



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 217/24 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 217/24 (2018.08); C07D 495/04 (2018.08); A61K 31/472 (2018.08); A61K 31/4365 (2018.08); A61P 3/06 (2018.08); A61P 3/10 (2018.08); A61P 9/10 (2018.08); A61P 9/12 (2018.08); A61P 13/12 (2018.08); A61P 19/06 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2017134044, 01.02.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.02.2016

Дата регистрации:
29.03.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
24.03.2015 CN 201510131828.5

(45) Опубликовано: 29.03.2019 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.10.2017

(86) Заявка РСТ:
CN 2016/073043 (01.02.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/150255 (29.09.2016)

Адрес для переписки:
123242, Москва, пл. Кудринская, 1, а/я 35,
"Михайлюк, Сороколат и партнеры -
патентные поверенные"

(72) Автор(ы):

СЮЙ, Цзушэнг (CN),
ЧЖАН, Нун (CN),
СУНЬ, Цинжуй (CN),
У, Тяньчжи (CN)

(73) Патентообладатель(и):

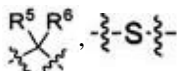
ШАНХАЙ ИНЛИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КО., ЛТД (CN)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2011150156 A2, 01.12.2011. WO
2009/137404 A1, 12.11.2009. US 2013/115190
A1, 09.05.2013. WO 2007/089557 A2, 09.08.2007.
WO 2004/103997 A1, 02.12.2004. Nitya G и др.:
"Cyclopenta[f]isoquinoline derivatives designed
to bind specifically to native deoxyribonucleic
acid. 1. Synthesis of 3-ethoxy-8-methyl-7(5)H-
cyclopenta[f]isoquinoline", Journal (см.
прод.)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ С СОЧЛЕНЕННЫМИ КОЛЬЦАМИ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ,
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ИХ
ПРИМЕНЕНИЕ

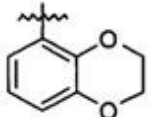
(57) Реферат:

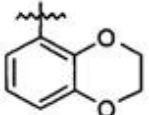
Изобретение относится к области
органической химии, а именно к
гетероциклическому соединению формулы II или
IV, к его рацемату, энантиомеру,
диастереоизомеру или фармацевтически
приемлемой соли, где М представляет собой Н
или ион Na; U представляет собой



или $\text{--}\ddot{\text{O}}\text{--}$; X^1 представляет собой CH, Y
представляет собой $\text{--}\ddot{\text{C}}\text{--R}^3$; каждый из X^7 и X^8
независимо представляет собой CH или S; каждый
из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, C_{1-4}
алкил; или R^1 , R^2 вместе с атомом углерода, к

которому они присоединены, образуют C₃₋₆ циклоалкил; при этом алкил может быть дополнительно замещен 3 заместителями D; R³ представляет собой H или галоген; R⁴

представляет собой C₆₋₁₀ арил или ;

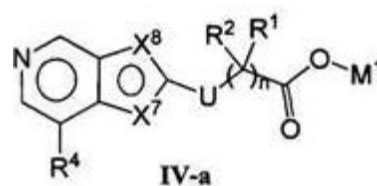
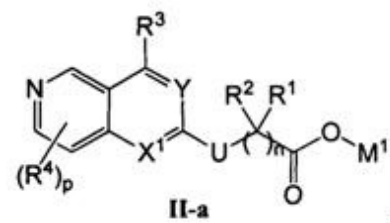
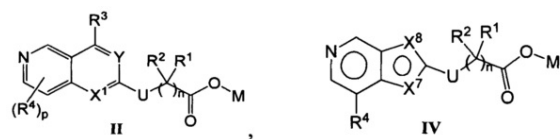
при этом арил или  замещен 1-2

заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и CN; каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет собой H, OH или C₁₋₄ алкил; n равняется 0 или 1; p равняется 1; или производное с сочлененными кольцами, которое выбрано из соединений, указанных в п.1 формулы изобретения. Также изобретение относится к промежуточным соединениям формул II-a или IV-a, применению соединения формулы II или IV и фармацевтической композиции на основе

(56) (продолжение):

of medicinal chemistry, 1975, 18(4), стр.395-399.

соединения формулы II или IV. Технический результат: получены новые гетероциклические соединения, полезные при лечении гиперурикемии или заболевания, связанного с гиперурикемией. 4 н. и 8 з.п. ф-лы, 1 табл., 1 пр.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 217/24 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 217/24 (2018.08); C07D 495/04 (2018.08); A61K 31/472 (2018.08); A61K 31/4365 (2018.08); A61P 3/06 (2018.08); A61P 3/10 (2018.08); A61P 9/10 (2018.08); A61P 9/12 (2018.08); A61P 13/12 (2018.08); A61P 19/06 (2018.08)

(21)(22) Application: 2017134044, 01.02.2016

(24) Effective date for property rights:
01.02.2016

Registration date:
29.03.2019

Priority:

(30) Convention priority:
24.03.2015 CN 201510131828.5

(45) Date of publication: 29.03.2019 Bull. № 10

(85) Commencement of national phase: 02.10.2017

(86) PCT application:
CN 2016/073043 (01.02.2016)

(87) PCT publication:
WO 2016/150255 (29.09.2016)

Mail address:

123242, Moskva, pl. Kudrinskaya, 1, a/ya 35,
"Mikhajlyuk, Sorokolat i partnery - patentnye
poverennye"

(72) Inventor(s):

XU, Zusheng (CN),
ZHANG, Nong (CN),
SUN, Qingrui (CN),
WU, Tianzhi (CN)

(73) Proprietor(s):

SHANGHAI YINGLI PHARMACEUTICAL
CO., LTD (CN)

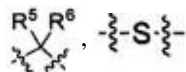
(54) DERIVATIVE WITH ARTICULATED RINGS AND METHOD FOR PREPARATION THEREOF,
INTERMEDIATE COMPOUND, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND APPLICATION THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the field of organic chemistry, namely to a heterocyclic compound of formula II or IV, to its racemate, enantiomer, diastereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt,

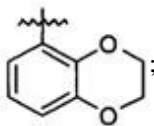
where M is H or Na ion; U represents

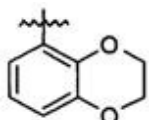


or ; X¹ represents CH, Y represents

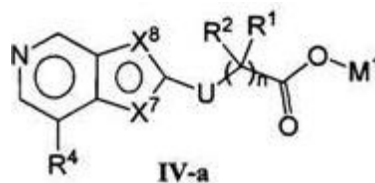
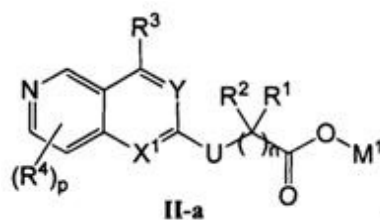
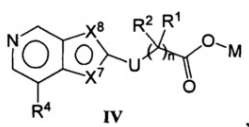
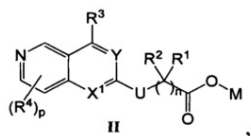
each of X⁷ and X⁸ independently represents CH or S;
each of R¹ and R² independently represents H, C₁₋₄
alkyl; or R¹, R² together with the carbon atom to which
they are attached form C₃₋₆ cycloalkyl; wherein alkyl
may be further substituted with 3 D substituents; R³ is

H or halogen; R^4 represents C_{6-10} aryl or



wherein aryl or  is substituted with 1–2

substituents selected from the group consisting of halogen and CN; each of R^5 and R^6 independently represents H, OH or C_{1-4} alkyl; n is 0 or 1; p is 1; or a derivative with articulated rings, which is selected from the compounds mentioned in claim 1 of the claims. Invention also relates to intermediate compounds of formulas II-a or IV-a, the use of a compound of formula II or IV and a pharmaceutical composition based on a compound of formula II or IV.



EFFECT: technical result: new heterocyclic compounds have been obtained that are useful in the treatment of hyperuricemia or a disease associated with hyperuricemia.

12 cl, 1 ex, 1 tbl

R U 2 6 8 3 5 6 6 C 1

R U 2 6 8 3 5 6 6 C 1

Международная заявка испрашивает приоритет заявки на патент Китая CN201510131828.5, поданной 24 марта 2015 года, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к производному с сочлененными кольцами и способу его получения, промежуточному соединению, фармацевтической композиции и их применению.

Предыдущий уровень техники

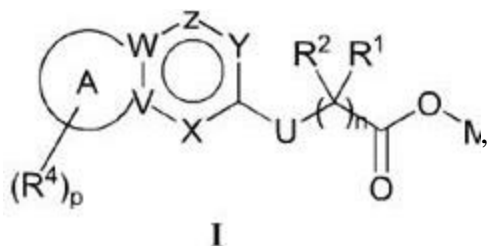
Гиперурикемия (HUA) связана со многими заболеваниями, такими как подагра, гипертензия, диабет, гипертриглицеридемия, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, повреждение почек и т.д. (Puig JG, et al. Curr Opin Rheumatol, 2008, 20, 187-191; Edwards NL, et al. Cleve Clin J Med, 2008, 75(Suppl 5), 13-16), которая представляет собой метаболическое заболевание, угрожающее здоровью человека, и была признана ООН одним из двадцати тяжелых и хронических заболеваний в 21^М веке.

Мочевая кислота является конечным продуктом, который метаболизируется из пурина *in vivo*, она подвергается клубочковой фильтрации в основном в ее первоначальной форме и реабсорбируется, повторно подвергается секреции почечным канальцем, и в конце выделяется с мочой, и очень небольшое ее количество может поступать в брюшную полость посредством секреции клетками мезентерия. (Hediger M A, et al. Physiology 2005, 20(2), 125-133). Секция S1 проксимального извитого канальца является положением, в котором мочевая кислота реабсорбируется, и 98%-100% фильтрованной мочевой кислоты входит в эпителий с помощью уратного транспортера 1 (URAT1) через мембрану с кисточковой каймой эпителиальных клеток канальцев. Ингибирование активности URAT1 может снижать реабсорбцию мочевой кислоты, что обеспечивает выделение мочевой кислоты с мочой, снижая таким образом уровень мочевой кислоты в крови и обеспечивая облегчение симптомов или лечение гиперурикемии и различных связанных заболеваний.

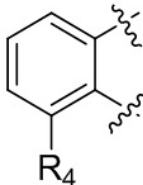
Описание изобретения

Техническая проблема, подлежащая решению в настоящем изобретении, заключается в обеспечении производного с сочлененными кольцами, полностью отличающегося от предыдущего уровня техники, и способа его получения, обеспечения промежуточного соединения, фармацевтической композиции на его основе и их применение. Производное с сочлененными кольцами по настоящему изобретению обладает очевидной ингибирующей активностью в отношении URAT1, что может эффективно облегчать симптомы или лечить гиперурикемию и различные связанные заболевания.

