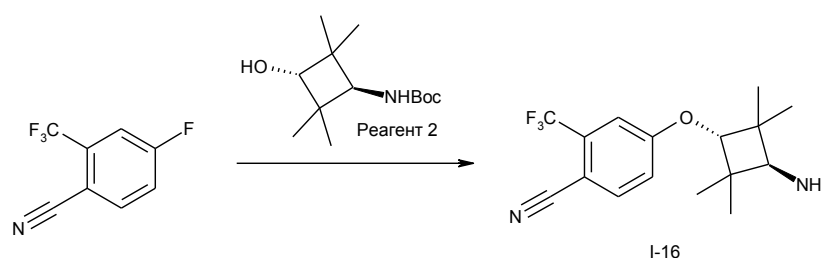
PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 498,2.

Референтний приклад 15: Отримання проміжної сполуки I-15



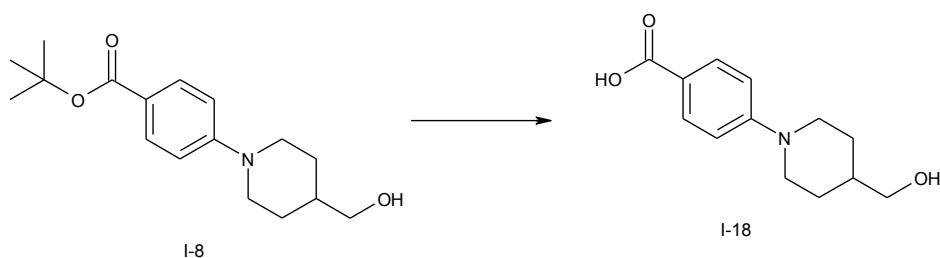
За кімнатної температури проміжну сполуку I-14 (400 мг, 0,803 ммоль) і періодинан Десса - Мартіна (681 мг, 1,606 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл). Після завершення додавання реакційний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. У реакційний розчин додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію (10 мл) і насичений водний розчин бікарбонату натрію (10 мл), а потім екстрагували дихлорметаном (20 мл × 3). Органічні фази об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням проміжної сполуки I-15. Проміжну сполуку безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

Референтний приклад 16: Отримання проміжної сполуки I-16



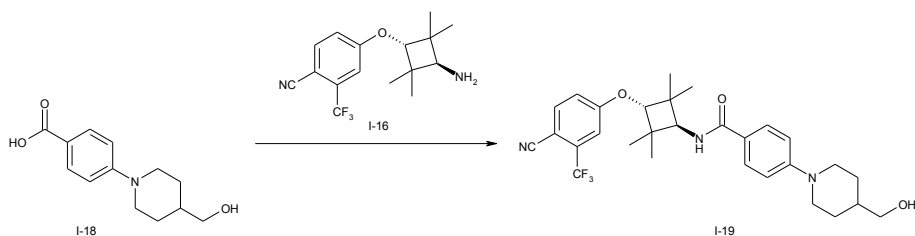
За кімнатної температури реагент 2 (777 мг, 4,11 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (15 мл); додавали гідрид натрію (296 мг, вміст 60 %, 7,40 мг) за 0 °С в захисній атмосфері азоту з подальшим перемішуванням протягом 30 хвилин; додавали 4-флуор-2-(трифлуорметил)бензонітрил (1,00 г, 4,11 ммоль), а суміш перемішували та проводили реакцію за 40 °С протягом 3 годин; у реакційний розчин додавали воду (50 мл) й екстрагували оцтовою кислотою (50 мл × 3); органічні фази об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували; після того, як неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою, додавали розчин гідрогенхлориду в діоксані (15 мл, 3 М), проводили реакцію за кімнатної температури протягом 1 години, а реакційний розчин безпосередньо сушили центрифугуванням і концентрували з отриманням проміжної сполуки I-16. Проміжну сполуку безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

Референтний приклад 18: Отримання проміжної сполуки I-18



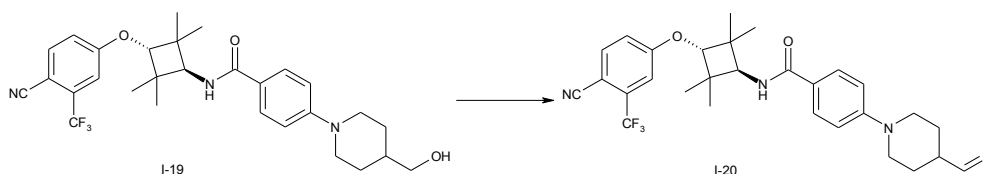
Проміжну сполуку I-8 (54,0 г, 185 ммоль) розчиняли у безводному діоксані (500 мл) і додавали розчин гідрогенхлориду в діоксані (1500 мл, 3 М); реакційну систему захищали аргеном, нагрівали до 75 °С, перемішували та проводили реакцію протягом 16 годин. Суміш концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт очищували шляхом розбивання з етилацетатом (500 мл); проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтраційний осад очищували шляхом розбивання з безводним ацетонітрилом (500 мл); проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтраційний осад сушили з отриманням проміжної сполуки I-18.

Референтний приклад 19: Отримання проміжної сполуки I-19



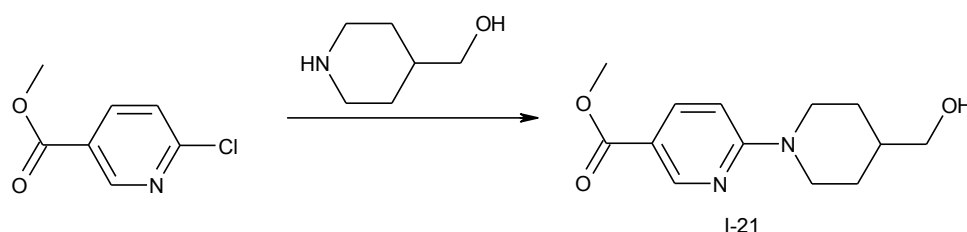
Проміжну сполуку I-18 (200 мг) розчиняли у N,N-диметилформаміді (30 мл) з подальшим послідовним додаванням 1-гідроксибензотріазолу (230 мг, 1,702 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (327 мг, 1,702 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (0,42 мл, 2,55 ммоль) і проміжної сполуки I-16 (385 мг). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Додавали воду (50 мл) для розведення, а дихлорметан (50 мл × 3) використовували для екстракції. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-19.

Референтний приклад 20: Отримання проміжної сполуки I-20



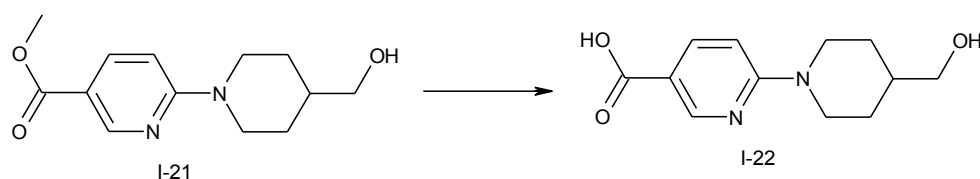
Проміжну сполуку I-19 (120 мг, 0,226 ммоль) розчиняли у безводному дихлорметані (20 мл), систему охолоджували до 0 °С і додавали періодинан Десса - Мартіна (192 мг, 0,452 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Проводили фільтрацію, а фільтрат гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (200 мл) й екстрагували дихлорметаном (200 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (200 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-20.

Референтний приклад 21: Отримання проміжної сполуки I-21



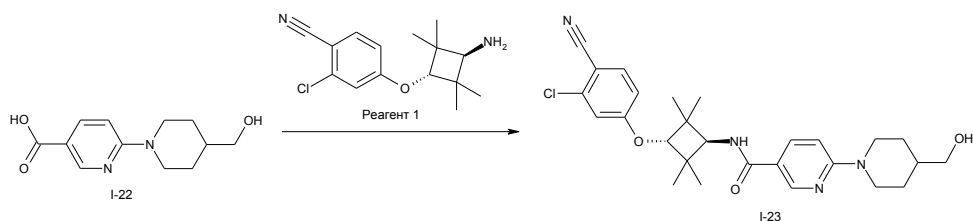
За кімнатної температури метил 6-хлорнікотинат (500 мг, 2,91 ммоль) розчиняли у розчині N,N-диметилформаміду (5 мл) з подальшим послідовним додаванням 4-піперидинметанолу (402 мг, 3,50 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (1,13 г, 8,73 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за 80 °С протягом 3 годин. Після завершення реакції додавали воду (10 мл) для розведення, а етилацетат (10 мл × 3) використовували для екстракції; органічні фази об'єднували, промивали водою (10 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску, а залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-21.

Референтний приклад 22: Отримання проміжної сполуки I-22



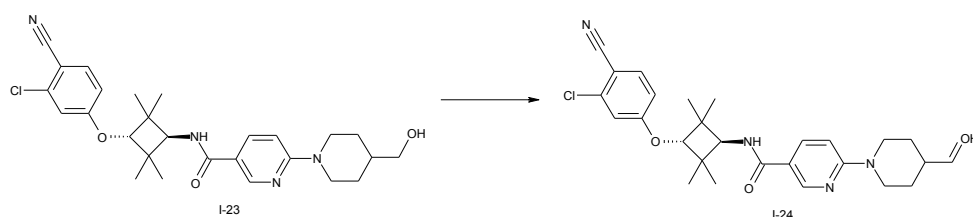
За кімнатної температури проміжну сполуку I-21 (250 мг, 1,00 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурани (3 мл) і додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (420 мг, 10,0 ммоль) у воді (2 мл); після завершення додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Після завершення реакції реакційний розчин підкислювали за допомогою 1 н. розчину хлористоводневої кислоти до pH = 6 і концентрували за зменшеного тиску, а залишок розділяли й очищували за допомогою зворотно-фазової хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-22.

Референтний приклад 23: Отримання проміжної сполуки I-23



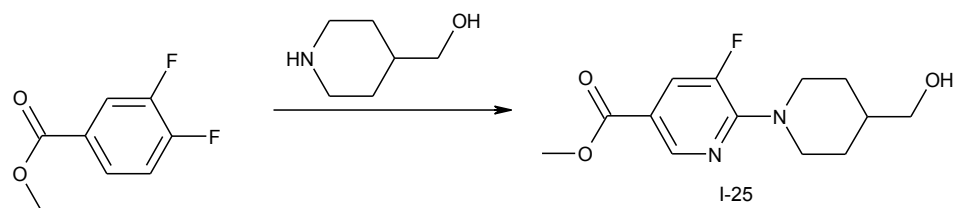
За кімнатної температури проміжну сполуку I-22 (100 мг, 0,42 ммоль) розчиняли у розчині N,N-диметилформаміду (5 мл) з подальшим послідовним додаванням реагенту 1 (117 мг), 1-гідроксибензотріазолу (113 мг, 0,84 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (161 мг, 0,84 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (163 мг, 1,26 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Після завершення реакції додавали воду (10 мл) для розведення, а етилацетат (10 мл × 3) використовували для екстракції; органічні фази об'єднували, промивали водою (10 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску, а залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з нормальною фазою з отриманням проміжної сполуки I-23.

Референтний приклад 24: Отримання проміжної сполуки I-24



На крижаній водній бані проміжну сполуку I-23 (100 мг, 0,20 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і додавали періодинан Десса - Мартіна (170 мг, 0,40 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Насичений розчин сульфату натрію (10 мл) додавали для розведення, проводили відстоювання для розшарування, а водну фазу екстрагували дихлорметаном (10 мл × 2); органічні фази об'єднували та послідовно промивали насиченим розчином сульфату натрію (10 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (10 мл) і водою (10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням проміжної сполуки I-24. Проміжну сполуку безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

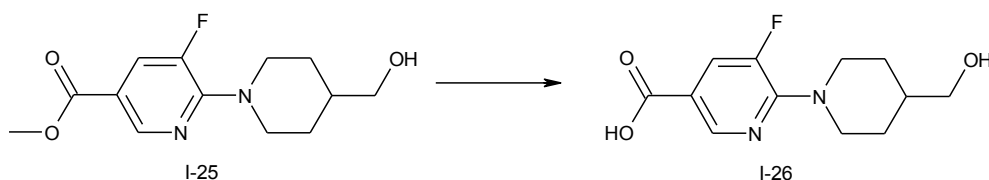
Референтний приклад 25: Отримання проміжної сполуки I-25



За кімнатної температури метил 3,4-дифлуорбензоат (200 мг, 1,16 ммоль) розчиняли у розчині N,N-диметилформаміду (10 мл) з подальшим послідовним додаванням 4-піперидинметанолу (133 мг, 1,16 ммоль) і карбонату калію (480 г, 3,48 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за 100 °C протягом 2 годин. Додавали воду (20 мл) для розведення, а етилацетат (20 мл × 3) використовували для екстракції; органічні фази об'єднували, промивали водою (20 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску, а залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-25.

PX-MC (IEP) [M+H]⁺ 268,1.

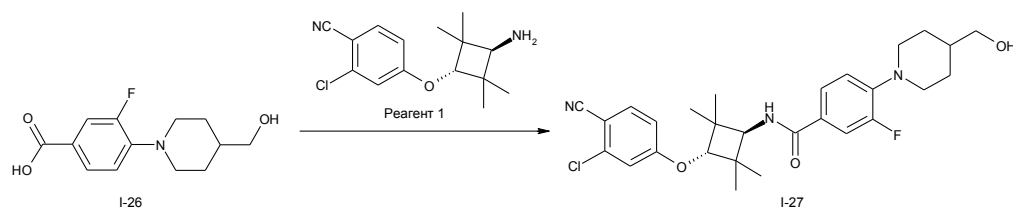
Референтний приклад 26: Отримання проміжної сполуки I-26



За кімнатної температури проміжну сполуку I-25 (160 мг, 0,60 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (5 мл) і додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (252 мг, 6,0 ммоль) у воді (2 мл); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом ночі. Реакційний розчин доводили до pH = 4-5 за допомогою 1 н. водного розчину хлористоводневої кислоти; проводили фільтрацію, а фільтраційний осад сушили з отриманням проміжної сполуки I-26.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 254,1.

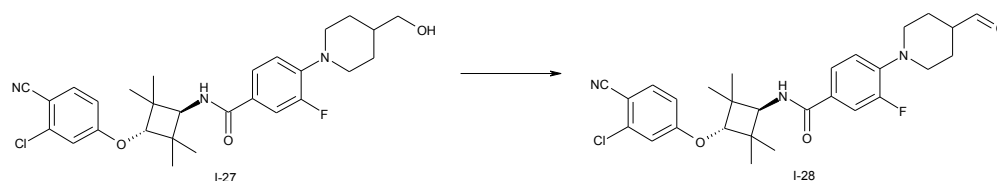
Референтний приклад 27: Отримання проміжної сполуки I-27



За кімнатної температури проміжну сполуку I-26 (120 мг, 0,47 ммоль) розчиняли у розчині N,N-диметилформаміду (5 мл) з подальшим послідовним додаванням реагенту 1 (131 мг), 1-гідроксибензотріазолу (127 мг, 0,94 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (180 мг, 0,94 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (182 мг, 1,41 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 3 годин. Додавали воду (20 мл) для розведення, а етилацетат (20 мл × 3) використовували для екстракції; органічні фази об'єднували, промивали водою (20 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску, а залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-27.

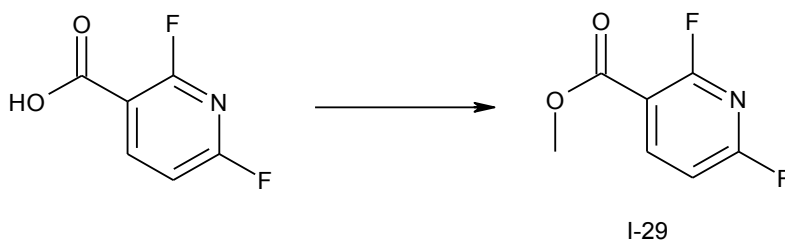
PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 514,1.

Референтний приклад 28: Отримання проміжної сполуки I-28



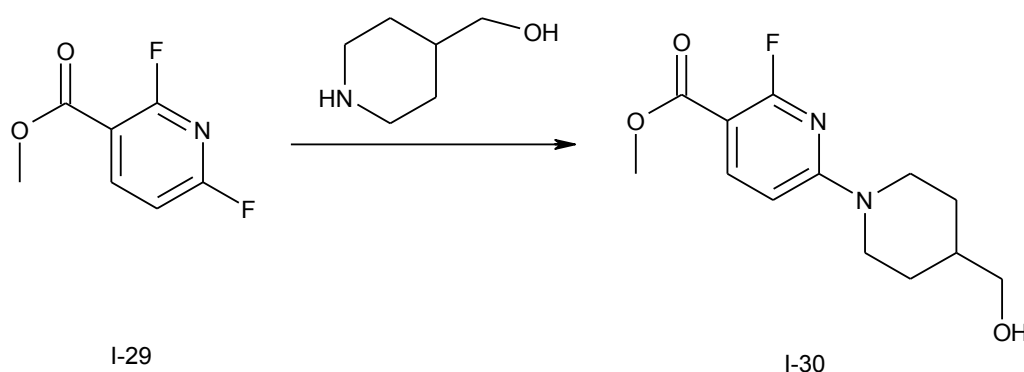
За 0 °C проміжну сполуку I-27 (122 мг, 0,24 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл), і додавали періодинан Десса - Мартіна (204 мг, 0,48 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Насичений розчин сульфату натрію (20 мл) додавали для розведення, проводили відстоювання для розшарування, а водну фазу екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2); органічні фази об'єднували та послідовно промивали насиченим розчином сульфату натрію (20 мл × 2), насиченим розчином бікарбонату натрію (20 мл × 3) і водою (20 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням проміжної сполуки I-28. Проміжну сполуку безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Референтний приклад 29: Отримання проміжної сполуки I-29



2,6-дифлуорнікотинову кислоту (1,0 г, 0,322 ммоль) розчиняли в етанолі (20 мл) і додавали концентровану сірчану кислоту (61,7 мг, 0,629 ммоль); систему захищали азотом, а суміш перемішували та проводили реакцію за 100 °С протягом 16 годин. У суміш додавали воду (20 мл) й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3), а органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з отриманням проміжної сполуки I-29. Проміжну сполуку безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

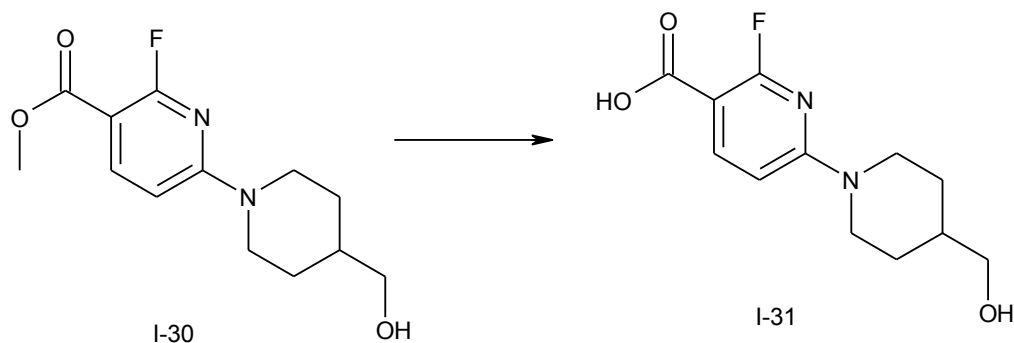
Референтний приклад 30: Отримання проміжної сполуки I-30



Проміжну сполуку I-29 (350 мг, 2,02 ммоль) розчиняли у безводному N,N-диметилформаміді (15 мл) з подальшим послідовним додаванням 4-гідроксиметилпіперидину (255 мг, 2,22 ммоль) і карбонату калію (558 мг, 4,04 ммоль); реакційну систему в захисній атмосфері азоту нагрівали до 100 °С і проводили реакцію протягом 16 годин; після того, як суміш охолоджували до кімнатної температури, у суміш додавали воду (20 мл) й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували, а фільтрат концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-30.

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 269,1.

Референтний приклад 31: Отримання проміжної сполуки I-31



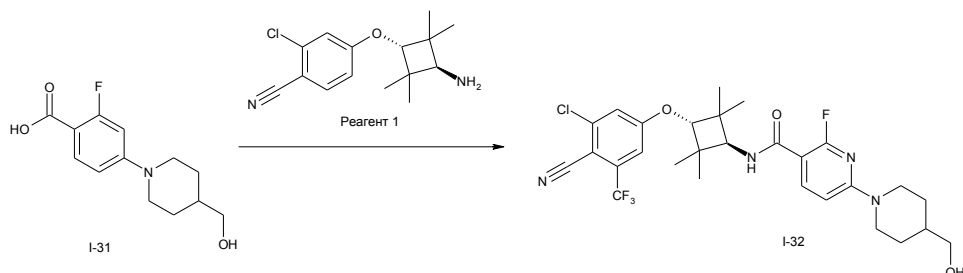
Проміжну сполуку I-30 (100 мг, 0,373 ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурані (5 мл); потім моногідрат гідроксиду літію (78,3 мг, 1,87 ммоль) розчиняли у воді (5,00 мл) і краплями додавали в реакційну суміш, а реакційну систему захищали аргонном і перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Суміш доводили до слабко кислотної за допомогою 1 н. хлористоводневої кислоти, осаджували тверду речовину та проводили фільтрацію з

отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-31. Проміжну сполуку безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 255,2.

Референтний приклад 32: Отримання проміжної сполуки І-32

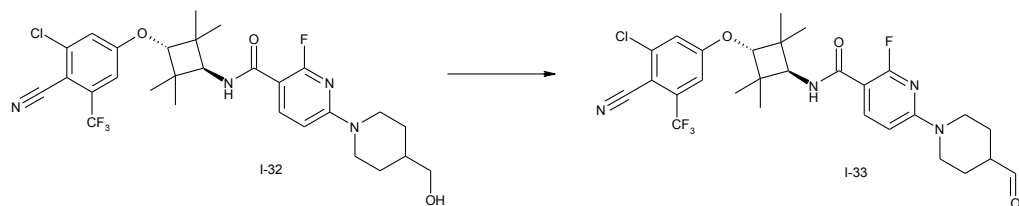
5



Проміжну сполуку I-31 (55 мг) розчиняли у N,N-диметилформаміді (10 мл) з подальшим послідовним додаванням 1-гідроксибензотріазолу (58,6 мг, 0,434 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміду гідрохлориду (83,3 мг, 0,434 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (0,107 мл, 0,651 ммоль) і реагенту 1 (60,5 мг). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційний розчин фільтрували, а фільтраційний осад промивали етилацетатом (5 мл × 3) і сушили з отриманням проміжної сполуки I-32.

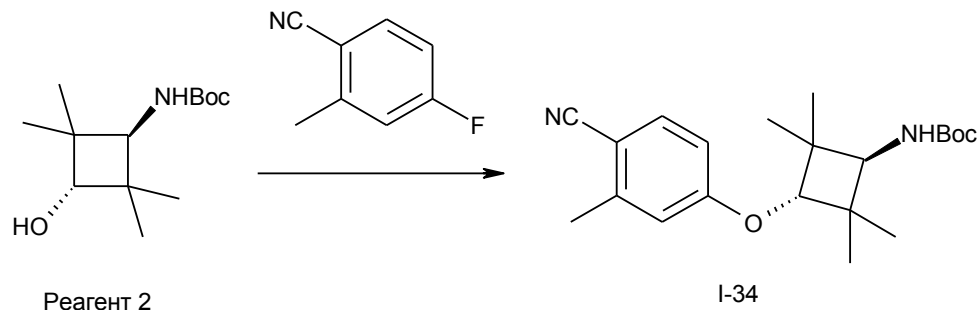
PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 515,2.

Референтний приклад 33: Отримання проміжної сполуки І-33



Проміжну сполуку I-32 (80 мг, 0,155 ммоль) розчиняли у безводному дихлорметані (10 мл), систему охолоджували до 0 °С і додавали періодинан Десса - Мартіна (98,8 мг, 0,233 ммоль). Реакційну систему захищали аргonom, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Проводили фільтрацію, а фільтрат гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл) й екстрагували дихлорметаном (10 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-33.

Референтний приклад 34: Отримання проміжної сполуки І-34

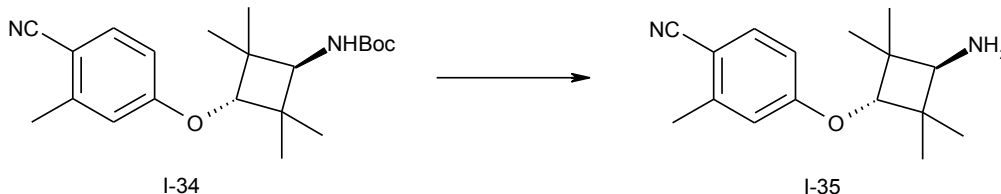


Реагент 2 (500 мг, 2,05 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (10 мл) і послідовно додавали 4-флуор-2-метилбензонітрил (277 мг, 2,05 ммоль); коли температура зменшувалася до 0 °С, додавали 60 % гідрид натрію (164 мг, 4,1 ммоль), а всю систему оброблювали в атмосфері азоту; після завершення додавання систему нагрівали до 70 °С і проводили реакцію протягом 2 годин. Додавали воду для гасіння, а етилацетат (10 мл × 3) використовували для

екстракції; органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-34.

5 PX-МС (ІЕР) $[M-100+H]^+$ 259,2.

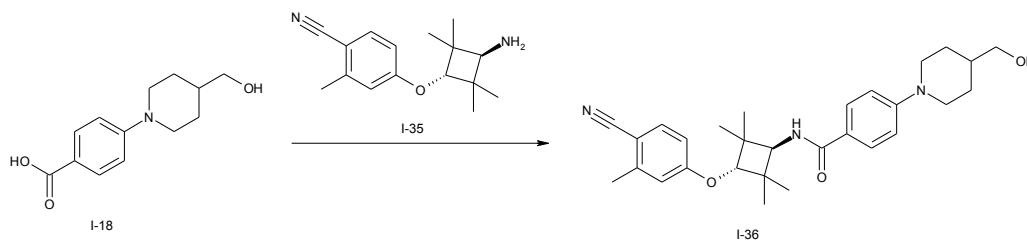
Референтний приклад 35: Отримання проміжної сполуки I-35



10 Проміжну сполуку I-34 (120 мг, 0,335 ммоль) розчиняли у безводному діоксані (10 мл), додавали розчин гідрогенхлориду в діоксані (15 мл, 3 М), реакційну систему захищали аргonom, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт очищували шляхом розбивання з етилацетатом (20 мл); проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтраційний осад очищували шляхом розбивання з безводним ацетонітрилом (20 мл); проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтраційний осад сушили з отриманням проміжної сполуки I-35.

15 PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 259,1.

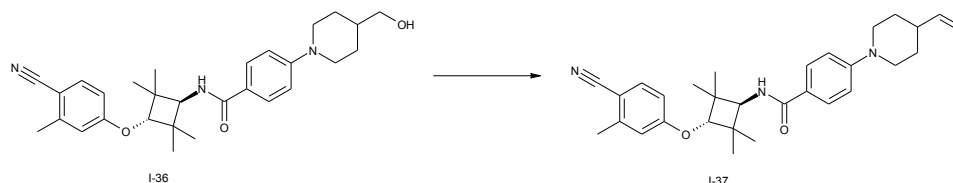
20 Референтний приклад 36: Отримання проміжної сполуки I-36



25 Проміжну сполуку I-18 (100 мг) розчиняли у N,N-диметилформаміді (15 мл) з подальшим послідовним додаванням 1-гідроксибензотріазолу (114 мг, 0,85 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (163 мг, 0,85 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (0,21 мл, 1,28 ммоль) і проміжної сполуки I-35 (125 мг). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційний розчин фільтрували, а фільтраційний осад промивали етилацетатом (5 мл × 3) і сушили з отриманням проміжної сполуки I-36.

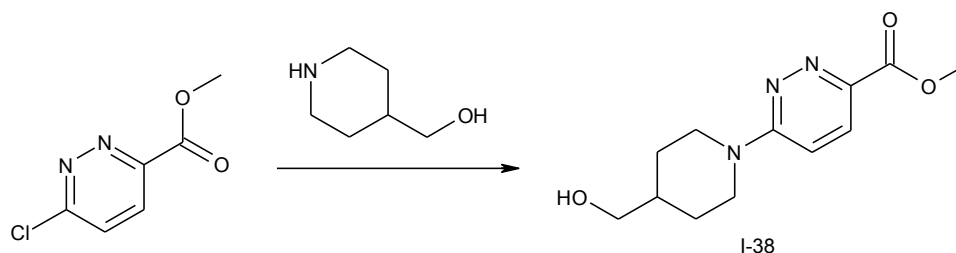
30 PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 476,2.

Референтний приклад 37: Отримання проміжної сполуки I-37



35 Проміжну сполуку I-36 (63 мг, 0,132 ммоль) розчиняли у безводному дихлорметані (10 мл), систему охолоджували до 0 °С і додавали періодинан Десса - Мартіна (83,9 мг, 0,198 ммоль). Реакційну систему захищали аргonom, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Проводили фільтрацію, а фільтрат гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл) й екстрагували дихлорметаном (10 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-37.

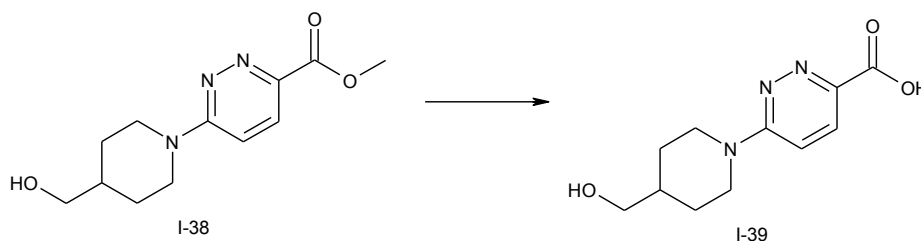
Референтний приклад 38: Отримання проміжної сполуки I-38



5 За кімнатної температури метил 6-хлорпіридазин-3-карбоксилат (7,00 г, 40,6 ммоль) і діізопропілетиламін (10,5 мл, 81,1 ммоль) розчиняли у 1,4-діоксані (200 мл). У вищевказану суміш додавали 4-гідроксиметилпіперидин (9,34 г, 81,1 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували за 110 °С протягом ночі в захисній атмосфері аргону. Реакційний розчин концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з
10 отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки І-38, а неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 252,2.

Референтний приклад 39: Отримання проміжної сполуки I-39

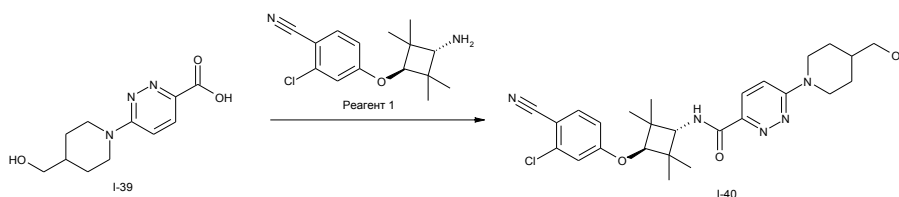


За кімнатної температури проміжну сполуку І-38 (10,0 г, 39,8 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (150 мл) і метанолі (50 мл); потім у вищевказаний розчин краплями додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (3,34 г, 79,6 ммоль) у воді (30 мл). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційний розчин концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника, а залишок доводили до рН = 3 водним розчином хлористоводневої кислоти (2 н.). Суміш розділяли й очищували за допомогою хроматографії з отриманням проміжної сполуки І-39.

PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 238,2.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 3,28 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 2,99 (т, J = 12,0 Гц, 2H), 1,70-1,80 (м, 3H), 1,15-1,20 (м, 2H).

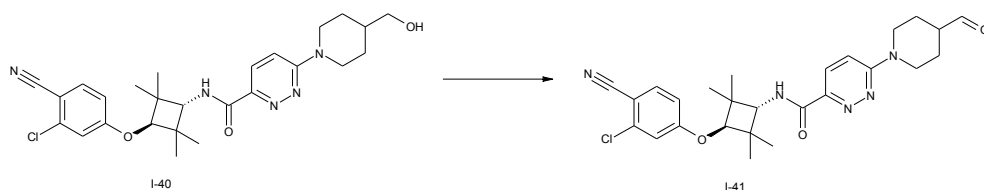
Референтний приклад 40: Отримання проміжної сполуки I-40



За кімнатної температури проміжну сполуку I-39 (200 мг, 0,843 ммоль) і реагент 1 (266 мг) розчиняли у N,N-диметилформаміді (10 мл). В умовах заміни аргону та перемішування у вищевказану суміш додавали 1-гідроксибензотріазол (171 мг, 1,26 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид (196 мг, 1,26 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (0,418 мл, 2,53 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційний розчин розводили водою (20 мл) й екстрагували етилацетатом (50 мл × 3), а органічні фази сушили та фільтрували. Проводили концентрування за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника, а залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-40.

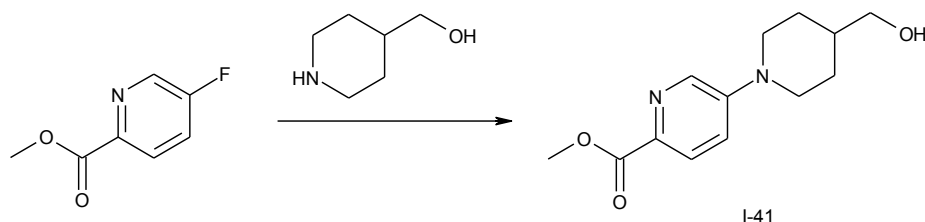
PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 498,2.

Референтний приклад 41: Отримання проміжної сполуки I-41



На крижаній водній бані проміжну сполуку I-40 (120 мг, 0,241 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл). В умовах заміни аргону та перемішування додавали перйодинан Десса - Мартіна (204 мг, 0,482 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 3 годин. У реакційний розчин додавали насичений розчин сульфату натрію (10 мл) для гасіння й екстрагували дихлорметаном (10 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим бікарбонатом натрію (50 мл), сушили та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску, а залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-41.

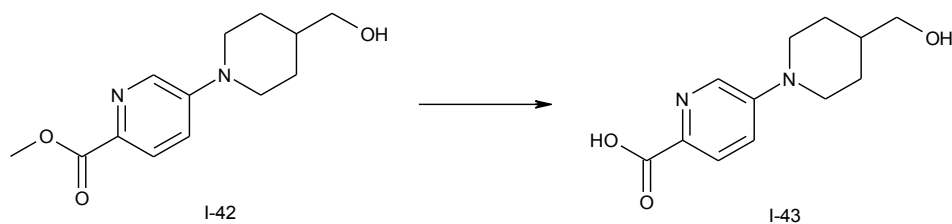
Референтний приклад 42: Отримання проміжної сполуки I-42



Сполуку метил 5-флуорпіридин-2-карбоксилат (900 мг, 5,80 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (50 мл) з подальшим додаванням сполук 4-піперидинметанолу (670 мг, 5,82 ммоль) і діізопропілетиламіну (2,87 мл, 17,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 100 °C протягом 16 годин. Після концентрування додавали воду (100 мл) для розведення, а етилацетат (100 мл × 3) використовували для екстракції. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (100 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням залишку. Залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-42.

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 251,0.

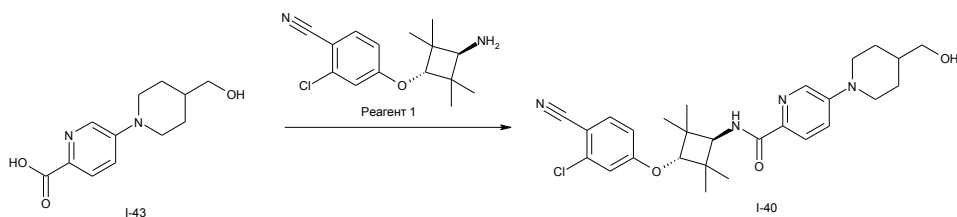
Референтний приклад 43: Отримання проміжної сполуки I-43



Проміжну сполуку I-42 (300 мг, 1,20 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані та воді (5 мл/5 мл) і додавали моногідрат гідроксиду літію (403 мг, 9,60 ммоль). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 18 годин. Більшу частину тетрагідрофурану видаляли концентруванням, розчин доводили до значення pH приблизно 5 за допомогою 1 н. водного розчину хлористоводневої кислоти, а потім розчин розділяли й очищували за допомогою хроматографії з отриманням проміжної сполуки I-43.

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 237,0.

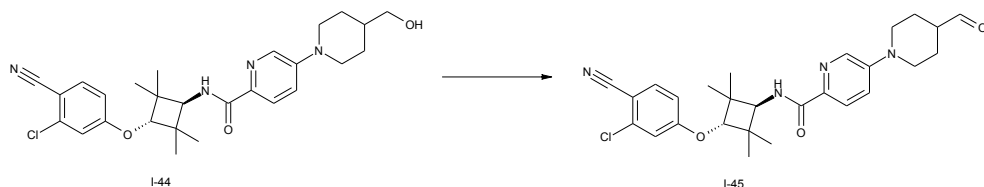
Референтний приклад 44: Отримання проміжної сполуки I-44



За кімнатної температури проміжну сполуку I-43 (260 мг) розчиняли у N,N-диметилформаміді (10 мл) з подальшим послідовним додаванням реагенту 1 (300 мг), 1-гідроксибензотріазолу (257 мг, 1,904 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (366 мг, 1,904 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,47 мл, 2,856 ммоль). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 48 годин, розводили водою (50 мл) й екстрагували дихлорметаном (50 мл x 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-44.

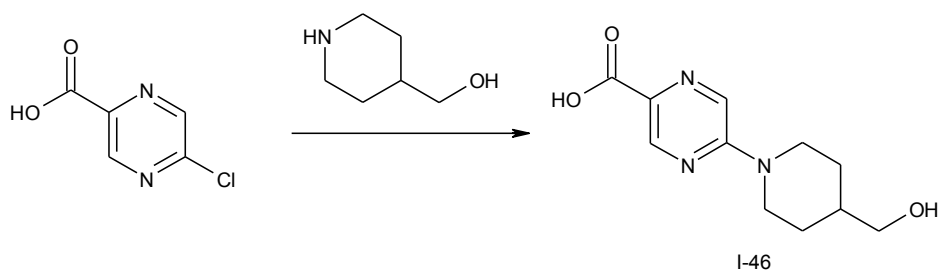
PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 497,1.

Референтний приклад 45: Отримання проміжної сполуки I-45



Проміжну сполуку I-44 (70 мг, 0,141 ммоль) розчиняли у дихлорметані (5 мл) і повільно додавали періодинан Десса - Мартіна (120 мг, 0,282 ммоль). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційний розчин фільтрували, а фільтрат гасили водним розчином бікарбонату натрію (20 мл) й екстрагували дихлорметаном (30 мл x 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (20 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-45.