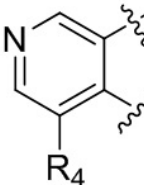
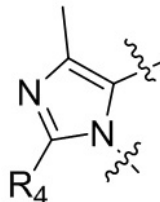
В настоящем изобретении представлено производное с сочлененными кольцами, характеризующееся структурой формулы I, его таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, метаболит, метаболический предшественник или пролекарство на его основе,

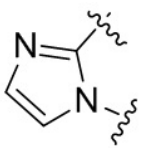
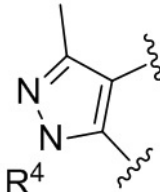
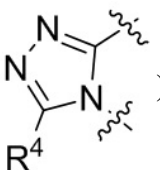


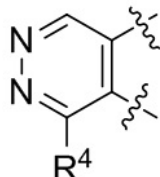
где кольцо А представляет собой арил (предпочтительно C_{6-10} арил, более

предпочтительно фенил (например, ) или гетероарил (предпочтительно


C₂₋₅гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N или S, более

предпочтительно пиридинил (например, ) , имидазолил (например, )

или ) , пиразолил (например, ) , триазолил (например, )

или пиридазинил (например, ) ;

M представляет собой водород, дейтерий или фармацевтически приемлемый катион (предпочтительно, ион натрия, ион калия или ион кальция);

U представляет собой химическую связь (предпочтительно, одинарную связь или двойную связь), , $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$ или $-\text{O}-$;

V и W независимо представляют собой C или N, при условии, что V и W не представляют собой N одновременно;

X представляет собой $-\text{CR}^3$, N или S;

Y представляет собой химическую связь (предпочтительно, одинарную связь или двойную связь), $-\text{CR}^3$ или N;

Z представляет собой $-\text{CR}^3$ или S;

R¹ и R² независимо представляют собой H, D, галоген (предпочтительно F, Cl, Br или I, более предпочтительно F), алкил (предпочтительно C₁₋₄алкил), CN, алкокси (предпочтительно C₁₋₄алкокси), циклоалкил (предпочтительно C₃₋₆циклоалкил), алкенил (предпочтительно C₂₋₄алкенил), алкинил (предпочтительно C₂₋₄алкинил) или гетероциклоалкил (предпочтительно C₂₋₁₀гетероциклоалкил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из O, S или N; C₂₋₁₀гетероциклоалкил предпочтительно представляет собой C₂₋₅гетероциклоалкил); или R¹, R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил (предпочтительно C₃₋₆циклоалкил,


более предпочтительно циклобутил) или гетероциклическую группу (предпочтительно C₂₋₅гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, выбранных из O или S); при этом алкил, алкокси, циклоалкил, алкенил, алкинил, гетероциклоалкил, циклоалкил, образованный R¹, R² и атомом углерода, к которому они присоединены, или гетероалкил, образованный R¹, R² и атомом углерода, к которому они присоединены, могут быть дополнительно замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из D

(например, ξ -CD₃), галогена (например, F, Cl, Br или I, предпочтительно Cl), CN,

алкила (предпочтительно C₁₋₄алкила), алкокси (предпочтительно C₁₋₄алкокси), циклоалкила (предпочтительно C₃₋₆циклоалкила), алкенила (предпочтительно C₂₋₄алкенила), алкинила (предпочтительно C₂₋₄алкинила), гетероциклоалкила (предпочтительно C₂₋₁₀гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из O, S или N; при этом C₂₋₁₀гетероциклоалкил предпочтительно представляет собой C₂₋₅гетероциклоалкил) или арил (предпочтительно C₆₋₁₀арил);

R³ представляет собой H, D, галоген (предпочтительно F, Cl, Br или I, более предпочтительно F), алкил (предпочтительно C₁₋₄алкил), алкокси (предпочтительно C₁₋₄алкокси), арил (предпочтительно C₆₋₁₀арил, более предпочтительно фенил), гетероарил (предпочтительно C₂₋₅гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S; C₂₋₁₀гетероциклоалкил предпочтительно представляет собой

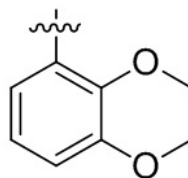
C₂₋₅гетероциклоалкил) или амино (ξ -NH₂); при этом алкил, алкокси, арил, гетероарил, гетероциклоалкил или амино могут быть дополнительно замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из D, галогена (например, F, Cl, Br или I,

предпочтительно Cl), CN (например, , алкила (предпочтительно C₁₋₄алкила),

арила (предпочтительно C₆₋₁₀арила, более предпочтительно фенила), арила, замещенного галогеном(-ами) (предпочтительно 2,6-дихлорфенил), бензила, бензила, замещенного галогеном(-ами) по бензольному кольцу (предпочтительно 2,6-дихлорбензил), бензоила или бензоила, замещенного галогеном по бензольному кольцу (предпочтительно 2,6-дихлорбензоил); если количество заместителей превышает один, заместители являются такими же или отличаются;

R⁴ представляет собой H, D, галоген (например, F, Cl, Br или I, предпочтительно F или Cl), CN, NH₂, OH, алкил (предпочтительно C₁₋₄алкил), алкокси (предпочтительно C₁₋₄алкокси), циклоалкил (предпочтительно C₃₋₆циклоалкил), алкенил (предпочтительно C₂₋₄алкенил), алкинил (предпочтительно C₂₋₄алкинил), гетероциклоалкил (предпочтительно C₂₋₁₀гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, S или O; C₂₋₁₀гетероциклоалкил предпочтительно представляет собой C₂₋₅гетероциклоалкил), арил (предпочтительно C₆₋₁₀арил, более предпочтительно фенил или нафтил) или гетероарил (предпочтительно C₂₋₁₀гетероарил, содержащий 1-2

гетероатома, выбранных из O, более предпочтительно



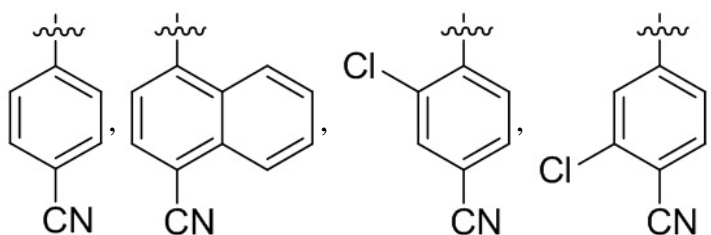
); при этом NH_2 ,

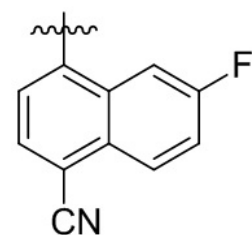
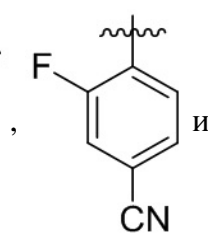
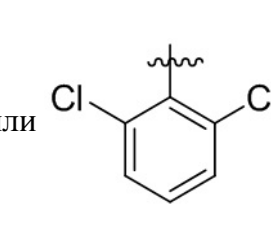
ОН, алкил, алкокси, циклоалкил, алкенил, алкинил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил могут быть дополнительно замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из D, галогена (например, F, Cl, Br или I, предпочтительно F или Cl), CN, алкила (предпочтительно C_{1-4} алкила), алкокси (предпочтительно C_{1-4} алкокси),

циклоалкила (предпочтительно C_{3-6} циклоалкила), алкенила (предпочтительно C_{2-4} алкенила), алкинила (предпочтительно C_{2-4} алкинила), гетероциклоалкила (предпочтительно C_{2-10} гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из O, S или N; C_{2-10} гетероциклоалкил предпочтительно представляет собой

C_{2-5} гетероциклоалкил), арила (предпочтительно C_{6-10} арила), арила, замещенного

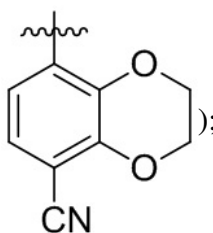
галогеном и/или CN (например,



, ,  или , гетероарила (предпочтительно

C_{2-10} гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из O) или гетероарила,

замещенного CN (например,



каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, D, ОН, галоген (например, F, Cl, Br или I, предпочтительно F), алкил (предпочтительно C_{1-4} алкил), CN, алкокси (предпочтительно C_{1-4} алкокси), циклоалкил (предпочтительно C_{3-6} циклоалкил), алкенил (предпочтительно C_{2-4} алкенил), алкинил (предпочтительно C_{2-4} алкинил) или гетероциклоалкил (предпочтительно C_{2-10} гетероциклоалкил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из O, S или N; C_{2-10} гетероциклоалкил предпочтительно представляет собой C_{2-5} гетероциклоалкил); или R^5 , R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил (предпочтительно C_{3-6} циклоалкил) или гетероциклическую группу (предпочтительно C_{2-5} гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, выбранных из O или S); при этом алкил, алкокси,

циклоалкил, алкенил, алкинил, гетероциклоалкил, циклоалкил, образованный R^5 , R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, или гетероалкил,

образованный R^5 , R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут быть дополнительно замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из D, галогена (например, F, Cl, Br или I, предпочтительно Cl), CN, алкила (предпочтительно C_{1-4} алкила), алкокси (предпочтительно C_{1-4} алкокси), циклоалкила (предпочтительно C_{3-6} циклоалкила), алкенила (предпочтительно C_{2-4} алкенила), алкинила (предпочтительно C_{2-4} алкинила), гетероциклоалкила (предпочтительно C_{2-10} гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из O, S или N; C_{2-10} гетероциклоалкил предпочтительно представляет собой C_{2-5} гетероциклоалкил) или арила (предпочтительно C_{6-10} арила); R^7 представляет собой H или алкил (предпочтительно C_{1-4} алкил);

n равняется 0, 1 или 2;

p равняется 1, 2, 3 или 4.

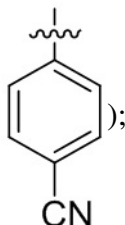
Каждое из буквы и заместителя в производном с сочлененными кольцами, характеризующемся структурой формулы I, предпочтительно представляет собой следующее:

M представляет собой H или фармацевтически приемлемый катион;

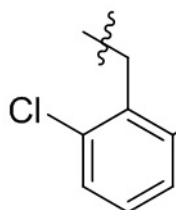
каждый из R^1 и R^2 представляет собой H, галоген (например, F, Cl, Br или I, предпочтительно F) или алкил (предпочтительно C_{1-4} алкил); или R^1 , R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил (предпочтительно C_{3-6} циклоалкил, более предпочтительно циклобутил);

R^3 представляет собой H, галоген (предпочтительно F, Cl, Br или I, более предпочтительно F), алкил (предпочтительно C_{1-4} алкил) или арил (предпочтительно C_{6-10} арил, более предпочтительно фенил, при этом C_{6-10} арил может быть дополнительно

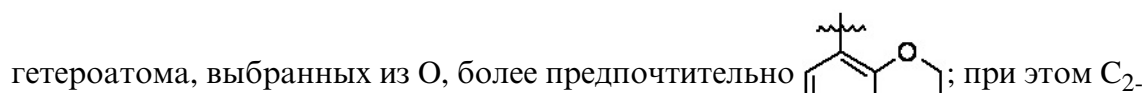
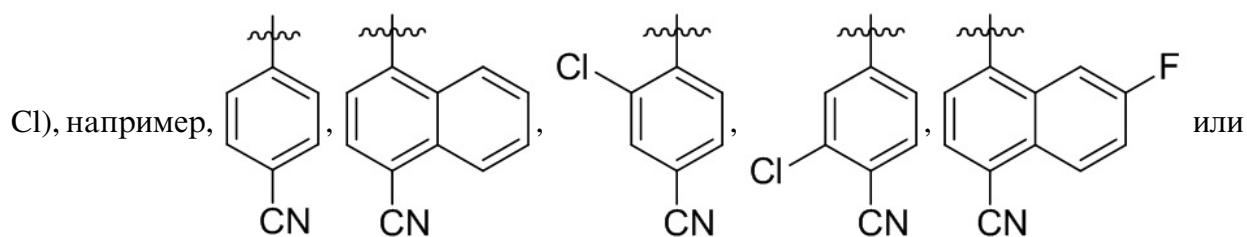
замещен одним или более CN, например,