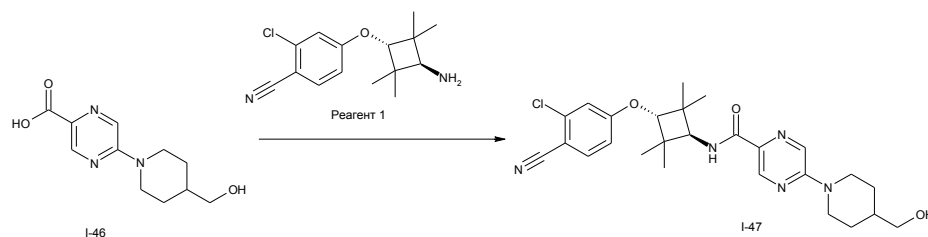
Референтний приклад 46: Отримання проміжної сполуки I-46



Сполуку 5-хлорпіразин-2-карбонову кислоту (500 мг, 3,15 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (40 мл) з подальшим додаванням сполук 4-піперидинметанолу (365 мг, 3,17 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (1,56 мл, 9,45 ммоль); реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за 100 °C протягом 16 годин. Після концентрування додавали воду (80 мл) для розведення, а дихлорметан (100 мл x 3) використовували для екстракції. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (80 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-46.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 238,3.

Референтний приклад 47: Отримання проміжної сполуки І-47

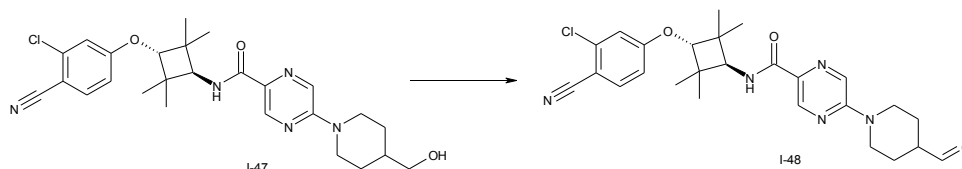


5

Проміжну сполуку І-46 (200 мг, 0,843 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (10 мл) з подальшим послідовним додаванням реагенту 1 (235 мг), 1-гідроксибензотріазолу (227 мг, 1,69 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (323 мг, 1,69 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,42 мл, 2,53 ммоль). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 48 годин, розводили водою (50 мл) й екстрагували дихлорметаном (50 мл x 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки І-47.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 498,2.

Референтний приклад 48: Отримання проміжної сполуки І-48

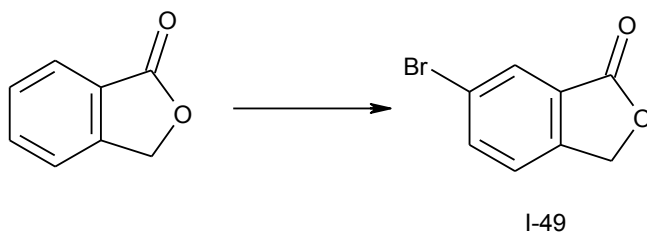


20

Проміжну сполуку І-47 (120 мг, 0,241 ммоль) розчиняли у дихлорметані (5 мл) і повільно додавали періодинан Десса - Мартіна (204 мг, 0,482 ммоль). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційний розчин фільтрували, а фільтрат гасили водним розчином бікарбонату натрію (20 мл) й екстрагували дихлорметаном (30 мл x 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки І-48. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

25

Референтний приклад 49: Отримання проміжної сполуки І-49



І-49

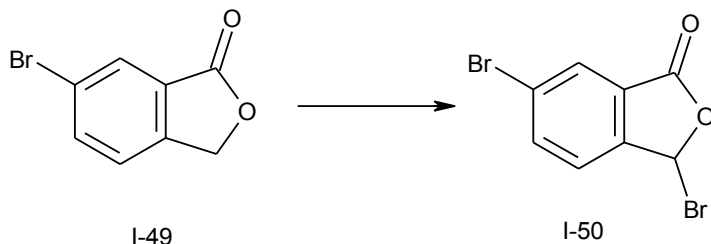
За кімнатної температури ізобензофуран-1(3Н)-он (1,00 г, 7,46 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику хлороформу (20 мл) і льодистої оцтової кислоти (10 мл); додавали N-бромсукцинімід (1,59 г, 8,95 ммоль) за перемішування та в захисній атмосфері аргону та знову проводили заміну азоту. У захисній атмосфері азоту суміш перемішували та проводили реакцію за 80 °С протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, послідовно вливали у воду (10 мл) й екстрагували дихлорметаном (10 мл x 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували, а фільтрат сушили центрифугуванням. Залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки І-49.

35

40

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,1, 0,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H).

Референтний приклад 50: Отримання проміжної сполуки I-50

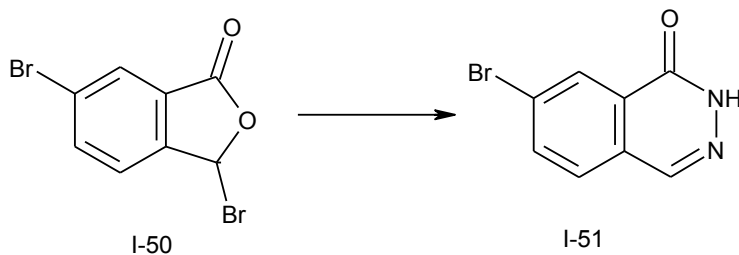


5

За 25 °С проміжну сполуку I-49 (700 мг, 3,29 ммоль) розчиняли у тетрахлориді карбону (10 мл) з подальшим додаванням N-бромсукциніміду (702 мг, 3,95 ммоль) і бензоїлпероксиду (79,7 мг, 0,329 ммоль). Потім проводили реакцію суміші за 60 °С протягом 3 годин, реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, додавали насичений розчин бікарбонату натрію (10 мл) й екстрагували дихлорметаном (10 мл × 3); органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника, а потім розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-50.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H).

Референтний приклад 51: Отримання проміжної сполуки I-51

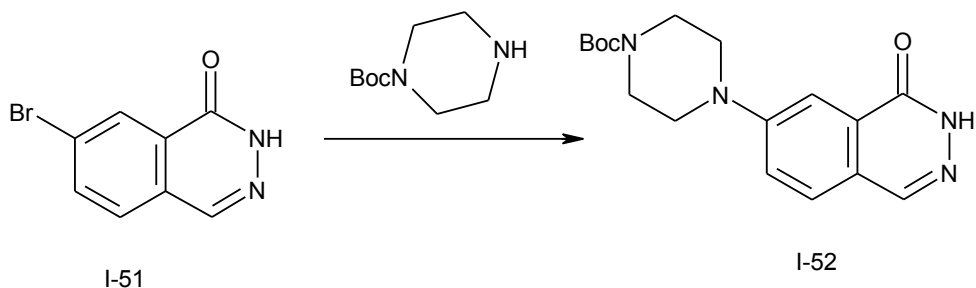


20

За 25 °С проміжну сполуку I-50 (700 мг, 2,40 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл); потім температуру зменшували до 0 °С і додавали 85% гідрат гідразину (600,7 мг). У захисній атмосфері азоту реакційну суміш перемішували за рефлюксу та проводили реакцію протягом 2 годин. Реакційну систему вливали у воду (10 мл) та фільтрували. Фільтраційний осад промивали водою (10 мл × 3) з отриманням проміжної сполуки I-51.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,82 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,32 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,13 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,4 Гц, 1H).

Референтний приклад 52: Отримання проміжної сполуки I-52



30

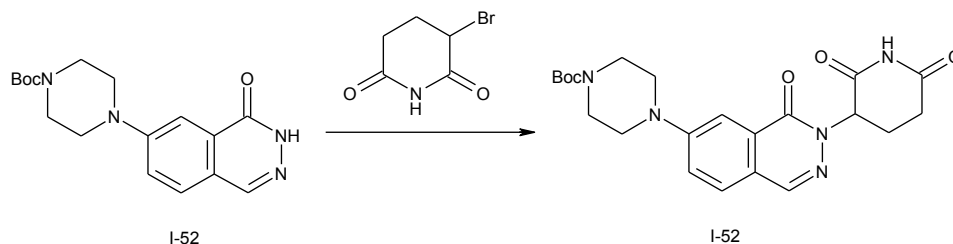
За 25 °С проміжну сполуку I-51 (400 мг, 1,77 ммоль) розчиняли у 1,4-діоксані (15 мл). Додавали N-BOC піперазин (330 мг, 1,77 ммоль) і трет-бутоксид натрію (510 мг, 5,31 ммоль) і заміняли азот; додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)(2-аміно-1,1'-біфеніл-2-іл)паладій (II) (138 мг, 0,177 ммоль) і перемішували реакційну суміш за 100 °С протягом ночі. Реакційну систему фільтрували та послідовно концентрували за зменшеного

35

тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а залишок неочищеного продукту розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-52.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 331,1.

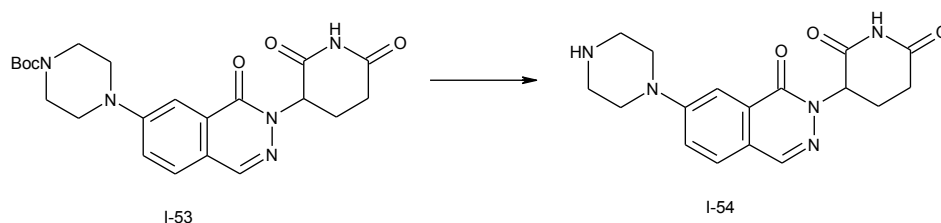
5 Референтний приклад 53: Отримання проміжної сполуки I-53



10 За 25 °С проміжну сполуку I-52 (400 мг, 1,21 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (8 мл), додавали 60 % гідрид натрію (96,8 мг, 2,42 ммоль) і перемішували реакційну суміш за кімнатної температури протягом 0,5 години. Краплями додавали 3-бромпiperидин-2,6-діон (464,6 мг, 2,42 ммоль) і розчиняли у тетрагідрофурані (2 мл), а суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин; у реакційний розчин вливали воду (20 мл), а етилацетат (20 мл × 2) використовували для екстракції; органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували, а фільтрат сушили центрифугуванням. Залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-53.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 386,1.

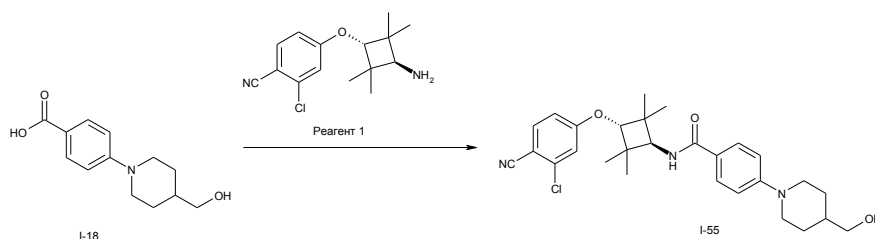
20 Референтний приклад 54: Отримання проміжної сполуки I-54



25 За 25 °С проміжну сполуку I-53 (240 мг, 0,544 ммоль) розчиняли у дихлорметані (3 мл). Додавали розчин гідрогенхлориду в діоксані (3 мл, 4 М) і перемішували реакційну суміш та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 1 години. Після завершення реакції реакційний розчин концентрували з отриманням проміжної сполуки I-54. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 342,2.

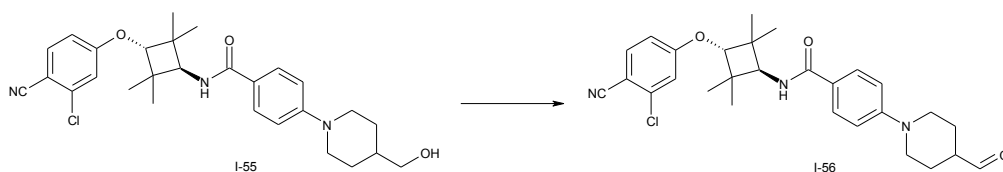
30 Референтний приклад 55: Отримання проміжної сполуки I-55



35 Проміжну сполуку I-18 (38,8 г) розчиняли у N,N-диметилформаміді (300 мл) з подальшим послідовним додаванням 1-гідроксибензотріазолу (25,7 г, 190,4 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (36,56 г, 190,4 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (42,25 мл, 285,6 ммоль) і реагенту 1 (30,0 г). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційний розчин фільтрували, а фільтраційний осад промивали етилацетатом (20 мл × 3) і сушили з отриманням проміжної сполуки I-55.

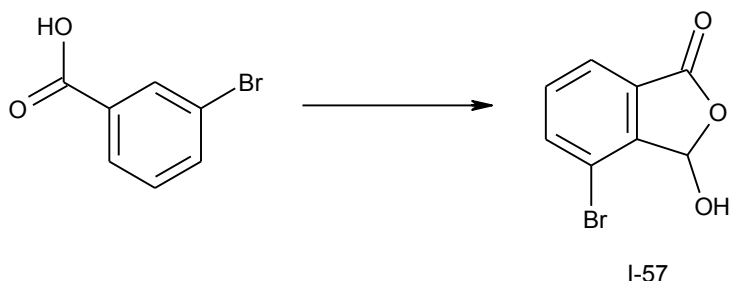
40 PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 496,2.

Референтний приклад 56: Отримання проміжної сполуки I-56



Проміжну сполуку I-55 (32 г, 64,52 ммоль) розчиняли у безводному дихлорметані (200,0 мл), систему охолоджували до 0 °С, і додавали періодинан Десса - Мартіна (41 г, 96,77 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Фільтрат гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (200 мл) й екстрагували дихлорметаном (200 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (200 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-56.

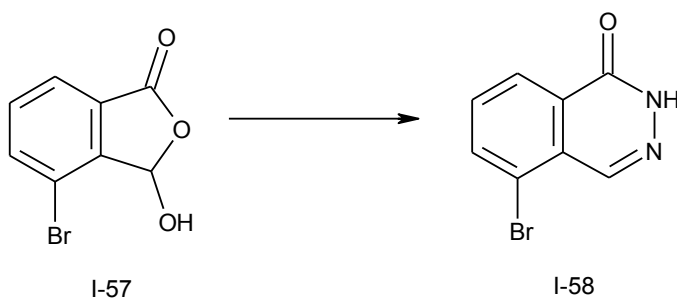
Референтний приклад 57: Отримання проміжної сполуки I-57



2,2,6,6-тетраметилпіперидин (4,42 г, 31,3 ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурани (150 мл); за -60 °С краплями додавали бутиллітій (1,6 М) (19,6 мл, 31,3 ммоль). Після завершення крапельного додавання суміш перемішували та проводили реакцію за -60 °С протягом 1 години в захисній атмосфері аргону. За -60 °С краплями додавали розчин м-бромбензойної кислоти (3,00 г, 14,9 ммоль) у тетрагідрофурани (50 мл), а суміш перемішували та проводили реакцію за -60 °С протягом 1 години в захисній атмосфері аргону. За -60 °С краплями додавали N,N-диметилформамід (4,36 г, 59,6 ммоль). Після завершення крапельного додавання суміш повільно нагрівали до кімнатної температури, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 0,5 години. За 0 °С реакцію гасили водою (500 мл), а продукт екстрагували етилацетатом (200 мл × 3); органічні фази об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту; неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-57.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 7,9, 0,7 Гц, 1H), 7,88-7,81 (м, 1H), 7,60 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H).

Референтний приклад 58: Отримання проміжної сполуки I-58



Проміжну сполуку I-57 (700 мг, 3,06 ммоль) розчиняли у льодистій оцтовій кислоті (10,0 мл), систему захищали аргоном і нагрівали до 90 °С; краплями додавали 85 % гідрат гідазину (460 мг), а після завершення крапельного додавання суміш перемішували та проводили реакцію за 90 °С протягом 4 годин; температуру підтримували на 80 °С і повільно краплями додавали

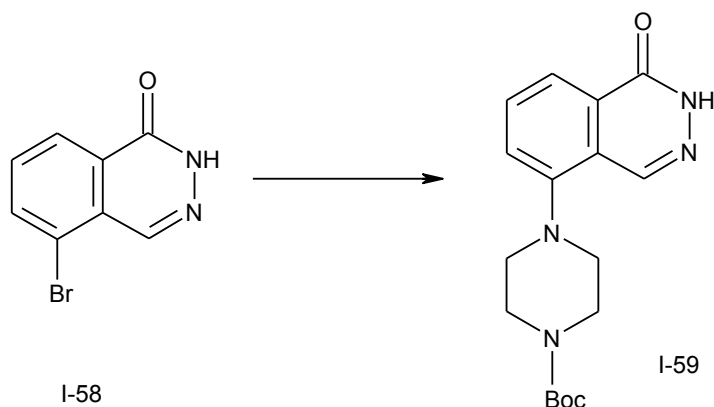
5

суміш повільно охолоджували до кімнатної температури та осаджували тверду речовину; проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтраційний осад промивали водою (10,0 мл) і сушили у вакуумі за зменшеного тиску з отриманням проміжної сполуки I-58.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 225,0.

10

Референтний приклад 59: Отримання проміжної сполуки I-59



Проміжну сполуку I-58 (510 мг, 2,27 ммоль) розчиняли у безводному діоксані (50,0 мл) з подальшим додаванням трет-бутил піперазин-1-карбоксилату (635 мг, 3,41 ммоль), трет-бутоксиду натрію (654 мг, 6,81 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)(2-аміно-1,1'-біфеніл-2-іл)паладію (II) (87,8 мг, 0,227 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за 100 °С протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували за зменшеного тиску для видалення

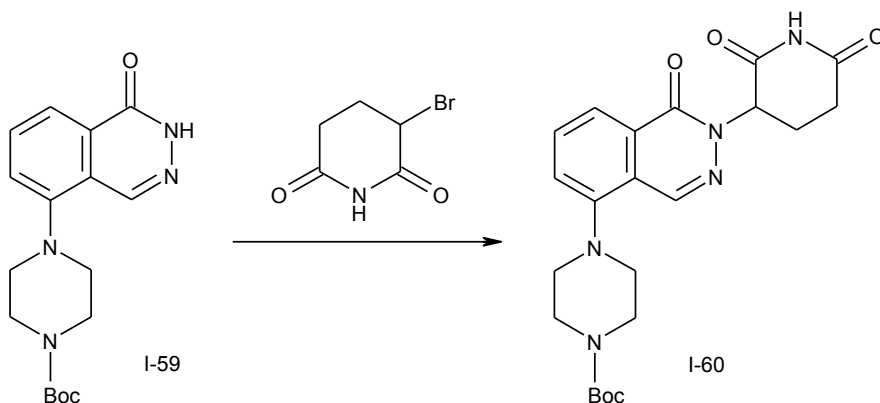
15

20

органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту; неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-59.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 331,2.

Референтний приклад 60: Отримання проміжної сполуки I-60



25

Проміжну сполуку I-59 (150 мг, 0,454 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику диметилсульфоксид/тетрагідрофуран (2,00 мл/2,00 мл) і додавали гідрид натрію (60 %, 90,8 мг, 2,27 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 0,5 годин. Краплями додавали розчин 3-бромпіперидин-2,6-діону (174 мг, 0,908 ммоль) у тетрагідрофурані (0,50 мл). Після завершення крапельного додавання суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 0,5 години. Суміш гасили лимонною кислотою (100 мг). Суміш вливали у воду (20,0 мл), а продукт екстрагували етилацетатом (20,0 мл × 3); органічні фази об'єднували, сушили над безводним

30

35

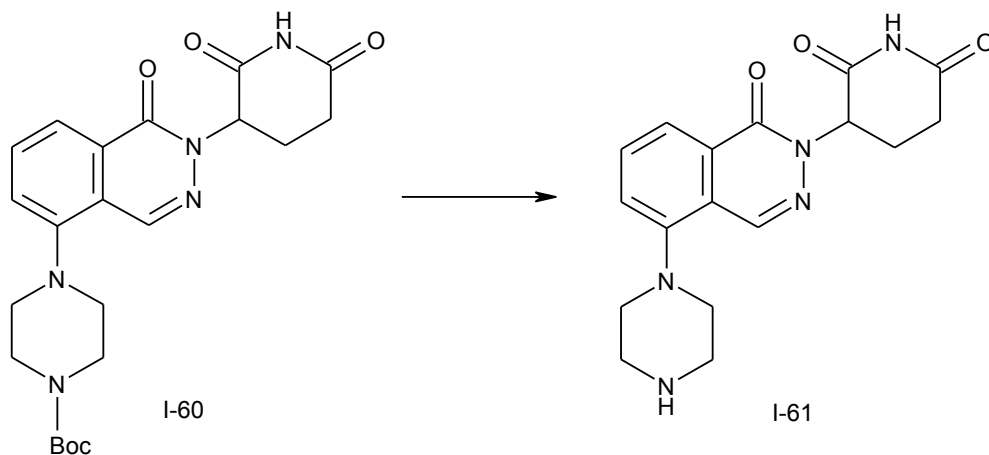
сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт

розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-60.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 442,1.

Референтний приклад 61: Отримання проміжної сполуки I-61

5



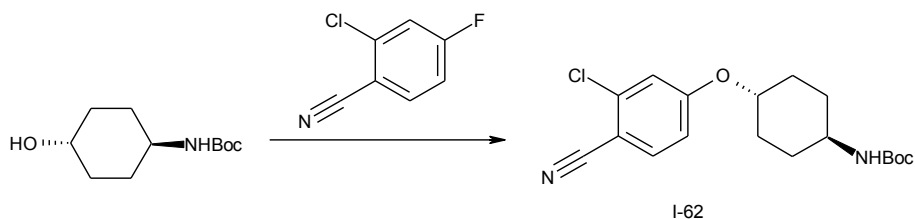
Проміжну сполуку I-60 (120 мг, 0,272 ммоль) розчиняли у дихлорметані (2,00 мл) і додавали трифлуороцтову кислоту (0,50 мл). Реакційну систему захищали аргеном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш концентрували для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-61.

10

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 342,1.

15

Референтний приклад 62: Отримання проміжної сполуки I-62



На крижаній водній бані транс-4-Вос-аміноциклогексанол (5,00 г, 23,2 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (100 мл); в захисній атмосфері азоту та за перемішування додавали гідрид натрію (1,11 г, 27,9 ммоль, 60 % масова частка). Після того, як реакційну суміш перемішували протягом 1 години на крижаній водній бані, додавали 2-хлор-4-флуорбензонітрил (3,65 г, 23,5 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційний розчин розводили водою (100 мл) й екстрагували етилацетатом (50 мл × 3), а органічні фази сушили та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску, а залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням білої твердої речовини проміжної сполуки I-62.

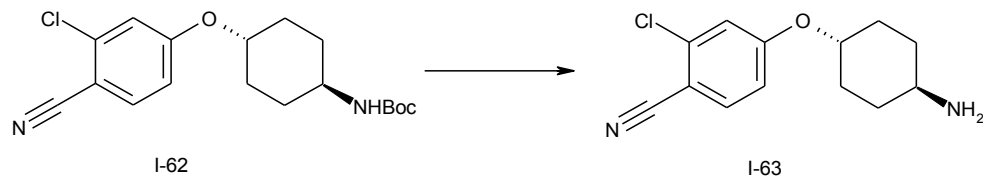
20

25

PX-МС (ІЕР) $[M-56+H]^+$ 295,1.

Референтний приклад 63: Отримання проміжної сполуки I-63

30



За кімнатної температури проміжну сполуку I-62 (6,00 г, 17,1 ммоль) розчиняли у розчині гідрогенхлориду в діоксані (100 мл, 4 М). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційний розчин концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту

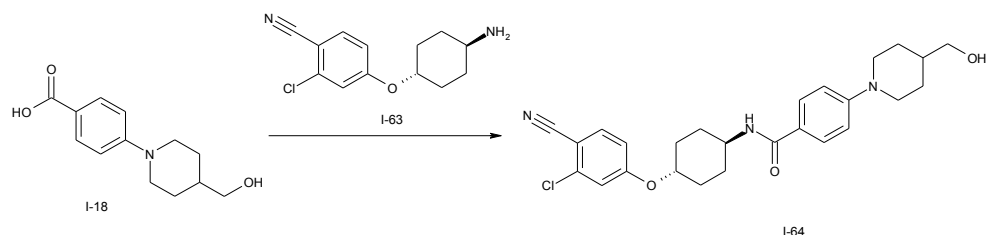
35

проміжної сполуки I-63, а неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 251,2.

Референтний приклад 64: Отримання проміжної сполуки I-64

5



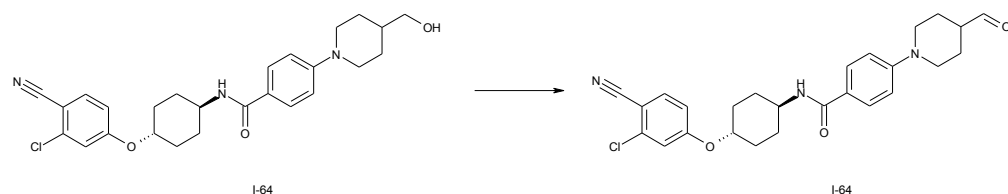
Проміжну сполуку I-18 (1,40 г, 5,95 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (20,0 мл) з подальшим послідовним додаванням 1-гідроксибензотріазолу (1,21 г, 8,93 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміді гідрохлориду (1,71 г, 8,93 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (2,31 г, 17,9 ммоль) і проміжної сполуки I-63 (1,71 г). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційний розчин фільтрували, а фільтраційний осад промивали етилацетатом (15 мл × 3) і сушили з отриманням проміжної сполуки I-64.

10

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 468,1.

Референтний приклад 65: Отримання проміжної сполуки I-65

15



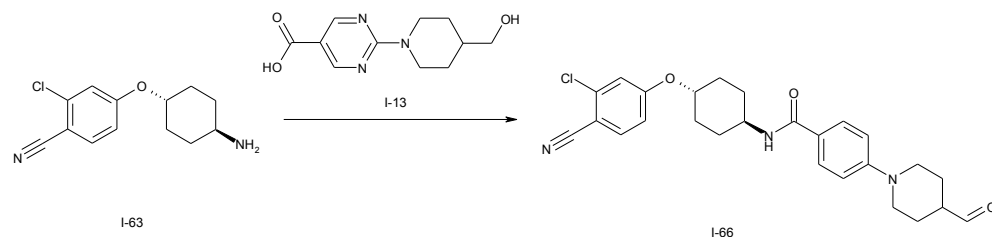
20

Проміжну сполуку I-64 (100 мг, 0,214 ммоль) розчиняли у безводному дихлорметані (10,0 мл), систему охолоджували до 0 °С і додавали періодинан Десса - Мартіна (181 мг, 0,428 ммоль). Реакційну систему захищали аргеном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Проводили фільтрацію, а фільтрат гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10,0 мл) й екстрагували дихлорметаном (10,0 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10,0 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-65. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

25

Референтний приклад 66: Отримання проміжної сполуки I-66

30



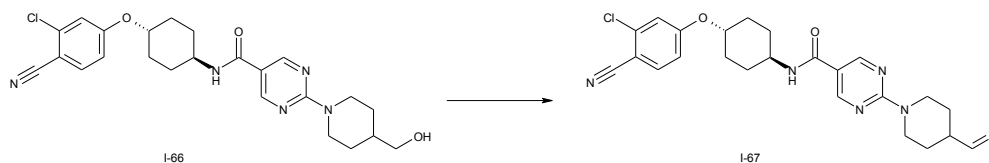
Проміжну сполуку I-63 (700 мг) розчиняли у N,N-диметилформаміді (10 мл) з подальшим послідовним додаванням проміжної сполуки I-13 (578 мг), 1-гідроксибензотріазолу (660 мг, 4,89 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміді гідрохлориду (940 мг, 4,90 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (1,2 мл, 7,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 4 годин, розводили водою (50 мл) й екстрагували дихлорметаном (50 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-66.

35

40

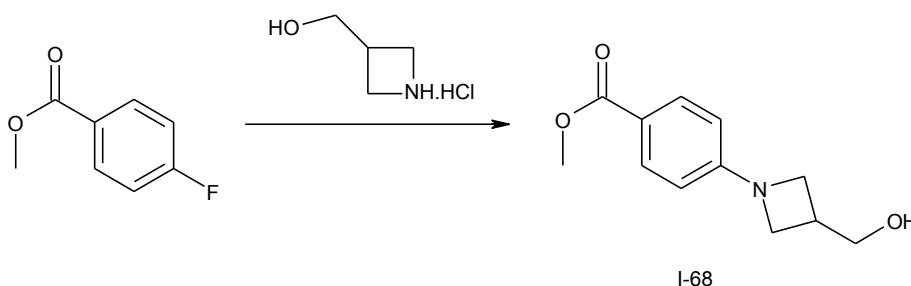
PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 470,0.

Референтний приклад 67: Отримання проміжної сполуки I-67



Проміжну сполуку I-66 (150 мг, 0,319 ммоль) розчиняли у диметилсульфоксиді (10 мл), а потім повільно додавали 2-йодоксибензойну кислоту (270 мг, 0,964 ммоль). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакцію гасили водним розчином (30 мл), а етилацетат (30 мл × 3) використовували для екстракції. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (20 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням залишку. Залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-67.

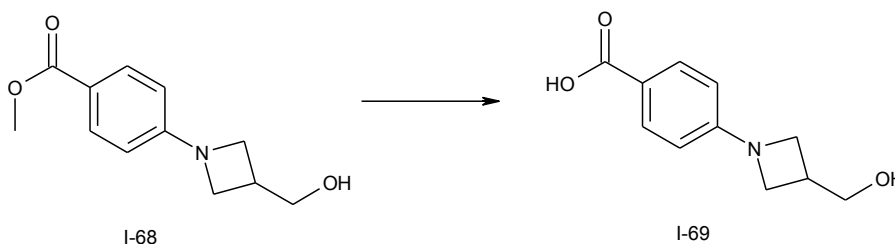
Референтний приклад 68: Отримання проміжної сполуки I-68



Метил п-флуорбензоат (5,00 г, 32,4 ммоль) розчиняли у безводному N,N-диметилформаміді (20,0 мл) з подальшим послідовним додаванням 3-азетидинметанолу гідрохлориду (4,81 г, 38,9 ммоль) і безводного карбонату калію (11,2 г, 81,1 ммоль). Реакційну систему захищали аргонном, перемішували та проводили реакцію за 80 °С протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду (20,0 мл), а продукт екстрагували етилацетатом (20,0 мл × 3); органічні фази об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-68.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 222,2.

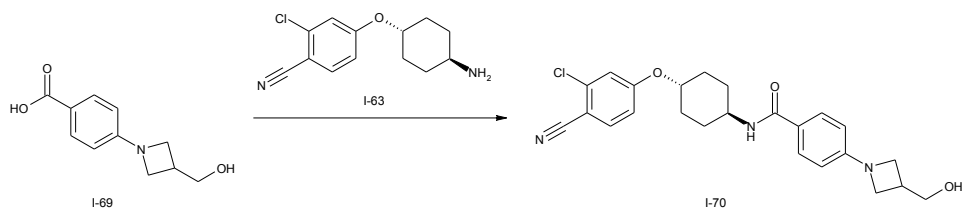
Референтний приклад 69: Отримання проміжної сполуки I-69



Проміжну сполуку I-68 (200 мг, 0,904 ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурани (5,00 мл); потім моногідрат гідроксиду літію (190 мг, 4,52 ммоль) розчиняли у воді (5,00 мл) і краплями додавали в реакційну суміш; реакційну систему захищали аргонном і перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Суміш доводили до слабко кислотної за допомогою 1 н. хлористоводневої кислоти, осаджували тверду речовину та проводили фільтрацію з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-69. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 208,0.

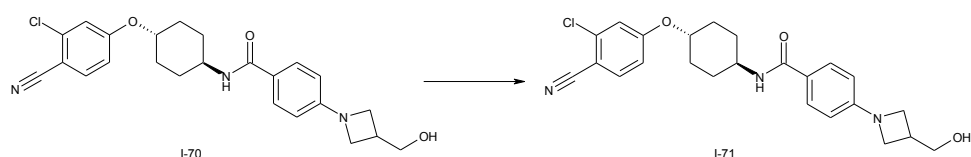
Референтний приклад 70: Отримання проміжної сполуки I-70



Проміжну сполуку I-69 (160 мг) розчиняли у N,N-диметилформаміді (20,0 мл) з подальшим послідовним додаванням 1-гідроксибензотріазолу (209 мг, 1,546 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлориду (297 мг, 1,546 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (0,380 мл, 2,17 ммоль) і проміжної сполуки I-63 (194 мг, 0,773 ммоль). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційний розчин фільтрували, а фільтраційний осад промивали етилацетатом (2 мл × 3) і сушили з отриманням проміжної сполуки I-70.

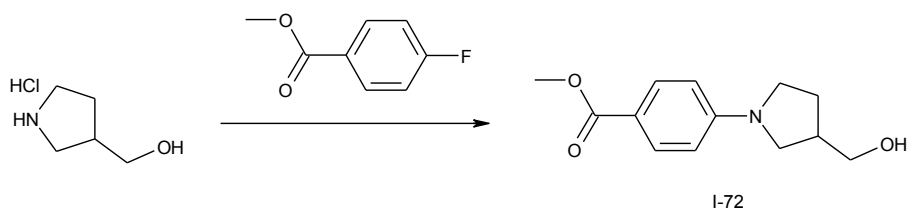
PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 440,0.

Референтний приклад 71: Отримання проміжної сполуки I-71



Проміжну сполуку I-70 (100 мг, 0,227 ммоль) розчиняли у безводному дихлорметані (10,0 мл), систему охолоджували до 0 °С і додавали періодинан Десса - Мартіна (193 мг, 0,454 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Проводили фільтрацію, а фільтрат гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10,0 мл) й екстрагували дихлорметаном (10,0 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10,0 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-71.

Референтний приклад 72: Отримання проміжної сполуки I-72



3-гідроксиметилпіролу гідрохлорид (1,20 г, 8,72 ммоль) розчиняли у безводному N,N-диметилформаміді (20,0 мл) з подальшим додаванням метил п-флуорбензоату (1,48 г, 9,59 ммоль) і безводного карбонату калію (3,62 г, 26,2 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за 120 °С протягом 16 годин. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, додавали воду (100 мл), а продукт екстрагували етилацетатом (50,0 мл × 3); органічні фази об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-72.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 236,2.

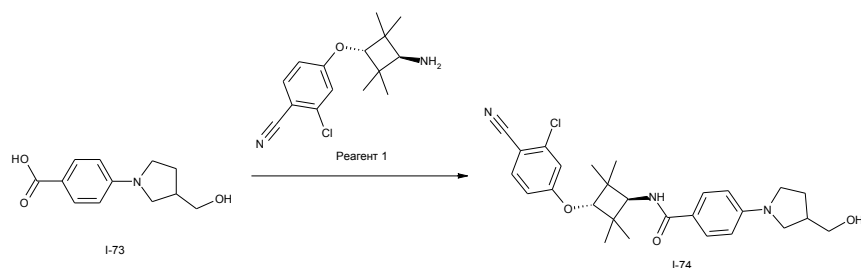
Референтний приклад 73: Отримання проміжної сполуки I-73



Проміжну сполуку I-72 (400 мг, 1,70 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику тетрагідрофуран/метанол (2,00 мл/2,00 мл) і додавали розчин гідроксиду натрію (204 мг, 5,10 ммоль) у воді (2,00 мл). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за 70 °С протягом 4 годин. Систему доводили до pH = 6,0 розведеною хлористоводневою кислотою (1 н.), при цьому осаджувалася велика кількість твердої речовини; проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтраційний осад сушили з отриманням проміжної сполуки I-73.

PX-МС (ІЕР) [M+H]⁺ 222,2.

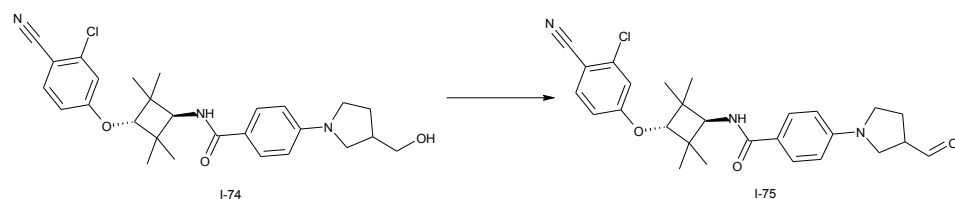
Референтний приклад 74: Отримання проміжної сполуки I-74



Проміжну сполуку I-73 (350 мг, 1,58 ммоль) розчиняли у безводному N,N-диметилформаміді (20,0 мл) з подальшим додаванням реагенту 1 (599 мг), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (454 мг, 2,37 ммоль), 1-гідроксибензотріазолу (320 мг, 2,37 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (613 мг, 4,74 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш вливали у воду (100 мл), осаджували тверду речовину та проводили фільтрацію з відсмоктуванням; тверду речовину сушили та промивали етилацетатом (25 мл) шляхом розбивання, проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтраційний осад сушили з отриманням проміжної сполуки I-74.

PX-МС (ІЕР) [M+H]⁺ 482,3.

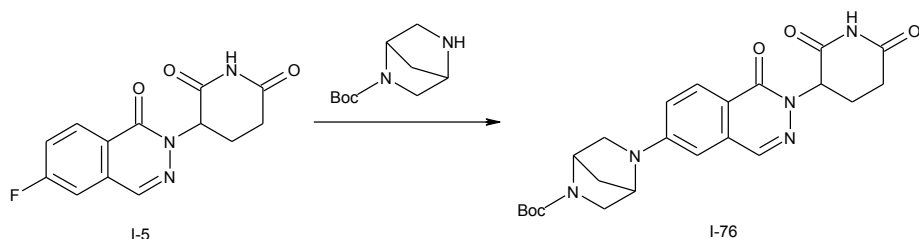
Референтний приклад 75: Отримання проміжної сполуки I-75



Проміжну сполуку I-74 (150 мг, 0,311 ммоль) розчиняли у безводному дихлорметані (20,0 мл); за 0 °С додавали періодинан Десса - Мартіна (198 мг, 0,467 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за 20 °С протягом 16 годин. Суміш розводили дихлорметаном (50,0 мл) і промивали водою (20,0 мл × 2); органічні фази розділяли, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-75.

PX-МС (ІЕР) [M+H]⁺ 480,1.

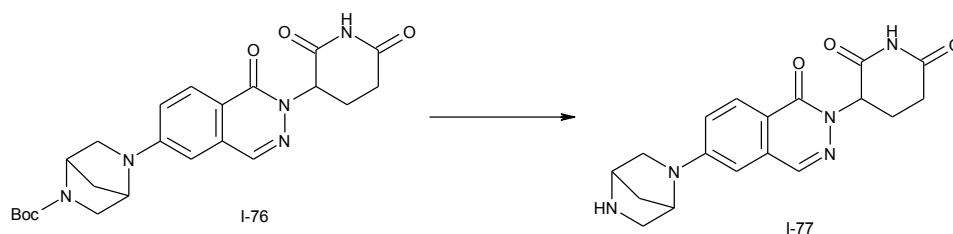
Референтний приклад 76: Отримання проміжної сполуки I-76



Проміжну сполуку I-5 (230 мг) розчиняли у безводному диметилсульфоксиді (10,0 мл) з подальшим додаванням трет-бутил 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (198 мг, 1,00 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (324 мг, 2,51 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за 140 °C протягом 24 годин. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури та розводили водою (50,0 мл), а продукт екстрагували етилацетатом (20,0 мл × 3); органічні фази об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-76.

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 454,1.

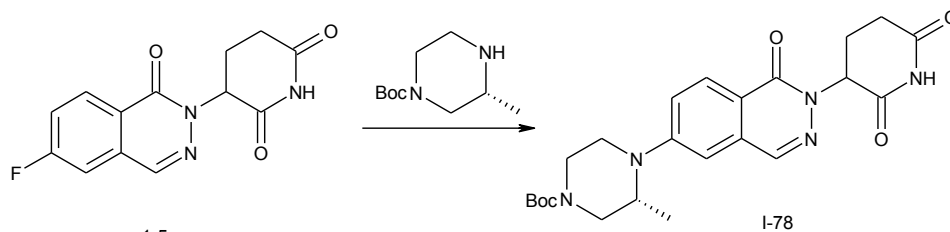
Референтний приклад 77: Отримання проміжної сполуки I-77



Проміжну сполуку I-76 (234 мг, 0,516 ммоль) розчиняли у дихлорметані (3,00 мл) і додавали трифлуороцтову кислоту (1,00 мл). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш завантажували як зразок вологим способом, розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-77.

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 354,1.

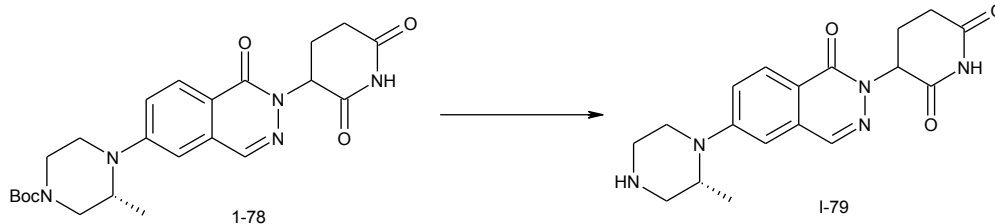
Референтний приклад 78: Отримання проміжної сполуки I-78



Проміжну сполуку I-5 (200 мг), (R)-1-Boc-3-метилпіперазин (729 мг, 3,64 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (2 мл) змішували у диметилсульфоксиді (10 мл). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за 130 °C протягом 3 днів. Суміш охолоджували до кімнатної температури, послідовно вливали у воду (100 мл) й екстрагували етилацетатом (20 мл × 2). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували до сухості за зменшеного тиску. Залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-78.

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 456,1.

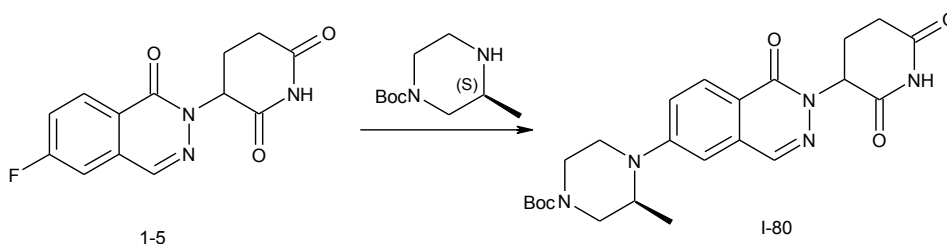
Референтний приклад 79: Отримання проміжної сполуки I-79



Проміжну сполуку 1-78 (50,0 мг, 0,110 ммоль) змішували у дихлорметані (2 мл) і краплями додавали трифлуороцтову кислоту (1 мл) за кімнатної температури з перемішуванням. Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 1 години. Розчинник видаляли із суміші за зменшеного тиску. Залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки 1-79.

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 356,1.

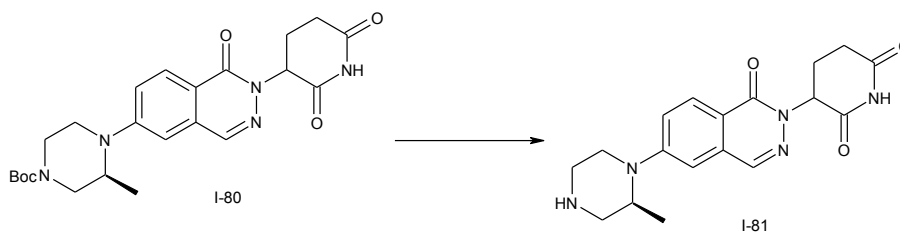
Референтний приклад 80: Отримання проміжної сполуки 1-80



Проміжну сполуку 1-5 (200 мг), (S)-1-Boc-3-метилпіперазин (729 мг, 3,64 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (2 мл) змішували у диметилсульфоксиді (10 мл). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за 130 °C протягом 3 днів. Суміш охолоджували до кімнатної температури, послідовно вливали у воду (100 мл) й екстрагували етилацетатом (20 мл × 2). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували до сухості за зменшеного тиску. Залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки 1-80.

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 456,1.

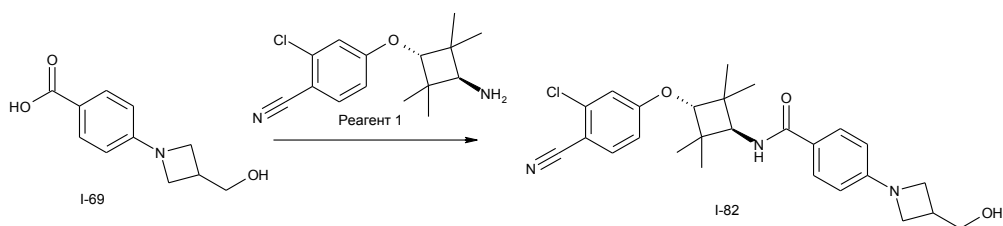
Референтний приклад 81: Отримання проміжної сполуки 1-81



Проміжну сполуку 1-80 (30,0 мг, 0,0659 ммоль) змішували у дихлорметані (2 мл) і краплями додавали трифлуороцтову кислоту (1 мл) за кімнатної температури з перемішуванням. Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 1 години. Розчинник видаляли із суміші за зменшеного тиску з отриманням проміжної сполуки 1-81, а неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

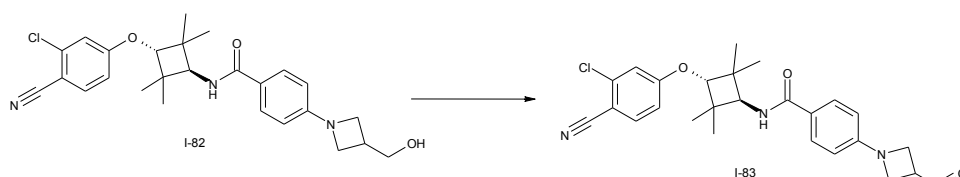
PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 356,1.

Референтний приклад 82: Отримання проміжної сполуки 1-82



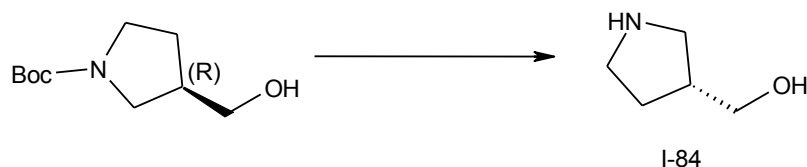
Проміжну сполуку I-69 (150 мг) розчиняли у N,N-диметилформаміді (20,0 мл) з подальшим послідовним додаванням 1-гідроксибензотріазолу (147 мг, 1,09 ммоль), 1-(3-
 5 диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміді гідрохлориду (208 мг, 1,09 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (0,400 мл, 2,17 ммоль) і реагенту 1 (202 мг). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційний розчин фільтрували, а фільтраційний осад три рази промивали етилацетатом (2 мл × 3) і сушили з отриманням проміжної сполуки I-82.

Референтний приклад 83: Отримання проміжної сполуки I-83



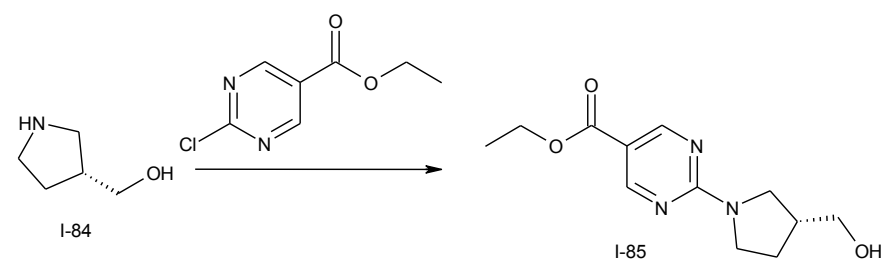
Проміжну сполуку I-82 (200 мг, 0,43 ммоль) розчиняли у безводному дихлорметані (10,0 мл), систему охолоджували до 0 °C і додавали періодинан Десса - Мартіна (274 мг, 0,645 ммоль). Реакційну систему захищали аргонном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Фільтрат гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10,0 мл) й екстрагували дихлорметаном (10,0 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10,0 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-83. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Референтний приклад 84: Отримання проміжної сполуки I-84



За кімнатної температури (R)-1-BOC-3-гідроксиметилпіролідін (1,60 г, 8,00 ммоль) розчиняли в діоксані (2,00 мл); після цього додавали розчин гідрогенхлориду в діоксані (20,0 мл, 4 M) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційний розчин концентрували з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-84. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

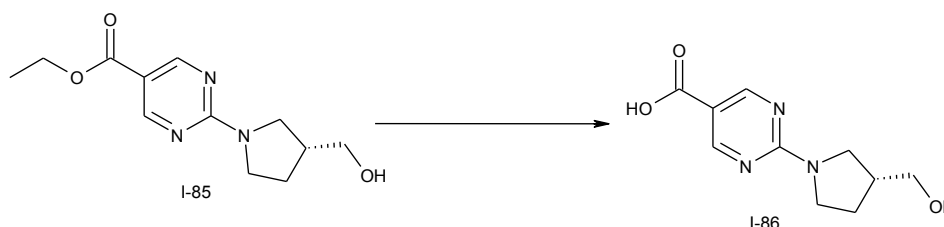
Референтний приклад 85: Отримання проміжної сполуки I-85



За кімнатної температури етил 2-хлорпіримідин-5-карбоксилат (500 мг, 2,68 ммоль) розчиняли у диметилсульфоксиді (8,00 мл) з подальшим додаванням проміжної сполуки I-84 (406 мг) і N,N - діізопропілетиламіну (1,33 мл, 8,04 ммоль); реакційний розчин перемішували за 50 °С протягом 2 годин. Додавали воду (10,0 мл), а етилацетат (10 мл × 3) використовували для екстракції. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10,0 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію та концентрування з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-85.

PX-МС (ІЕР) [M+H]⁺ 252,2.

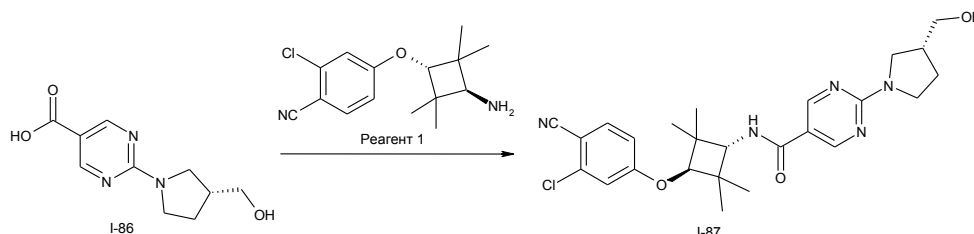
Референтний приклад 86: Отримання проміжної сполуки I-86



За кімнатної температури проміжну сполуку I-85 (520 мг, 2,06 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику тетрагідрофурану (8,00 мл) і води (2,00 мл); після цього додавали моногідрат гідроксиду літію (433 мг, 10,3 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Спочатку додавали воду (6,00 мл), а потім етилацетат (5,00 мл) використовували для екстракції; водну фазу доводили до pH 1,0 за допомогою 2 н. розведеної хлористоводневої кислоти, а потім етилацетат (10 мл × 3) використовували для екстракції. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10,0 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували до сухості з отриманням проміжної сполуки I-86.

PX-МС (ІЕР) [M+H]⁺ 224,1.

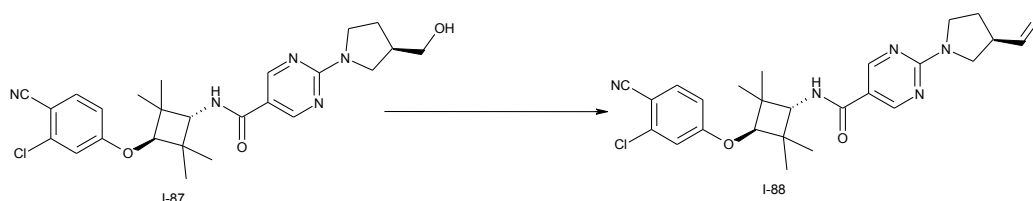
Референтний приклад 87: Отримання проміжної сполуки I-87



За кімнатної температури проміжну сполуку I-86 (200 мг, 0,897 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (5,00 мл) з подальшим додаванням N,N-діізопропілетиламіну (347 мг, 2,69 ммоль), реагенту 1 (283 мг, 0,897 ммоль), 1-гідроксibenзотріазолу (242 мг, 1,79 ммоль) і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (344 мг, 1,79 ммоль); перемішування проводили за кімнатної температури протягом 1 години. Спочатку додавали воду (10,0 мл), при цьому осаджувалася велика кількість твердої речовини; проводили фільтрацію, а фільтрат екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10,0 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували, об'єднували з щойно отриманим фільтрувальним залишком і сушили центрифугуванням з отриманням проміжної сполуки I-87.

PX-МС (ІЕР) [M+H]⁺ 484,1.

Референтний приклад 88: Отримання проміжної сполуки I-88



За кімнатної температури проміжну сполуку I-87 (150 мг, 0,310 ммоль) розчиняли у диметилсульфоксиді (5,00 мл); після цього додавали 2-йодоксибензойну кислоту (434 мг, 1,55 ммоль), три рази проводили заміну аргону та проводили перемішування за 80 °С протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою (10,0 мл) й екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10,0 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-88. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

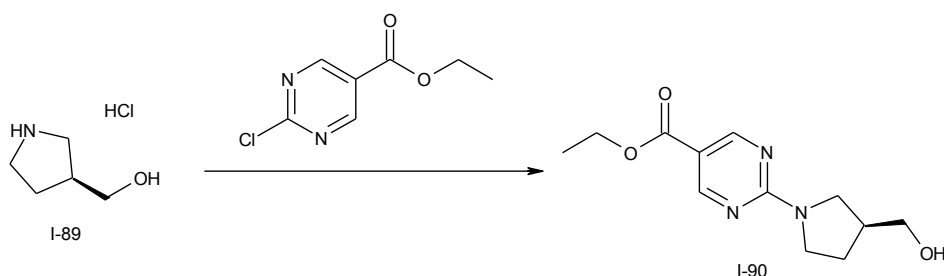
Референтний приклад 89: Отримання проміжної сполуки I-89



(S)-1-BOC-3-гідроксиметилпіролідін (1,0 г, 4,97 ммоль) розчиняли у безводному діоксані (10 мл) і додавали розчин гідрогенхлориду в діоксані (15 мл, 4 M); реакційну систему захищали аргонем, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт очищували шляхом розбивання з етилацетатом (20 мл); проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтраційний осад очищували шляхом розбивання з безводним ацетонітрилом (20 мл); проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтраційний осад сушили з отриманням проміжної сполуки I-89.

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 102,4.

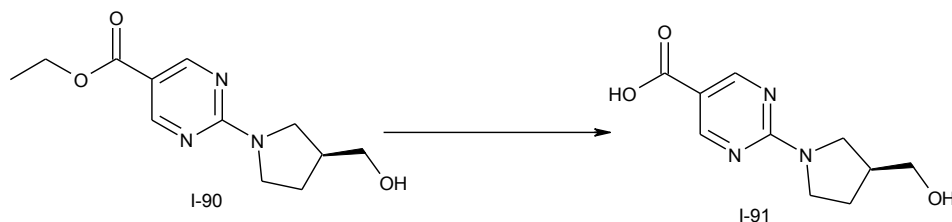
Референтний приклад 90: Отримання проміжної сполуки I-90



Проміжну сполуку I-89 (500 мг, 3,61 ммоль) розчиняли у диметилсульфоксиді (10 мл) з подальшим послідовним додаванням етил 2-хлорпіримідин-5-карбоксилату (670 мг, 3,61 ммоль) і N,N - діізопропілетиламіну (1,78 мл, 10,8 ммоль); після заміни аргону за кімнатної температури 3 рази реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за 50 °С протягом 3 годин в захисній атмосфері аргону. Після того, як суміш охолоджували до кімнатної температури, проводили рідинне розділення, а органічні фази концентрували до сухості за зменшеного тиску. У залишок додавали воду (10 мл) й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували, а фільтрат концентрували до сухості. Залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-90.

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 252,0.

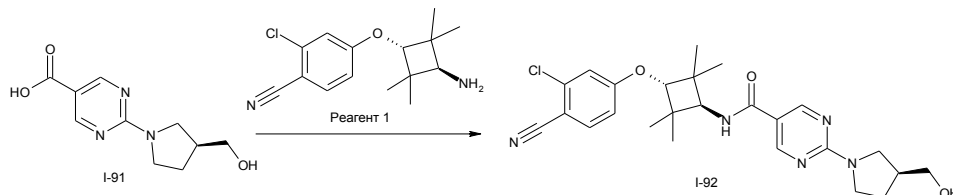
Референтний приклад 91: Отримання проміжної сполуки I-91



Проміжну сполуку I-90 (700 мг, 2,79 ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурані (10 мл); потім моногідрат гідроксиду літію (583 мг, 13,9 ммоль) розчиняли у воді (10,00 мл) і краплями додавали у реакційний розчин, реакційну систему захищали аргонем і перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Суміш доводили до слабко кислотної за допомогою 1 н. хлористоводневої кислоти, осаджували тверду речовину та проводили фільтрацію з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-91. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 224,1.

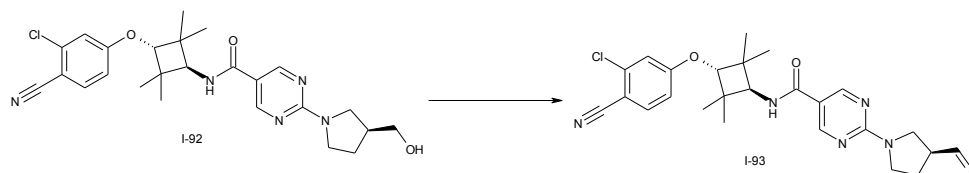
Референтний приклад 92: Отримання проміжної сполуки I-92



Проміжну сполуку I-91 (200 мг) розчиняли у N,N-диметилформаміді (10 мл) з подальшим послідовним додаванням 1-гідроксибензотріазолу (242 мг, 1,794 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (344 мг, 1,794 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (0,4 мл, 2,69 ммоль) і реагенту 1 (245 мг). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційний розчин фільтрували, а фільтраційний осад промивали етилацетатом (5 мл × 3) і сушили з отриманням проміжної сполуки I-92.

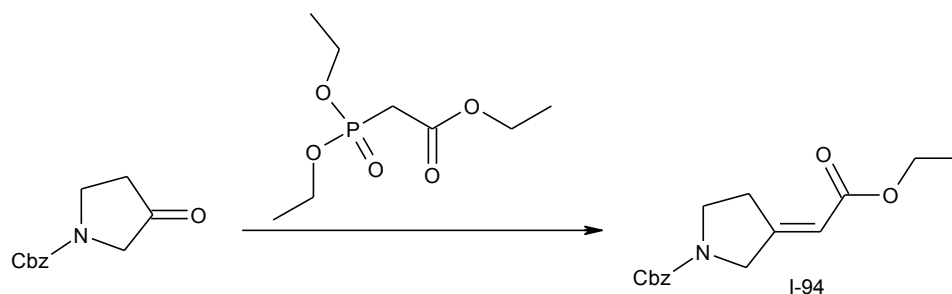
PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 484,0.

Референтний приклад 93: Отримання проміжної сполуки I-93



Проміжну сполуку I-92 (150 мг, 0,31 ммоль) розчиняли у безводному дихлорметані (10 мл), систему охолоджували до 0 °C і додавали періодинан Десса - Мартіна (197 мг, 0,465 ммоль). Реакційну систему захищали аргонем, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Фільтрат гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл) й екстрагували дихлорметаном (10 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-93.

Референтний приклад 94: Отримання проміжної сполуки I-94



За 0 °C гідрид натрію (масова частка 60 %) (438 мг, 11,0 ммоль) додавали у тетрагідрофуран (10 мл) і заміняли аргон; після перемішування за 0 °C протягом 5 хвилин повільно краплями додавали розчин тріетилфосфоацетату (2,66 г, 11,9 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) і перемішували реакційну суміш за 0 °C протягом 30 хвилин; потім

повільно краплями додавали розчин N-Cbz-3-піролідону (2,00 г, 9,13 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Після завершення реакції додавали воду (30 мл) для розведення, проводили концентрування за зменшеного тиску, а залишковий розчин екстрагували етилацетатом (30 мл × 3); органічні фази об'єднували, промивали водою (30 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску, а залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-94.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 290,2.

Референтний приклад 95: Отримання проміжної сполуки I-95



За кімнатної температури проміжну сполуку I-94 (1,84 г, 6,37 ммоль) розчиняли в метанолі (20 мл), додавали паладій/карбон (масова частка 10 %) (1,35 г, 1,27 ммоль), а після завершення додавання заміняли водень, перемішували реакційну суміш та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин в атмосфері водню. Після завершення реакції реакційний розчин фільтрували через діатоміт, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-95. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,09-4,01 (м, 2H), 3,40 (д, $J=8,4$ Гц, 3H), 2,93-2,65 (м, 2H), 2,38-2,20 (м, 3H), 1,95-1,75 (м, 1H), 1,36-1,20 (м, 1H), 1,18 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

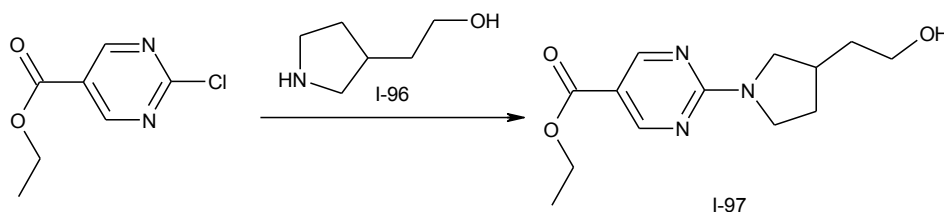
Референтний приклад 96: Отримання проміжної сполуки I-96



Проміжну сполуку I-95 (900 мг, 5,73 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (20 мл) і заміняли аргон; за 0 °С повільно частинами додавали алюмогідрид літію (435 мг, 11,5 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за 0 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції додавали воду (0,9 мл) і перемішували протягом 5 хвилин; потім за перемішування додавали безводний сульфат натрію, проводили фільтрацію через діатоміт, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-96. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 116,1.

Референтний приклад 97: Отримання проміжної сполуки I-97



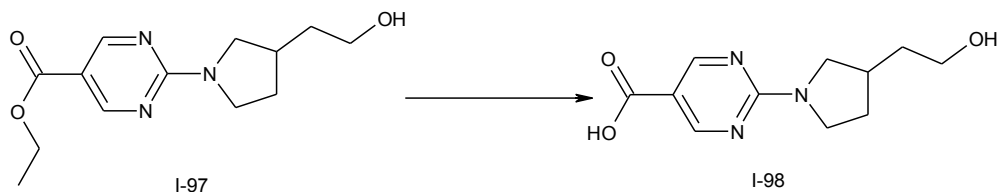
За кімнатної температури етил 2-хлорпіримідин-5-карбоксилат (730 мг, 3,9 ммоль) розчиняли у диметилсульфоксиді (5 мл) з подальшим додаванням проміжної сполуки I-96 (450 мг) і N,N-діізопропілетиламіну (1,5 г, 11,7 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за 50 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції

реакційну суміш концентрували, розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-97.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 266,0.

Референтний приклад 98: Отримання проміжної сполуки I-98

5

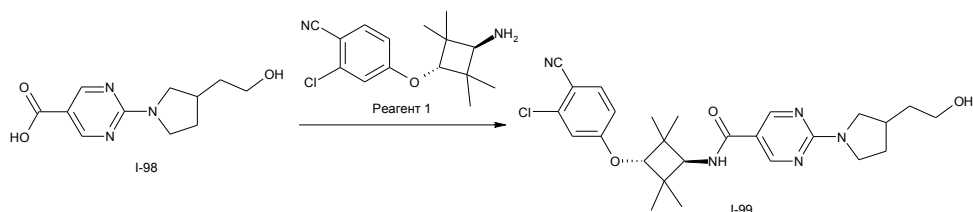


За кімнатної температури проміжну сполуку I-97 (170 мг, 0,64 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурани (3 мл) і додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (134 мг, 3,2 ммоль) у воді (1 мл); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом ночі. Після завершення реакції реакційний розчин доводили до pH=5-6 за допомогою 1 н. розчину хлористоводневої кислоти, послідовно розводили насиченим сольовим розчином (10 мл) й екстрагували етилацетатом (10 мл × 5); органічні фази об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-98. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 238,1.

Референтний приклад 99: Отримання проміжної сполуки I-99

20

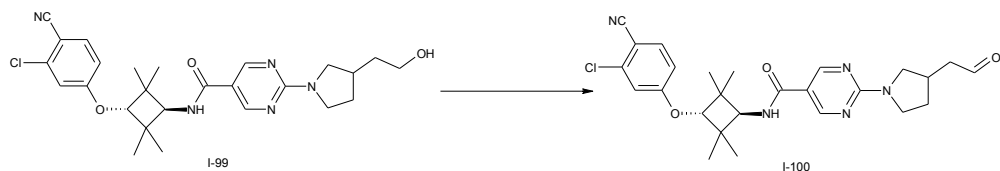


За кімнатної температури проміжну сполуку I-98 (120 мг, 0,51 ммоль) розчиняли у розчині N,N-диметилформаміду (5 мл) з подальшим послідовним додаванням реагенту 1 (142 мг), 1-гідроксибензотріазолу (138 мг, 1,02 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (196 мг, 1,02 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (197 мг, 1,53 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 4 годин. Після завершення реакції додавали воду (20 мл) для розведення, а етилацетат (20 мл × 3) використовували для екстракції; органічні фази об'єднували, промивали водою (20 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску, а залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-99.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 498,1.

Референтний приклад 100: Отримання проміжної сполуки I-100

35

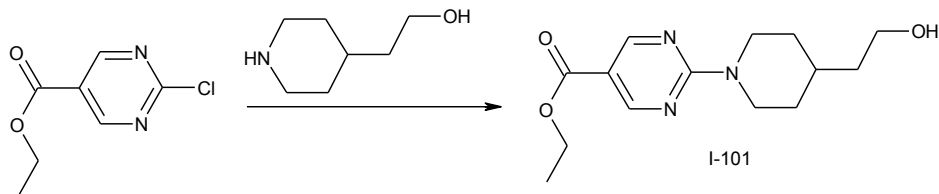


За кімнатної температури проміжну сполуку I-99 (80 мг, 0,16 ммоль) розчиняли у диметилсульфоксиді (5 мл) і додавали 2-йодоксибензойну кислоту (224 мг, 0,80 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за 80 °C протягом 30 хвилин. Після завершення реакції додавали воду (10 мл) для розведення, а етилацетат (20 мл × 3) використовували для екстракції; органічні фази об'єднували, промивали водою (20 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували, а фільтрат концентрували за

40

зменшеного тиску з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-100. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Референтний приклад 101: Отримання проміжної сполуки I-101



5

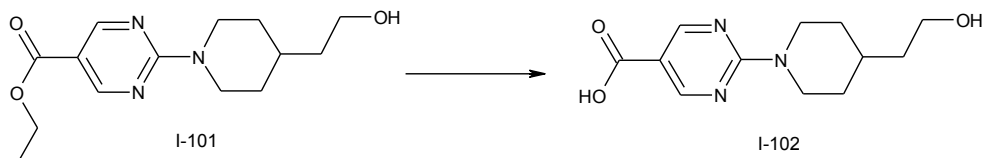
За кімнатної температури етил 2-хлорпіримідин-5-карбоксилат (200 мг, 1,07 ммоль) розчиняли у диметилсульфоксиді (5 мл) з подальшим додаванням 4-піперидинетанолу (165 мг, 1,28 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (414 г, 3,21 ммоль); реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за 50 °C протягом 2 годин. Після завершення реакції додавали воду (20 мл) для розведення, а етилацетат (20 мл × 3) використовували для екстракції; органічні фази об'єднували, промивали водою (20 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску, а залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-101.

10

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 280,1.

15

Референтний приклад 102: Отримання проміжної сполуки I-102



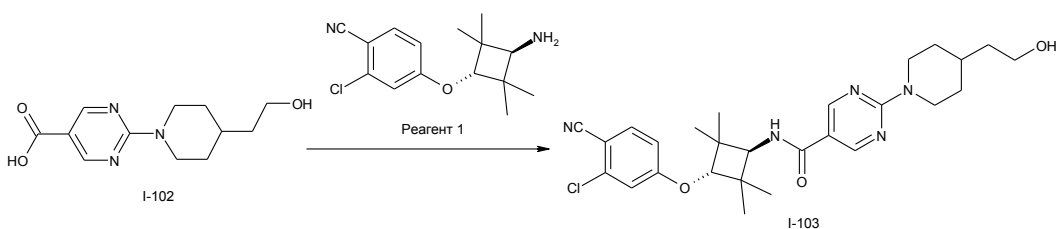
20

За кімнатної температури проміжну сполуку I-101 (240 мг, 0,86 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурани (3 мл) і додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (181 мг, 4,3 ммоль) у воді (1 мл); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом ночі. Після завершення реакції реакційний розчин доводили до pH=5-6 за допомогою 1 н. розчину хлористоводневої кислоти та фільтрували, а фільтраційний осад сушили з отриманням проміжної сполуки I-102.

25

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 252,1.

Референтний приклад 103: Отримання проміжної сполуки I-103



30

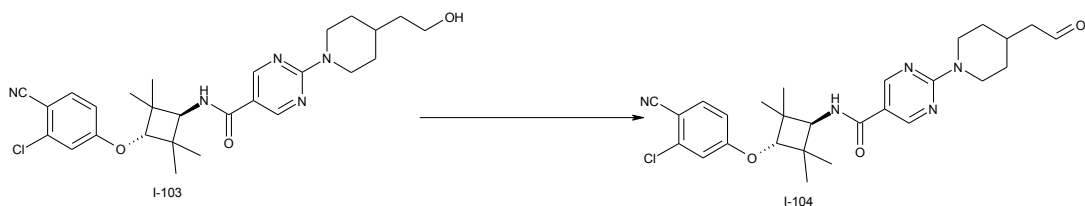
За кімнатної температури проміжну сполуку I-102 (140 мг, 0,56 ммоль) розчиняли у розчині N,N-диметилформаміду (5 мл) з подальшим послідовним додаванням реагенту 1 (156 мг), 1-гідроксибензотріазолу (157 мг, 1,12 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (215 мг, 1,12 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (217 мг, 1,68 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 4 годин. Після завершення реакції додавали воду (20 мл) для розведення, а етилацетат (20 мл × 3) використовували для екстракції; органічні фази об'єднували, промивали водою (20 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску, а залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-103.

35

40

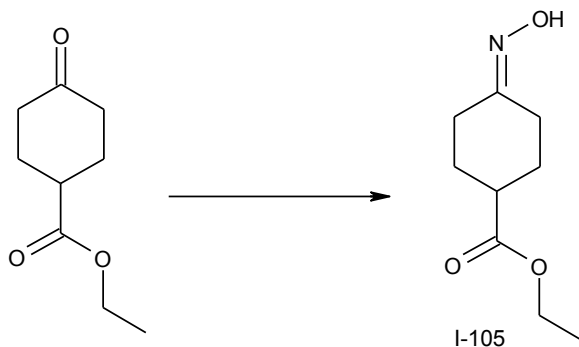
PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 512,3.

Референтний приклад 104: Отримання проміжної сполуки I-104



За 0 °С проміжну сполуку I-103 (60 мг, 0,12 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл), і додавали періодинан Десса - Мартіна (102 мг, 0,24 ммоль); реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Після завершення реакції насичений розчин сульфату натрію (10 мл) додавали для розведення, проводили відстоювання для розшарування, а водну фазу екстрагували дихлорметаном (10 мл × 2); органічні фази об'єднували та послідовно промивали насиченим розчином сульфату натрію (10 мл × 2), насиченим розчином бікарбонату натрію (10 мл × 3) і водою (10 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-104. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

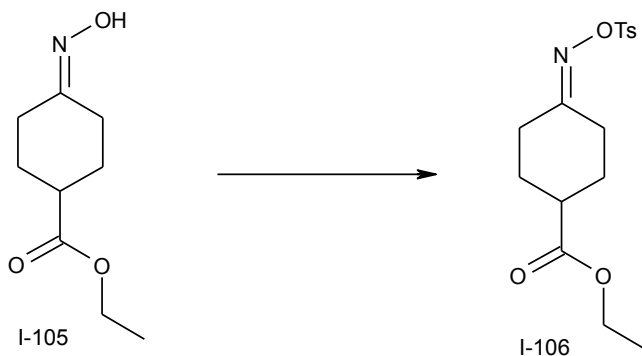
Референтний приклад 105: Отримання проміжної сполуки I-105



За кімнатної температури гідроксиламіну гідрохлорид (8,69 г, 125 ммоль) розчиняли у воді (130 мл) і додавали безводний ацетат натрію (13,6 г, 166 ммоль); суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хвилин і краплями додавали етил п-циклогексанонформіат (13,0 г, 83,2 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за 45 °С протягом 16 годин. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, а продукт екстрагували етилацетатом (100 мл × 2); органічні фази об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту; неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-105.

PX-MS (IEP) $[M+H]^+$ 186,1.

Референтний приклад 106: Отримання проміжної сполуки I-106

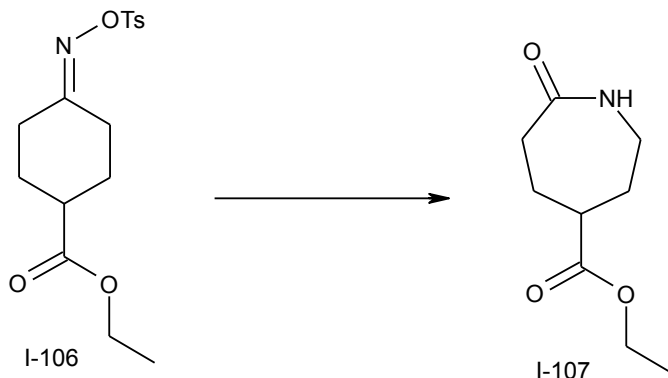


За кімнатної температури проміжну сполуку I-105 (11,2 г, 60,5 ммоль) розчиняли у безводному піридині (50,0 мл), реакційну систему захищали аргоном, охолоджували до -15°C і

додавали 4-толуолсульфонілхлорид (17,3 г, 90,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за -15 °С протягом 2 годин. Суміш вливали в крижану воду та осаджували тверду речовину; після перемішування за 5 °С протягом 20 хвилин проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтраційний осад сушили з отриманням проміжної сполуки I-106.

5 PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 340,2.

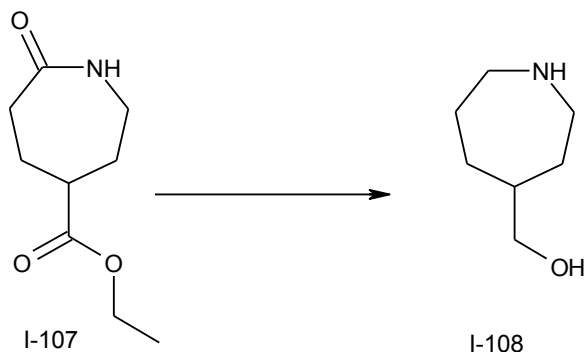
Референтний приклад 107: Отримання проміжної сполуки I-107



10 За кімнатної температури проміжну сполуку I-106 (12,5 г, 36,8 ммоль) розчиняли у льодистій оцтовій кислоті (30,0 мл), реакційну систему захищали аргонном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Проводили концентрування за зменшеного тиску для видалення льодистої оцтової кислоти, у залишок додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (40,0 мл) і перемішували протягом 15 хвилин, а продукт екстрагували етилацетатом (30,0 мл × 3). Органічні фази об'єднували та сушили над безводним сульфатом натрію, проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту; неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-107.

15 PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 186,2.

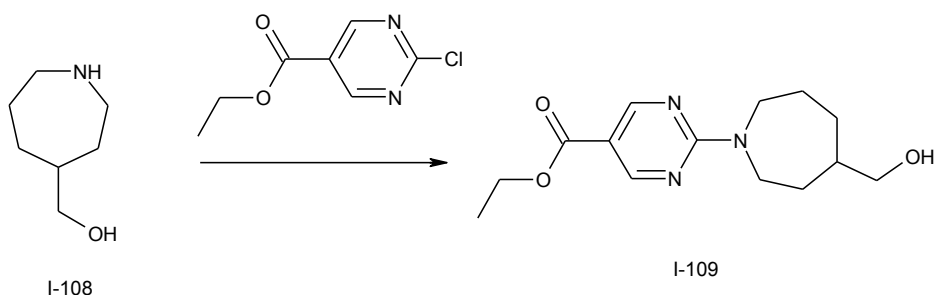
20 Референтний приклад 108: Отримання проміжної сполуки I-108



25 Алюмогідрид літію (2,56 г, 67,5 ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурані (100 мл); за 0 °С, краплями додавали розчин проміжної сполуки I-107 (2,50 г, 13,5 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (20,0 мл). Реакційну систему захищали аргонном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Потім температуру підвищували до 60 °С і перемішували реакційну суміш протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури; за 0 °С додавали декагідрат сульфату натрію (10,0 г) і перемішували реакційну суміш протягом 0,5 години. Проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням проміжної сполуки I-108.

30 PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 130,1.

35 Референтний приклад 109: Отримання проміжної сполуки I-109



За кімнатної температури проміжну сполуку I-108 (560 мг, 4,33 ммоль) розчиняли у безводному дихлорметані (50,0 мл) з подальшим додаванням етил 2-хлорпіримідин-5-карбоксилату (970 мг, 5,20 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (1,68 г, 13,0 ммоль). Реакційну систему захищали аргеном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-109.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 280,2.

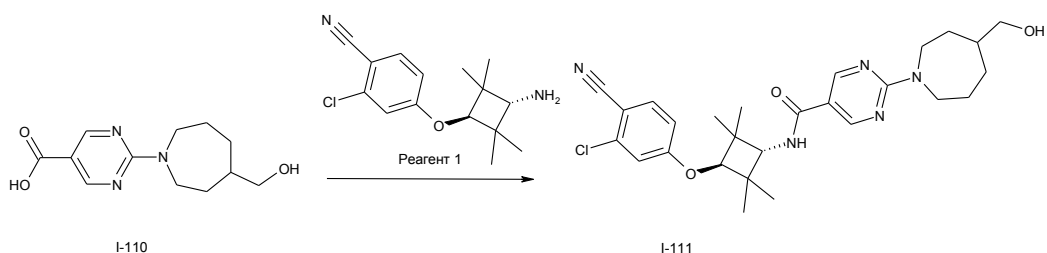
Референтний приклад 110: Отримання проміжної сполуки I-110



За кімнатної температури проміжну сполуку I-109 (240 мг, 0,860 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику тетрагідрофуран/метанол (3,00 мл/3,00 мл) і додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (114 мг, 2,72 ммоль) у воді (3,00 мл). Реакційну систему захищали аргеном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш доводили до pH of 6,0 за допомогою 1 н. хлористоводневої кислоти та осаджували тверду речовину; проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтраційний осад сушили з отриманням проміжної сполуки I-110.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 252,2.