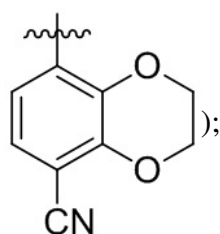
R^4 представляет собой H, галоген (предпочтительно F, Cl, Br или I, более предпочтительно F), алкил (предпочтительно C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил может быть дополнительно замещен арилом, замещенным галогеном(-ами), например,



нафтил, при этом C_{6-10} арил может быть дополнительно замещен одним или более CN и/или галогеном(-ами) (предпочтительно F, Cl, Br или I, более предпочтительно F или



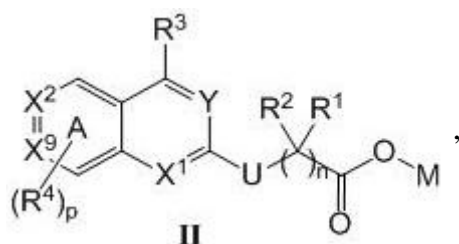
гетероарил может быть дополнительно замещен одним или более CN, например,



каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген (например, F, Cl, Br или I, предпочтительно F), алкил (предпочтительно C_{1-4} алкил) или OH;

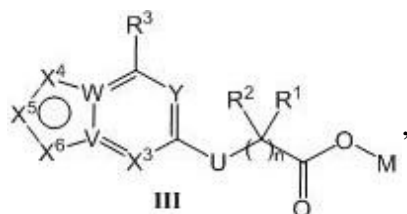
p равняется 1.

Производное с сочлененными кольцами I по настоящему изобретению более предпочтительно представляет собой соединение, характеризующееся структурой формулы II,



где каждый из X^1 и X^2 независимо представляет собой CH или N; X^9 представляет собой CH или N; Y представляет собой CH или N; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , U, M, n и p определены выше.

Производное с сочлененными кольцами I по настоящему изобретению более предпочтительно представляет собой соединение, характеризующееся структурой формулы III,

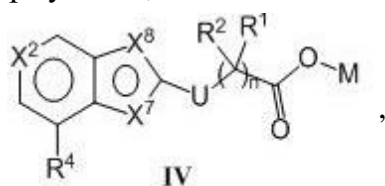


где X^3 представляет собой $-\text{CR}^3$ или N; X^4 представляет собой $-\text{CR}^4$, N или S;

X^5 представляет собой $-\text{CR}^4$ или N; X^6 представляет собой $-\text{CR}^4$, N или S; Y

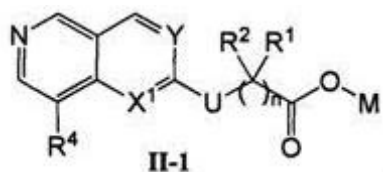
представляет собой CH или N; $R^1, R^2, R^3, R^4, W, V, U, M$ и n определены выше.

Производное с сочлененными кольцами I по настоящему изобретению более предпочтительно представляет собой соединение, характеризующееся структурой формулы IV,



где X^2 представляет собой CH или N; каждый из X^7 и X^8 независимо представляет собой CH или S; R^1, R^2, R^4, U, M и n определены выше.

Соединение, характеризующееся структурой формулы II, по настоящему изобретению предпочтительно характеризуются структурой формулы II-1,



где $X^1, X^9, Y, R^1, R^2, R^4, U, M$ и n определены выше.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в соединении, характеризующемся структурой формулы II-1,

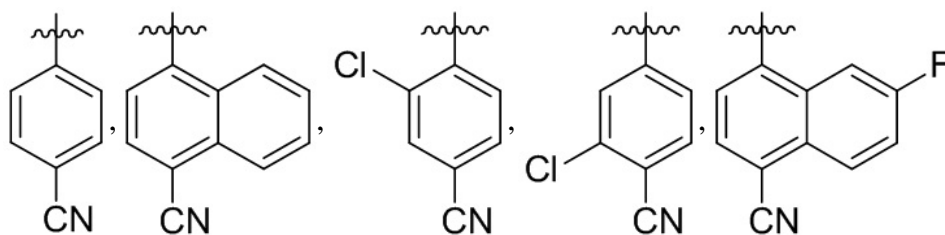
X^1 и Y представляют собой C; X^9 представляет собой C или N;

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H или алкил (предпочтительно C_{1-4} алкил); или R^1, R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил (предпочтительно C_{3-6} циклоалкил, более предпочтительно циклобутил);

M представляет собой H;

R^4 представляет собой арил (предпочтительно C_{6-10} арил, более предпочтительно фенил или нафтил, при этом C_{6-10} арил может быть дополнительно замещен одним или более CN и/или галогеном(-ами) (предпочтительно F, Cl, Br или I, более предпочтительно

5 Фицил), например,



10 или) или гетероарил (предпочтительно C₂₋₁₀гетероарил, содержащий 1-2

гетероатома, выбранных из O, при этом C₂₋₁₀гетероарил может быть дополнительно

15 замещен одним или более CN, например,);

20 U представляет собой или ;

25 каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет собой H или алкил (предпочтительно C₁₋₄алкил);

n равняется 1.

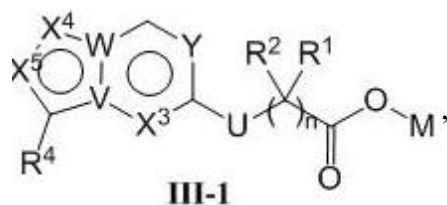
Предпочтительно, в соединении, характеризующемся структурой формулы II-1,

30 где U представляет собой и как R⁵, так и R⁶ представляют собой водород, R¹

и R² не представляют собой H одновременно;

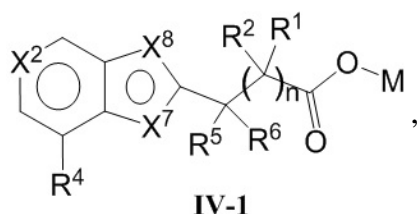
35 где X⁹ представляет собой N, U представляет собой .

Соединение, характеризующееся структурой формулы III, по настоящему изобретению предпочтительно характеризуется структурой формулы III-1,



40 где X³, X⁴, X⁵, Y, R¹, R², R³, R⁴, W, V, U, M и n определены выше.

45 Соединение, характеризующееся структурой формулы IV, по настоящему изобретению предпочтительно характеризуется структурой формулы IV-1,



где X^2 , X^7 , X^8 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , M и n определены выше.

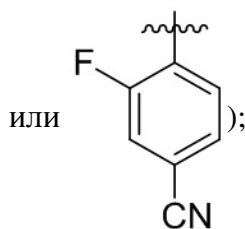
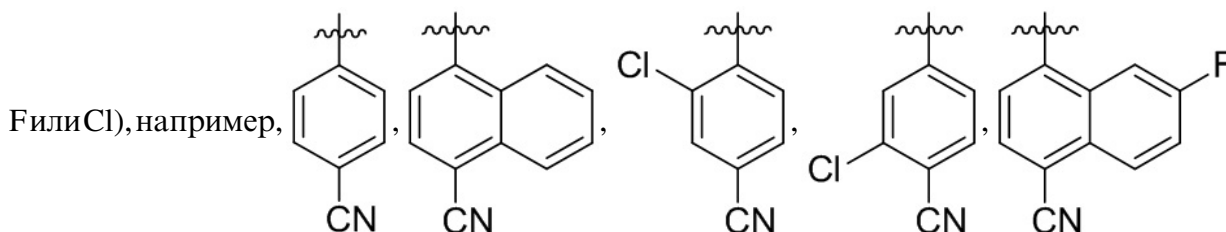
В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в соединении, характеризующемся структурой формулы IV-1,

X^2 представляет собой N;

каждый из X^7 и X^8 независимо представляет собой CH или S;

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H или алкил (предпочтительно C_{1-4} алкил);

R^4 представляет собой арил (предпочтительно C_{6-10} арил, более предпочтительно фенил или нафтил, при этом C_{6-10} арил может быть дополнительно замещен одним или более CN и/или галогеном(-ами) (предпочтительно F, Cl, Br или I, более предпочтительно



каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H или алкил (предпочтительно C_{1-4} алкил);

n равняется 0 или 1.

Предпочтительно, X^2 представляет собой N; X^7 представляет собой CH; X^8 представляет собой S.

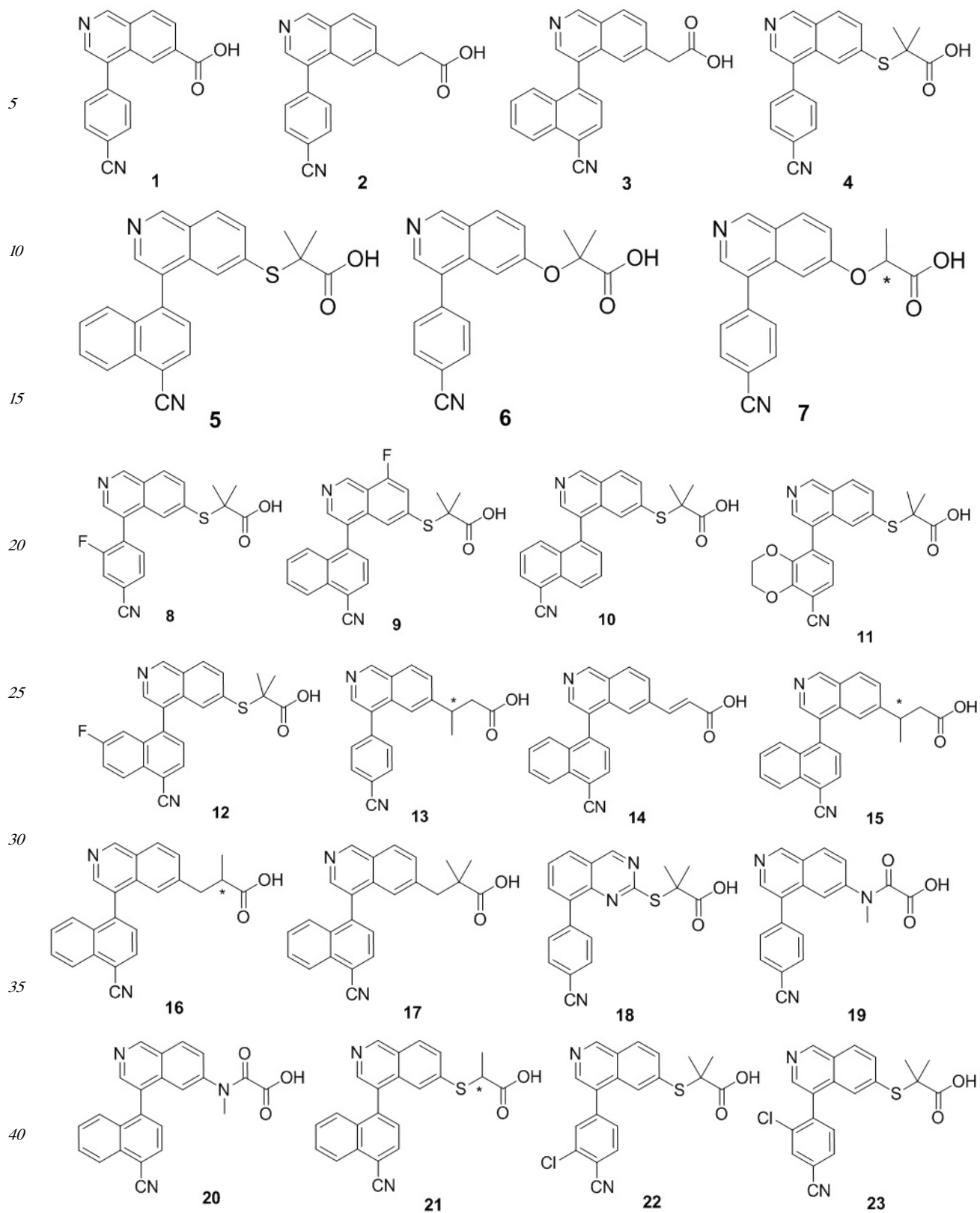
Предпочтительно, в соединении, характеризующемся структурой формулы IV-1, M представляет собой H.