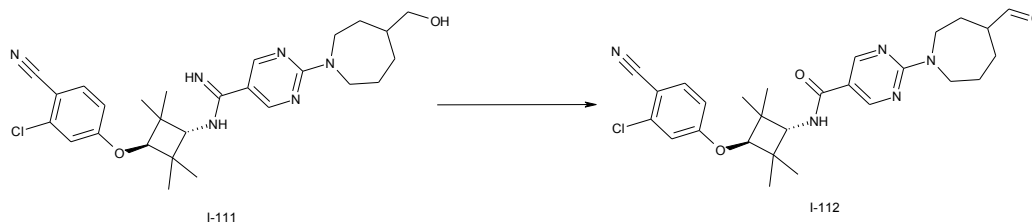
Референтний приклад 111: Отримання проміжної сполуки I-111



За кімнатної температури проміжну сполуку I-110 (180 мг, 0,716 ммоль) розчиняли у безводному N,N-диметилформаміді (20,0 мл) з подальшим додаванням реагенту 1 (293 мг), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміду гідрохлориду (274 мг, 1,43 ммоль), 1-гідроксибензотріазолу (193 мг, 1,43 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (370 мг, 2,86 ммоль). Реакційну систему захищали аргеном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш розділяли та очищували за допомогою колонкової хроматографії (C18, ацетонітрил/вода = 0-70 %) з отриманням проміжної сполуки I-111.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 512,2.

Референтний приклад 112: Отримання проміжної сполуки I-112



Проміжну сполуку I-111 (200 мг, 0,391 ммоль) розчиняли у безводному дихлорметані (20,0 мл); за 0 °С додавали періодинан Десса - Мартіна (249 мг, 0,587 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Суміш розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-112.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 510,1.

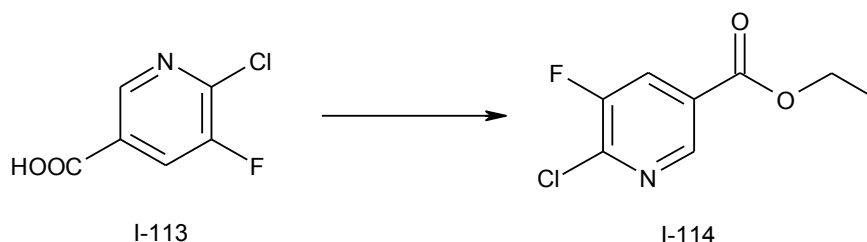
Референтний приклад 113: Отримання проміжної сполуки I-113



За кімнатної температури 2-хлор-3-флуор-5-метилпіридин (1,00 г, 6,87 ммоль) додавали у воду (5,00 мл) з подальшим додаванням перманганату калію (2,17 г, 13,7 ммоль) і піридину (5,52 мл, 68,7 ммоль). Після перемішування за 100 °С протягом 1 години додавали перманганат калію (4,34 г, 27,4 ммоль) з подальшим перемішуванням за 100 °С протягом ночі. Додавали воду (10,0 мл), а етилацетат (20,0 мл × 2) використовували для екстракції; водну фазу доводили до рН приблизно 2,0 за допомогою 2 н. розведеної хлористоводневої кислоти й екстрагували етилацетатом (20,0 мл × 2); об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (20 мл) і концентрували з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-113. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

PX-МС (ІЕР) $[2M-H]^-$ 349,0.

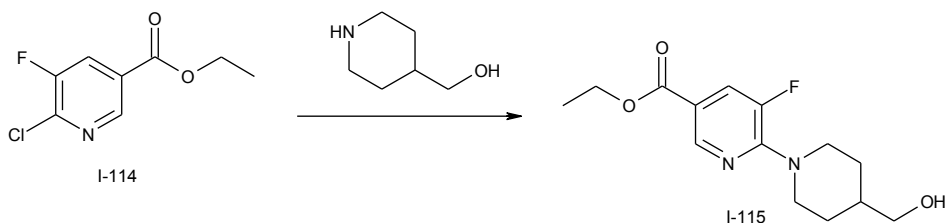
Референтний приклад 114: Отримання проміжної сполуки I-114



За кімнатної температури проміжну сполуку I-113 (650 мг) розчиняли в етанолі (10,0 мл) і охолоджували до 0 °С на крижаній водній бані; повільно додавали тіонілхлорид (0,676 мл, 9,26 ммоль) за допомогою інжектора, температуру повільно підвищували до кімнатної температури, а потім проводили нагрівання за рефлюксу та проводили реакцію протягом 4 годин. Проводили концентрування, а в залишковий розчин додавали насичений розчин бікарбонату натрію (10,0 мл) й екстрагували етилацетатом (30,0 мл × 2); органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та проводили концентрування з отриманням неочищеного продукту; неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-114.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 204,1.

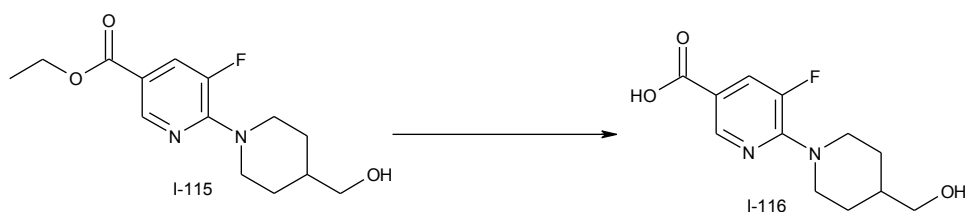
Референтний приклад 115: Отримання проміжної сполуки I-115



За кімнатної температури проміжну сполуку I-114 (340 мг, 1,67 ммоль) розчиняли у диметилсульфоксиді (10,0 мл) з подальшим додаванням 4-гідроксиметилпіперидину (192 мг, 1,67 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (646 мг, 5,01 ммоль); перемішування проводили за 50 °C протягом ночі. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, спочатку додавали воду (10,0 мл), а потім екстрагували етилацетатом (20 мл × 2); органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з отриманням неочищеного продукту; неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-115.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 283,1.

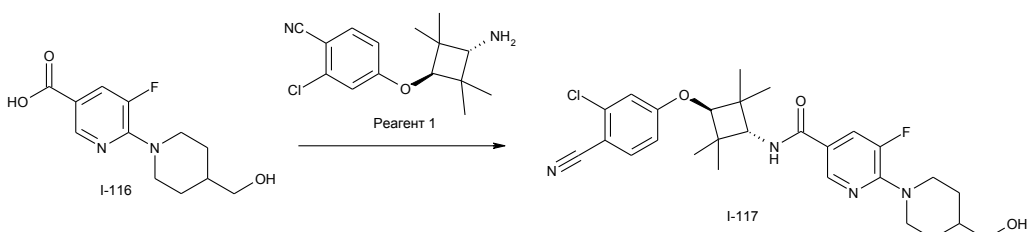
Референтний приклад 116: Отримання проміжної сполуки I-116



За кімнатної температури проміжну сполуку I-115 (340 мг, 1,20 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику тетрагідрофурану (5,00 мл) і води (1,00 мл) з подальшим додаванням моногідрату гідроксиду літію (252 мг, 6,00 ммоль); перемішування проводили за кімнатної температури протягом ночі. Спочатку додавали воду (5,00 мл), а потім етилацетат (3,00 мл) використовували для промивання; водну фазу доводили до pH 2,0 за допомогою 2 н. розведеної хлористоводневої кислоти, а потім екстрагували етилацетатом (8 мл × 2); екстраговану рідину об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (5,00 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-116. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 255,1.

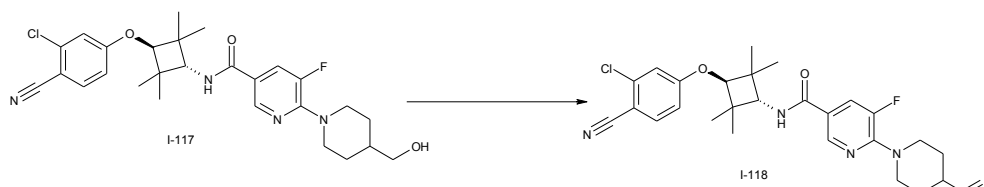
Референтний приклад 117: Отримання проміжної сполуки I-117



Проміжну сполуку I-116 (130 мг) розчиняли у N,N-диметилформаміді (10 мл) з подальшим послідовним додаванням 1-гідроксибензотріазолу (138 мг, 1,02 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (196 мг, 1,02 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (0,3 мл, 1,53 ммоль) і реагенту 1 (142 мг). Реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційний розчин фільтрували, а фільтраційний осад промивали етилацетатом (2 мл × 3) і сушили з отриманням проміжної сполуки I-117.

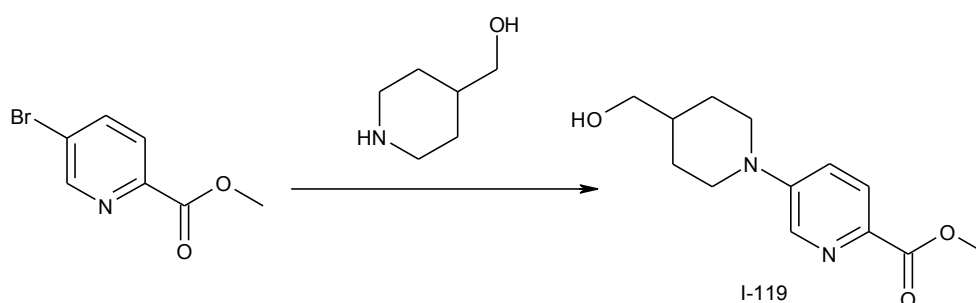
PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 515,0.

Референтний приклад 118: Отримання проміжної сполуки I-118



Проміжну сполуку I-117 (100 мг, 0,194 ммоль) розчиняли у безводному дихлорметані (15,0 мл), систему охолоджували до 0 °С і додавали перйодинан Десса - Мартіна (123 мг, 0,291 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Проводили фільтрацію, а фільтрат гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20,0 мл) й екстрагували дихлорметаном (15,0 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10,0 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-118. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

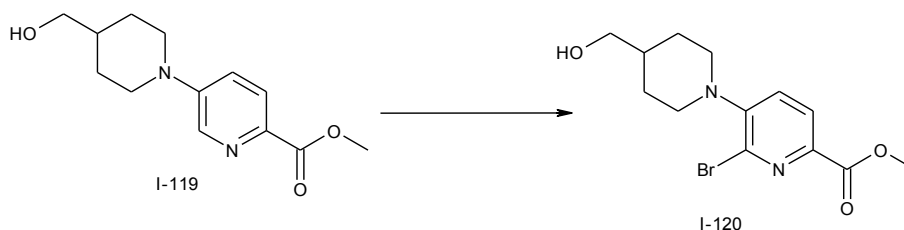
Референтний приклад 119: Отримання проміжної сполуки I-119



Метил 5-бромпіридин-2-карбоксилат (10,0 г, 46,3 ммоль) розчиняли у безводному толуолі (200 мл) з подальшим послідовним додаванням 4-піперидинметанолу (10,7 г, 92,6 ммоль), безводного карбонату калію (19,2 г, 139 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладію (848 мг, 0,926 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропоксид-1,1'-біфенілу (864 мг, 1,85 ммоль); суміш в захисній атмосфері аргону перемішували та проводили реакцію за 100 °С протягом 16 годин. Суміш охолоджували та проводили фільтрацію з відсмоктуванням; фільтраційний осад промивали дихлорметаном (100 мл), а фільтрат сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували до сухості з отриманням неочищеного продукту; неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-119.

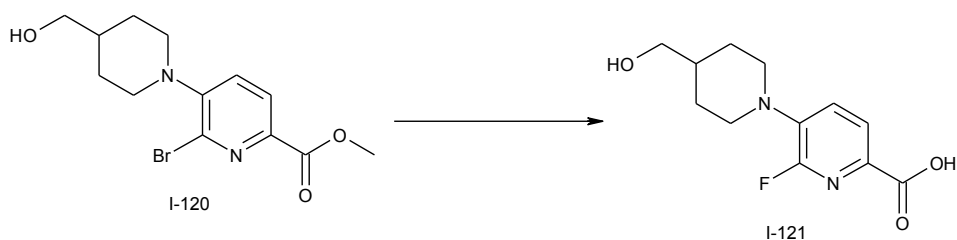
PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 251,2.

Референтний приклад 120: Отримання проміжної сполуки I-120



Проміжну сполуку I-119 (300 мг, 1,20 ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурані (30,0 мл), додавали N-бромсукцинімід (214 мг, 1,20 ммоль), систему в захисній атмосфері азоту перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційний розчин концентрували, розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-120.

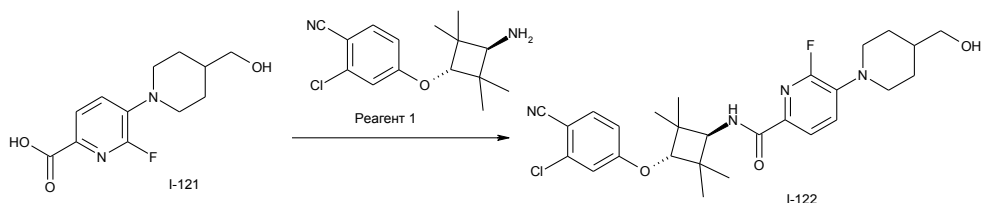
Референтний приклад 121: Отримання проміжної сполуки I-121



Проміжну сполуку I-120 (220 мг, 0,668 ммоль) розчиняли у безводному диметилсульфоксиді (10,0 мл) і додавали флуорид калію (116 мг, 2,00 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за 150 °C протягом 3 днів. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, розділяли й очищували за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (умови з мурашиною кислотою) з отриманням проміжної сполуки I-121.

PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 255,2.

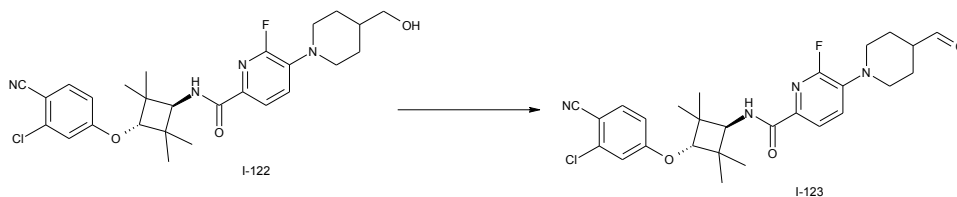
Референтний приклад 122: Отримання проміжної сполуки I-122



За кімнатної температури проміжну сполуку I-121 (35 мг, 0,14 ммоль) розчиняли у розчині N,N-диметилформаміду (5 мл) з подальшим послідовним додаванням реагенту 1 (39 мг), 1-гідроксибензотріазолу (38 мг, 0,28 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (54 мг, 0,28 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (54 мг, 0,42 ммоль); реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Додавали воду (20 мл) для розведення, а етилацетат (20 мл × 3) використовували для екстракції; органічні фази об'єднували, промивали водою (20 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску, а залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-122.

PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 515,0.

Референтний приклад 123: Отримання проміжної сполуки I-123



За кімнатної температури проміжну сполуку I-122 (30 мг, 0,058 ммоль) розчиняли у диметилсульфоксиді (5 мл) і додавали 2-йодоксибензойну кислоту (81 мг, 0,29 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за 80 °C протягом 1 години. Додавали воду (10 мл) для розведення, а етилацетат (20 мл × 3) використовували для екстракції; органічні фази об'єднували, промивали водою (20 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску з отриманням неочищеного продукту проміжної сполуки I-123. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Референтний приклад 124: Отримання проміжної сполуки I-124

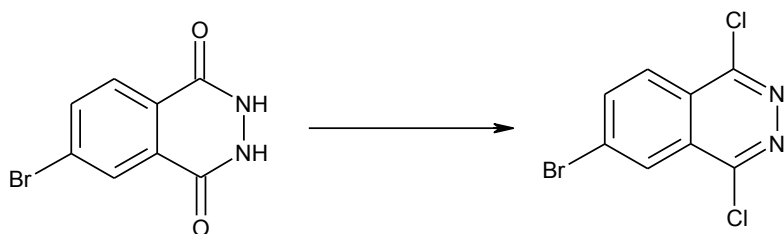


I-124

За 25 °С 4-бромфталевий ангідрид (20,0 г, 88,1 ммоль) розчиняли у льодистій оцтовій кислоті (200 мл); температуру підвищували до 120 °С і проводили перемішування протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури краплями додавали гідрат гідрозину (4,85 г, 96,9 ммоль) з утворенням великої кількості твердої речовини; температуру підвищували до 120 °С для проведення реакції протягом 1 години. Температуру зменшували до кімнатної температури шляхом охолодження; проводили фільтрацію, а фільтраційний осад промивали водою (200 мл) й етилацетатом (200 мл), відповідно. Фільтраційний осад збирали та сушили з отриманням проміжної сполуки I-124.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 243,0.

Референтний приклад 125: Отримання проміжної сполуки I-125.



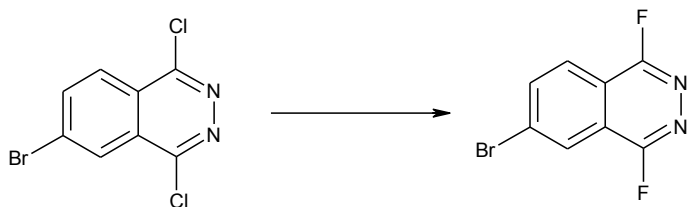
I-124

I-125

За 25 °С I-124 (16,2 г, 67,2 ммоль) розчиняли в оксихлориді фосфору (100 мл); температуру підвищували до 100 °С для проведення реакції протягом 3 годин. Після охолодження проводили висушування центрифугуванням з отриманням неочищеного продукту, неочищений продукт розчиняли в етилацетаті (200 мл), додавали у воду (200 мл) і осаджували білу тверду речовину. Фільтраційний осад, отриманий шляхом фільтрації, промивали етилацетатом (200 мл) і сушили. Органічні фази відділяли від фільтрату, промивали водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), відповідно, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зменшеного тиску. Фільтраційний осад й органічні фази об'єднували, а отриманий залишок концентрували з отриманням проміжної сполуки I-125.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 277,0.

Референтний приклад 126: Отримання проміжної сполуки I-126



I-125

I-126

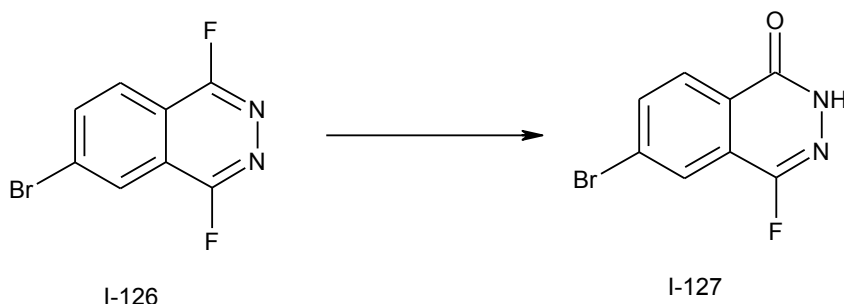
За 25 °С I-125 (8,00 г, 28,8 ммоль) розчиняли у N,N-диметилацетаміді (100 мл) з подальшим додаванням флуориду калію (8,36 г, 143,9 ммоль) і 18-краун-6 (3,04 г, 11,5 ммоль); температуру підвищували до 120 °С для проведення реакції протягом 16 годин. Після охолодження додавали воду (200 мл). Вищевказаний реакційний розчин екстрагували етилацетатом (100 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зменшеного тиску.

Отриманий неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії з отриманням проміжної сполуки I-126.

PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 247,0.

Референтний приклад 127: Отримання проміжної сполуки I-127

5

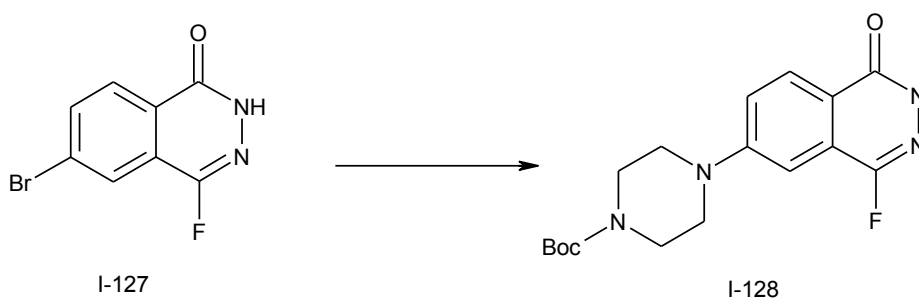


За 25 °C I-126 (1,50 г, 6,12 ммоль) розчиняли у диметилсульфоксиді (25 мл) і воді (5 мл), а температуру підвищували до 100 °C для проведення реакції протягом 5 годин. Після охолодження реакційний розчин додавали воду (200 мл) й екстрагували етилацетатом (200 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зменшеного тиску з отриманням проміжної сполуки I-127.

PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 245,0.

Референтний приклад 128: Отримання проміжної сполуки I-128

15

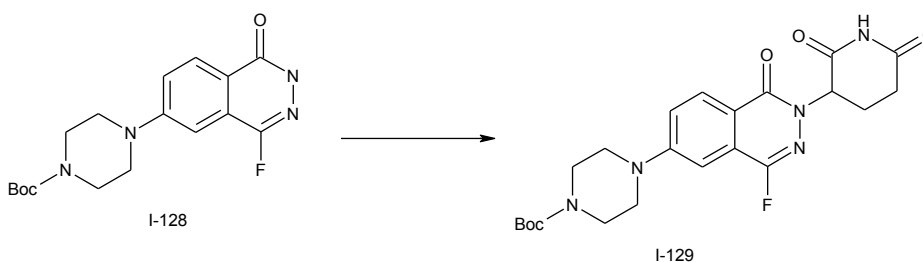


За 25 °C у розчин I-127 (1,30 г, 5,35 ммоль) у N,N-диметилацетаміді (20 мл) послідовно додавали N-трет-бутоксикарбонілпіперазин (1,50 г, 8,03 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладій (494,49 мг, 0,54 ммоль), 1,1'-бінафтіл-2,2'-дифенілфосфін (666,28 мг, 1,07 ммоль) і трет-бутоксид натрію (1,29 г, 13,38 ммоль). Температуру підвищували до 85 °C для проведення реакції протягом 2 годин. Після охолодження у вищевказаний реакційний розчин додавали воду (50 мл) й екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зменшеного тиску з отриманням проміжної сполуки I-128.

PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 349,2.

Референтний приклад 129: Отримання проміжної сполуки I-129

30



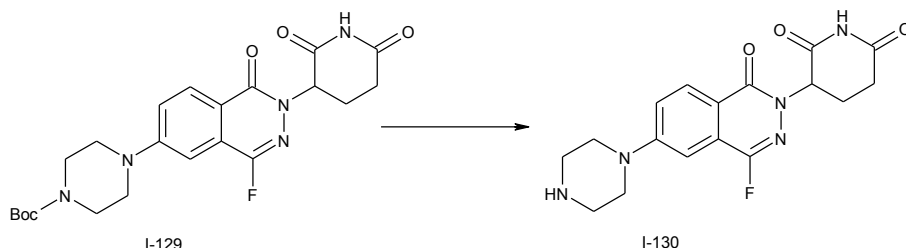
За 25 °C I-128 (330 мг, 0,95 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (10 мл); у вищевказаний розчин послідовно додавали 3-бром-2,6-піперидиндіон (364 мг, 1,89 ммоль), гідрід натрію (75,8 мг, 1,89 ммоль, 60 %) і йодид калію (314 мг, 1,89 ммоль), нагрівали до 60 °C і проводили

35

реакцію протягом 3 годин. Після охолодження у вищевказаний реакційний розчин додавали насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл) й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зменшеного тиску з отриманням проміжної сполуки I-129.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 460,2.

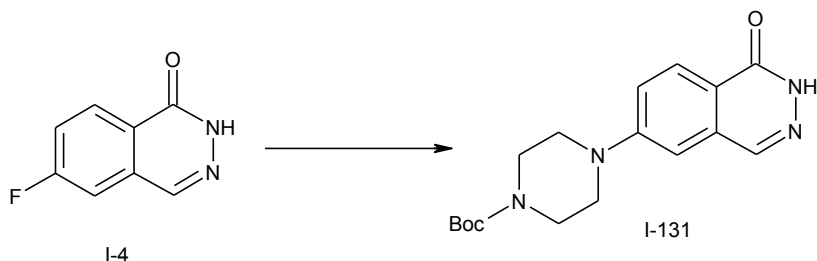
Референтний приклад 130: Отримання проміжної сполуки I-130



За 25 °С у розчин I-129 (220 мг, 0,48 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали трифлуороцтову кислоту (5 мл) з подальшим перемішуванням протягом 1 години. Реакційний розчин концентрували за зменшеного тиску з отриманням проміжної сполуки I-130.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 360,2.

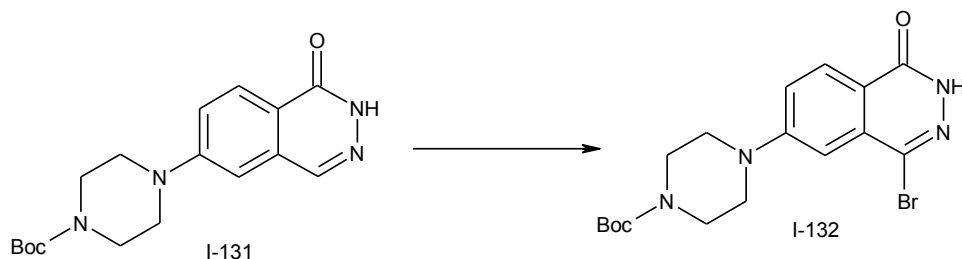
Референтний приклад 131: Отримання проміжної сполуки I-131



Проміжну сполуку I-4 (22,0 г, 134 ммоль) розчиняли у безводному ДМСО (500 мл) з подальшим послідовним додаванням 1-трет-бутоксикарбонілпіперазину (37,4 г, 201 ммоль) і діізопропілетиламіну (52,0 г, 402 ммоль); реакційну систему в захисній атмосфері аргону нагрівали до 140 °С і перемішували протягом 24 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і після цього вливали у воду (1000 мл), при цьому осаджувалася велика кількість твердої речовини; проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтраційний осад збирали й очищували шляхом розбивання з етилацетатом (300 мл) протягом 16 годин. Проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтраційний осад сушили з отриманням проміжної сполуки compound I-131.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 331,1.

Референтний приклад 132: Отримання проміжної сполуки I-132

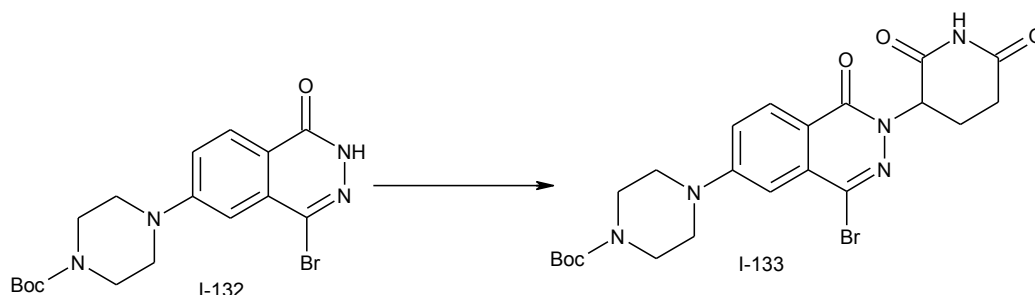


I-131 (5,00 г, 15,15 ммоль) і карбонат калію (4,18 г, 30,30 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (300 мл); додавали бензилтриметиламонію трибромід (11,78 г, 30,30 ммоль) за кімнатної температури та перемішували реакційну суміш за 40 °С протягом 48 годин. Після охолодження до кімнатної температури додавали воду (10 мл) для розведення, а етилацетат (30 мл × 2) використовували для екстракції. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл × 2), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували.

Фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника. Залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-132.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 409,2.

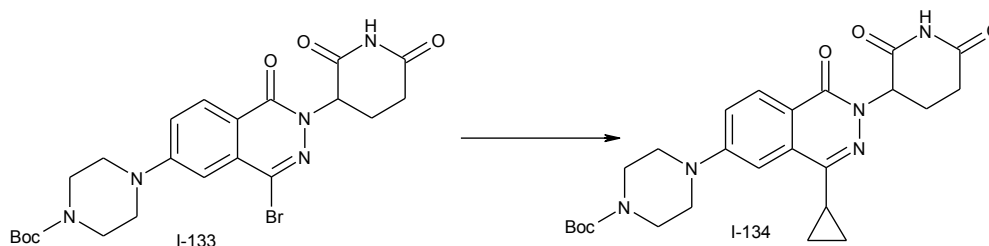
5 Референтний приклад 133: Отримання проміжної сполуки I-133



10 За 0 °С, I-132 (600 мг, 1,47 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (50 мл) і додавали гідрид натрію (294 мг, 7,35 ммоль, 60 %); після перемішування за 0 °С протягом 30 хвилин додавали 3-бром-2,6-піперидиндіон (422 мг, 2,20 ммоль) і йодид калію (200 мг) і перемішували реакційну суміш за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційний розчин розводили водою (10 мл) й екстрагували етилацетатом (30 мл × 2). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл × 2), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника. Залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-133.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 520,2.

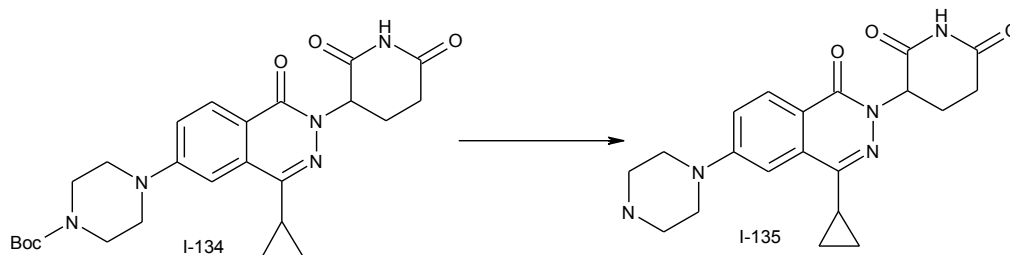
20 Референтний приклад 134: Отримання проміжної сполуки I-134



25 I-134 (134 мг, 0,26 ммоль), циклопропілфлуорборат калію (114 мг, 0,78 ммоль), 1,1'-бісдифенілфосфінофероценпаладію дихлорид (19,0 мг, 0,026 ммоль) і карбонат калію (106,6 мг, 0,78 ммоль) розчиняли у суміші 1,4-діоксан/вода (10 мл/1 мл) і проводили реакцію реакційного розчину за мікрохвильового опромінення за 100 °С протягом 2 годин. Реакційний розчин розводили водою (10 мл) й екстрагували етилацетатом (30 мл × 2). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл × 2), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника. Залишок розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-134.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 482,2.

30 Референтний приклад 135: Отримання проміжної сполуки I-135



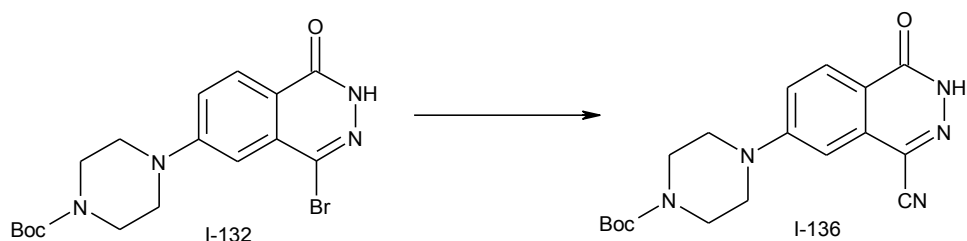
35

За кімнатної температури I-134 (80,00 мг, 0,17 ммоль) розчиняли у дихлорметані (5 мл), додавали трифлуороцтову кислоту (5 мл) і перемішували реакційну суміш за кімнатної температури протягом 3 годин. Проводили концентрування за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням проміжної сполуки I-135, і цю сполуку безпосередньо

використовували в наступній реакції без очищення.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 382,2.

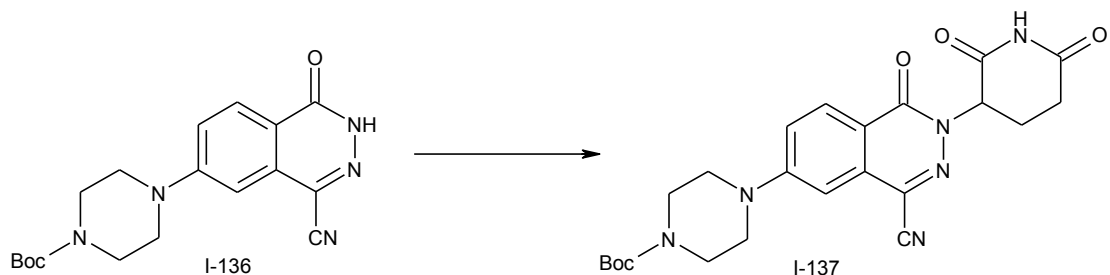
Референтний приклад 136: Отримання проміжної сполуки I-136



За кімнатної температури I-132 (1,00 г, 2,44 ммоль) розчиняли у N,N-диметилацетаміді (15 мл), додавали ціанід міді (656 мг, 7,33 ммоль) і проводили реакцію за мікрохвильового опромінення за 140 °C протягом 16 годин. Реакційний розчин фільтрували, фільтраційний осад промивали етилацетатом (100 мл), а фільтрат збирали. Фільтрат промивали водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) відповідно, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску, а отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-136.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 356,2.

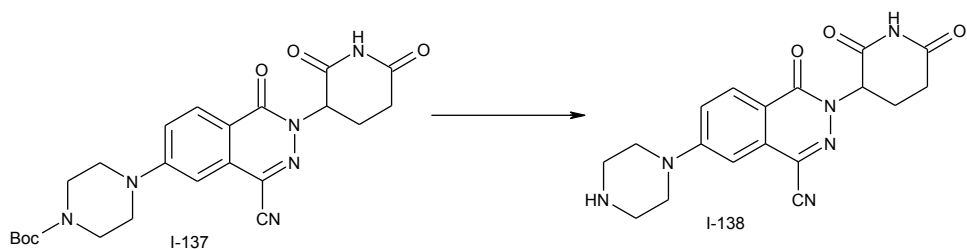
Референтний приклад 137: Отримання проміжної сполуки I-137



За кімнатної температури I-136 (550 мг, 1,55 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (20 мл) з подальшим послідовним додаванням гідриду натрію (124 мг, 3,10 ммоль, 60 %), йодиду калію (514 мг, 3,10 ммоль), 3-бром-2,6-піперидиндіону (594 мг, 3,10 ммоль); перемішування проводили за 60 °C протягом 3 годин. У реакційний розчин додавали насичений водний розчин хлориду амонію (50 мл) й екстрагували етилацетатом (100 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зменшеного тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-137.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 467,2.

Референтний приклад 138: Отримання проміжної сполуки I-138



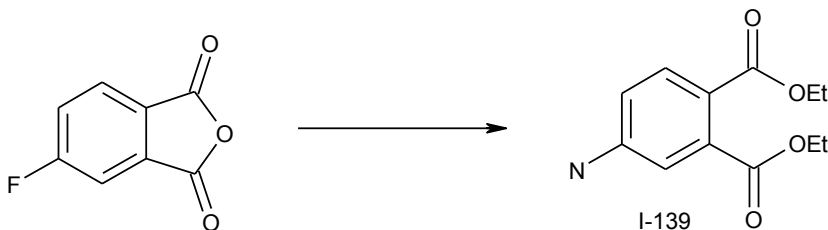
За кімнатної температури I-137 (200 мг, 0,43 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і додавали трифлуороцтову кислоту (5 мл) з подальшим перемішуванням протягом 1 години. Проводили концентрування безпосередньо за зменшеного тиску з отриманням проміжної

сполуки I-138, і цю проміжну сполуку безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 367,2.

Референтний приклад 139: Отримання проміжної сполуки I-139

5

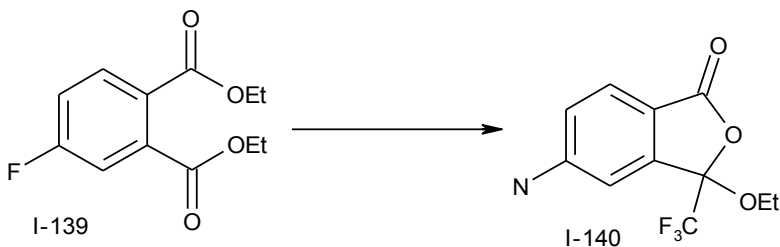


За кімнатної температури 4-флуорфталевий ангідрид (4,00 г, 24,1 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл), а потім додавали сірчану кислоту (2 мл); реакційну суміш перемішували за 100 °С протягом 16 годин. Реакційний розчин розводили водою (10 мл), доводили до РН більше ніж 7 насиченим розчином бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (20 мл × 2), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту; неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-139.

PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 241,2.

Референтний приклад 140: Отримання проміжної сполуки I-140

20



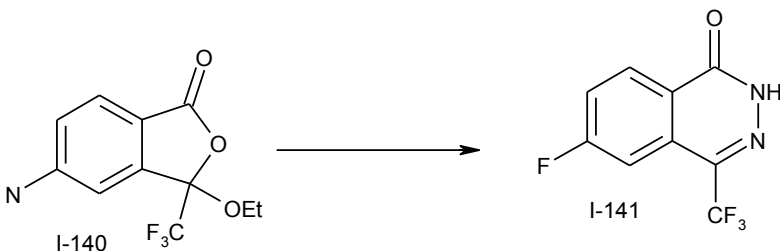
25

30

За 0 °С I-139 (3,50 г, 14,6 ммоль) і флуорид цезію (110,65 мг, 0,73 ммоль) додавали в диметильовий етер етиленгліколю (50 мл); за 0 °С додавали (трифлуорметил)триметилсілан (2,48 г, 17,5 ммоль); реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційний розчин розводили водою (10 мл) й екстрагували етилацетатом (50 мл × 2); органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (20 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-140.

PX-MC (IEP) $[M+H]^+$ 265,0.

Референтний приклад 141: Отримання проміжної сполуки I-141



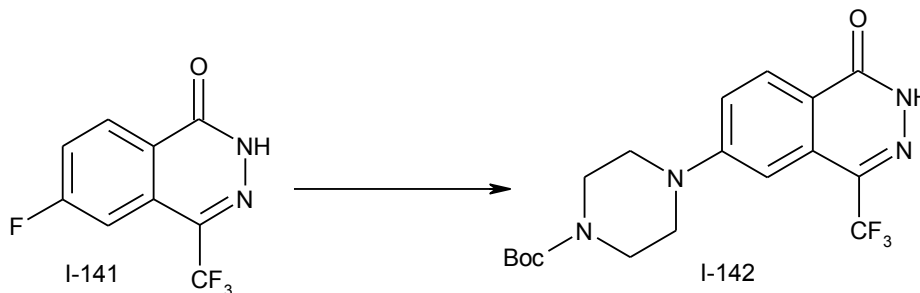
35

За кімнатної температури I-140 (2,00 г, 7,57 ммоль) розчиняли в етанолі (20 мл), додавали гідрат гідразину (758 мг, 15,1 ммоль) і перемішували реакційну суміш за 80 °С протягом 5 годин. Реакційний розчин розводили водою (10 мл) й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3); органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (20 мл × 3), сушили над

безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-140.

5 PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 233,0.

Референтний приклад 142: Отримання проміжної сполуки I-142



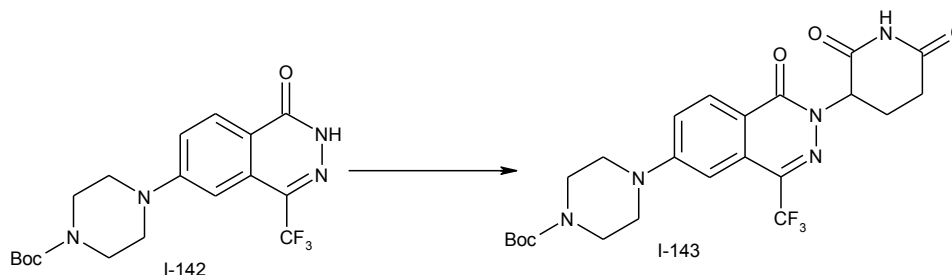
10 За кімнатної температури I-141 (410 мг, 1,77 ммоль), 1-трет-бутоксикарбонілпіперазин (493 мг, 2,64 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (460 мг, 3,54 ммоль) розчиняли у диметилсульфоксиді (10 мл); реакційну суміш перемішували за 140 °С протягом 16 годин. Реакційний розчин розводили водою (10 мл) й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3); органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (20 мл × 3), сушили над безводним сульфатом

15 натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-142.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 399,2.

Референтний приклад 143: Отримання проміжної сполуки I-143

20

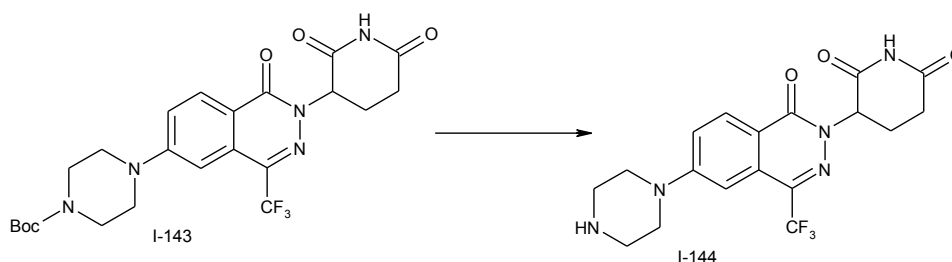


25 За 0 °С I-142 (444 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (30 мл) і додавали гідрид натрію (222 мг, 5,55 ммоль, 60 %); після перемішування за 0 °С протягом 30 хвилин додавали 3-бром-2,6-піперидиндіон (320 мг, 1,66 ммоль) і йодид калію (100 мг) і перемішували реакційну суміш за 70 °С протягом 24 годин. Реакційний розчин розводили водою (10 мл) й екстрагували етилацетатом (30 мл × 2); органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл × 2), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з

30 отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням проміжної сполуки I-143.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 510,2.

Референтний приклад 144: Отримання проміжної сполуки I-144



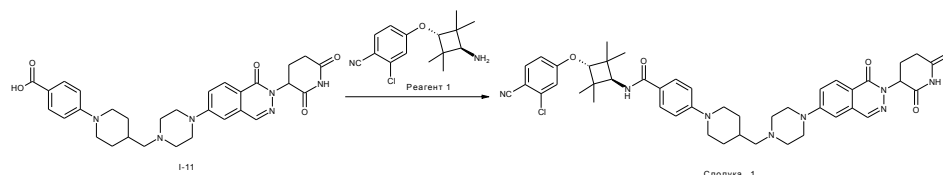
35

За кімнатної температури I-143 (234 мг, 0,46 ммоль) розчиняли у дихлорметані (5 мл), додавали трифлуороцтову кислоту (5 мл) і перемішували реакційну суміш за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційний розчин концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту I-144. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній реакції без очищення.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 410,2.

Отримання варіантів здійснення:

Варіант здійснення 1: отримання сполуки 1

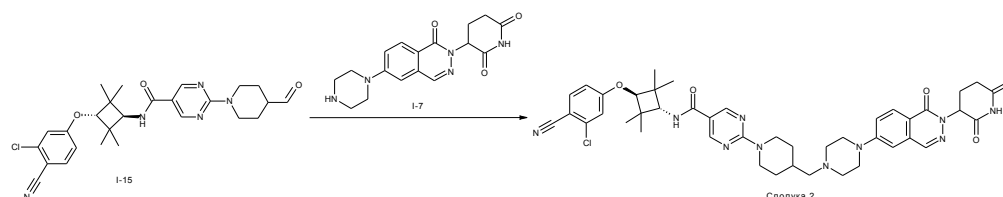


Проміжну сполуку I-11 (19 мг), реагент 1 (19 мг) і N,N-діізопропілетиламін (22,0 мг, 0,17 ммоль) розчиняли у дихлорметані (4,00 мл) і додавали 2-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафлуорфосфат (19 мг, 0,051 ммоль). Реакційний розчин перемішували за кімнатної температури протягом ночі в захисній атмосфері азоту. Реакційний розчин концентрували за зменшеного тиску з отриманням залишку, а залишок розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 1.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ $m/z=819,4$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,99 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,04 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,54-7,43 (м, 2H), 7,30-7,20 (м, 2H), 7,04-6,90 (м, 3H), 5,75 (дд, $J=12,1, 5,4$ Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,05 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,86 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 3,42 (т, $J=5,0$ Гц, 4H), 2,99-2,86 (м, 1H), 2,80 (т, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,65-2,52 (м, 6H), 2,22 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,13-2,03 (м, 1H), 1,84-1,75 (м, 3H), 1,25-1,20 (м, 8H), 1,13 (с, 6H).

Варіант здійснення 2: отримання сполуки 2

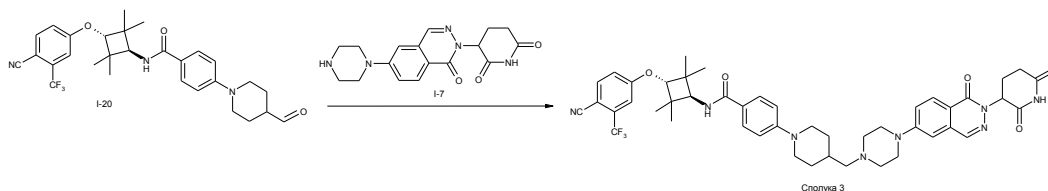


За кімнатної температури проміжну сполуку I-15 (100 мг, 0,201 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику дихлорметану (4,00 мл) і метанолу (1,00 мл) з подальшим додаванням проміжної сполуки I-7 (50,0 мг), ацетату натрію (60,0 мг, 0,735 ммоль) і тріацетоксиборгідриду натрію (93,0 мг, 0,441 ммоль). Після завершення додавання реакційний розчин перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Дихлорметан (10,0 мл) додавали для розведення, а потім додавали насичений розчин бікарбонату натрію (10,0 мл); органічні фази розділяли, а водну фазу екстрагували дихлорметаном (20 мл $\times$ 2); органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10,0 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зменшеного тиску з отриманням залишку, а залишок розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 2.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 821,4.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (с, 2H), 8,25 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,57 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 2H), 6,96 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,80 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,92 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,87 (д, $J=11,9$ Гц, 2H), 4,13 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,51-3,34 (м, 4H), 2,95 (дд, $J=27,0, 16,0$ Гц, 3H), 2,78 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 2,61 (с, 4H), 2,29 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,92 (д, $J=11,3$ Гц, 4H), 1,25 (с, 6H), 1,21 (с, 6H).

Варіант здійснення 3: отримання сполуки 3

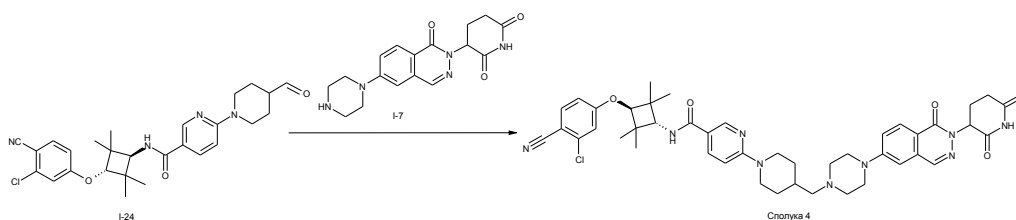


Проміжну сполуку I-20 (90 мг, 0,170 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику безводного дихлорметану та метанолу (10 мл/10 мл) і додавали проміжну сполуку I-7 (58 мг, 0,170 ммоль); систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 0,5 години. Частинами додавали тріацетоксиборгідрид натрію (108 мг, 0,510 ммоль), систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 3 годин. Після концентрування додавали воду (20 мл) для розведення, а дихлорметан (20 мл × 3) використовували для екстракції. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 3.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 853,3.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,11 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,54-7,47 (м, 2H), 7,40 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 6,96 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 5,75 (дд, $J=12,0, 5,3$ Гц, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,08 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,87 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 3,42 (д, $J=4,4$ Гц, 6H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,80 (т, $J=11,8$ Гц, 2H), 2,64-2,58 (м, 1H), 2,53 (д, $J=4,7$ Гц, 3H), 2,22 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,82 (д, $J=10,3$ Гц, 3H), 1,23 (с, 6H), 1,19 (с, 2H), 1,14 (с, 6H).

Варіант здійснення 4: отримання сполуки 4

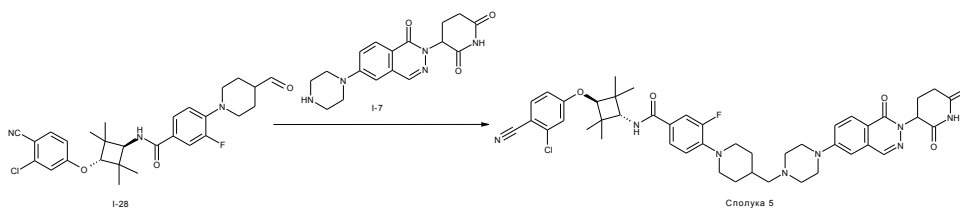


Проміжну сполуку I-24 (100 мг) розчиняли у дихлорметані і метанолу (5 мл/1 мл) з подальшим послідовним додаванням проміжної сполуки I-7 (68 мг) й ацетату натрію (49 мг, 0,60 ммоль); реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 30 хвилин, а потім додавали тріацетоксиборгідрид натрію (127 мг, 0,60 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом ночі. Додавали воду (10 мл) для розведення, проводили відстоювання для розшарування, а органічні фази екстрагували дихлорметаном (10 мл × 2); органічні фази об'єднували, промивали водою (10 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску; залишок розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 4.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 820,2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,62 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,04 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,96-7,88 (м, 2H), 7,58 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=9,1, 2,2$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,75 (дд, $J=11,9, 5,3$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J=13,1$ Гц, 2H), 4,30 (с, 1H), 4,05 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,42 (с, 4H), 2,92 (т, $J=12,5$ Гц, 3H), 2,65-2,51 (м, 6H), 2,21 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,95-1,77 (м, 3H), 1,22 (с, 6H), 1,12 (с, 6H), 1,08 (с, 2H).

Варіант здійснення 5: отримання сполуки 5

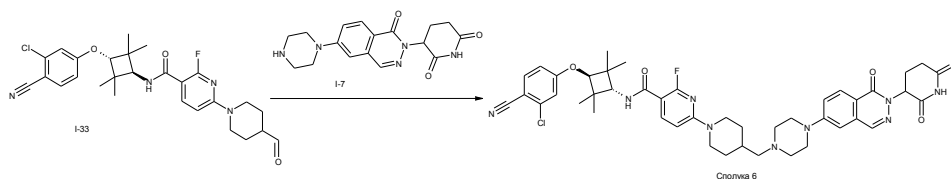


Проміжну сполуку I-28 (110 мг) розчиняли у дихлорметані та метанолу (5 мл/1 мл) з подальшим послідовним додаванням проміжної сполуки I-7 (74 мг) й ацетату натрію (53 мг, 0,65 ммоль); реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 30 хвилин, а потім додавали тріацетоксиборгідрид натрію (137 мг, 0,65 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом ночі. Додавали воду (10 мл) для розведення, проводили відстоювання для розшарування, а органічні фази екстрагували дихлорметаном (10 мл × 2); органічні фази об'єднували, промивали водою (10 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску; залишок розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 5.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 837,2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,04 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,71-7,59 (м, 3H), 7,50 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,09 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J=8,8$, 2,3 Гц, 1H), 5,75 (дд, $J=12,0$, 5,2 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,06 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,58-3,43 (м, 8H), 3,00-2,85 (м, 2H), 2,76 (т, $J=11,1$ Гц, 2H), 2,69-2,58 (м, 2H), 2,26 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,08 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 1,90-1,71 (м, 4H), 1,30 (д, $J=10,3$ Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,13 (с, 6H).

Варіант здійснення 6: отримання сполуки 6

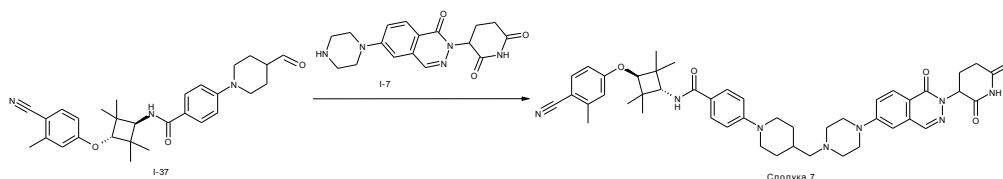


Проміжну сполуку I-33 (50 мг, 0,097 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику безводного дихлорметану та метанолу (5 мл/5 мл) і додавали проміжну сполуку I-7 (33,1 мг, 0,097 ммоль); систему захищали аргонном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 0,5 години. Частинами додавали тріацетоксиборгідрид натрію (61,7 мг, 0,291 ммоль), систему захищали аргонном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 3 годин. Суміш промивали водою (10 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням сполуки 6.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 838,2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,01 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,97-7,86 (м, 2H), 7,50 (дд, $J=9,1$, 2,1 Гц, 1H), 7,33 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=10,6$, 2,2 Гц, 2H), 7,02 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 6,78 (дд, $J=8,7$, 2,3 Гц, 1H), 5,75 (дд, $J=12,0$, 5,4 Гц, 1H), 4,31 (д, $J=12,7$ Гц, 3H), 3,94 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,46 (с, 5H), 2,93 (ддд, $J=18,3$, 16,4, 8,7 Гц, 3H), 2,68-2,54 (м, 3H), 2,21 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,13-2,06 (м, 1H), 1,94-1,76 (м, 3H), 1,24 (т, $J=13,1$ Гц, 2H), 1,19 (с, 6H), 1,12 (с, 6H), 1,10-1,02 (м, 2H).

Варіант здійснення 7: отримання сполуки 7



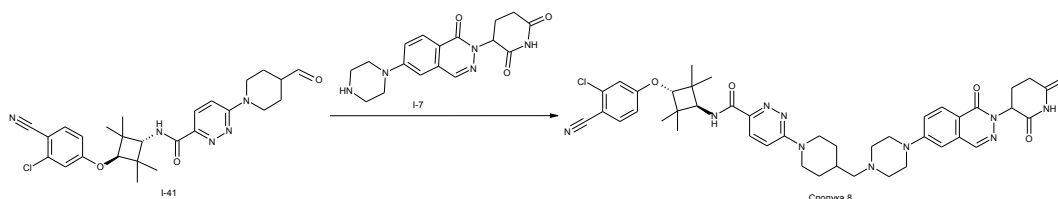
Проміжну сполуку I-37 (60 мг, 0,127 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику безводного дихлорметану та метанолу (5 мл/5 мл) і послідовно додавали проміжну сполуку I-7 (43,3 мг); систему захищали аргонном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури

протягом 0,5 години. Частинами додавали тріацетоксиборгідрид натрію (80,7 мг, 0,381 ммоль), систему захищали аргонном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 3 годин. Суміш промивали водою (10 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням цільової сполуки 7.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 799,2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,01 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=16,6$, 8,7 Гц, 3H), 7,53-7,46 (м, 2H), 7,25 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=11,3$, 5,5 Гц, 3H), 6,82 (дд, $J=8,6$, 2,4 Гц, 1H), 5,75 (дд, $J=12,0$, 5,3 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,04 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,86 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 3,49 (д, $J=31,4$ Гц, 4H), 2,96-2,75 (м, 3H), 2,66-2,53 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,22 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,12-1,96 (м, 2H), 1,82 (д, $J=10,5$ Гц, 3H), 1,27 (д, $J=29,8$ Гц, 3H), 1,22 (с, 6H), 1,13 (с, 6H).

Варіант здійснення 8: отримання сполуки 8

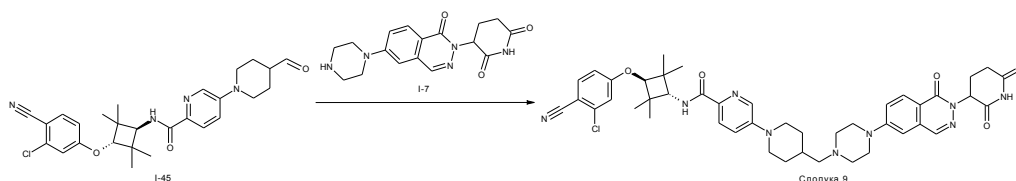


За кімнатної температури проміжну сполуку I-41 (100 мг, 0,202 ммоль), проміжну сполуку I-7 (68,6 мг, 0,202 ммоль) й ацетат натрію (82,7 мг, 1,01 ммоль) розчиняли у дихлорметані (5 мл) і метанолі (1 мл). В умовах захисної атмосфери аргону та перемішування додавали тріацетоксиборгідрид натрію (128 мг, 0,605 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційний розчин концентрували за зменшеного тиску, залишок розводили водою (20 мл) й екстрагували дихлорметаном (20 мл × 3). Органічні фази об'єднували та концентрували за зменшеного тиску, а залишок розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 8 (із вмістом мономолекулярного формиату).

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 821,2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,27-8,20 (м, 2H), 8,04 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 7,04 (дд, $J=8,8$, 2,3 Гц, 1H), 5,75 (дд, $J=12,0$, 5,2 Гц, 1H), 4,57-4,43 (м, 3H), 4,01 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,43 (с, 4H), 3,05 (т, $J=12,0$ Гц, 3H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,69-2,52 (м, 6H), 2,23 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,13-1,92 (м, 3H), 1,86 (д, $J=12,1$ Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,14 (с, 6H).

Варіант здійснення 9: отримання сполуки 9



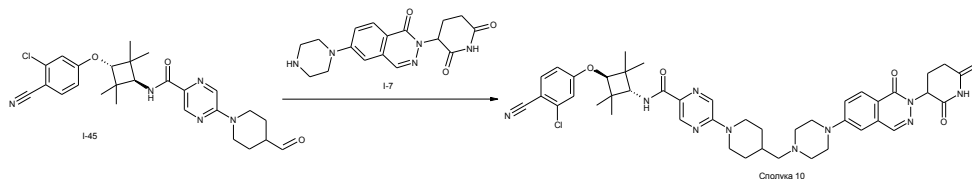
Проміжну сполуку I-45 (50 мг, 0,101 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику безводного дихлорметану та метанолу (5 мл/5 мл) і додавали проміжну сполуку I-7 (34,5 мг); систему захищали аргонном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 0,5 години. Частинами додавали тріацетоксиборгідрид натрію (64 мг, 0,303 ммоль), систему захищали аргонном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 3 годин. Після концентрування додавали воду (20 мл) для розведення, а дихлорметан (20 мл × 3) використовували для екстракції. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 9.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 820,3.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,01 (с, 1H), 8,34 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,07 (дд, $J=17,5$, 9,0 Гц, 2H), 7,90 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,42 (дд, $J=8,9$, 2,6 Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 7,04 (дд, $J=8,8$, 2,3 Гц, 1H), 5,76 (дд, $J=11,9$, 5,3 Гц, 1H), 4,43

(с, 1H), 3,95 (д, J=9,1 Гц, 3H), 3,44 (с, 6H), 2,97-2,83 (м, 3H), 2,67-2,53 (м, 4H), 2,22 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,83 (д, J=10,2 Гц, 3H), 1,22 (д, J=6,5 Гц, 2H), 1,20 (с, 6H), 1,13 (с, 6H).

Варіант здійснення 10: отримання сполуки 10



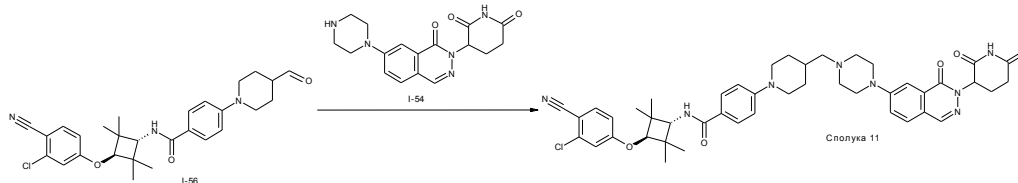
5

Проміжну сполуку I-48 (120 мг) розчиняли у дихлорметані та метанолі (5 мл/5 мл) і додавали проміжну сполуку I-7 (82 мг); реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин, а після цього додавали триацетоксиборгідрид натрію (102 мг, 0,481 ммоль); потім суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Після концентрування додавали воду (20 мл) для розведення, а дихлорметан (20 мл × 3) використовували для екстракції. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 10.

РХ-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 821,1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,61 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,04 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,81 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 1H), 7,25 (д, J=2,5 Гц, 2H), 7,03 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,75 (дд, J=12,0, 5,3 Гц, 1H), 4,49 (д, J=13,0 Гц, 2H), 4,43 (с, 1H), 3,96 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,43 (с, 6H), 3,09-2,87 (м, 4H), 2,65-2,52 (м, 5H), 2,22 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,98-1,79 (м, 3H), 1,19 (с, 6H), 1,13 (с, 6H).

Варіант здійснення 11: отримання сполуки 11



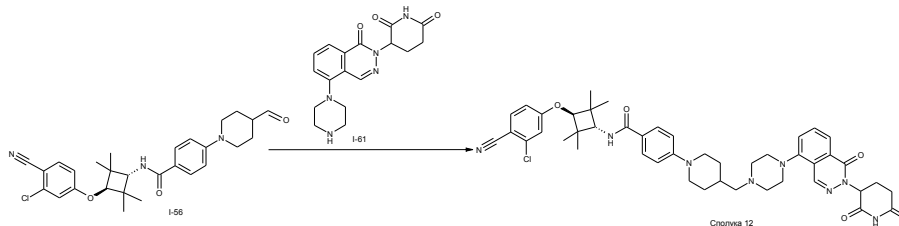
25

За 25 °С проміжну сполуку I-56 (80 мг, 0,162 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл). Додавали проміжну сполуку I-54 (61,2 мг), ацетат натрію (13,3 мг, 0,162 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (34,3 мг, 0,162 ммоль), перемішували реакційну суміш та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну систему концентрували, залишок розчиняли у N,N-диметилформаміді (3 мл) та фільтрували; фільтрат розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 11.

РХ-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 819,5.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,01 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,62 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,49 (т, J=6,1 Гц, 2H), 7,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J=9,0 Гц, 2H), 5,76 (дд, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,05 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,86 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,41 (с, 4H), 2,98-2,86 (м, 1H), 2,80 (т, J=11,7 Гц, 2H), 2,69-2,52 (м, 6H), 2,23 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,92-1,78 (м, 3H), 1,28-1,18 (м, 8H), 1,13 (с, 6H).

Варіант здійснення 12: отримання сполуки 12

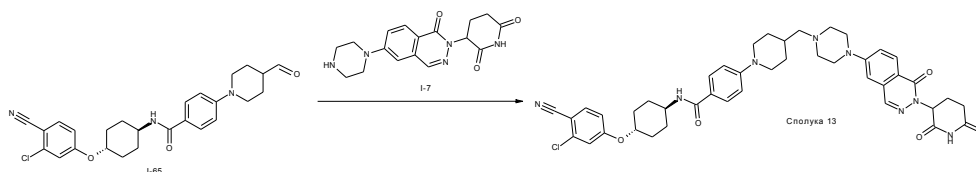


Проміжну сполуку I-56 (89,4 мг, 0,181 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику дихлорметан/метанол (10,0 мл/2,00 мл) з подальшим додаванням проміжної сполуки I-61 (80,0 мг), безводного ацетату натрію (74,2 мг, 0,905 ммоль) і тріацетоксиборгідриду натрію (76,7 мг, 0,362 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Дихлорметан (50,0 мл) використовували для розведення, а воду (20,0 мл × 2) використовували для промивання; органічні фази розділяли, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 12.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 819,4.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,05 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,91 (дд, $J=8,2, 6,3$ Гц, 2H), 7,80 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,02-6,94 (м, 3H), 5,80 (дд, $J=11,9, 5,2$ Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,05 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,86 (д, $J=12,3$ Гц, 2H), 3,08 (с, 4H), 3,01-2,86 (м, 2H), 2,79 (т, $J=11,7$ Гц, 3H), 2,69-2,54 (м, 6H), 2,27 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,82 (д, $J=12,3$ Гц, 3H), 1,22 (с, 6H), 1,13 (с, 6H).

Варіант здійснення 13: отримання сполуки 13

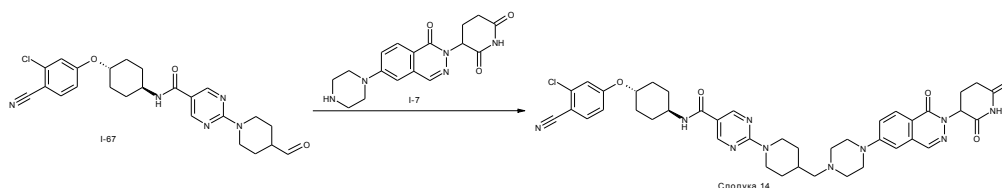


Проміжну сполуку I-65 (80,0 мг) розчиняли у змішаному розчиннику безводний дихлорметан/метанол (5,00 мл/5,00 мл) і додавали проміжну сполуку I-7 (58,8 мг); систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 0,5 години. Частинами додавали тріацетоксиборгідрид натрію (109 мг, 0,516 ммоль), систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 3 годин. Суміш промивали водою (15,0 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 13.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 791,4.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,01 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,01 (дд, $J=28,8, 8,2$ Гц, 2H), 7,85 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 6,93 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 5,75 (дд, $J=11,7, 5,1$ Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,89-3,60 (м, 7H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,77 (т, $J=11,7$ Гц, 2H), 2,66-2,52 (м, 5H), 2,16 (дд, $J=45,6, 7,3$ Гц, 5H), 1,93-1,74 (м, 5H), 1,51 (дд, $J=19,8, 10,1$ Гц, 4H), 1,27-1,10 (м, 3H).

Варіант здійснення 14: отримання сполуки 14



За кімнатної температури проміжну сполуку I-67 (90,0 мг), проміжну сполуку I-7 (65,7 мг) й ацетат натрію (78,9 мг, 0,962 ммоль) розчиняли у дихлорметані (5 мл) і метанолі (1 мл). В умовах захисної атмосфери аргону та перемішування додавали тріацетоксиборгідрид натрію (122 мг, 0,577 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційний розчин концентрували за зменшеного тиску, залишок розводили водою (20 мл) й екстрагували дихлорметаном (20 мл × 3). Органічні фази об'єднували та концентрували за зменшеного тиску, а залишок розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 14.

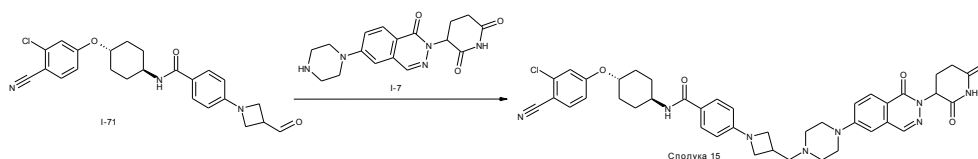
PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 793,1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,72 (с, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,15 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=9,1, 2,4$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 7,03 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,79 (дд,

J=11,8, 5,4 Гц, 1H), 4,50-4,40 (м, 1H), 3,98-3,85 (м, 1H), 3,53-3,46 (м, 4H), 3,00 (т, J=11,6 Гц, 2H), 2,96-2,67 (м, 4H), 2,67-2,57 (м, 4H), 2,32 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,28-2,14 (м, 4H), 2,10-1,88 (м, 6H), 1,71-1,47 (м, 5H).

Варіант здійснення 15: отримання сполуки 15

5

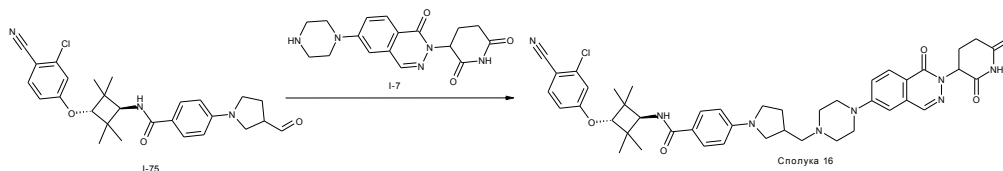


Проміжну сполуку I-71 (40 мг, 0,091 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику безводний дихлорметан/метанол (5,00 мл/5,00 мл) і додавали проміжну сполуку I-7 (31 мг); систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 0,5 години. Частинами додавали тріацетоксиборгідрид натрію (58 мг, 0,273 ммоль), систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 3 годин. Після концентрування додавали воду (20 мл) для розведення, а дихлорметан (20 мл × 3) використовували для екстракції. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Проводили фільтрацію, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 15.

PX-МС (ІЕР) [M+H]⁺ 763,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,00 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,04 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,50 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,40 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,75 (дд, J=12,0, 5,3 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,01 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,80 (с, 1H), 3,61-3,53 (м, 3H), 3,46 (с, 2H), 3,06-2,83 (м, 3H), 2,64 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 3H), 2,55 (д, J=7,7 Гц, 5H), 2,15-2,04 (м, 3H), 1,89 (д, J=9,1 Гц, 2H), 1,59-1,43 (м, 4H).

Варіант здійснення 16: отримання сполуки 16



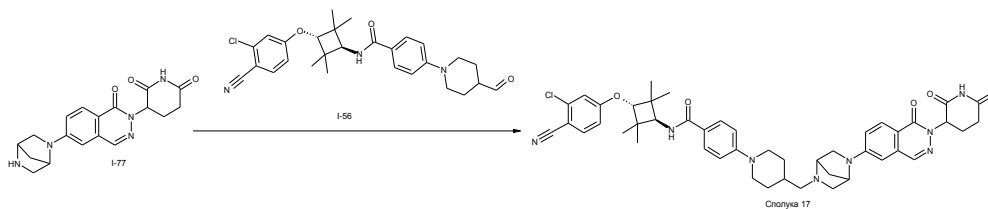
Проміжну сполуку I-75 (80,0 мг, 0,167 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику дихлорметан/метанол (6,00 мл/2,00 мл) з подальшим додаванням проміжної сполуки I-7 (91,1 мг) і безводного ацетату натрію (68,5 мг, 0,835 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 0,5 годин. Додавали тріацетоксиборгідрид натрію (70,8 мг, 0,334 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Дихлорметан (50,0 мл) використовували для розведення, а воду (10,0 мл × 2) використовували для промивання; органічні фази розділяли, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 16.

PX-МС (ІЕР) [M+H]⁺ 805,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,04 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,51 (дд, J=9,2, 2,2 Гц, 1H), 7,39 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,55 (д, J=8,9 Гц, 2H), 5,75 (дд, J=12,1, 5,5 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,05 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,47-3,43 (м, 4H), 3,06 (дд, J=9,6, 7,0 Гц, 2H), 2,99-2,83 (м, 2H), 2,67-2,54 (м, 6H), 2,42 (д, J=5,0 Гц, 2H), 2,18-2,00 (м, 3H), 1,75 (дд, J=12,1, 8,0 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,13 (с, 6H).

Варіант здійснення 17: отримання сполуки 17

50

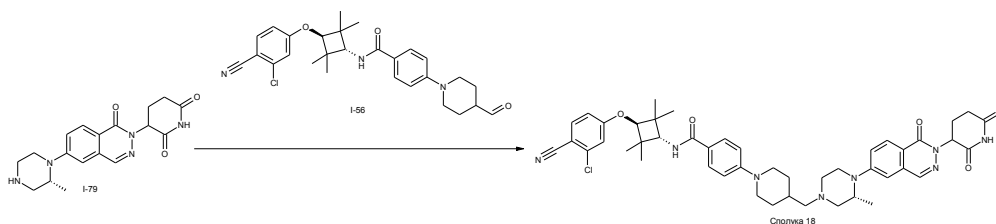


Проміжну сполуку I-77 (190 мг) розчиняли у змішаному розчиннику дихлорметан/метанол (10,0 мл/3,00 мл) з подальшим додаванням проміжної сполуки I-56 (241 мг, 0,487 ммоль) і безводного ацетату натрію (167 мг, 2,03 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 2 годин. Дихлорметан (50,0 мл) використовували для розведення, а воду (10,0 мл × 2) використовували для промивання; органічні фази розділяли, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 17.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 831,2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,00 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,48 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 5,74 (дд, $J=11,9$, 5,2 Гц, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,04 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,60 (с, 1H), 3,45-3,41 (м, 1H), 3,05-2,82 (м, 3H), 2,81-2,52 (м, 5H), 2,35 (дд, $J=10,4$, 4,4 Гц, 2H), 2,13-2,03 (м, 1H), 1,99-1,69 (м, 5H), 1,65-1,38 (м, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,12 (с, 6H).

Варіант здійснення 18: отримання сполуки 18

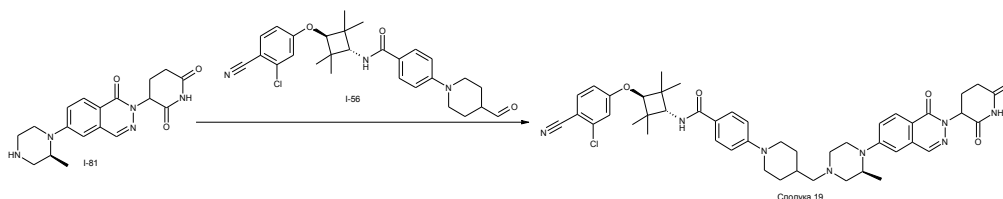


Проміжну сполуку I-79 (40,0 мг), проміжну сполуку I-56 (42,1 мг, 0,0852 ммоль) й ацетат натрію (34,9 мг, 0,426 ммоль) змішували у дихлорметані (0,5 мл) і метанолі (1,5 мл). Після того, як реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом пів години, додавали тріацетоксиборгідрид натрію (54,3 мг, 0,256 ммоль). Реакційну суміш безперервно перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом двох годин. Розчинник видаляли із суміші за зменшеного тиску. Залишок розчиняли у N,N-диметилформаміді (1,5 мл) і фільтрували; фільтрат розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 18.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 833,2.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,84 (с, 1H), 6,81 (дд, $J=8,7$, 2,4 Гц, 1H), 6,11 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,83 (дд, $J=11,1$, 5,3 Гц, 1H), 4,25-4,18 (м, 1H), 4,15 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,86 (д, $J=12,6$ Гц, 2H), 3,55 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,25 (т, $J=11,8$ Гц, 1H), 2,97-2,75 (м, 6H), 2,39-2,18 (м, 5H), 1,97-1,88 (м, 2H), 1,86-1,51 (м, 5H), 1,34 (д, $J=12,2$ Гц, 3H), 1,26 (с, 6H), 1,22 (с, 6H).

Варіант здійснення 19: отримання сполуки 19



Проміжну сполуку I-81 (30,0 мг), проміжну сполуку I-56 (31,6 мг, 0,0639 ммоль) й ацетат натрію (26,2 мг, 0,320 ммоль) змішували у дихлорметані (0,5 мл) і метанолі (1 мл). Після того, як реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом пів години, додавали тріацетоксиборгідрид натрію (40,7 мг, 0,192 ммоль). Реакційну суміш

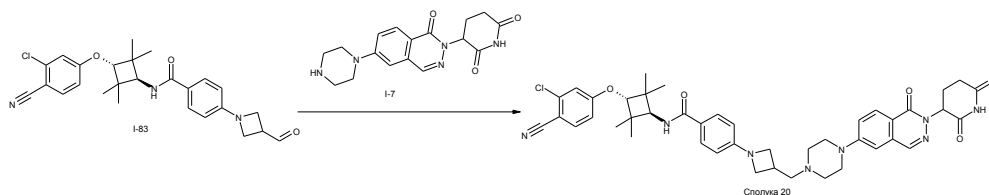
безперервно перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом двох годин. Розчинник видаляли із суміші за зменшеного тиску. Залишок розчиняли у N,N-

диметилформаміді (1 мл) і фільтрували; фільтрат розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 19.

РХ-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 833,2.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,84 (с, 1H), 6,81 (дд, $J=8,7$, 2,4 Гц, 1H), 6,11 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,83 (дд, $J=11,1$, 5,3 Гц, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 4,15 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,86 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 3,55 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,25 (т, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,97-2,75 (м, 6H), 2,39-2,19 (м, 5H), 1,96-1,88 (м, 2H), 1,79-1,59 (м, 5H), 1,34 (д, $J=12,4$ Гц, 3H), 1,26 (с, 6H), 1,22 (с, 6H).

Варіант здійснення 20: отримання сполуки 20

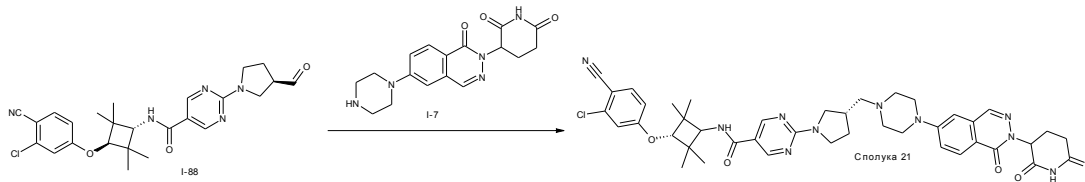


Проміжну сполуку I-83 (150 мг) розчиняли у змішаному розчиннику безводний дихлорметан/метанол (5,00 мл/5,00 мл) і додавали проміжну сполуку I-7 (110 мг); систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 0,5 години. Частинами додавали тріацетоксиборгідрид натрію (205 мг, 0,966 ммоль), систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 3 годин. Суміш промивали водою (10,0 мл $\times$ 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту; неочищений продукт спочатку розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, а потім очищували шляхом розбивання з безводним ацетонітрилом (15,0 мл); проводили фільтрацію з відсмоктуванням, а фільтраційний осад сушили; нарешті, висушений фільтрувальний осад розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 20.