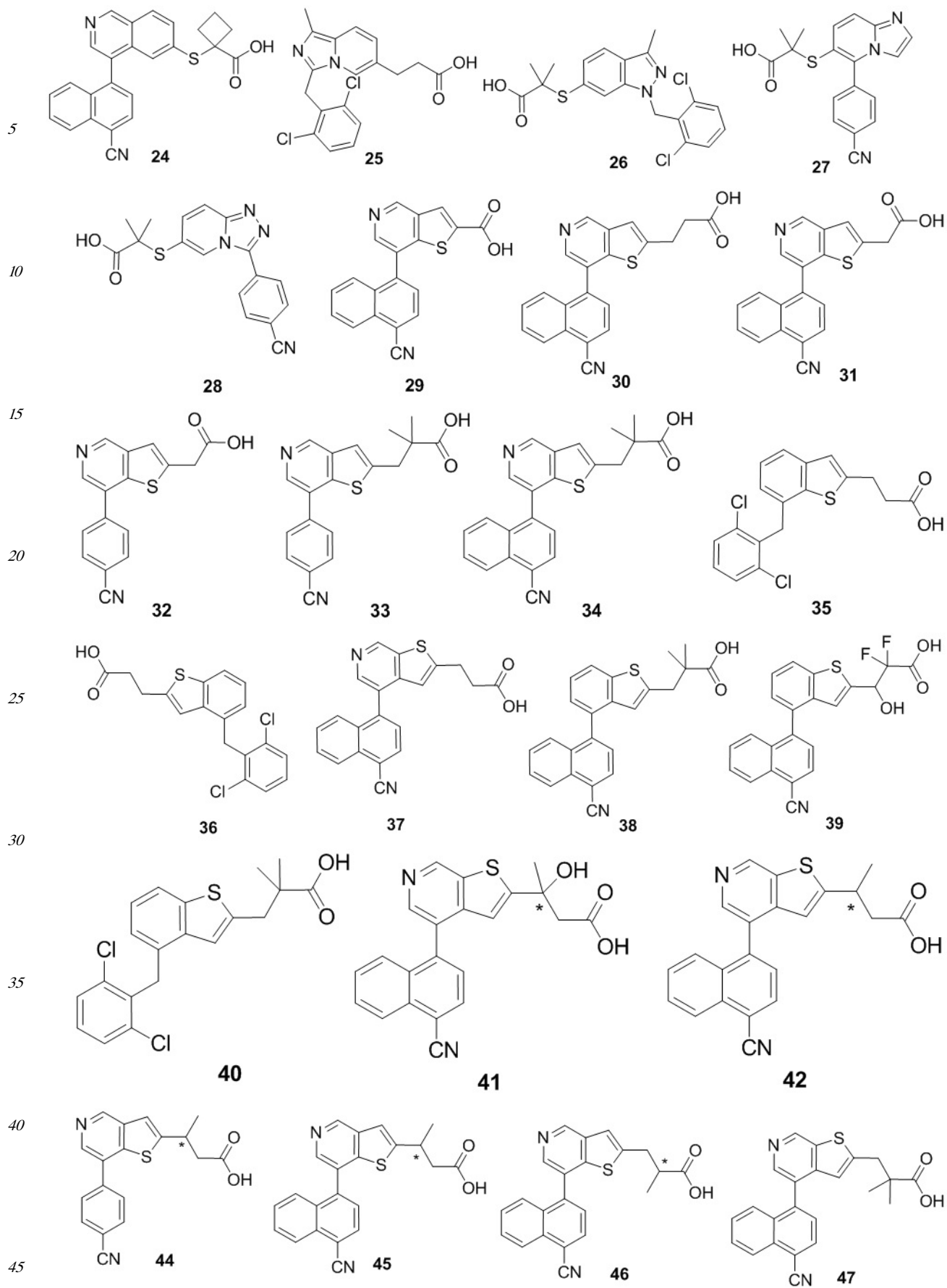
Предпочтительно, в соединении, характеризующемся структурой формулы IV-1, если R^1 и/или R^2 представляет собой алкил, R^5 и R^6 представляют собой H; если R^5 и/или R^6 представляет собой алкил, R^1 и R^2 представляют собой H.

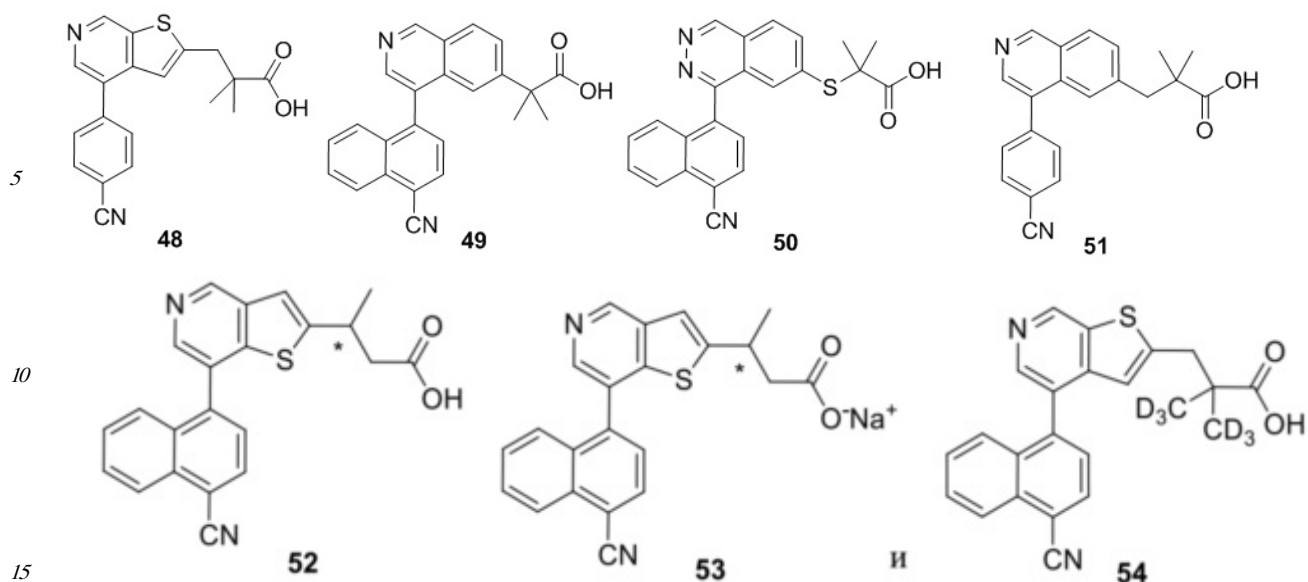
Предпочтительно, в соединении, характеризующемся структурой формулы IV-1, если X^7 представляет собой S, X^8 представляет собой CH, R^1 и R^2 представляют собой алкил, и R^5 и R^6 представляют собой H, R^4 представляет собой фенил.

Производное с сочлененными кольцами, характеризующееся структурой формулы I, по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой любое из следующих

соединений

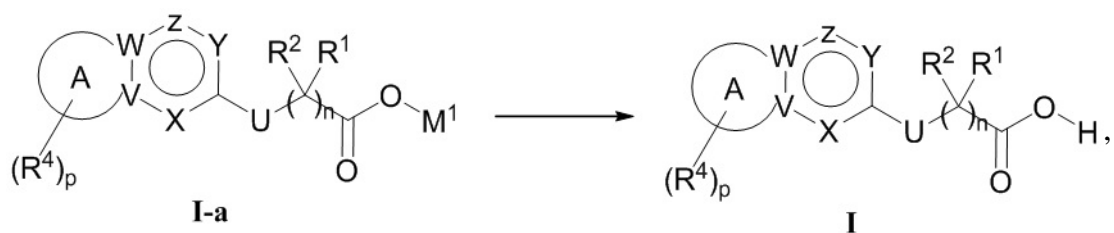






В приведенных выше соединениях углерод, обозначенный *, представляет собой хиральный углерод или нехиральный углерод; если он представляет собой хиральный углерод, он имеет S-конфигурацию или R-конфигурацию, если он представляет собой нехиральный углерод, он является рацемическим.

В настоящем изобретении также представлен способ получения производного с сочлененными кольцами, характеризующегося структурой формулы I, его таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, метаболита, метаболического предшественника или пролекарства на его основе, которые могут быть синтезированы в соответствии со способом, известным из уровня техники, с коммерчески доступными исходными веществами. В настоящем изобретении способ получения производного с сочлененными кольцами, характеризующегося структурой формулы I, предпочтительно включает осуществление реакции гидролиза соединения, характеризующегося структурой формулы I-a, в растворителе в присутствии основания с получением соединения, характеризующегося структурой формулы I;



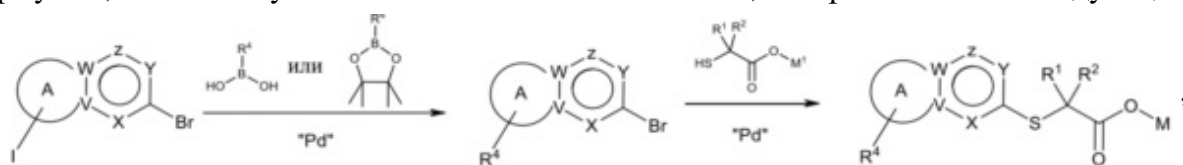
где в формуле I-a и I кольцо A, R^1 , R^2 , R^4 , W, V, Z, Y, X, U, n и p определены выше, в соединении, характеризующемся структурой формулы I-a, M^1 представляет собой алкил (предпочтительно C_{1-4} алкил). Способ и условие осуществления реакции гидролиза являются обычными способом и условием в данной области, следовательно, в реакции гидролиза применяемый растворитель и его количество, применяемое основание и его количество, температура и время реакции гидролиза и последующая обработка после реакции гидролиза могут быть выбраны в соответствии с обычными способами и условиями в данной области. Например, растворитель может представлять собой смешанный раствор спиртов (например, метанола), эфиров (например, THF) и воды, или смешанный раствор спиртов (например, метанола) и воды. Основание может представлять собой гидроксид щелочных металлов (например, LiOH и/или NaOH). Если применяют основание, то основание может быть в форме его водного раствора

(молярная концентрация водного раствора основания может составлять 1 моль/л). Реакцию гидролиза можно осуществлять при комнатной температуре. За процессом реакции гидролиза можно наблюдать с помощью обычного способа в данной области (например, TLC, GC, HPLC или ЯМР и т.д.). Последующая обработка может включать смешивание реакционного раствора, полученного после реакции гидролиза, с водным раствором хлористоводородной кислоты (например, 2 моль/л водный раствор хлористоводородной кислоты) и водой (с осаждением твердых веществ), фильтрование, промывание фильтрата водой, высушивание при пониженном давлении.