РХ-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 791,2.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,01 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,48 (дд, $J=24,3$, 8,9 Гц, 2H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,01 (дд, $J=8,7$, 1,9 Гц, 1H), 6,44 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,75 (дд, $J=12,0$, 5,2 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,03 (дд, $J=16,4$, 8,4 Гц, 3H), 3,61-3,55 (м, 4H), 3,01 (с, 1H), 2,93 (дд, $J=21,7$, 9,0 Гц, 1H), 2,69-2,62 (м, 3H), 2,57 (с, 5H), 2,14-2,05 (м, 1H), 1,23 (с, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,13 (с, 6H).

Варіант здійснення 21: отримання сполуки 21

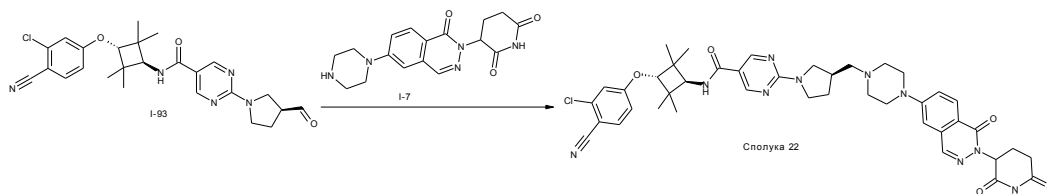


За кімнатної температури проміжну сполуку I-88 (100 мг) розчиняли у змішаному розчиннику дихлорметану (8,00 мл) і метанолу (2,00 мл) з подальшим додаванням проміжної сполуки I-7 (94,0 мг), ацетату натрію (68,0 мг, 0,828 ммоль) і тріацетоксиборгідриду натрію (132 мг, 0,621 ммоль); перемішування проводили за кімнатної температури протягом ночі. Насичений розчин бікарбонату натрію (10 мл) додавали для розведення, а дихлорметан (10 мл $\times$ 3) використовували для екстракції; органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зменшеного тиску; залишок розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 21.

PX-МС (ІЕР) m/z $[M+H]^+$ 807,1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,04 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=19,5$ Гц, 2H), 7,01 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,75 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,04 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 3,75 (дд, $J=23,7, 16,7$ Гц, 3H), 3,53-3,41 (м, 7H), 2,90 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 2,65-2,55 (м, 6H), 2,43 (с, 2H), 2,11 (с, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,11 (с, 6H).

Варіант здійснення 22: отримання сполуки 22



10

Проміжну сполуку I-93 (100 мг, 0,207 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику безводний дихлорметан/метанол (5 мл/5 мл) і додавали проміжну сполуку I-7 (70,6 мг); систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 0,5 години. Частинами додавали тріацетоксиборгідрид натрію (131,6 мг, 0,621 ммоль), систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 3 годин. Суміш промивали водою (10 мл $\times$ 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли й очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням сполуки 22.

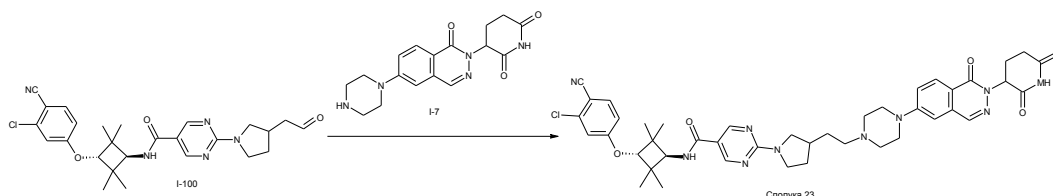
15

20 PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 807,4.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,92 (с, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,97 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,20-7,11 (м, 2H), 6,92 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,66 (дд, $J=11,9, 5,3$ Гц, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,96 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,73-3,56 (м, 3H), 3,47-3,39 (м, 5H), 3,20 (дд, $J=11,6, 7,4$ Гц, 3H), 2,88-2,78 (м, 1H), 2,52 (дд, $J=24,8, 8,2$ Гц, 5H), 2,11-1,85 (м, 3H), 1,65 (дк, $J=15,9, 7,9$ Гц, 1H), 1,13 (с, 6H), 1,03 (с, 6H).

25

Варіант здійснення 23: отримання сполуки 23



30

Проміжну сполуку I-100 (70 мг) розчиняли у суміші дихлорметан/метанол (5 мл/1 мл) з подальшим послідовним додаванням проміжної сполуки I-7 (50 мг) й ацетату натрію (35 мг, 0,42 ммоль); реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 30 хвилин, а потім додавали тріацетоксиборгідрид натрію (89 мг, 0,42 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом ночі. Після завершення реакції додавали воду (10 мл) для розведення, проводили відстоювання для розшарування, органічні фази розділяли, а водну фазу екстрагували дихлорметаном (10 мл $\times$ 2); органічні фази об'єднували, промивали водою (10 мл $\times$ 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску; залишок розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 23.

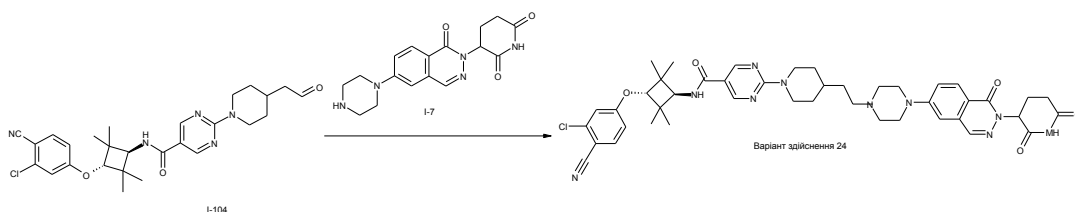
35

40 PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 821,5.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,04 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,21 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,75 (дд, $J=12,1, 5,0$ Гц, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,04 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,83 (дд, $J=11,2, 7,4$ Гц, 1H), 3,71 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,42 (с, 6H), 3,17-3,09 (м, 1H), 2,90 (дд, $J=21,4, 9,1$ Гц, 1H), 2,55 (с, 5H), 2,42 (с, 2H), 2,32 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 2,10 (дд, $J=18,7, 14,0$ Гц, 2H), 1,71-1,60 (м, 3H), 1,21 (с, 6H), 1,11 (с, 6H).

45

Варіант здійснення 24: отримання сполуки 24

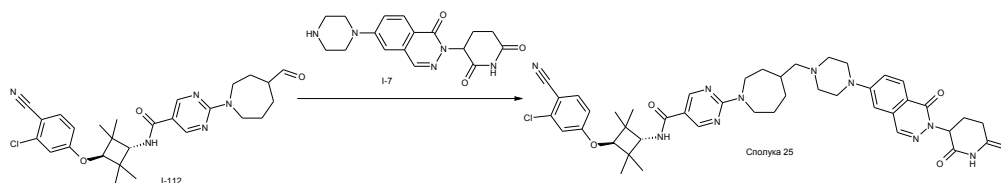


Проміжну сполуку I-104 (55 мг) розчиняли у суміші дихлорметан/метанол (5 мл/1 мл) з подальшим послідовним додаванням проміжної сполуки I-7 (34 мг) й ацетату натрію (24 мг, 0,29 ммоль); реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 30 хвилин, а потім додавали тріацетоксиборгідрид натрію (61 мг, 0,29 ммоль); після завершення додавання реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом ночі. Після завершення реакції додавали воду (10 мл) для розведення, проводили відстоювання для розшарування, а органічні фази екстрагували дихлорметаном (10 мл × 2); органічні фази об'єднували, промивали водою (10 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску; залишок розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 24.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 835,1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,75 (с, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,04 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=9,2$, 2,3 Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 5,75 (дд, $J=11,9$, 5,4 Гц, 1H), 4,73 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 4,29 (с, 1H), 4,03 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,40 (д, $J=4,4$ Гц, 6H), 2,95 (дд, $J=21,7$, 8,3 Гц, 3H), 2,64-2,52 (м, 4H), 2,42-2,36 (м, 2H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,79 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 1,67 (с, 1H), 1,50-1,39 (м, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,11 (с, 6H), 1,07 (д, $J=10,8$ Гц, 2H).

Варіант здійснення 25: отримання сполуки 25

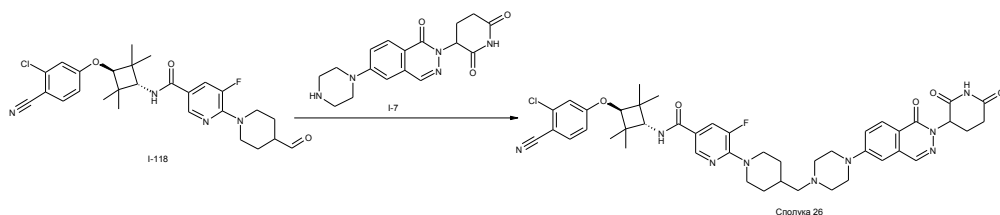


Проміжну сполуку I-112 (90,0 мг, 0,176 ммоль) розчиняли у змішаному розчиннику дихлорметан/метанол (10,0 мл/3,00 мл) з подальшим додаванням проміжної сполуки I-7 (96,1 мг) і безводного ацетату натрію (72,2 мг, 0,880 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 0,5 годин. Додавали тріацетоксиборгідрид натрію (74,6 мг, 0,352 ммоль). Реакційну систему захищали аргоном, перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 16 годин. Дихлорметан (50,0 мл) використовували для розведення, а воду (20,0 мл × 2) використовували для промивання; органічні фази розділяли, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували; фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника з отриманням неочищеного продукту, а неочищений продукт розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 25.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 835,2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,03 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=9,1$, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=7,6$, 2,3 Гц, 2H), 7,01 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 5,74 (дд, $J=12,0$, 5,5 Гц, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,07-3,96 (м, 2H), 3,90-3,73 (м, 2H), 3,67-3,58 (м, 1H), 3,40 (с, 4H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,75-2,52 (м, 2H), 2,49-2,42 (м, 5H), 2,25-1,90 (м, 6H), 1,84 (д, $J=13,7$ Гц, 1H), 1,73-1,57 (м, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,11 (с, 6H).

Варіант здійснення 26: отримання сполуки 26

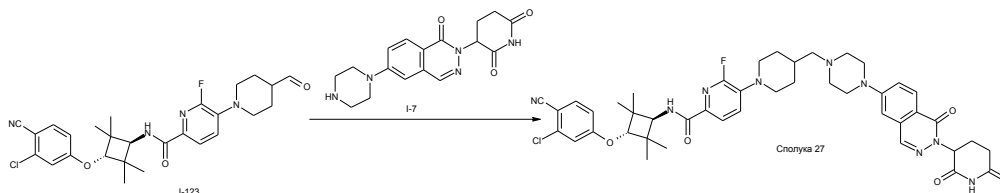


За кімнатної температури проміжну сполуку I-118 (80,0 мг) розчиняли у змішаному розчиннику дихлорметану (8,00 мл) і метанолу (2,00 мл) з подальшим додаванням проміжної сполуки I-7 (53,2 мг) і тріацетоксиборгідриду натрію (99,2 мг, 0,468 ммоль); перемішування проводили за кімнатної температури протягом ночі. Додавали насичений розчин бікарбонату натрію (10,0 мл), а дихлорметан (15 мл × 2) використовували для екстракції; органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зменшеного тиску; залишок розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 26.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 838,1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,04 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=19,9$, 5,3 Гц, 2H), 7,73 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,53-7,47 (м, 1H), 7,23 (дд, $J=15,2$, 2,3 Гц, 2H), 7,01 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 5,75 (дд, $J=12,1$, 5,4 Гц, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,21 (д, $J=13,1$ Гц, 2H), 4,06 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,42 (с, 6H), 3,03-2,86 (м, 3H), 2,64-2,57 (м, 1H), 2,52 (д, $J=3,6$ Гц, 3H), 2,22 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,84 (д, $J=13,1$ Гц, 3H), 1,22 (с, 6H), 1,17 (д, $J=15,4$ Гц, 2H), 1,12 (с, 6H).

Варіант здійснення 27: отримання сполуки 27

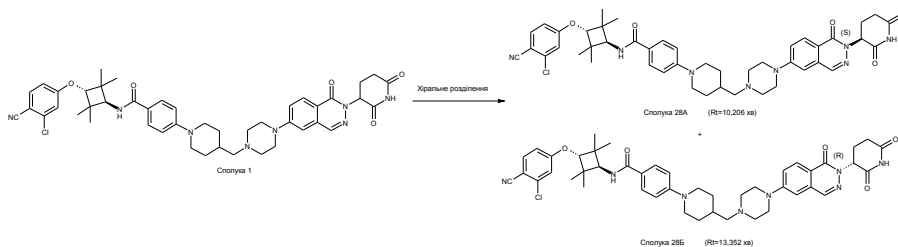


Проміжну сполуку I-123 (25 мг) розчиняли у суміші дихлорметані/метанол (5 мл/1 мл) з подальшим послідовним додаванням проміжної сполуки I-7 (17 мг) й ацетату натрію (12 мг, 0,15 ммоль); реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом 30 хвилин, а потім додавали тріацетоксиборгідрид натрію (32 мг, 0,15 ммоль); реакційну суміш перемішували та проводили реакцію за кімнатної температури протягом ночі. Додавали воду (10 мл) для розведення, проводили відстоювання для розшарування, а водну фазу екстрагували дихлорметаном (10 мл × 2); органічні фази об'єднували, промивали водою (10 мл × 3), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували, а фільтрат концентрували за зменшеного тиску; залишок розділяли та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (із вмістом мурашиної кислоти) з отриманням сполуки 27.

PX-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 838,2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,04 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,25 (с, 2H), 7,03 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,80-5,69 (м, 1H), 4,47 (с, 1H), 3,93 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,42 (с, 6H), 2,83 (с, 3H), 2,58 (с, 2H), 2,54 (с, 2H), 2,25 (с, 2H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,84 (с, 2H), 1,28 (с, 2H), 1,20 (с, 6H), 1,14 (с, 6H).

Варіант здійснення 28: отримання сполуки 28А та сполуки 28Б



Сполуку 1 (5 г) хірально розділяли з отриманням сполуки 28А (Rt=10,206 хв) і сполуки 28Б (Rt=13,352 хв).

Метод хірального розділення:

Прилад: Shimadzu LC-20AP для ВЕРХ

Колонка: ChiralPak IC, 300×50 мм вн. д., 10 мкм

Рухома фаза: А: Метанол (0,1 % водний розчин аміаку) В: Дихлорметан

Градiєнт елюювання: 70 % В

Швидкість потоку: 80 мл/хв

Температура колонки: кімнатна температура

Довжина хвилі виявлення: 220 нм

Час циклу: ~ 6 хв

Метод хірального аналізу:

Прилад: Waters UPC2 для аналітичної НРХ (SFC-H)

Колонка: ChiralCel OJ, 150×4,6 мм вн. д., 3 мкм

Рухома фаза: А: Діоксид карбону В: Етанол (0,05 % діетиламін)

Градiєнт елюювання: 50 % В

Швидкість потоку: 2,0 мл/хв

Зворотній тиск: 1500 фунт/кв. дюйм

Температура колонки: 35 °С

Довжина хвилі виявлення: 220 нм

Сполука 28А:

Rt=10,206 хв

РХ-МС (ІЕР) [M+H]⁺ m/z=819,6.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,96 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,04 (д, J=9,00 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,63 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,76 Гц, 2H), 7,44-7,55 (м, 2H), 7,24 (д, J=1,75 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,38 Гц, 1H), 6,90-7,03 (м, 3H), 5,76 (дд, J=5,19, 12,07 Гц, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,06 (д, J=9,13 Гц, 1H), 3,85 (д, J=12,26 Гц, 2H), 3,37-3,47 (м, 4H), 2,85-2,99 (м, 1H), 2,78 (т, J=11,69 Гц, 2H), 2,50-2,65 (м, 8H), 2,20 (д, J=6,38 Гц, 2H), 2,04-2,13 (м, 1H), 1,72-1,85 (м, 3H), 1,22 (с, 6H), 1,12 (с, 6H).

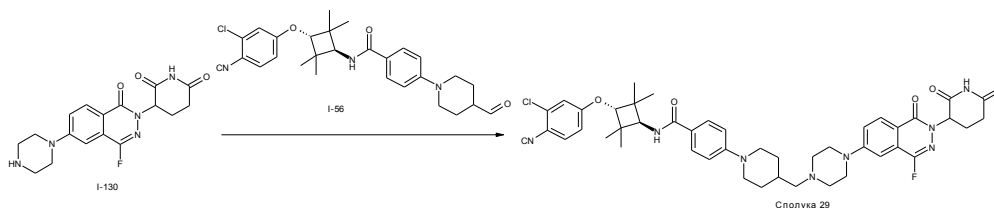
Сполука 28Б:

Rt=13,352 хв

РХ-МС (ІЕР) [M+H]⁺ m/z=819,6.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,91 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,04 (д, J=9,01 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,75 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,63 Гц, 2H), 7,43-7,56 (м, 2H), 7,14-7,28 (м, 2H), 6,89-7,04 (м, 3H), 5,70-5,81 (м, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,05 (д, J=9,13 Гц, 1H), 3,86 (д, J=12,01 Гц, 2H), 3,37-3,52 (м, 4H), 2,86-2,99 (м, 1H), 2,78 (т, J=11,76 Гц, 2H), 2,50-2,67 (м, 8H), 2,21 (д, J=6,00 Гц, 2H), 2,03-2,13 (м, 1H), 1,72-1,87 (м, 3H), 1,22 (с, 6H), 1,12 (с, 6H).

Варіант здійснення 29: отримання сполуки 29



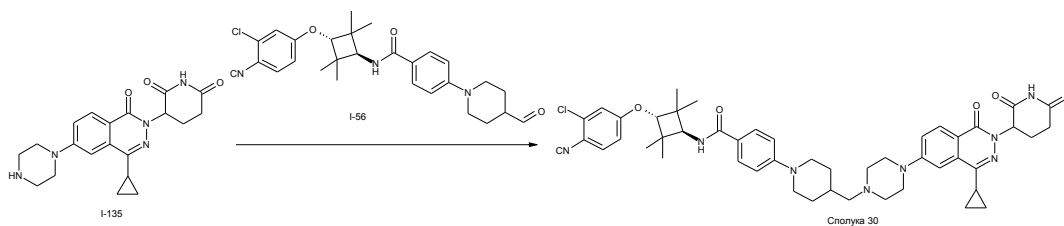
40

За 25 °С у розчин І-130 (260 мг, 0,48 ммоль) у N,N-диметилацетаміді (1 мл) і дихлорметані (10 мл) послідовно додавали І-56 (262 мг, 0,53 ммоль), триацетоксиборгидрид натрію (203 мг, 0,96 ммоль) і льодисту оцтову кислоту (2,88 мг, 0,048 ммоль); перемішування проводили за 25 °С протягом 2 годин. У вищевказаний реакційний розчин додавали воду (20 мл) й екстрагували дихлорметаном (20 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували за зменшеного тиску, розділяли та очищували за допомогою ВЕРХ з отриманням сполуки 29.

РХ-МС (ІЕР) [M+H]⁺ 837,5.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 8,09 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,62 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,05-6,88 (м, 3H), 5,75 (дд, J=12,5, 5,5 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,05 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,87 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,57-3,40 (м, 4H), 3,34-3,32 (м, 8H), 2,99-2,87 (м, 1H), 2,80 (т, J=12,2 Гц, 2H), 2,66-2,57 (м, 1H), 2,29-2,03 (м, 2H), 1,88-1,73 (м, 3H), 1,22 (с, 6H), 1,13 (с, 6H).

Варіант здійснення 30: отримання сполуки 30

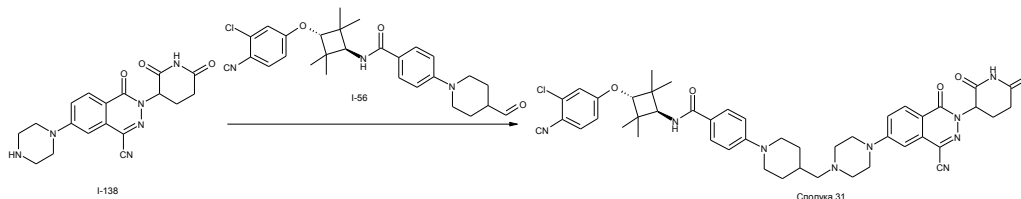


За кімнатної температури I-135 (60,0 мг, 0,16 ммоль) і I-56 (93,0 мг, 0,19 ммоль) розчиняли у суміші дихлорметан/метанол (3 мл/1 мл) і додавали 2 краплі оцтової кислоти; реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 0,5 години; потім додавали тріацетоксиборгідрид натрію (66,0 мг, 0,32 ммоль) і перемішували реакційну суміш за кімнатної температури протягом 1,5 години. Реакційний розчин розводили водою (10 мл) й екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2); органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (20 мл × 2), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника. Отриманий залишок очищували за допомогою колонки C18 зі зворотною фазою з отриманням сполуки 30.

РХ-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 859,6.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 8,08-8,06 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,92-7,90 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,75-7,72 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,52-7,44 (м, 3H), 7,21-7,20 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,02-6,95 (м, 3H), 5,57-5,66 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,06-4,04 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,88-3,85 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,46-3,35 (м, 4H), 2,87-2,76 (м, 3H), 2,60-2,52 (м, 6H), 2,47-2,44 (м, 1H), 2,24-2,22 (м, 2H), 2,05-2,05 (м, 1H), 1,83-1,81 (м, 3H), 1,21 (с, 8H), 1,12 (с, 6H), 0,96-0,92 (м, 2H), 0,82-0,80 (м, 2H).

Варіант здійснення 31: отримання сполуки 31

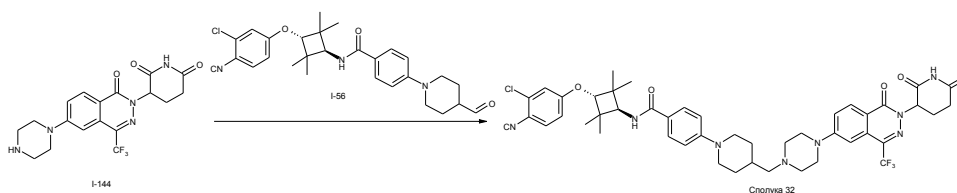


За кімнатної температури I-138 (сіль ТФО, 200 мг, 0,43 ммоль) розчиняли у N,N-диметилацетаміді (1 мл) і дихлорметані (10 мл) з подальшим послідовним додаванням I-56 (234 мг, 0,47 ммоль), тріацетоксиборгідриду натрію (182 мг, 0,86 ммоль) і льодистої оцтової кислоти (2,58 мг, 0,043 ммоль); перемішування проводили за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційний розчин додавали воду (20 мл) й екстрагували дихлорметаном (20 мл × 3). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зменшеного тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії C18 зі зворотною фазою з отриманням сполуки 31.

РХ-МС (ІЕР) $[M+H]^+$ 844,6.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,14 (с, 1H), 8,12 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,66 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,13-6,89 (м, 4H), 5,87 (дд, $J=12,7, 5,3$ Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,06 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,88 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,50 (с, 4H), 2,92 (ддд, $J=17,0, 13,5, 5,4$ Гц, 1H), 2,80 (т, $J=12,1$ Гц, 2H), 2,70-2,59 (м, 1H), 2,55 (с, 8H), 2,32-2,11 (м, 2H), 1,83 (д, $J=12,5$ Гц, 3H), 1,22 (с, 6H), 1,13 (с, 6H).

Варіант здійснення 32: отримання сполуки 32



За кімнатної температури I-144 (180 мг, 0,44 ммоль) і I-56 (217 мг, 0,44 ммоль) розчиняли у суміші дихлорметан/метанол (10 мл/5 мл); реакційну суміш перемішували за кімнатної

температури протягом 0,5 години та додавали 2 краплі оцтової кислоти; потім додавали тріацетоксиборгідрид натрію (187 мг, 0,88 ммоль) і перемішували реакційну суміш за кімнатної температури протягом 1,5 години. Реакційний розчин розводили водою (10 мл) й екстрагували дихлорметаном (30 мл × 2); органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл × 2), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували за зменшеного тиску для видалення органічного розчинника. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії C18 зі зворотною фазою з отриманням сполуки 32.

PX-MS (IEP) [M+H]⁺ 887,6.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,11 (с, 1H), 8,19-8,17 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,92-7,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,75-7,66 (м, 3H), 7,52-7,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,21-7,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,02-6,96 (м, 4H), 5,84-5,80 (дд, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,06-4,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,89-3,86 (д, J=12,0 Гц, 2H), 3,45-3,45 (м, 4H), 2,93-2,89 (м, 1H), 2,82-2,76 (т, J=12,4 Гц, 2H), 2,67-2,52 (м, 6H), 2,19-2,17 (м, 3H), 1,84-1,81 (м, 3H), 1,21 (с, 8H), 1,12 (с, 6H).

Експериментальний приклад 1: Внутрішньоклітинний вестерн-блот-аналіз андрогенових рецепторів

У цьому аналізі оцінювали функціональність сполуки в клітинах Vcar. Внутрішньоклітинні андрогенові рецептори аналізували внутрішньоклітинним методом вестерн-блотингу відповідно до аналітичної процедури, описаної нижче.

У 96-лунковому клітинному культуральному планшеті (Corning 3599), попередньо обробленому полі-D-лізином, висівали клітини Vcar у середовище для аналізу клітин Vcar [DMEM з вмістом фенолового червоного (Gibco, кат. №: 11995065); фетальна бичача сироватка, ФБС (Gibco, кат. №: 10099141c)] в об'ємі 100 мкл/лунка і за щільності клітин 50000 клітин/лунка. Клітини культивували протягом щонайменше двох днів.

1. Спочатку клітини оброблювали сполукою. Сполуки піддавали градієнтному розведенню з використанням ДМСО і клітинного культурального середовища так, що ДМСО, який містився в клітинному культуральному планшеті, був розведений до 0,5 %: поліпропіленовий планшет використовували відповідно до такого протоколу:

(1) (i) Планшет з 200× початковим розчином було отримано в ДМСО; (ii) 10 мМ початковий розчин розводили за 1:4 (10 мкл початковий розчин + 40 мкл ДМСО = 2000 мкМ) ДМСО для заповнення ряду 2; (iii) градієнтне розведення 1:4 (10 мкл protac+40 мкл ДМСО) проводили від ряду 2 до ряду 9, ряд 1 залишали для 2000 мкМ референтної сполуки, а ряд 10 залишали для ДМСО. (iv) Всього було 8 концентрацій (кінцеві концентрації у 200× планшеті становили 2000 мкМ, 400 мкМ, 80 мкМ тощо). (2) (i) 3 × початковий розчин отримували в середовищі; (ii) 3 мкл 200× початкового розчину переносили в 197 мкл середовища (за допомогою 12-канальної піпетки, від ряду 1 до ряду 10), тобто 3 × планшет з початковим розчином. (iii) Для планшета з початковим розчином проводили однорідне змішування. (3) (i) Середовище клітин Vcar замінювали свіжим середовищем з об'ємом середовища 100 мкл. (ii) Однорідно змішаний 3× початковий розчин переносили в клітинний культуральний планшет (за допомогою 12-канальної піпетки, 50 мкл початкового розчину переносили від ряду 1 до ряду 10). (iii) Клітини культивували протягом 24 годин.

2. Визначали рівень експресії внутрішньоклітинних андрогенових рецепторів після обробки сполукою, а аналіз проводили відповідно до такого способу.

(1) (i) Еквівалентний об'єм 8 % параформальдегіду додавали в клітинний культуральний планшет для фіксації клітин. Розчин для фіксації в культуральному планшеті зливали, а клітинний планшет три рази промивали ФБС. (ii) Отримували розчин Тритон (початковий розчин розводили за 1:1000). Розчин у клітинному планшеті зливали та в кожен лунку додавали по 200 мкл розчинника Тритон. (iii) Отримували 2× блокувальний розчин (10× блокувальний початковий розчин розводили за 1:4). Розчин у клітинному планшеті зливали та в кожен лунку додавали по 100 мкл 2× блокувального розчину. (iv) Отримували розчин первинних антитіл (кроляче mAb до андрогенового рецептора, Cell Signaling Technology, кат. №: 5153; розведення 1:1000). Розчин у клітинному планшеті зливали, в кожен лунку додавали по 100 мкл розчинника первинних антитіл і проводили інкубацію за 4 градусів протягом ночі. (v) Розчин первинних антитіл зливали, а клітинний планшет промивали 1× промивальним буфером (промивальний буфер у цій заявці означає розчин промивального буфера). (vi) Отримували розчин вторинних антитіл (козине вторинне антитіло IgG проти кролячих білків (H+L), HRP, Thermo, кат. №: 31460; розведення 1:5000) і в кожен лунку додавали об'єм 100 мкл розчинника вторинних антитіл для інкубації. (vii) Розчин вторинних антитіл у клітинному планшеті зливали, а клітинний планшет промивали 1× промивальним буфером. (viii) Отримували хромогенний розчин ТМБ (BD, кат. №: 550534) і в кожен лунку додавали об'єм 100 мкл хромогенного розчину. (ix) У кожен лунку

- додавали об'єм 50 мкл стоп-розчину (BD, кат. №: 550534). (х) Значення поглинання ОГ на 450 нм і 570 нм зчитували за допомогою EnVision. (2) (i) Нормалізований аналіз проводили для кількості клітин у кожній лунці. Розчин у культуральному планшеті зливали, а клітинний планшет три рази промивали промивальним буфером. (ii) Отримували розчинник Janus (розведення 1:3).
- 5 (iii) У кожну лунку додавали об'єм 50 мкл розчинника для інкубації. (iv) Розчин у планшеті зливали, а клітинний планшет промивали деіонізованою водою. (v) Отримували 1 М хлористоводневу кислоту (концентровану хлористоводневу кислоту розводили за 1:24) і в кожну лунку додавали об'єм 200 мкл розчинника хлористоводневої кислоти для обробки клітин. (vi) Значення поглинання ОГ на 595 нм зчитували за допомогою Flex Station. (vii) Відповідно до
- 10 отриманих даних розраховували ефект досліджуваної сполуки на експресію андрогенових рецепторів.

Експериментальні результати наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Оцінка сполуки щодо активності деградації андрогенових рецепторів у клітинах VCaP

Номер варіанту здійснення	DC ₅₀ (нМ)	D _{макс} (%)	Номер варіанту здійснення	DC ₅₀ (нМ)	D _{макс} (%)
1	10	97	2	5,3	114
3	12	104	4	6,8	98
5	8,4	105	7	15	92
8	8,9	75	10	35	87
11	38	80	13	9,6	94
14	11	91	15	16	84
16	5,7	92	17	6,9	88
23	6,9	98	24	6,8	106
25	10	116	26	32	109
28A	2,7	126	28Б	7,2	101
29	8,9	169	32	5,2	145

- 15 D_{макс}: максимальна міра деградації AP у клітинах VCaP. DC₅₀: концентрація сполуки, необхідна для досягнення напівмаксимальної міри деградації AP у клітинах VCaP.

Експериментальний приклад 2: Інгібувальний ефект досліджуваної сполуки на проліферацію клітин Vcar

- Лінію пухлинних клітин Vcar (ATCC, кат. № CRL-2876) відповідно культивували з середовищем DMEM (Gibco, кат. № 11965-092), що містило 10 % ФБС (Gibco, кат. № 10099-141C). Під час дослідження клітини Vcar висівали в культуральну рідину DMEM, що містила 5 % ФБС і 0,1 нМ R1881 (Sigma, кат. № R0908).

Аналітичний спосіб був таким:

- Клітини Vcar висівали в 384-лунковий планшет (Perkin Elmer, кат. № 6007460) за щільності клітин 1200 клітин/лунка й об'єму 20 мкл/лунка; після того, як клітини інкубували протягом ночі в інкубаторі з діоксидом карбону (Thermo), додавали приготовані розчини сполуки з різними концентраціями в об'ємі 5 мкл/лунка; одночасно відповідний розчинник використовували як контроль; після того, як клітини безперервно інкубували в інкубаторі протягом 6 днів, клітинний планшет і його вміст урівноважували до кімнатної температури; у кожну лунку додавали по 25 мкл реагенту Cell Titer Glog (Promega, кат. № G7573); після струшування й однорідного змішування проводили інкубацію в темряві протягом 10-30 хвилин, а значення сигналу реєстрували за допомогою мікропланшет-рідера Envision (PerkinElmer).

Спосіб обробки експериментальних даних:

- Відсотковий рівень інгібування оброблених сполукою лунок розраховували відносно контрольних лунок з розчинником у планшеті, GraphPad використовували для апроксимації даних з відсоткового рівня інгібування, що відповідали різним концентраціям, а значення IC₅₀ розраховували за 4-параметричною нелінійною логістичною формулою. Експериментальні результати наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Оцінка сполуки щодо інгібувальної активності проліферації клітин VCaP

Номер варіанту здійснення	IC ₅₀ (нМ)	E _{макс} (%)	Номер варіанту здійснення	IC ₅₀ (нМ)	E _{макс} (%)
2	11	60	4	33	69
5	37	62	14	20	61
20	42	60	23	20	56
24	18	53	25	27	62
26	45	60	28A	9,7	74
28Б	33	71	29	56	66

E_{макс}: максимальна міра інгібування проліферації клітин VCaP.IC₅₀: концентрація сполуки, необхідна для досягнення напівмаксимальної міри інгібування проліферації клітин VCaP.

Експериментальний приклад 3: In-vivo фармакокінетичні експерименти зі сполуками за цим винаходом

5 У цьому експериментальному прикладі проводили in-vivo фармакокінетичну оцінку для мишей у разі внутрішньовенної ін'єкції та перорального введення.

Експериментальні способи й умови: самці мишей CD1, вік 6-8 тижнів; усі тварини мали вільний доступ до води та їжі; через 5 хв, 15 хв, 30 хв, 1 год., 2 год., 4 год., 8 год. і 24 год. після того, як мишей піддавали одноразовій внутрішньовенній ін'єкції 1 мг/кг досліджуваної сполуки (розчинник 5 % ДМСО/15 % солютол/80 % сольовий розчин) (сольовий розчин у цій заявці означає сольовий розчин), або через 15 хв, 30 хв, 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год. і 24 год. після того, як мишей піддавали пероральному внутрішньошлунковому введенню 10 мг/кг (розчинник 5 % ДМСО/10 % солютол/85 % сольовий розчин), брали кров з очей, отримували не менше 50 мкл кожного зразка, при цьому для антикоагуляції використовували гепарин натрію; отримані зразки поміщали на лід і протягом 1 години відділяли плазму шляхом центрифугування для дослідження. Концентрацію лікарського засобу в плазмі визначали за допомогою рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (PX/MC/MC), потім розраховували фармакокінетичні параметри за допомогою програмного забезпечення Phoenix WinNonlin. Варіант здійснення 82 з CN110612294 А було взято як контрольний зразок 1.

20 Експериментальні результати наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Фармакокінетика у разі перорального введення (10 мг/кг)

Сполука	T _{1/2} (год.)	C _{макс} (нг/мл)	ППКО-неск (нг*год./мл)	F (%)
Сполука 1	6,22	1260	18896	68,8
Сполука 29	7,91	677	13404	24,1
Контрольний зразок 1	4,58	660	7696	16,5

Експериментальні дані показують, що результати in-vivo фармакокінетики у разі перорального введення сполук за цим винаходом у мишей демонструють більший T_{1/2}, вищі ППКО-неск in-vivo дії та пероральну біодоступність F.

25

Експериментальний приклад 4: In-vivo фармакокінетичні експерименти зі сполуками за цим винаходом

У цьому експериментальному прикладі проводили in-vivo фармакокінетичну оцінку для щурів у разі внутрішньовенної ін'єкції та перорального введення.

30 Експериментальні способи й умови: самці щурів SD, вік 6-8 тижнів; усі тварини мали вільний доступ до води та їжі; через 5 хв, 15 хв, 30 хв, 1 год., 2 год., 4 год., 8 год., 24 год. і 48 год. після того, як щурів піддавали одноразовій внутрішньовенній ін'єкції 1 мг/кг досліджуваної сполуки (розчинник 5 % ДМСО/15 % солютол/80 % сольовий розчин), або через 15 хв, 30 хв, 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год., 24 год. і 48 год. після того, як щурів піддавали пероральному

- внутрішньошлунковому введенню 10 мг/кг (розчинник 5 % ДМСО/10 % солютол/85 % сольовий розчин), брали кров з очей, отримували не менше 50 мкл кожного зразка, при цьому для антикоагуляції використовували гепарин натрію; отримані зразки поміщали на лід і протягом 1 години відділяли плазму шляхом центрифугування для дослідження. Концентрацію лікарського засобу в плазмі визначали за допомогою рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (PХ/МС/МС), потім розраховували фармакокінетичні параметри за допомогою програмного забезпечення Phoenix WinNonlin. Варіант здійснення 82 з CN110612294 А було взято як контрольний зразок 1. Експериментальні результати наведено в таблиці 4.

Таблиця 4

Фармакокінетика у разі перорального введення (10 мг/кг)

Сполука	T _{1/2} (год.)	C _{макс} (нг/мл)	ППК _{0-неск} (нг*год./мл)	F (%)
Сполука 1	7,62	147	2646	11,9
Сполука 28А	8,28	173	3212	5,13
Сполука 29	13,4	253	6197	11,9
Контрольний зразок 1	5,87	43,6	603	0,82

10

Експериментальні дані показують, що результати in-vivo фармакокінетики у разі перорального введення сполук за цим винаходом у щурів демонструють більший T_{1/2}, вищі ППК_{0-неск} in-vivo дії та пероральну біодоступність F.

15

Експериментальний приклад 5: In-vivo фармакокінетичні експерименти зі сполуками за цим винаходом

У цьому експериментальному прикладі проводили in-vivo фармакокінетичну оцінку для собак у разі внутрішньовенної ін'єкції та перорального введення.

20

Експериментальні способи й умови: самці біглів Beijing Marshall SD, вік 12-18 місяців; введення проводили біглям через пів години після годування; через 5 хв, 15 хв, 30 хв, 1 год., 2 год., 4 год., 8 год., 24 год., 48 год. і 72 год. після того, як біглів піддавали одноразовій внутрішньовенній ін'єкції 1 мг/кг досліджуваної сполуки (розчинник 5 % ДМСО/10 % солютол/85 % сольовий розчин), або через 15 хв, 30 хв, 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год., 24 год., 48 год. і 72 год. після того, як біглів піддавали пероральному внутрішньошлунковому введенню 10 мг/кг (розчинник 5 % ДМСО/10 % солютол/85 % сольовий розчин), брали кров з очей, отримували не менше 50 мкл кожного зразка, при цьому для антикоагуляції використовували гепарин натрію; отримані зразки поміщали на лід і протягом 1 години відділяли плазму шляхом центрифугування для дослідження. Концентрацію лікарського засобу в плазмі визначали за допомогою рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (PХ/МС/МС), потім розраховували фармакокінетичні параметри за допомогою програмного забезпечення Phoenix WinNonlin. Варіант здійснення 82 з CN110612294 А було взято як контрольний зразок 1. Експериментальні результати наведено в таблиці 5.

30

Таблиця 5

Фармакокінетика у разі перорального введення (10 мг/кг)

Сполука	T _{1/2} (год.)	C _{макс} (нг/мл)	ППК _{0-неск} (нг*год./мл)	F (%)
Сполука 1	19,9	482	14074	44,1
Сполука 28А	34,3	868	15420	33,9
Контрольний зразок 1	14,9	303	7841	12,0

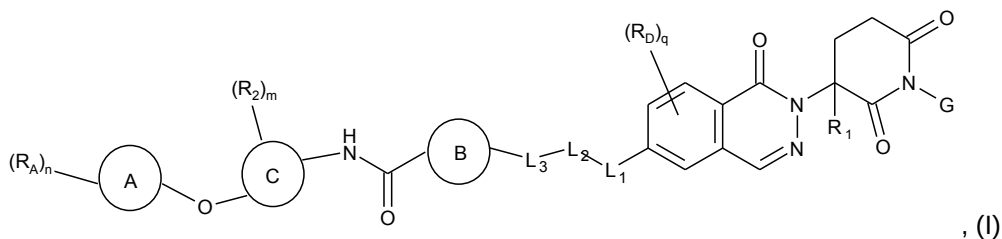
35

Експериментальні дані показують, що результати in-vivo фармакокінетики у разі перорального введення сполук за цим винаходом у собак демонструють більший T_{1/2}, вищі ППК_{0-неск} in-vivo дії та пероральну біодоступність F.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

40

1. Сполука, представлена формулою (I), її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль:



де

5 R₁ являє собою H;

G являє собою H;

кільце B вибране з фенілу та 6-членного гетероарилу, і при цьому феніл або 6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R;

кільце C являє собою C₄₋₆циклоалкіл;

10 R₂ вибраний з H і C₁₋₆алкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R;

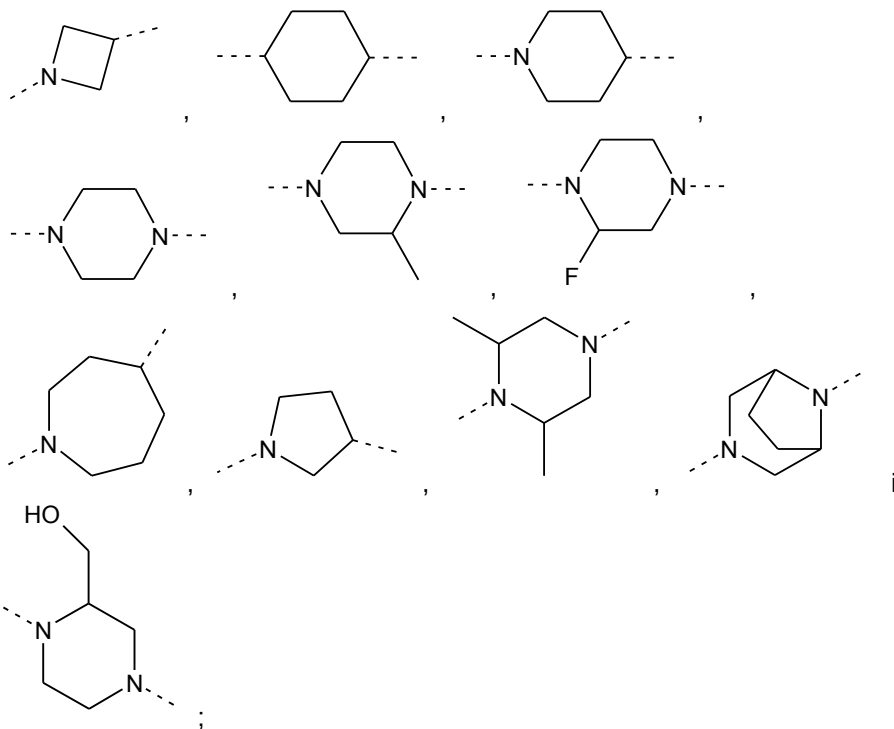
кільце A являє собою 6-12-членний арил;

R_A вибраний з H, галогену і CN;

R_D вибраний з H, CN, галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкілу та 3-6-членного гетероциклоалкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкіл або 3-6-членний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R;

15 R незалежно вибраний з H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ і C₁₋₆алкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R';

кожен з L₁ і L₃ незалежно вибраний з:



L₂ вибраний з CH₂ і

25 R' незалежно вибраний з H, галогену, C₁₋₆алкілу, OH, NH₂, CF₃;

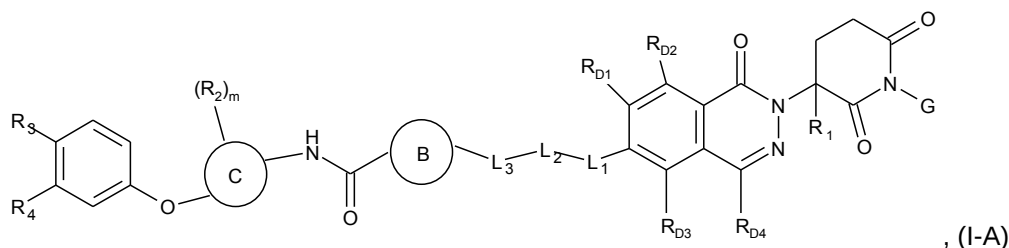
n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

q дорівнює 1, 2, 3 або 4; i

30 6-членний гетероарил містить 1, 2 або 3 гетероатоми або групи гетероатомів, незалежно вибраних з NH і N.

2. Сполука за п. 1, де сполука представлена формулою (I-A), її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль:



5

де

R_1 являє собою H;

G являє собою H;

кільце B вибране з фенілу та 6-членного гетероарилу, і при цьому феніл або 6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R;

кільце C вибране з C₄₋₆циклоалкілу;

R_2 вибраний з H і C₁₋₆алкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R;

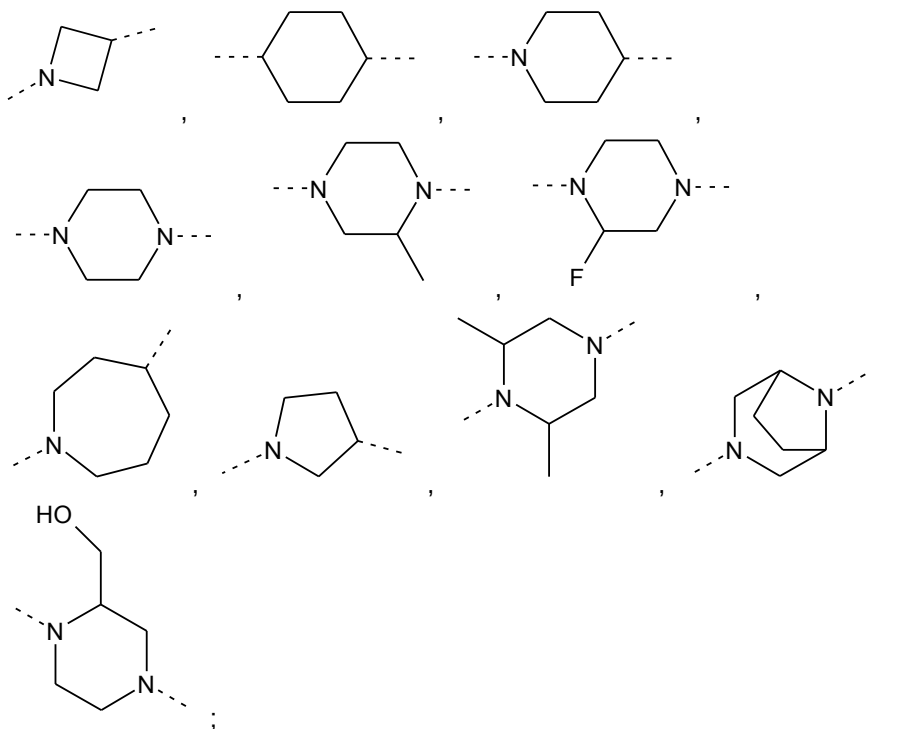
кожен з R_3 і R_4 незалежно вибраний з H, галогену і CN;

кожен з R_{D1} , R_{D2} і R_{D3} незалежно вибраний з H, CN, галогену, C₁₋₆алкілу та C₁₋₆алкокси, і при цьому C₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкокси необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R;

R_{D4} незалежно вибраний з H, CN, галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкілу та 3-6-членного гетероциклоалкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл або 3-6-членний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R;

R незалежно вибраний з H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ і C₁₋₆алкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R';

кожен з L_1 і L_3 незалежно вибраний з:



25

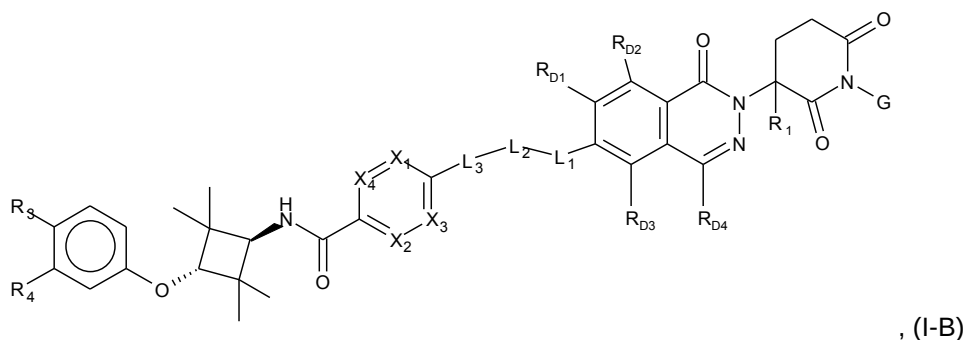
L_2 незалежно вибраний з CH₂ і

R' незалежно вибраний з H, галогену, C₁₋₆алкілу, OH, NH₂, , , CH₂F, CHF₂ і CF₃;
m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; i

6-членний гетероарил містить 1, 2 або 3 гетероатоми або групи гетероатомів, незалежно вибраних з NH і N.

3. Сполука за п. 2, де сполука представлена формулою (I-B), її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль:

5



де

R₁ являє собою H;

10 G являє собою H;

кожен з R₃ і R₄ незалежно вибраний з H, галогену і CN;

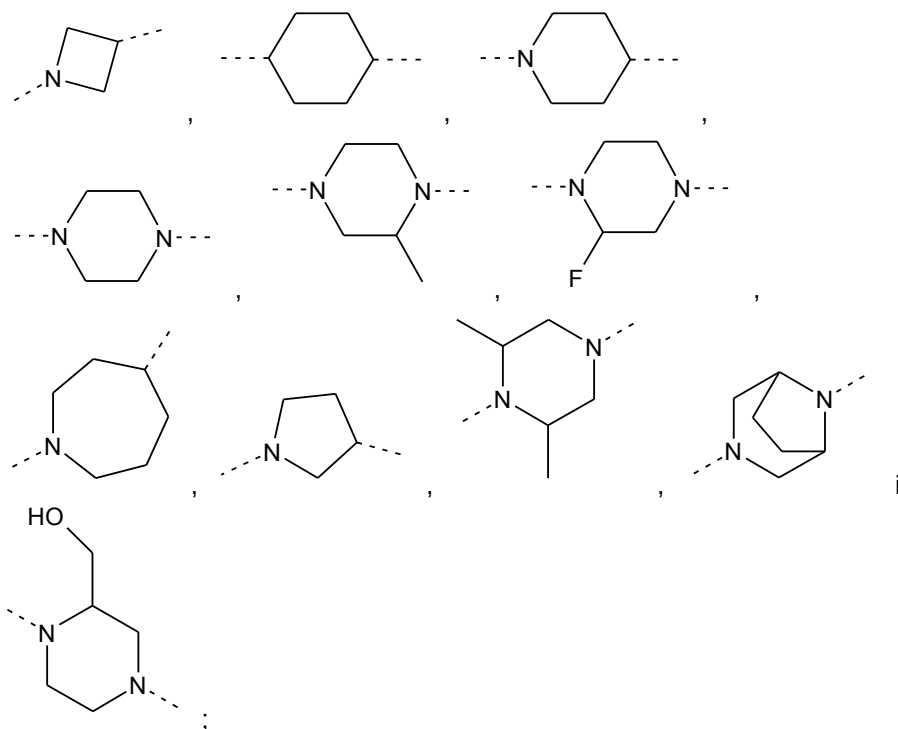
кожен з X₁, X₂, X₃ і X₄ незалежно вибраний з C(R) і N;

кожен з R_{D1}, R_{D2} і R_{D3} незалежно вибраний з H, CN, галогену, C₁₋₆алкілу та C₁₋₆алкокси, і при цьому C₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкокси необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R;

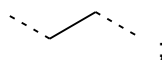
15 R_{D4} незалежно вибраний з H, CN, галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкілу та 3-6-членного гетероциклоалкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл або 3-6-членний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R;

R незалежно вибраний з H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ і C₁₋₆алкілу, і при цьому C₁₋₆алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R';

20 кожен з L₁ і L₃ незалежно вибраний з:

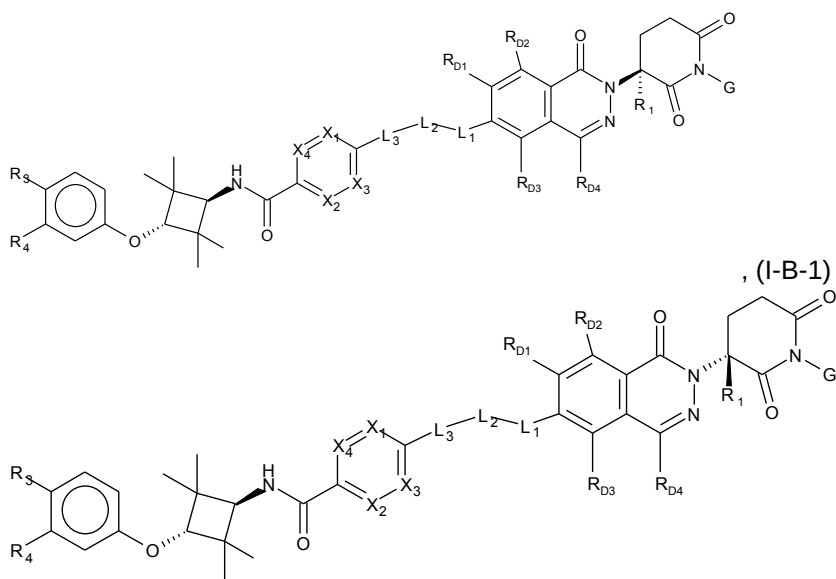


25 L₂ незалежно вибраний з CH₂ і

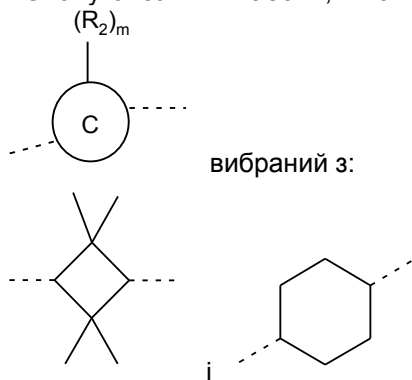


R' незалежно вибраний з H, галогену, C₁₋₆алкілу, OH, NH₂, , , CH₂F, CHF₂ і CF₃.

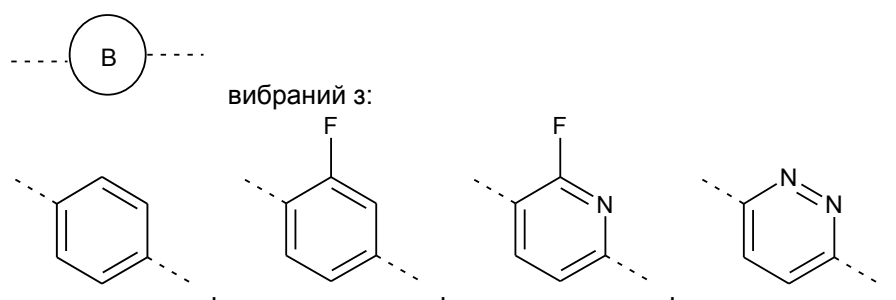
4. Сполука за п. 3, де сполука представлена формулою (I-B-1) або формулою (I-B-2), її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль:

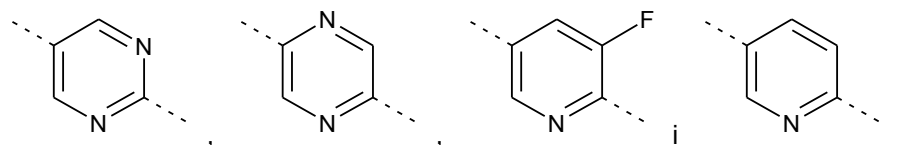


5. Сполука за п. 1, її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль, де кільце А являє собою феніл.
6. Сполука за п. 2, її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль, де кожен з R₃ і R₄ незалежно вибраний з H, F, Cl, Br, I і CN.
7. Сполука за п. 1 або 2, її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль, де R₂ вибраний з H, метилу та етилу.
8. Сполука за п. 1 або 2, її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль, де кільце С вибране з циклобутилу та циклогексанілу.
9. Сполука за п. 1 або 2, її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль, де



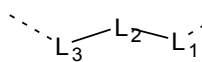
10. Сполука за п. 1 або 2, її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль, де кільце В вибране з фенілу, піридилу, піридазинілу, піримідинілу та піразинілу, а феніл, піридил, піридазиніл, піримідиніл або піразиніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R.
11. Сполука за п. 1 або 2, її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль, де





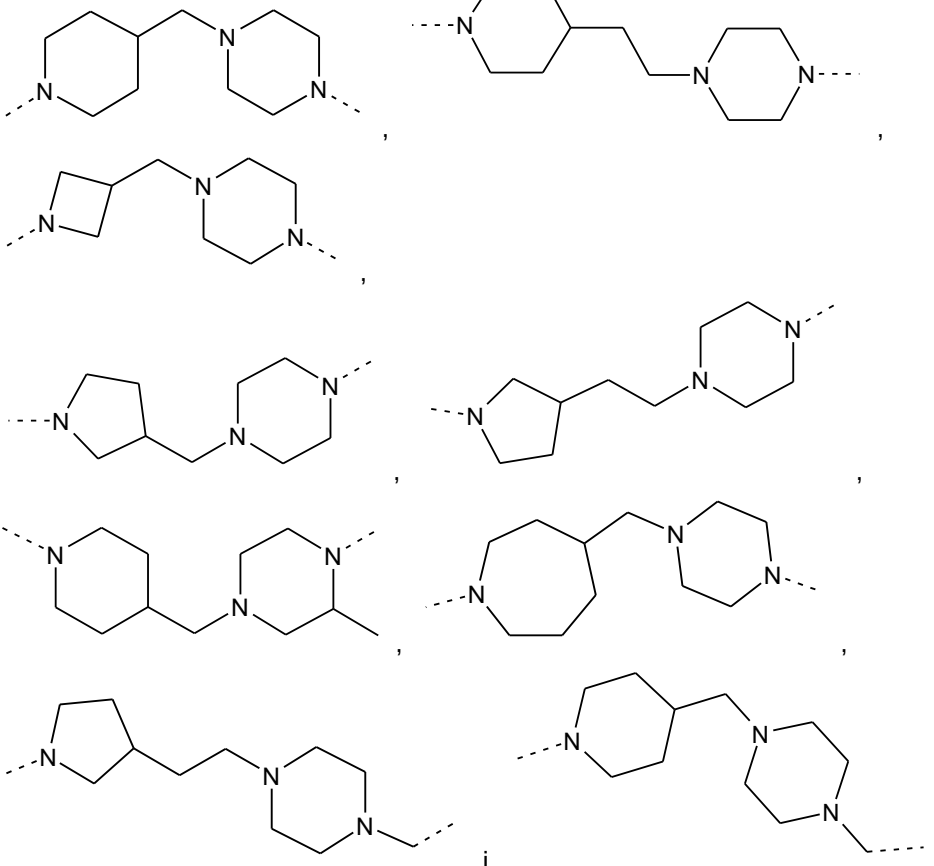
12. Сполука за пп. 1, 2, 3 або 4, її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль, де

структурна одиниця



вибрана з:

5

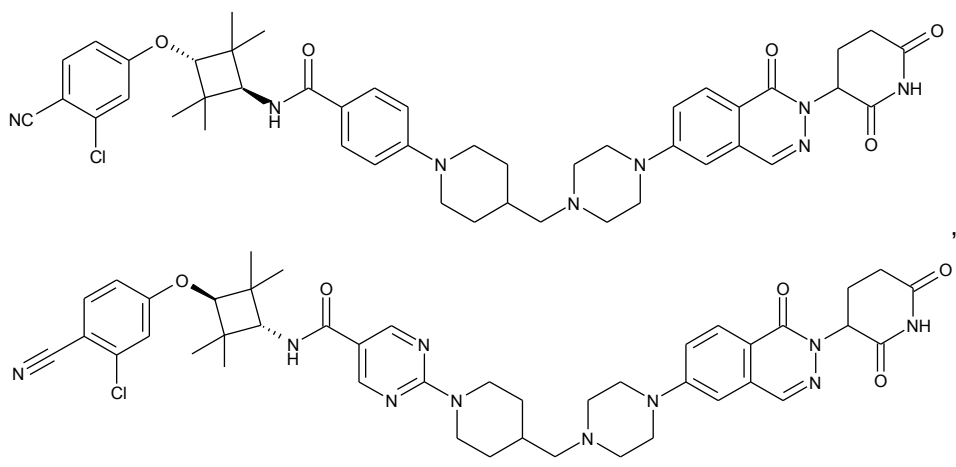


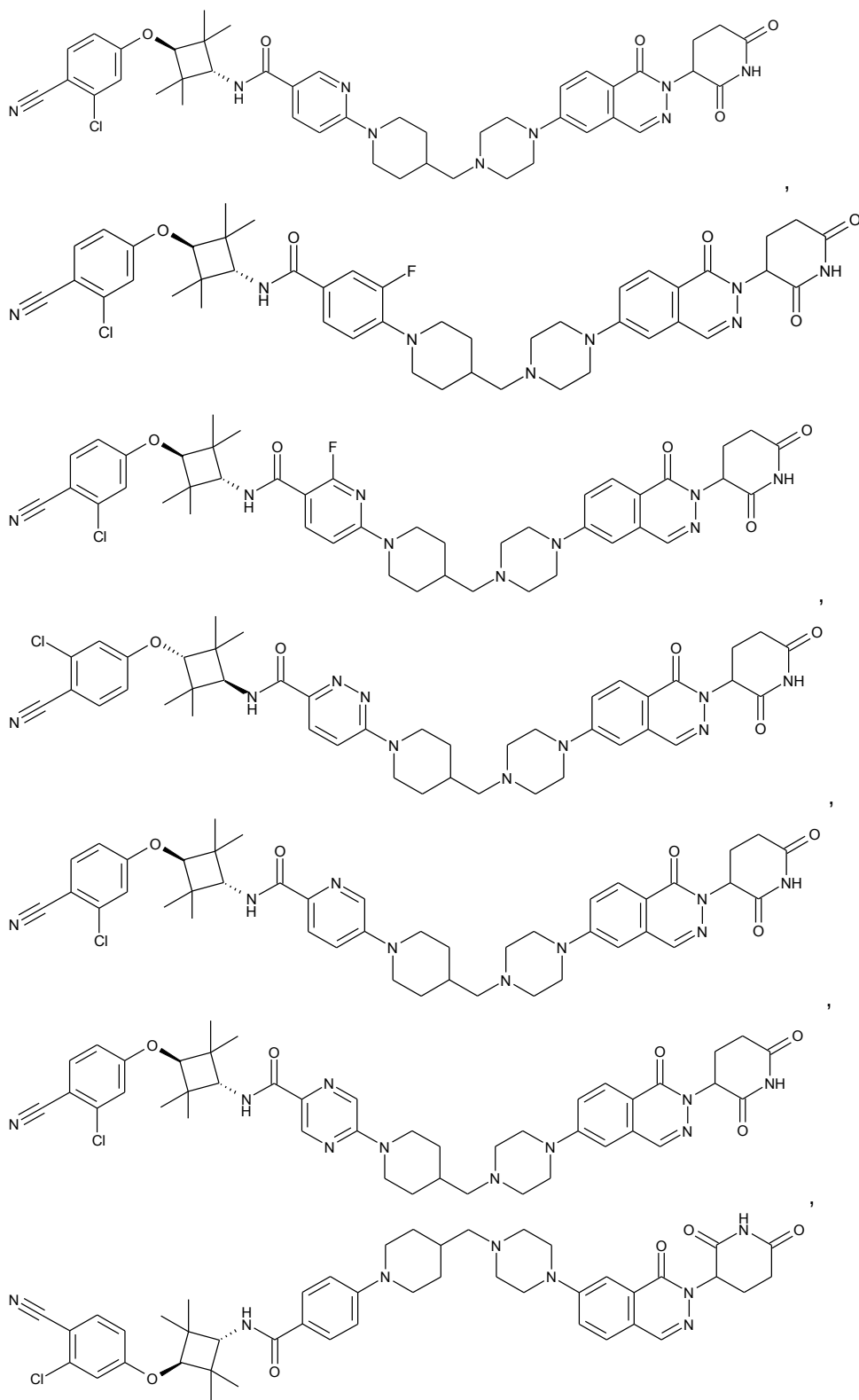
10

13. Сполука за пп. 2, 3 або 4, її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль, де R_{D4} незалежно вибраний з H, CN, F, Cl, Br, I, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 і циклопропілу.

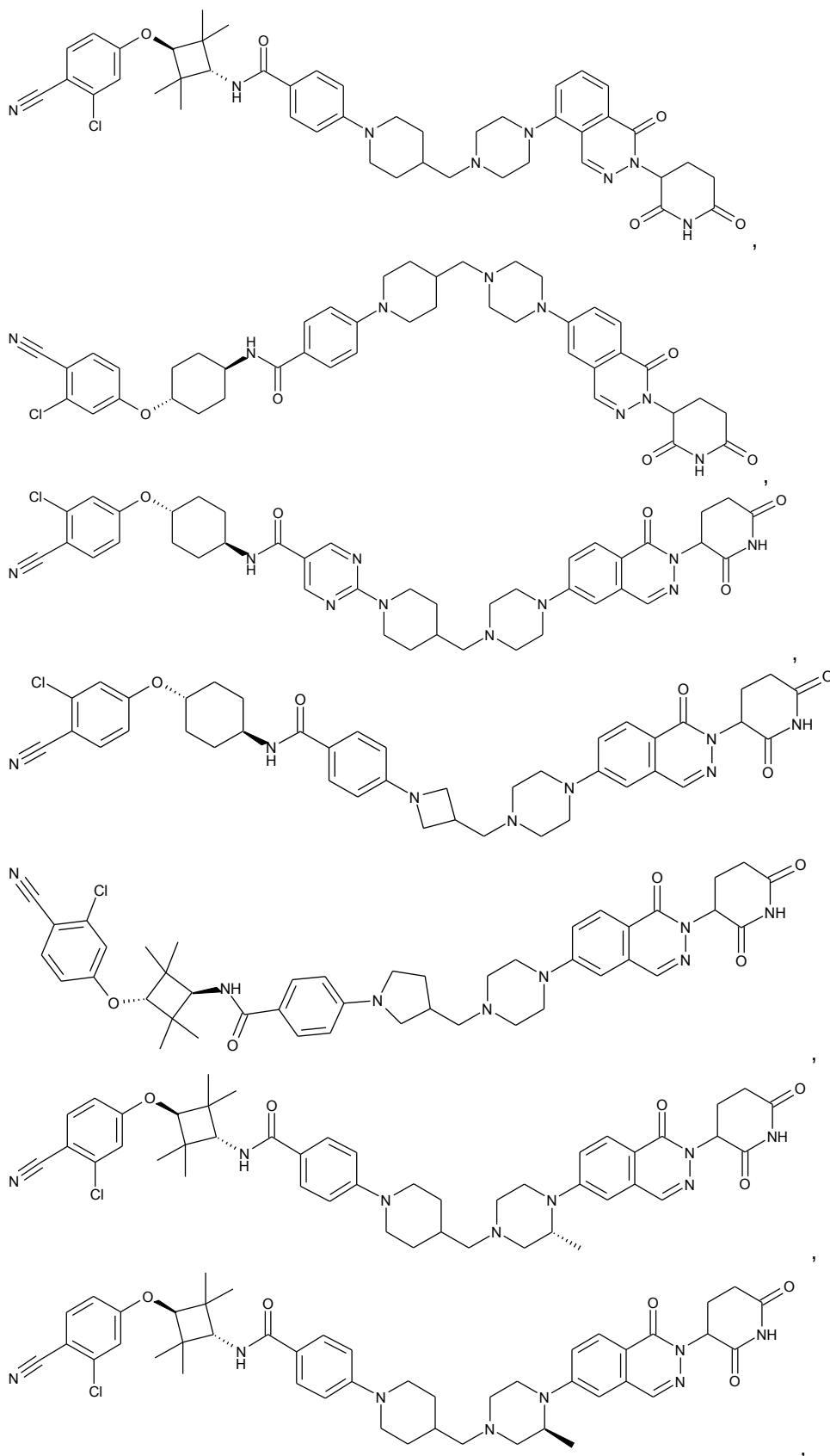
14. Сполука за п. 1, її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль, яка має формулу:

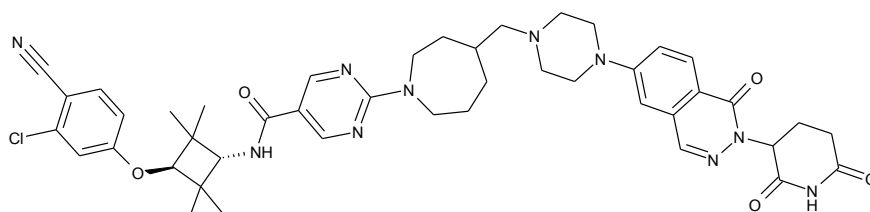
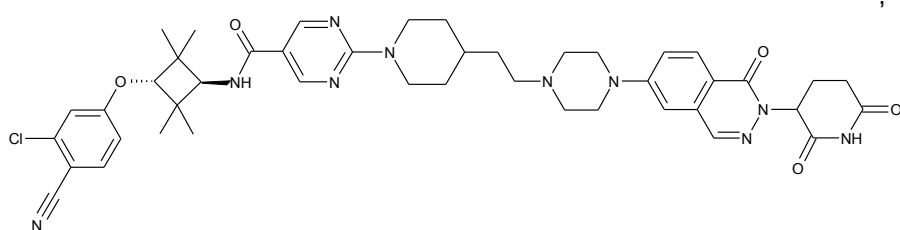
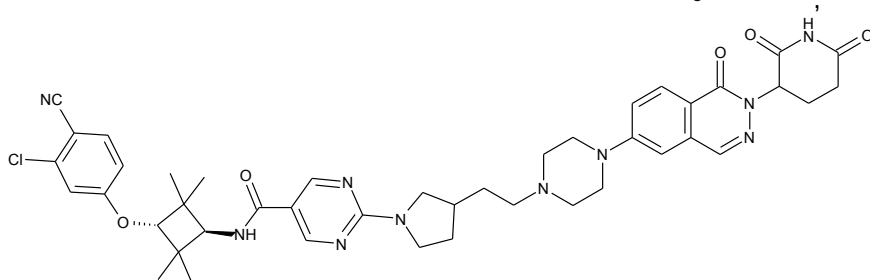
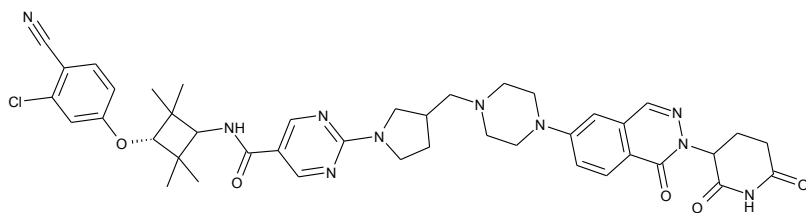
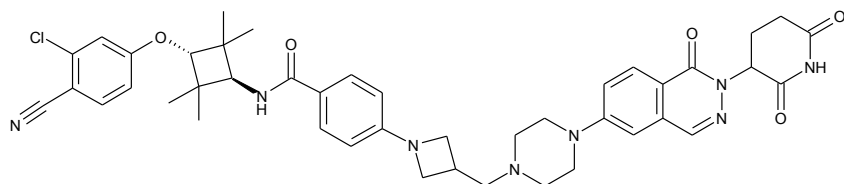
15



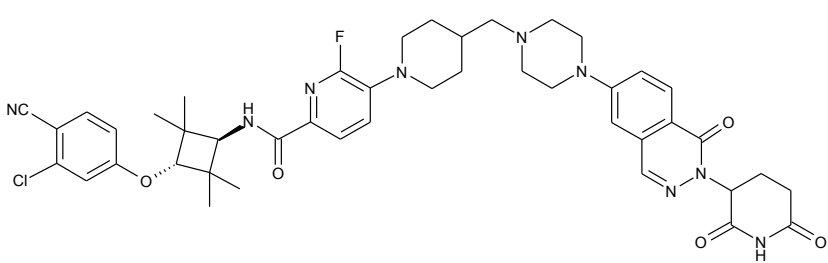
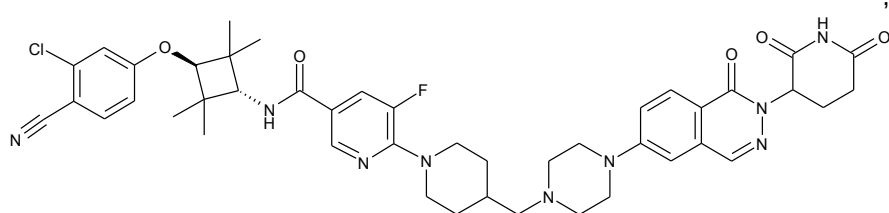


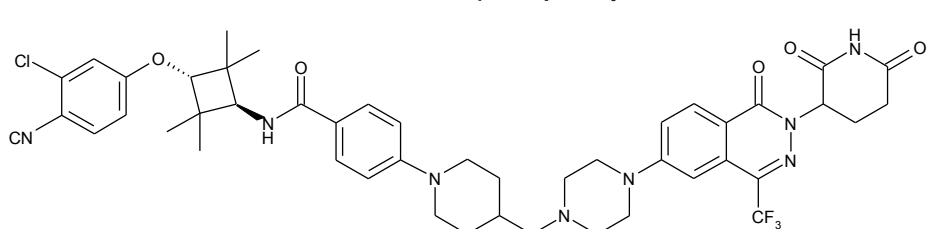
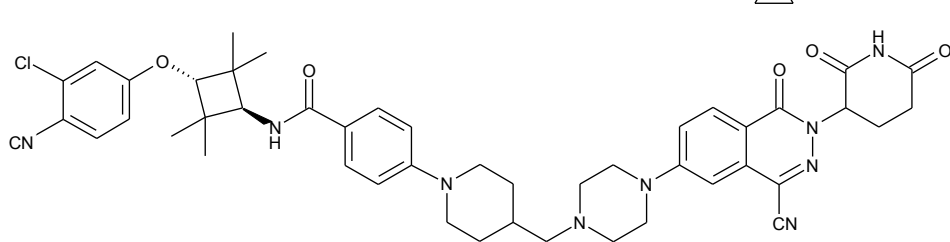
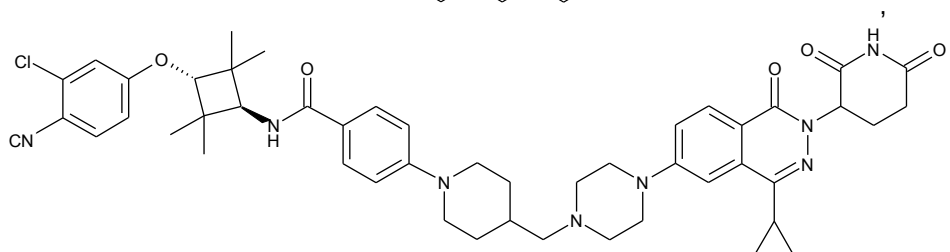
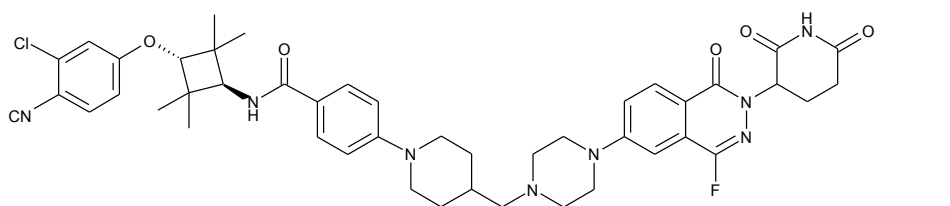
5





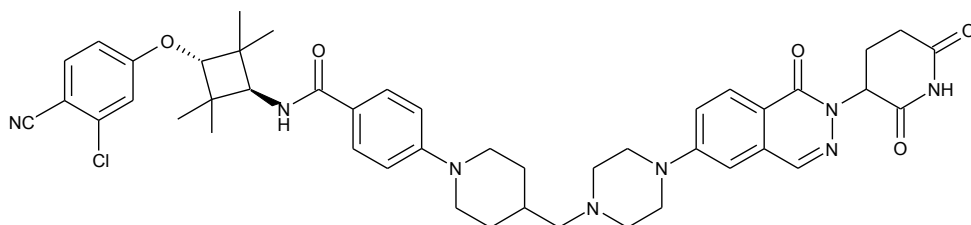
5





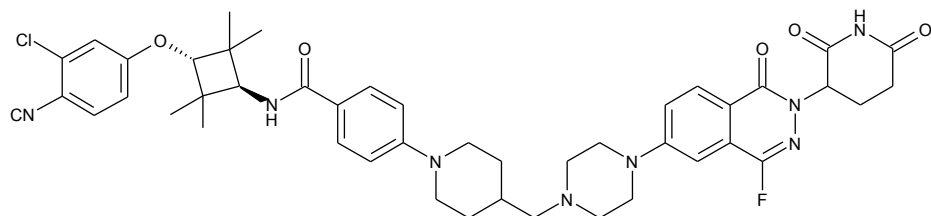
або

5 15. Сполука за п. 14 або її фармакодинамічно прийнятна сіль, яка має формулу:

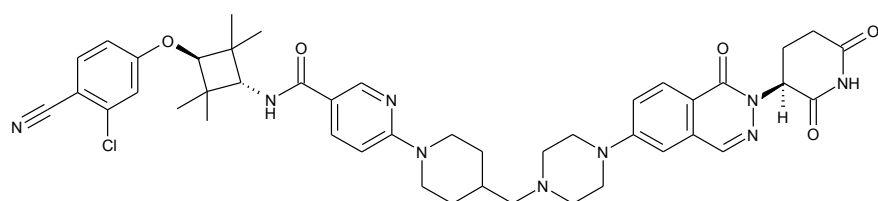
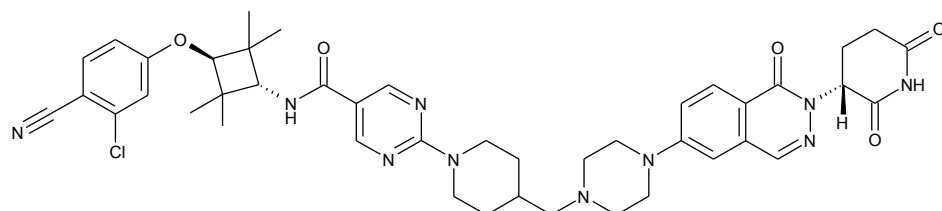
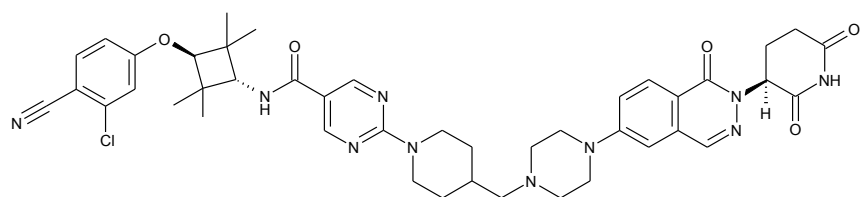
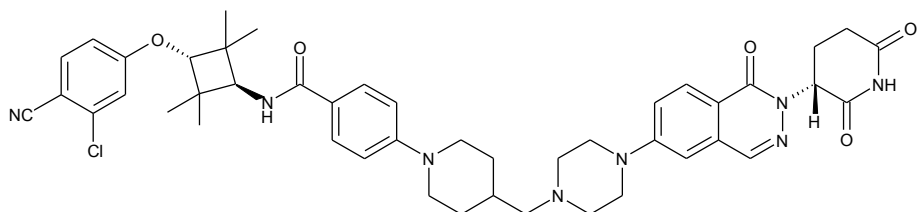
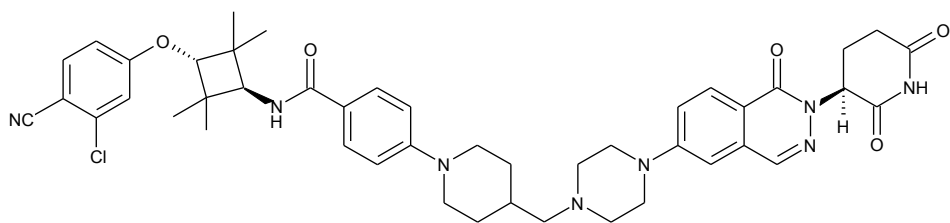


10

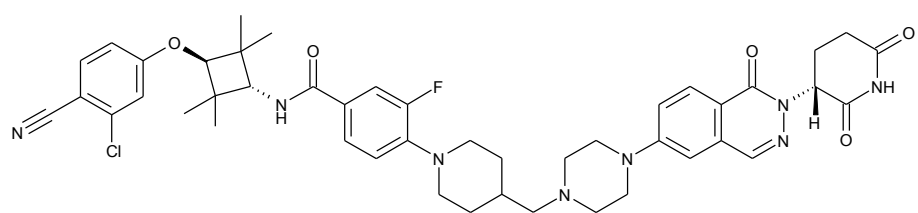
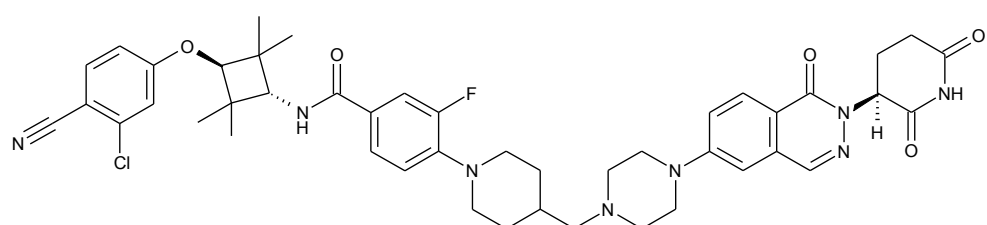
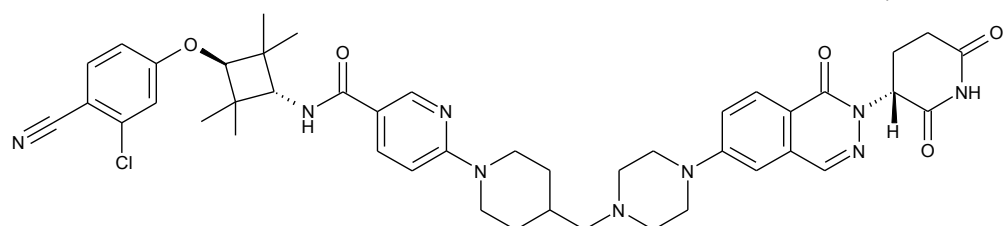
16. Сполука за п. 14 або її фармакодинамічно прийнятна сіль, яка має формулу:

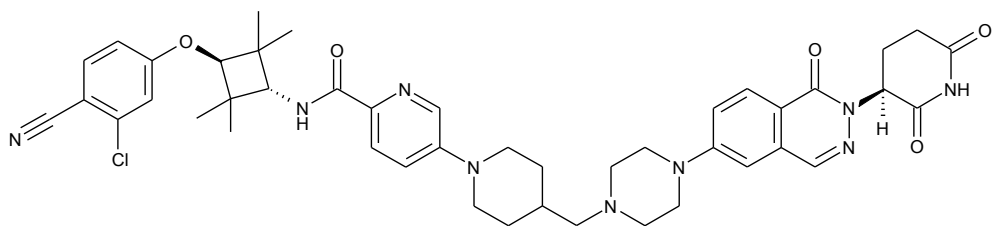
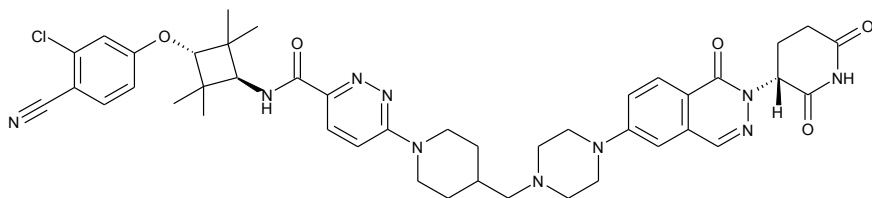
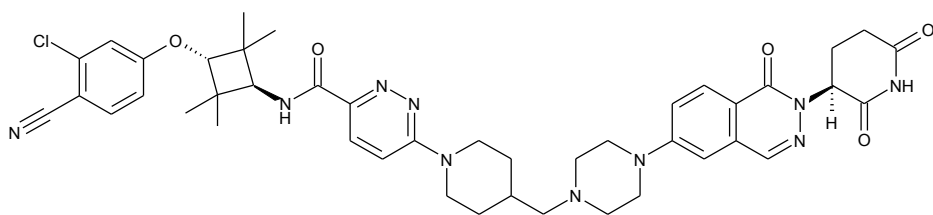
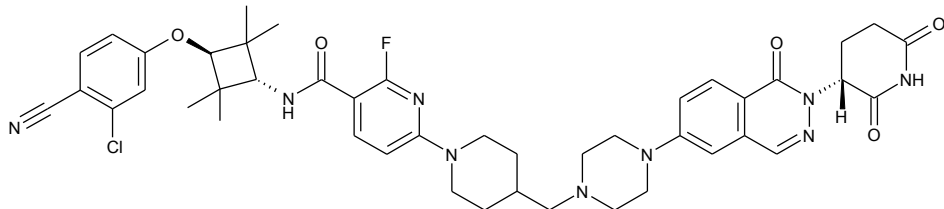
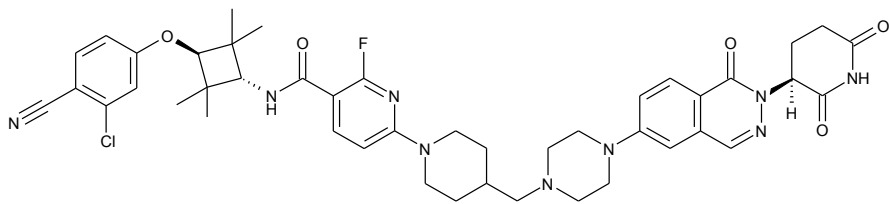


17. Сполука за п. 1 або її фармакодинамічно прийнятна сіль, яка має формулу:

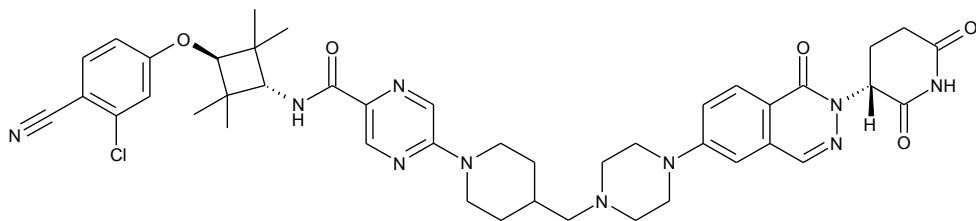
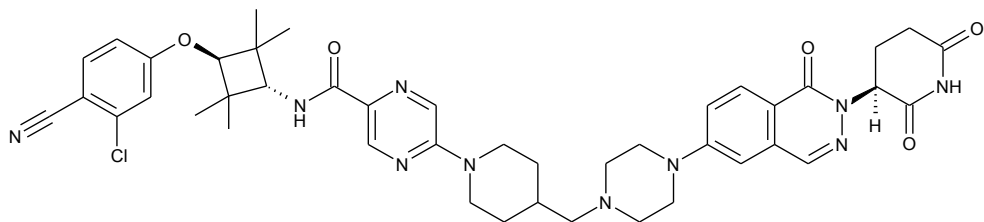
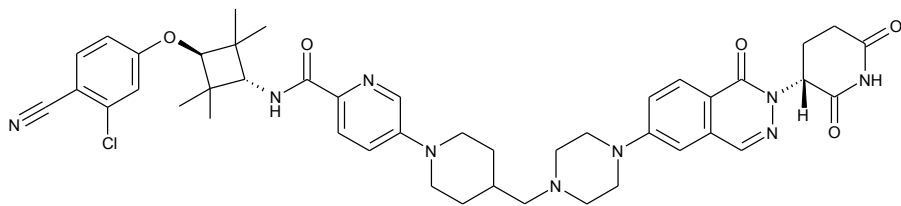


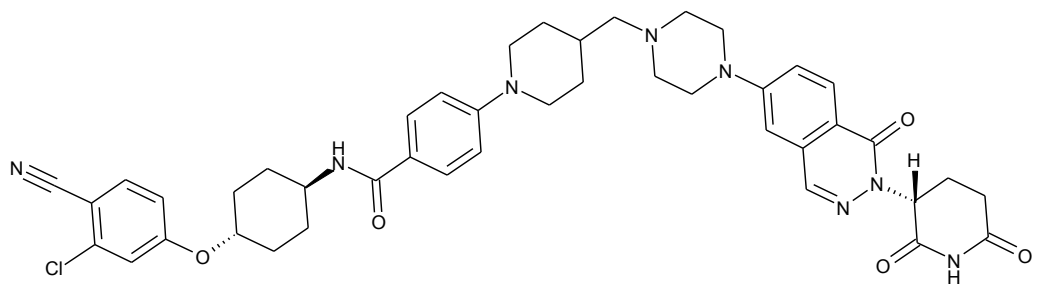
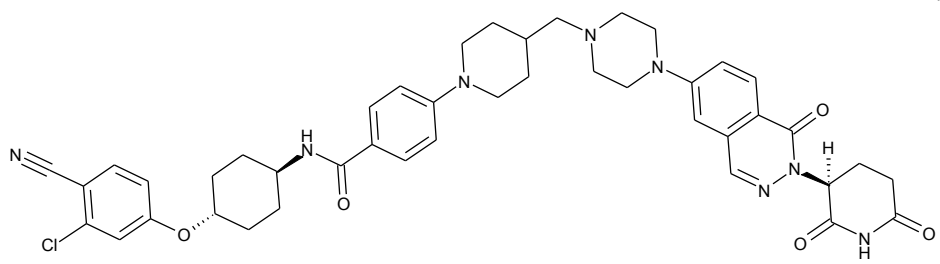
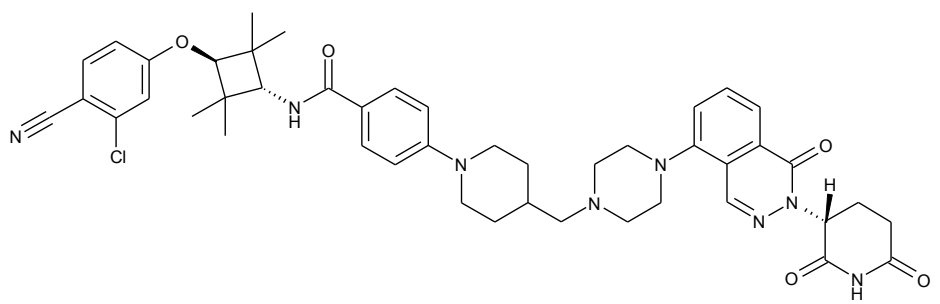
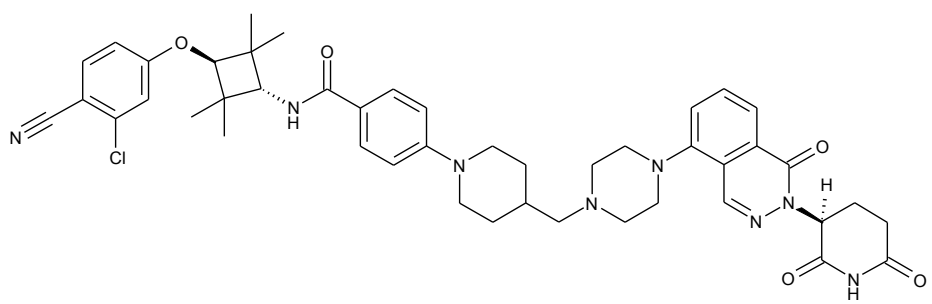
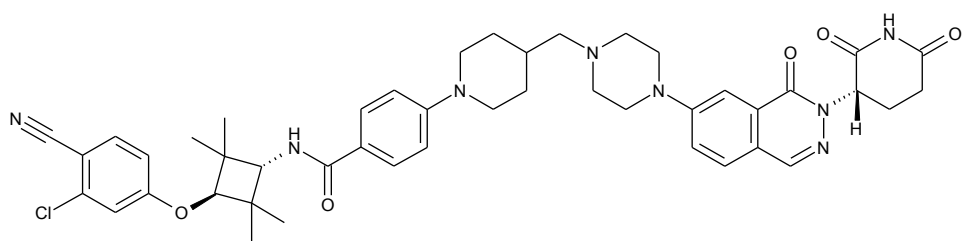
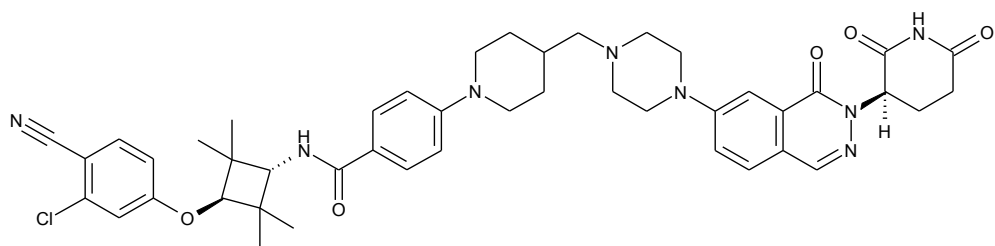
5



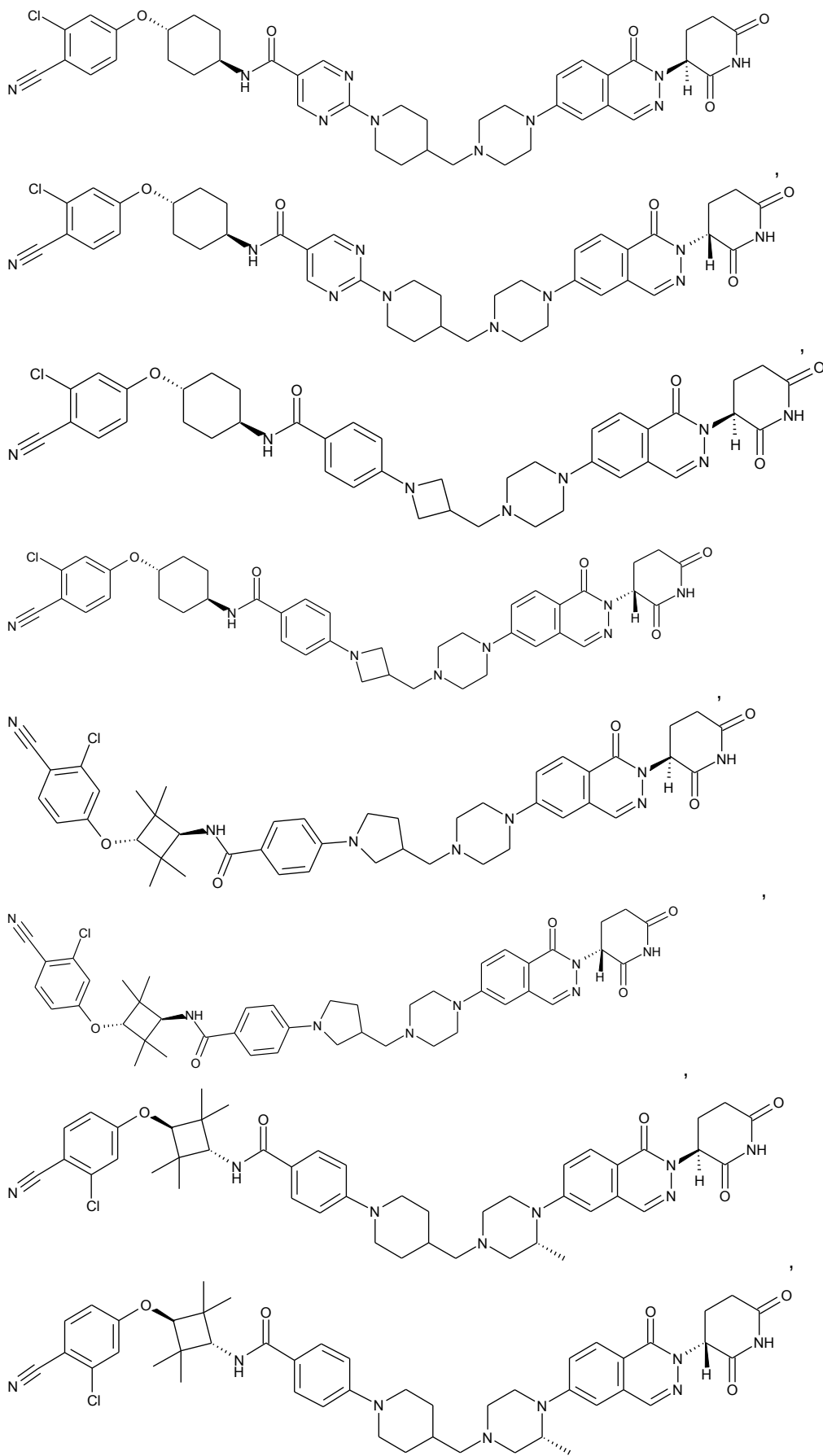


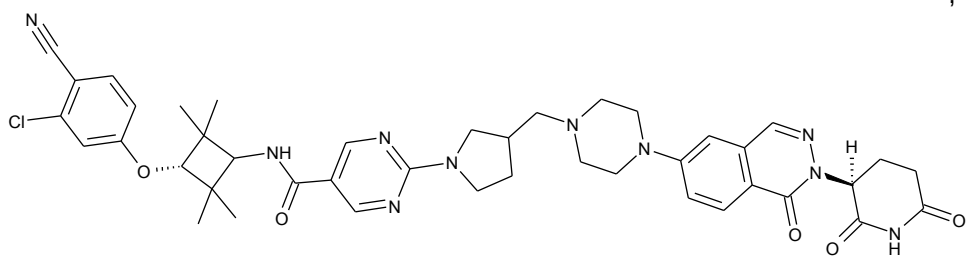
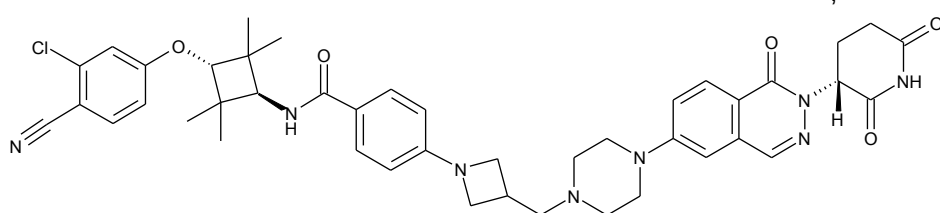
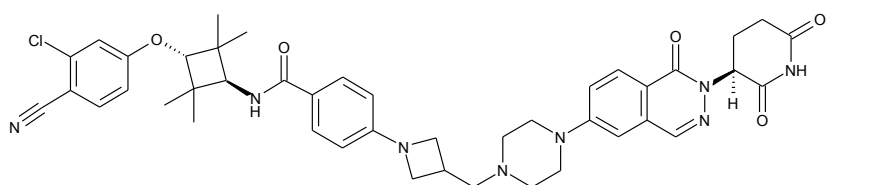
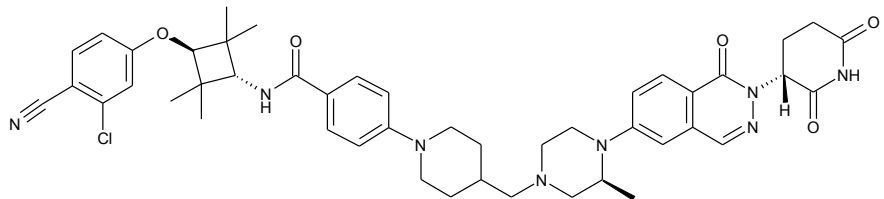
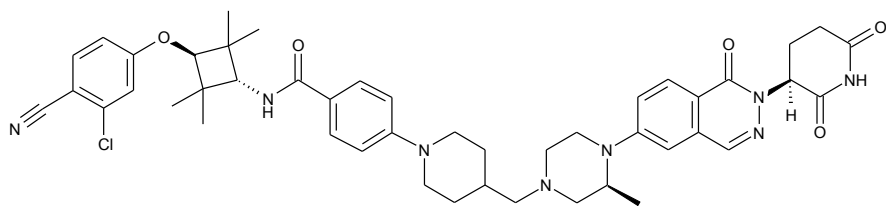
5



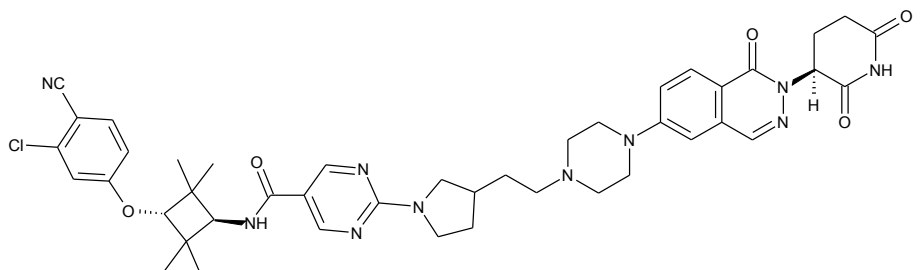
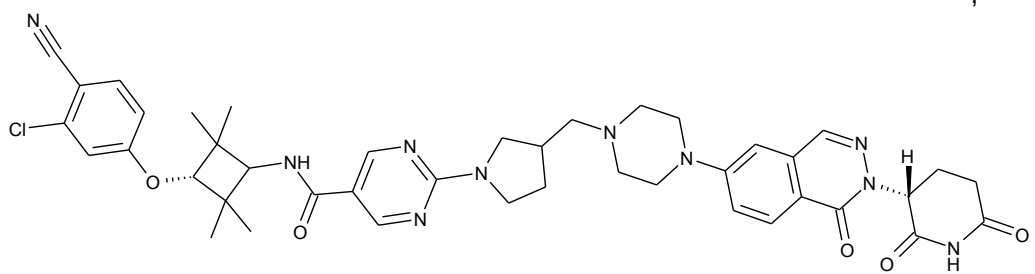


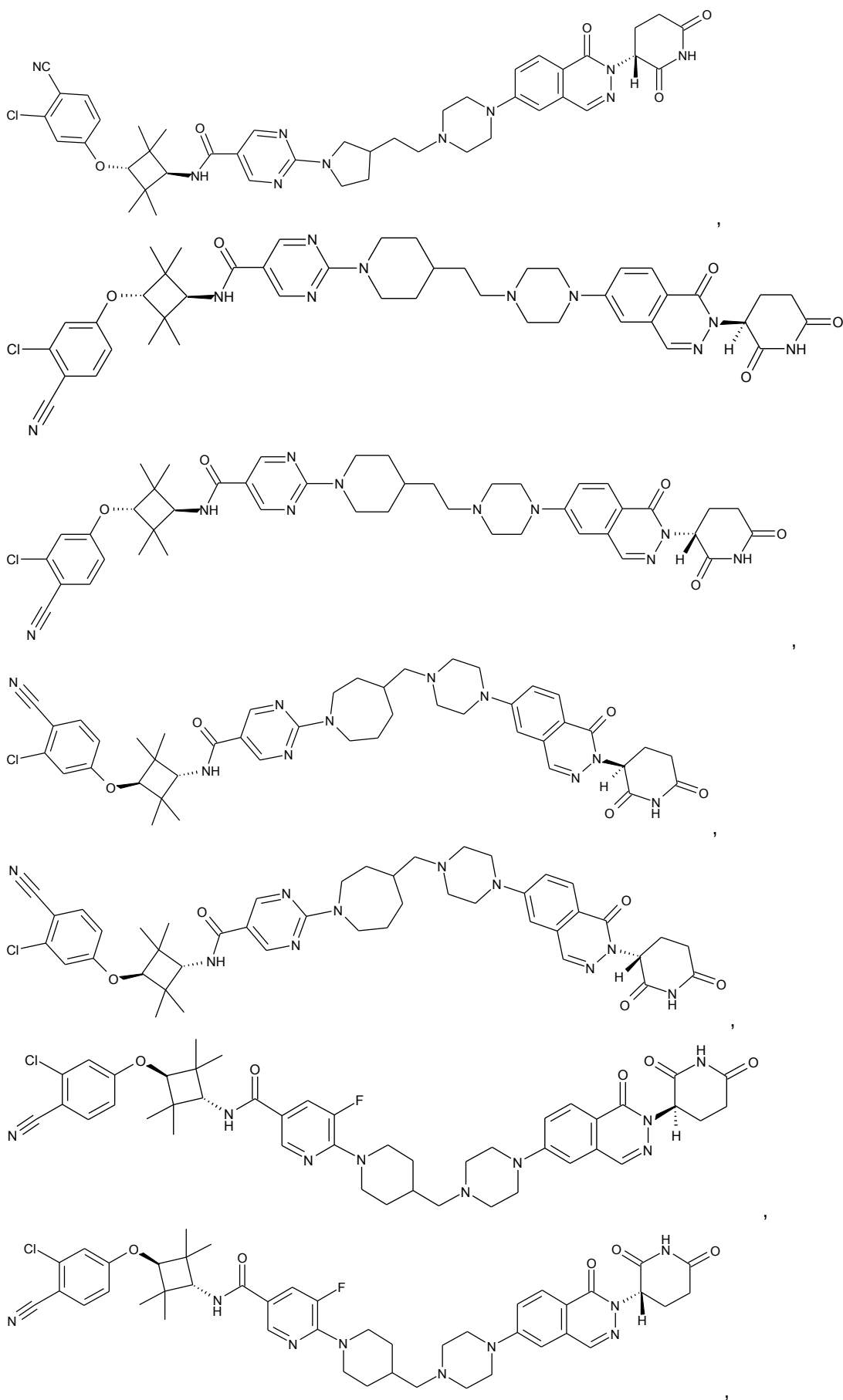
5

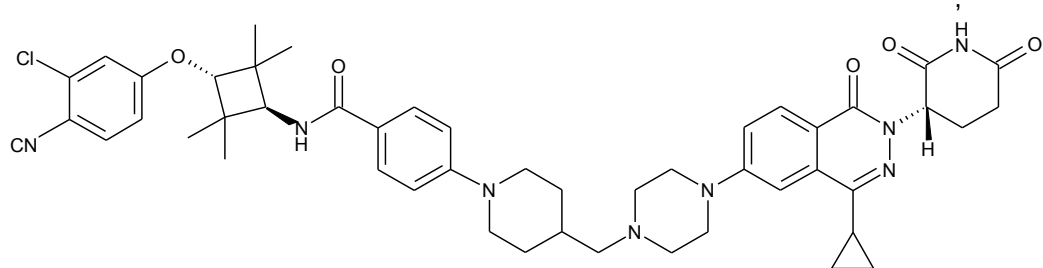
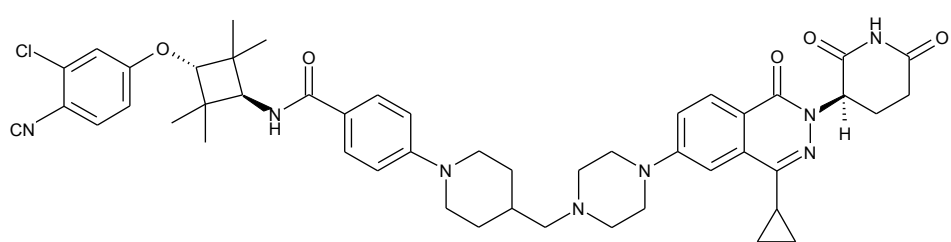
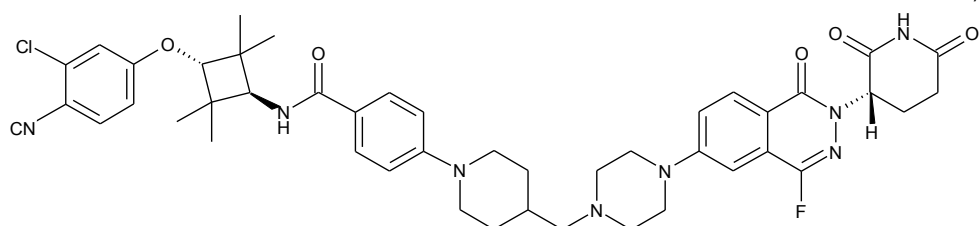
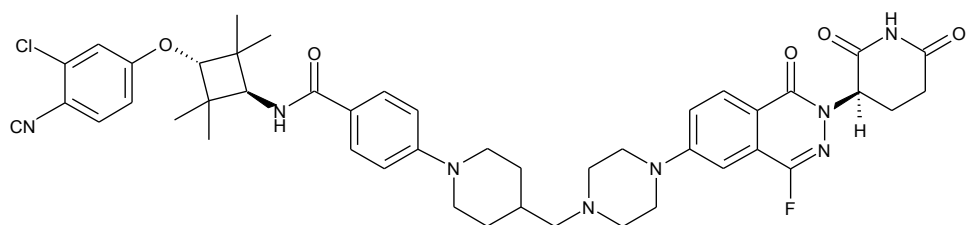
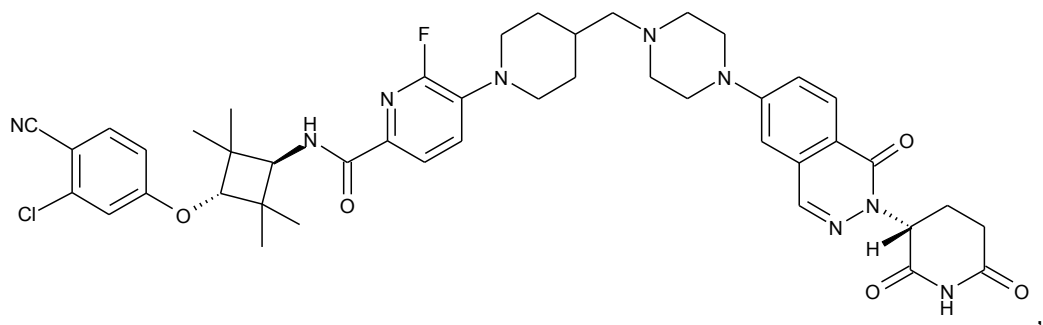
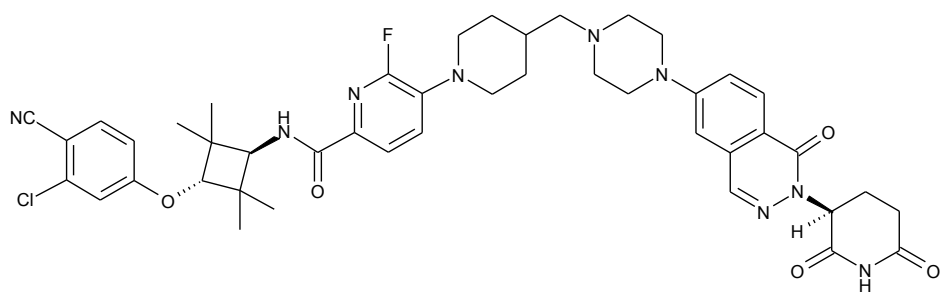




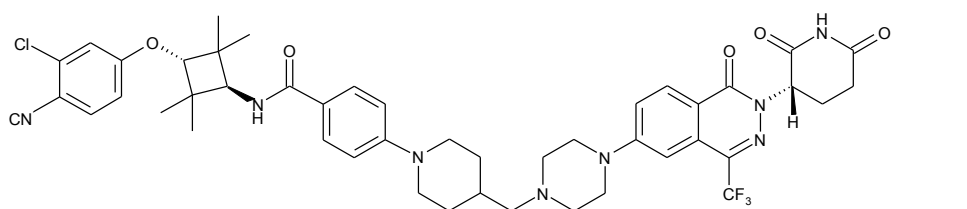
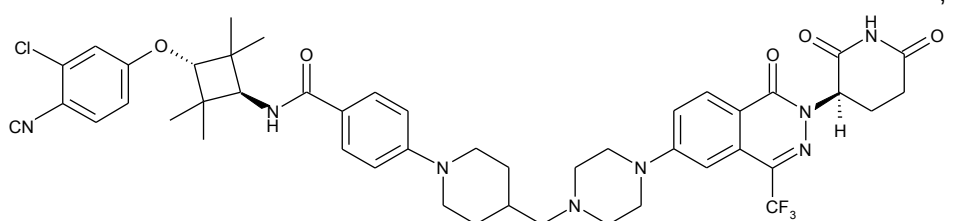
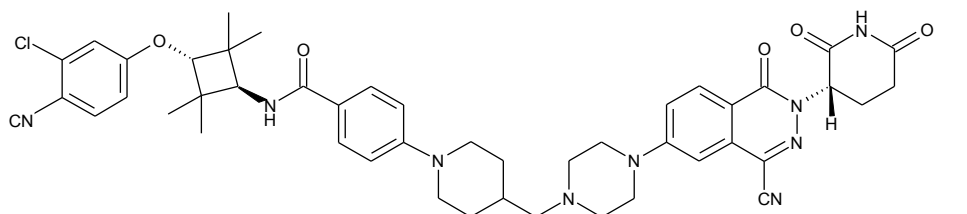
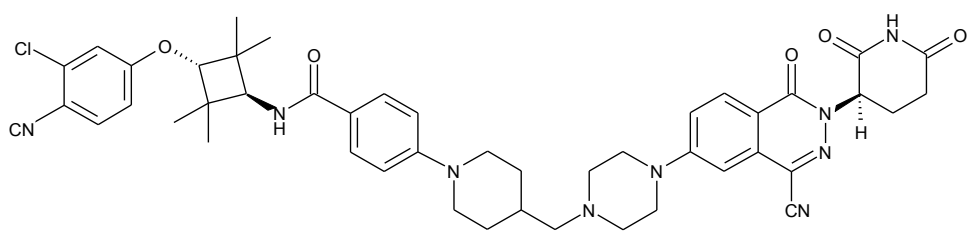
5







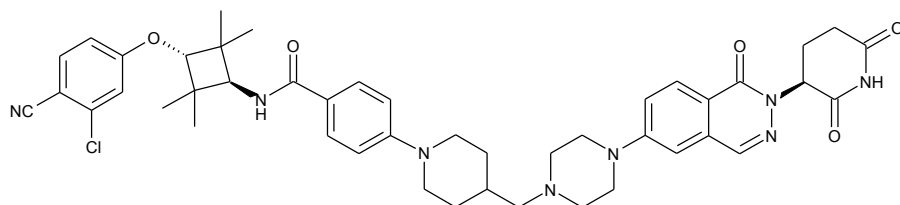
5



або

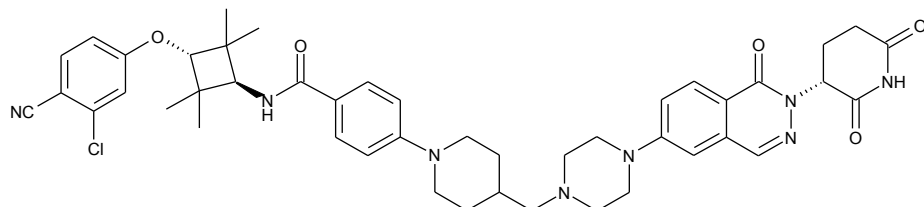
5

18. Сполука за п. 17 або її фармакодинамічно прийнятна сіль, яка має формулу:



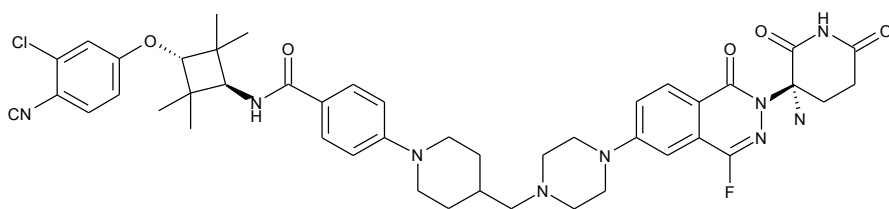
10

19. Сполука за п. 17 або її фармакодинамічно прийнятна сіль, яка має формулу:



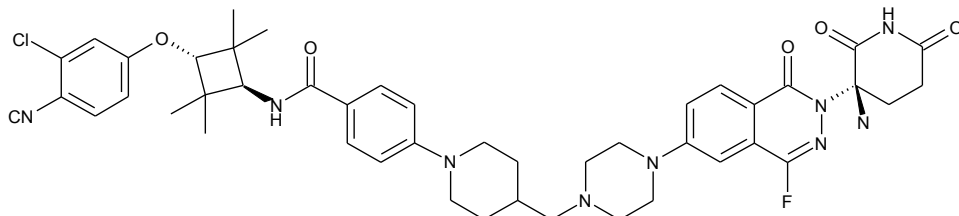
15

20. Сполука за п. 17 або її фармакодинамічно прийнятна сіль, яка має формулу:



H

21. Сполука за п. 17 або її фармакодинамічно прийнятна сіль, яка має формулу:



H

5

22. Сполука за будь-яким з пп. 1-21, її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль для застосування в лікуванні раку.

23. Сполука за п. 22, де рак являє собою рак передміхурової залози.

10 24. Сполука за п. 22, де рак являє собою рак молочної залози.

25. Сполука за будь-яким з пп. 1-21, її оптичний ізомер або її фармакодинамічно прийнятна сіль для застосування в лікуванні хвороби Кеннеді.