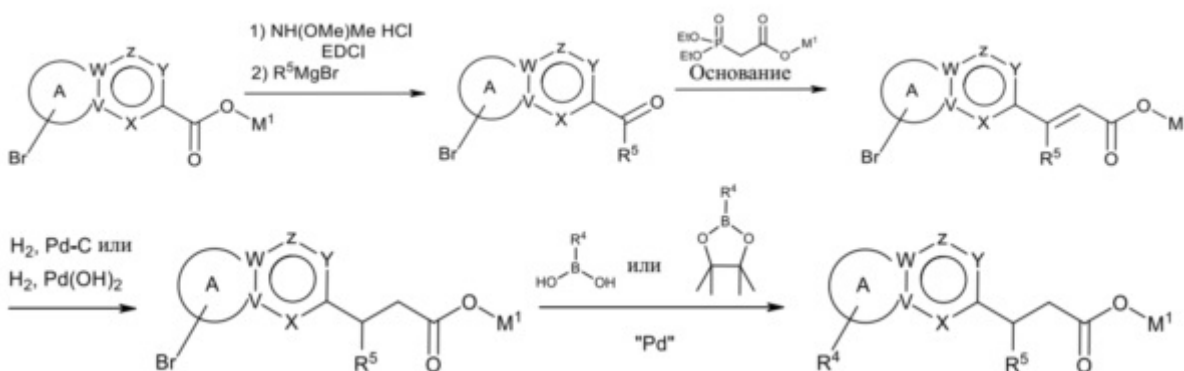
Если М представляет собой фармацевтически приемлемый катион, соединение, характеризующееся структурой формулы (I), где М представляет собой Н, можно нейтрализовать гидроксидом, содержащим фармацевтически приемлемый катион (например, гидроксидом натрия). Условия, применяемые в процессе реакции нейтрализации, являются обычными условиями, применяемыми в реакции нейтрализации в области органического синтеза.

Соединение, характеризующееся структурой формулы I, можно получать в соответствии со следующим способом, включающим следующее:

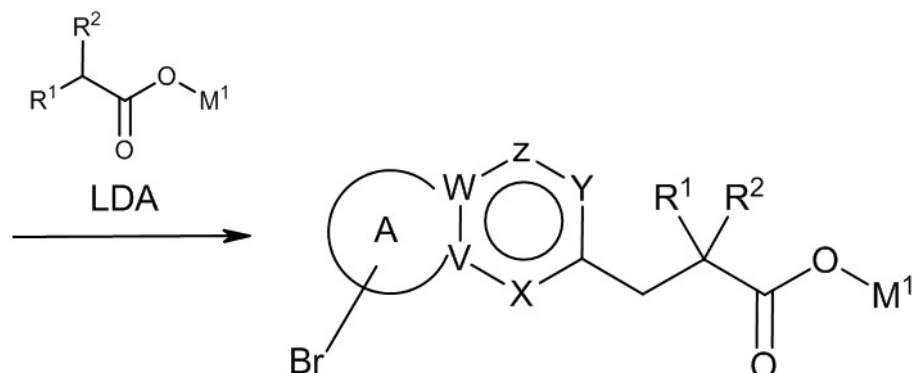
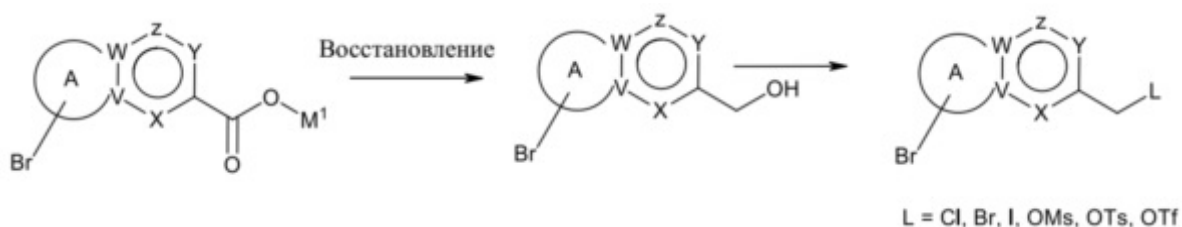
если U представляет собой $-\text{S}-$, то соединение, характеризующееся структурой формулы I, можно получать в соответствии со способом I, который включает следующее:



если U представляет собой $\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-$, R^6 представляет собой Н и n равняется 1, то соединение, характеризующееся структурой формулы I, можно получать в соответствии со способом II, который включает следующее:

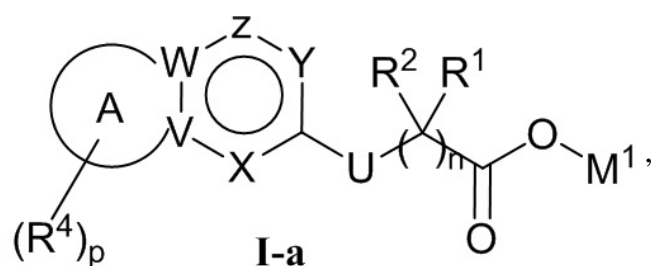


если U представляет собой $\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-$, как R^5 , так и R^6 представляют собой Н и n равняется 1, то соединение, характеризующееся структурой формулы I, можно получать в соответствии со способом III, который включает следующее:



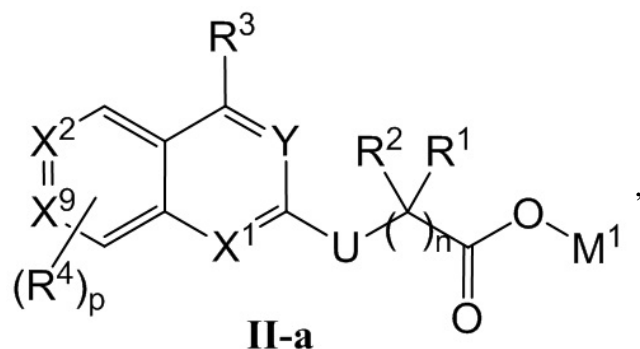
В приведенных выше способах каждая включенная буква или группа определены выше. Между тем, условия и стадии, применяемые в химических реакциях, включенных в три приведенных способа, могут относиться к обычным условиям и стадиям, применяемым в данной области, и соединение, полученное в соответствии с приведенным выше способом, может быть дополнительно модифицировано в периферийной области, с получением таким образом другого целевого соединения по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении также представлено соединение, характеризующееся структурой формулы I-a:



где кольцо A, R¹, R², R⁴, W, V, Z, Y, X, U, n и p определены выше; M¹ представляет собой алкил (предпочтительно C₁₋₄алкил).

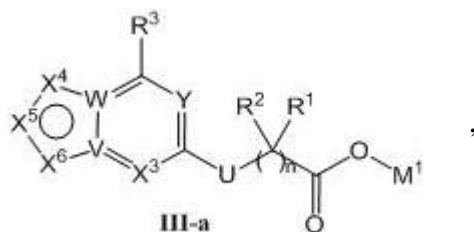
Промежуточное соединение, характеризующееся структурой формулы I-a, дополнительно предпочтительно характеризуется структурой формулы II-a:



где X¹ и X² независимо представляют собой CH или N; X⁹ представляет собой CH

или N; Y представляет собой CH или N; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , U, M^1 , n и p определены выше.

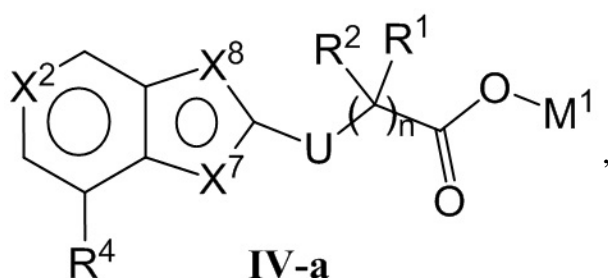
В настоящем изобретении промежуточное соединение, характеризующееся структурой формулы I-a, предпочтительно характеризуется структурой формулы III-a:



где X^3 представляет собой $-\text{CH}-\text{CR}^3$ или N; X^4 представляет собой $-\text{CH}-\text{CR}^4$, N или S;

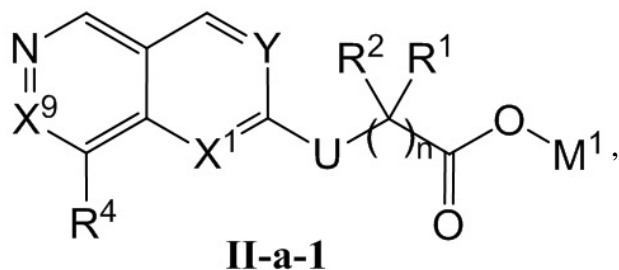
X^5 представляет собой $-\text{CH}-\text{CR}^4$ или N; X^6 представляет собой $-\text{CH}-\text{CR}^4$, N или S; Y

представляет собой CH или N; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , W, V, U, M^1 и n определены выше.



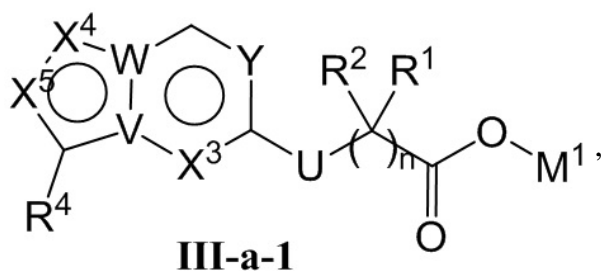
где X^2 представляет собой CH или N; X^7 и X^8 независимо представляют собой CH или S; R^1 , R^2 , R^4 , U, M^1 и n определены выше.

В настоящем изобретении соединение, характеризующееся структурой формулы II-a, предпочтительно характеризуется структурой формулы II-a-1:



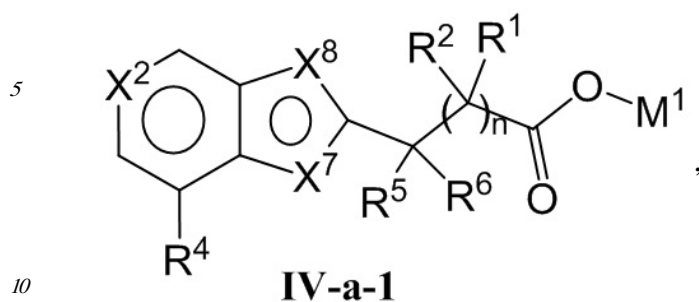
где X^1 , X^9 , Y, R^1 , R^2 , R^4 , U, M^1 и n определены выше.

В настоящем изобретении соединение, характеризующееся структурой формулы III-a, предпочтительно характеризуется структурой формулы III-a-1:



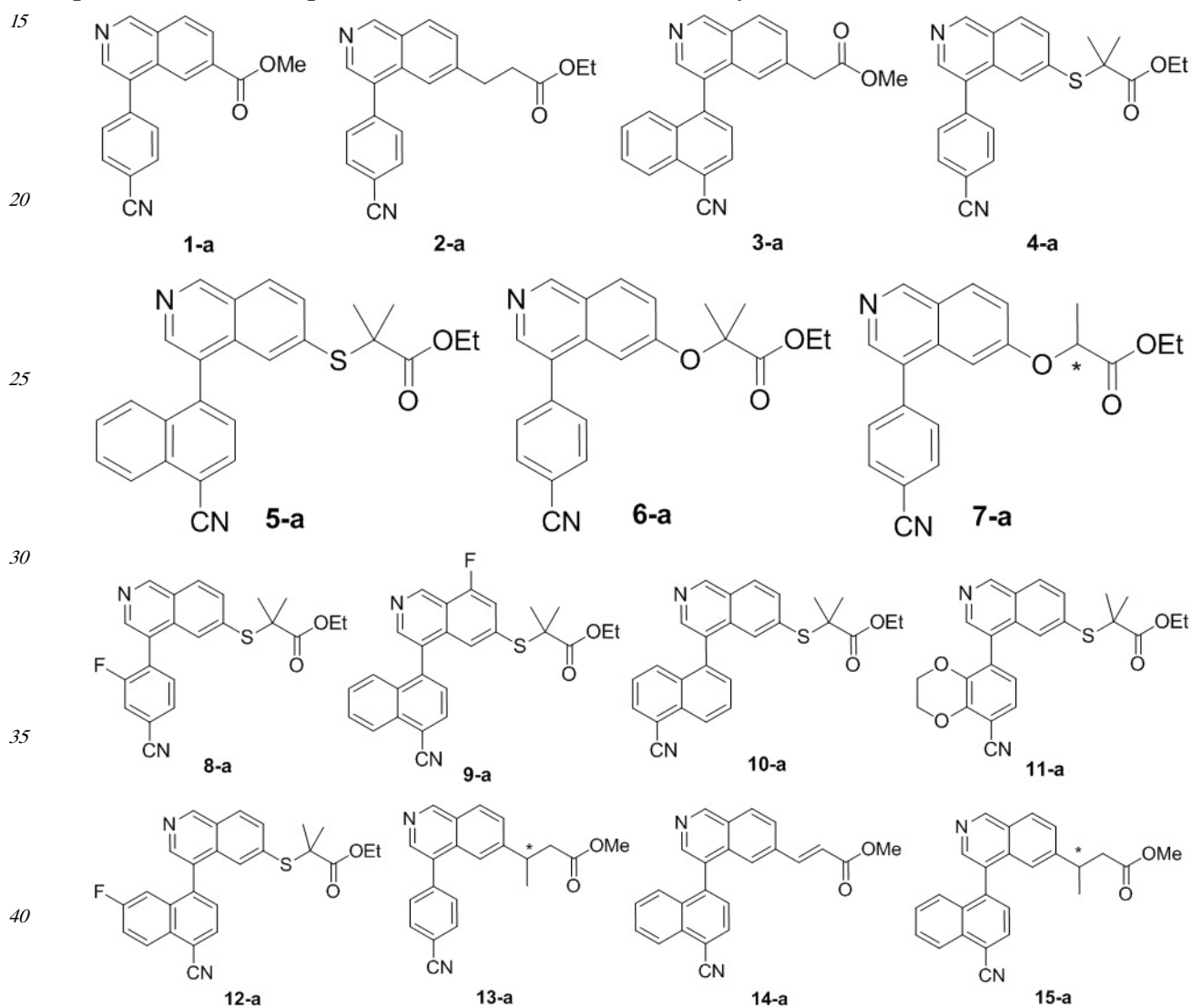
где X^3 , X^4 , X^5 , Y, R^1 , R^2 , R^4 , W, V, U, M^1 и n определены выше.

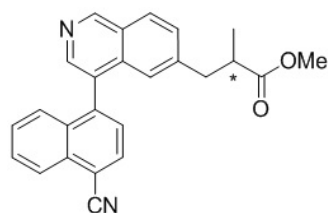
В настоящем изобретении соединение, характеризующееся структурой формулы IV-a, предпочтительно характеризуется структурой формулы IV-a-1:



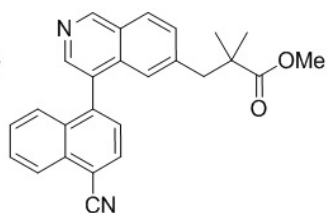
где X^2 , X^7 , X^8 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , M^1 и n определены выше.

Промежуточное соединение, характеризующееся структурой формулы I-a, предпочтительно представляет собой любое из следующих соединений:

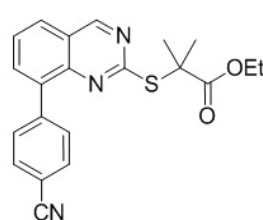




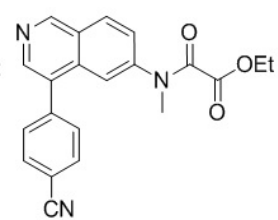
16-a



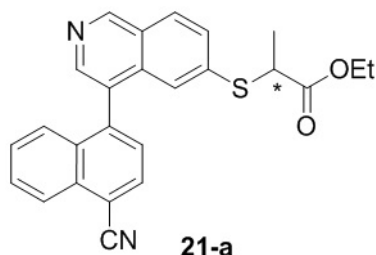
17-a



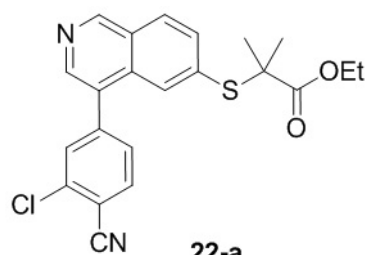
18-a



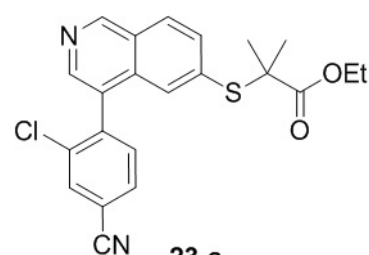
19-a



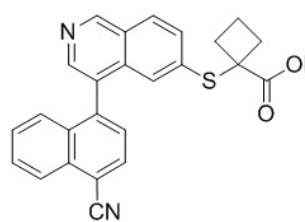
21-a



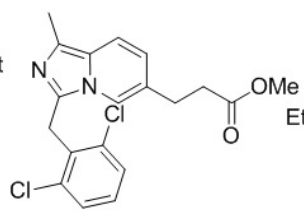
22-a



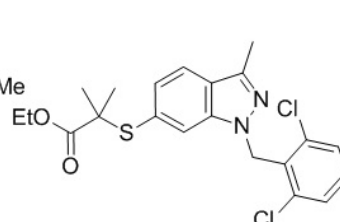
23-a



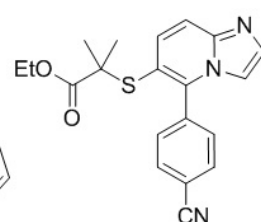
24-a



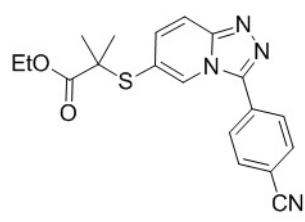
25-a



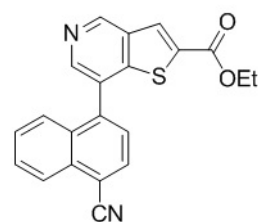
26-a



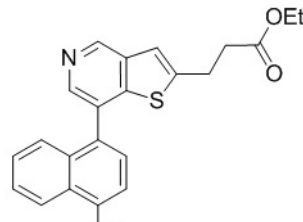
27-a



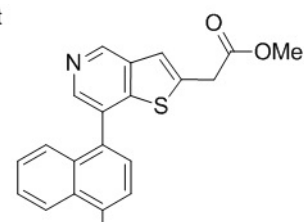
28-a



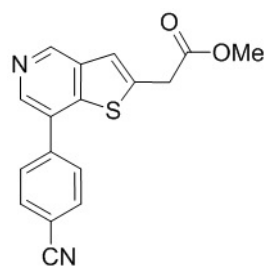
29-a



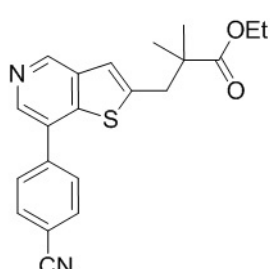
30-a



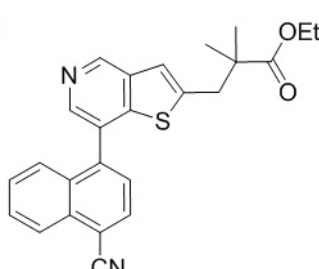
31-a



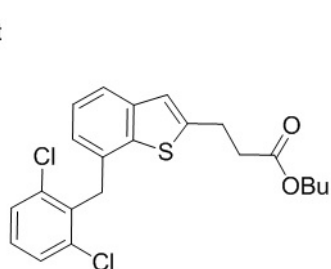
32-a



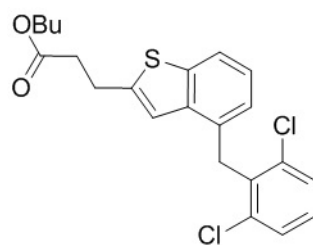
33-a



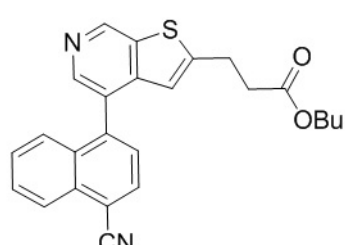
34-a



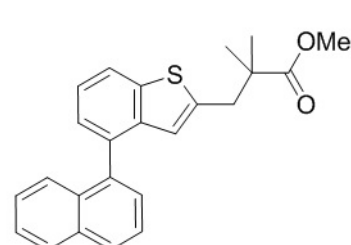
35-a



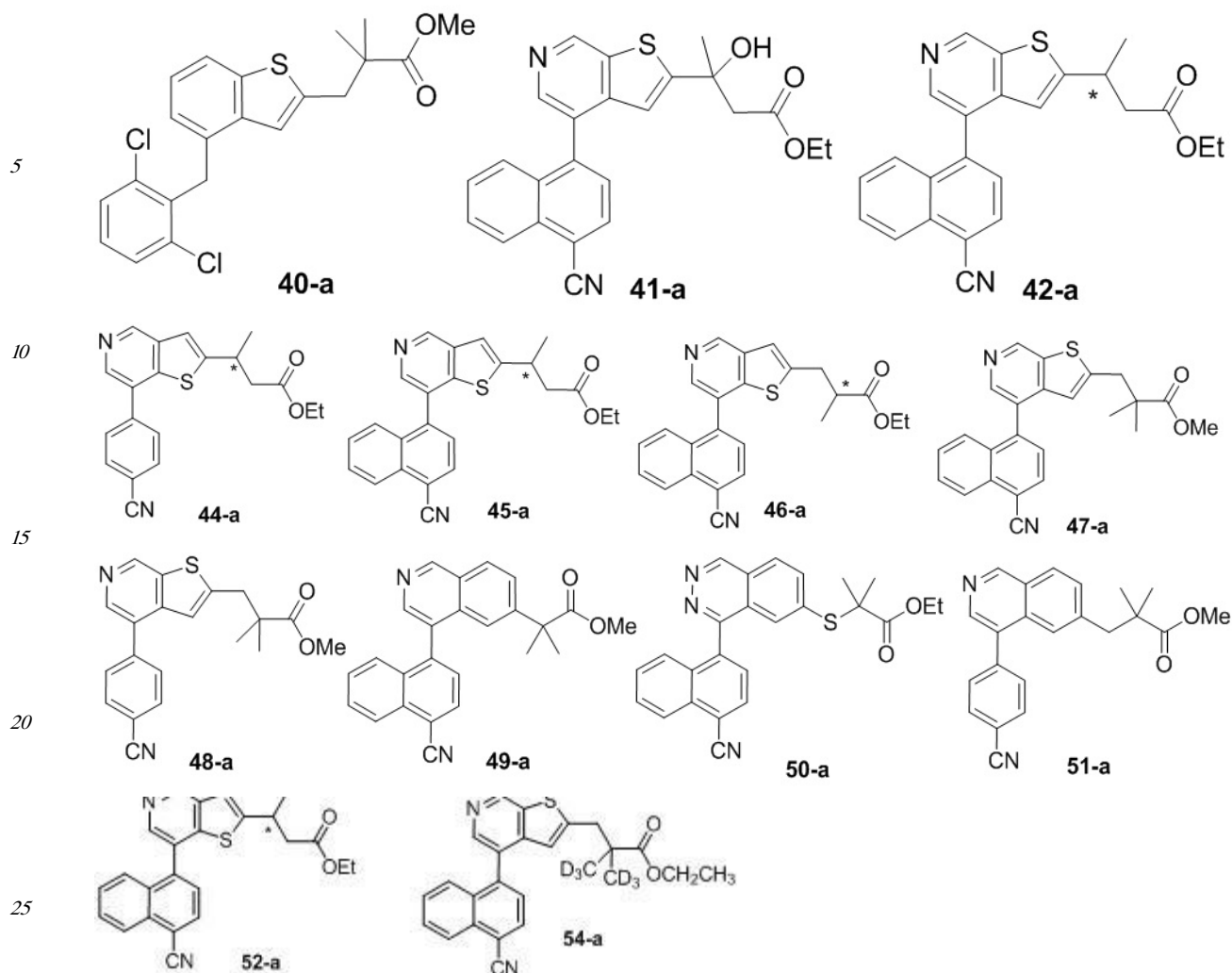
36-a



37-a

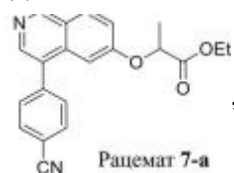


38-a



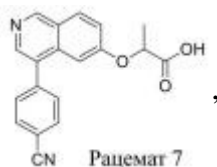
В приведенных выше соединениях углерод, обозначенный *, представляет собой хиральный углерод или нехиральный углерод; если он представляет собой хиральный углерод, он имеет S-конфигурацию или R-конфигурацию, если он представляет собой нехиральный углерод, он является рацемическим.

В настоящем изобретении также представлен один из энантиомеров, содержащихся в рацемическом соединении 7-а, который получен путем разделения рацемического соединения 7-а на энантиомеры с помощью хроматографической колонки:



при этом хроматограф предпочтительно представляет собой Gilson 281, препаративная колонка предпочтительно представляет собой r,r-Whelk-O1 (20×250 мм, 5 мкм), подвижная фаза предпочтительно представляет собой гексан: EtOH: DEA = 70: 30: 0,1 (об./об./об.); когда время удерживания составляет 9,0 мин, получают один энантиомер 7А-а; когда время удерживания составляет 11,0 мин, то получают другой энантиомер 7В-а.

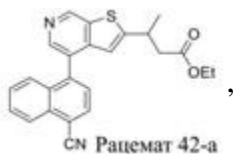
В настоящем изобретении также представлен один из энантиомеров, содержащихся в рацемате 7:



Рацемат 7

при этом способ получения одного энантиомера предпочтительно включает осуществление реакции гидролиза по отношению к энантиомеру 7А-а в органическом растворителе в присутствии основания; при этом способ получения другого энантиомера предпочтительно включает осуществление реакции гидролиза по отношению к энантиомеру 7В-а в органическом растворителе в присутствии основания.

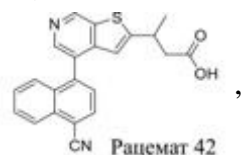
В настоящем изобретении также представлен один из энантиомеров, содержащихся в рацемате 42-а, который получают путем разделения рацемата 42-а на энантиомеры с помощью хроматографической колонки:



Рацемат 42-а

при этом хроматограф предпочтительно представляет собой SFC-80 (Thar, Waters), препаративная колонка предпочтительно представляет собой AD 30×250 мм, 5 мкм (Decial), подвижная фаза предпочтительно представляет собой н-гексан-0,1% DEA: EtOH-0,1% DEA = 80:20 (об./об.); когда время удерживания составляет 18,0 мин., получают один энантиомер 43А-а; когда время удерживания составляет 20,0 мин., получают другой энантиомер 43В-а.

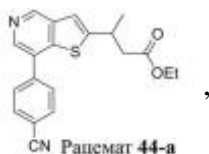
В настоящем изобретении также представлен один из энантиомеров, содержащихся в рацемате 42:



Рацемат 42

при этом способ получения одного энантиомера предпочтительно включает осуществление реакции гидролиза по отношению к энантиомеру 43А-а в органическом растворителе в присутствии основания; при этом способ получения другого энантиомера предпочтительно включает осуществление реакции гидролиза по отношению к энантиомеру 43В-а в органическом растворителе в присутствии основания.

В настоящем изобретении также представлен один из энантиомеров, содержащихся в рацемате 44-а, который получают путем разделения рацемата 44-а на энантиомеры с помощью хроматографической колонки:

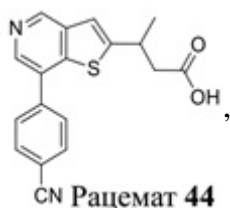


Рацемат 44-а

при этом хроматограф предпочтительно представляет собой Gilson 281, препаративная колонка предпочтительно представляет собой r,r-Whelk-O1 (20×250 мм, 5 мкм), подвижная фаза предпочтительно представляет собой н-гексан:EtOH:DEA = 70:30:0,1 (об./об./об.); когда время удерживания составляет 6,0 мин., получают один энантиомер 44А-а; когда время удерживания составляет 7,0 мин., получают другой энантиомер 44В-а.

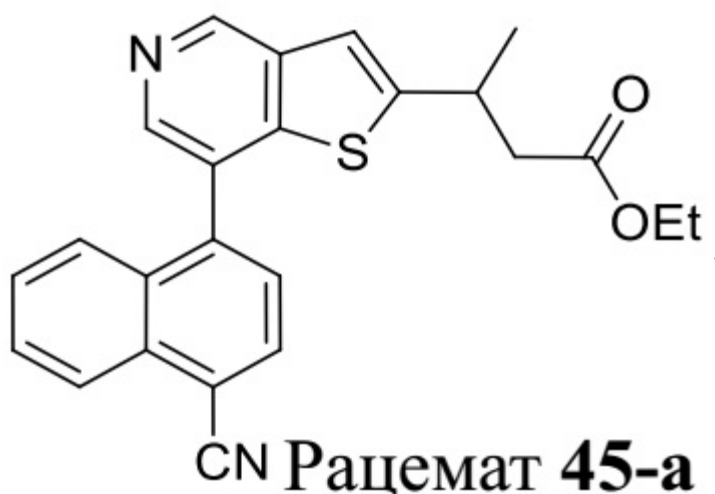
В настоящем изобретении также представлен один из энантиомеров, содержащихся

в рацемате 44:



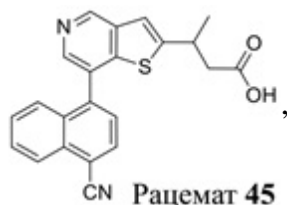
при этом способ получения одного энантиомера предпочтительно включает осуществление реакции гидролиза по отношению к энантиомеру 44А-а в органическом растворителе в присутствии основания; при этом способ получения другого энантиомера предпочтительно включает осуществление реакции гидролиза по отношению к энантиомеру 44В-а в органическом растворителе в присутствии основания.

В настоящем изобретении представлен один из энантиомеров, содержащихся в рацемате 45-а, который получен путем разделения рацемата 45-а на энантиомеры с помощью хроматографической колонки:



при этом хроматограф предпочтительно представляет собой SFC-80 (Thar, Waters), препаративная колонка предпочтительно представляет собой AD 30×250 мм, 5 мкм (Decial), подвижная фаза предпочтительно представляет собой CO₂:(метанол-0,1% NH₄OH) = 65:35 (об./об.); когда время удерживания составляет 8,5 мин, получают один энантиомер 45А-а; когда время удерживания составляет 10,5 мин, получают другой энантиомер 45В-а.

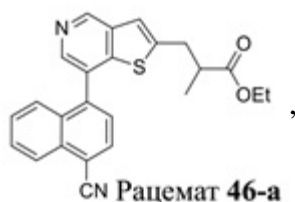
В настоящем изобретении также представлен один из энантиомеров, содержащихся в рацемате 45:



при этом способ получения одного энантиомера предпочтительно включает осуществление реакции гидролиза по отношению к энантиомеру 45А-а в органическом растворителе в присутствии основания; при этом способ получения другого энантиомера предпочтительно включает осуществление реакции гидролиза по отношению к энантиомеру 45В-а в органическом растворителе в присутствии основания.

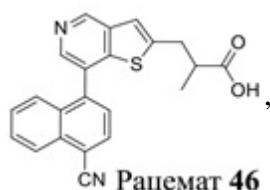
В настоящем изобретении представлен один из энантиомеров, содержащихся в рацемате 46-а, который получен путем разделения рацемата 46-а на энантиомеры с

помощью хроматографической колонки:



при этом хроматограф предпочтительно представляет собой Gilson 281, препаративная колонка предпочтительно представляет собой r,r-Whelk-O1 (20×250 мм, 5 мкм), подвижная фаза предпочтительно представляет собой гексан:EtOH:DEA = 80:20:0,1 (об./об./об.); когда время удерживания составляет 14,0 мин, получают один энантиомер 46А-а; когда время удерживания составляет 18,0 мин, получают другой энантиомер 46В-а.

В настоящем изобретении также представлен один из энантиомеров, содержащихся в рацемате 46:



при этом способ получения одного энантиомера предпочтительно включает осуществление реакции гидролиза по отношению к энантиомеру 46А-а в органическом растворителе в присутствии основания; при этом способ получения другого энантиомера предпочтительно включает осуществление реакции гидролиза по отношению к энантиомеру 46В-а в органическом растворителе в присутствии основания.

В настоящем изобретении также представлен один из энантиомеров, содержащихся в рацемате 53, при этом способ получения одного энантиомера предпочтительно включает нейтрализацию энантиомера 45А в воде с помощью NaOH.

В настоящем изобретении также представлено применение производного с сочлененными кольцами, характеризующегося структурой формулы I, его таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, метаболита, метаболического предшественника или пролекарства на его основе в производстве лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения гиперурикемии или связанных заболеваний. Связанные с гиперурикемией заболевания обычно включают подагру, гипертензию, диабет, гипертриглицеридемию, метаболический синдром, ишемическую болезнь сердца, повреждение почек и т.д.

В настоящем изобретении также представлена фармацевтическая композиция, которая содержит терапевтически эффективное количество производного с сочлененными кольцами, характеризующегося структурой формулы I, его таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, метаболита, метаболического предшественника или пролекарства на его основе и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей.

В настоящем изобретении фармацевтическая композиция может находиться в форме для перорального введения, а также в форме стерильного инъекционного водного раствора, который можно получать в соответствии с любым известным в данной области способом получения фармацевтической композиций.

Фармацевтическую композицию можно применять отдельно, а также в комбинации с другим лекарственным препаратом, обладающим активностью в отношении уменьшения количества мочевой кислоты. Лекарственный препарат, обладающий

активностью в отношении уменьшения количества мочевой кислоты, выбран из группы, состоящей из ингибитора транспортера мочевой кислоты 1, ингибитора ксантиноксидазы, ингибитора ксантиноксидоредуктазы и ксантиндегидрогеназы, предпочтительно, аллопуринола и/или фебуксостата.

5 В настоящем изобретении также представлен способ предупреждения и/или лечения гиперурикемии или связанных заболеваний, при этом способ включает введение заранее эффективного количества и/или терапевтически эффективного количества производного с сочлененными кольцами, характеризующегося структурой формулы I, его таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереоизомера или фармацевтически приемлемой
10 соли, метаболита, метаболического предшественника или пролекарства на его основе субъекту или введение профилактически эффективного количества и/или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению субъекту.

Если не указано иное, термины, включенные в описание и формулу настоящего
15 изобретения, имеют следующие определения.

Применяемый в данном документе термин «алкил» (в том числе применяемый отдельно и содержащийся в других группах) относится к насыщенному линейному и разветвленному алифатическому углеводороду, содержащему 1-20 атомов углерода, предпочтительно содержащему 1-10 атомов углерода, более предпочтительно
20 содержащему 1-8 атомов углерода, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, 4,4-диметилпентил, 2,2,4-триметилпентил, ундецил, додецил и их изомеры; а также алкил, содержащий 1-4 заместителя (без дополнительных замещений), выбранных из группы, состоящей из D, галогена (предпочтительно F, Br, Cl или I), алкила, алкокси, арила,
25 арилокси, арила или диарила, замещенных арилом, аралкила, аралкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкокси, необязательно замещенного амина, гидроксила, гидроксилалкила, ацила, альдегидной группы, гетероарила, гетероарилокси, гетероциклоалкила, гетероциклоалкокси, арилгетероарила, арилалкоксикарбонила, гетероарилалкила, гетероарилалкокси,
30 арилоксиалкила, арилоксиарила, алкиламино, амидо, арилкарбониламино, нитро, нитрильной группы, сульфидрила, галогеналкила, тригалогеналкила и/или алкилтио. В настоящем изобретении «C_{x1}-C_{y1}»алкил (x1 и y1 представляют собой целые числа) с указанным числом атомов углерода, например «C₁₋₄алкил», имеет то же определение, что и «алкил», описанное в данном абзаце, за исключением числа атомов углерода.
35

Применяемый в данном документе термин «алкилиден» (в том числе применяемый отдельно и содержащийся в других группах) относится к частично насыщенному линейному и разветвленному алифатическому углеводороду, содержащему 1-20 атомов углерода, предпочтительно содержащему 1-10 атомов углерода, более предпочтительно
40 содержащему 1-8 атомов углерода, например, метилен, этилиден, пропилиден, изопропилиден, н-бутилиден, трет-бутилиден, изобутилиден, пентилиден, гексилиден, гептилиден, октилиден, нонилиден, децилиден, бис(4,4-диметилпентил), бис(2,2,4-триметилпентил), ундецилиден, додецилиден и их изомеры; в том числе алкилиден, содержащий 1-4 заместителя (без дополнительных заместителей), выбранных из группы, состоящей из D, галогена (предпочтительно F, Br, Cl или I), алкила, алкокси, арила,
45 арилокси, арила или диарила, замещенных арилом, аралкила, аралкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкокси, необязательно замещенного амина, гидроксила, гидроксилалкила, ацила, альдегидной группы, гетероарила, гетероарилокси, гетероциклоалкила, гетероциклоалкокси,

арилгетероарила, арилалкоксихарбонила, гетероариалкила, гетероариалкоксии, арилоксиалкила, арилоксиарила, алкиламино, амидо, арилкарбониламино, нитро, нитрильной группы, сульфидрила, галогеналкила, тригалогеналкила и/или алкилтио; при этом один или более заместителей вместе с алкилиденом могут образовывать

кольцо, с получением таким образом конденсированного кольца или спиро-кольца. Термин «алифатическое кольцо» или «циклоалкил» (в том числе применяемый отдельно и содержащийся в других группах) включает насыщенную или частично ненасыщенную (содержащую 1 или 2 двойные связи) циклическую углеводородную группу, содержащую 1-3 кольца, в том числе моноциклоалкил, бициклоалкил и трициклоалкил, которые содержат 3-20 атомов углерода, которые могут образовывать кольцо, предпочтительно содержат 3-10 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил и циклододецил, циклогексенил; циклоалкил может быть замещен любым из 1-4 заместителей (без дополнительных замещений), выбранных из группы, состоящей из D, галогена, алкила, алкокси, гидроксила, арила, арилокси, аралкила, циклоалкила, алкиламино, амидо, оксо, ацила, арилкарбониламино, амина, нитро, нитрильной группы, сульфидрила, и/или алкилтио, и/или любой алкильной группы.

Термин «алкокси» относится к циклическому или нециклическому алкилу, содержащем указанное число атомов углерода, соединенных кислородным мостиком. Следовательно, «алкокси» включает определения алкила и циклоалкила.

Термин «алкенил» относится к линейному, разветвленному или циклическому неароматическому углеводороду, содержащему указанное число атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Предпочтительно, он содержит одну углерод-углеродную двойную связь и может существовать не более четырех неароматических углерод-углеродных двойных связей. Следовательно, «C₂₋₁₂алкенил» относится к алкенилу, содержащему 2-12 атомов углерода. «C₂₋₆алкенил» относится к алкенилу, содержащему 2-6 атомов углерода, в том числе к винилу, пропенилу, бутенилу, 2-метилбутенилу и циклогексенилу. Линейная, разветвленная и циклическая часть алкенила может содержать двойную связь, и если это замещенной алкенил, то она может быть замещена (но заместителем без дополнительного замещения).

Термин «алкинил» относится к линейному, разветвленному или циклическому углеводороду, содержащему указанное число атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Он может содержать не более трех углерод-углеродных тройных связей. Следовательно, «C₂₋₁₂алкинил» относится к алкинилу, содержащему 2-12 атомов углерода. «C₂₋₆алкинил» относится к алкинилу, содержащему 2-6 атомов углерода, в том числе этинилу, пропинилу, бутинилу и 3-метилбутинилу и т.д.

Применяемый в данном документе термин «арил» относится к любым стабильным моноциклическим или бициклическим углеродным кольцам, которые могут содержать не более 7 атомов в каждом кольце, и при этом по меньшей мере одно из колец представляет собой ароматическое кольцо. Типичный арильный фрагмент включает фенил, нафтил, тетрагидронафтил, 2, 3-дигидроинденил, бифенил, фенантрил, антрил или аценафтил. Следует понимать, что если арил представляет собой бициклическую группу и одно из колец является неароматическим кольцом, то связь осуществляется через ароматическое кольцо. Арил также содержит любой из 1-4 заместителей (без дополнительных замещений), выбранных из группы, состоящей из D, галогена (F, Br

Cl или I), алкила, алкокси, арила, арилокси, арила или диарила, замещенных арилом, аралкила, аралкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкокси, необязательно замещенным амином, гидроксидом, гидроксилалкила, ацила, альдегидной группы, гетероарила, гетероарилокси, гетероциклоалкила, гетероциклоалкокси, арилгетероарила, арилалкоксикарбонила, гетероарилалкила, гетероарилалкокси, арилоксиалкила, арилоксиарила, алкиламино, ациламино, арилкарбониламино, нитро, нитрильной группы, сульфидрила, галогеналкила, тригалогеналкила и/или алкилтио.

Термин «галоген» относится к F, Cl, Br, I или At.

Термин «гидроксильная группа» относится к $\text{--}\ddot{\text{O}}\text{H}$.

Термин «амино» относится к $\text{--}\ddot{\text{N}}\text{H}_2$.

Термин «циано» относится к $\text{--}\ddot{\text{C}}\text{N}$.

Термин «карбоксил» относится к $\text{--}\ddot{\text{C}}\text{OOH}$.

Термин «сульфонил» относится к $\text{--}\ddot{\text{S}}(\text{O})_2\text{--}$.

Термин «ацил» относится к $\text{--}\text{C}(=\text{O})\text{--}$, одновалентной группе, образованной из

органической или неорганической кислородсодержащей кислоты при отщеплении гидроксильной группы.

Термин «галогеналкил» относится к алкилу, замещенному галогеном в любом положении. Следовательно, «галогеналкил» включает определения галогена и алкила.

Термин «галогеналкокси» относится к алкокси, замещенному галогеном в любом положении. Следовательно, «галогеналкокси» включает определения галогена и алкокси.

Термин «арилокси» относится к арилу, содержащему указанное число атомов углерода, соединенных кислородным мостиком. Следовательно, «арилокси» включает определение арила.

Применяемый в данном документе термин «ароматическая гетерогруппа» или «гетероарил» относится к стабильному моноциклу или бициклу, который может содержать не более 7 атомов в каждом кольце, и при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим кольцом, содержащим 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. Определенный в данном документе гетероарил включает без ограничения акридинил, карбазолил, циннолинил, хиноксалинил, пиразолил, индолил, бензотриазолил, фуранил, тиенил, бензотиенил, бензофуранил, хинолинил, изохинолил, оксазолил, изоксазолил, индолил, пиразинил, пиридазинил, пиридил, пиримидил, пиррил, тетрагидрохинолин. Как определено для гетероцикло, «гетероарил» также следует понимать как включающий N-оксидное производное любого N-содержащего гетероарила. Если гетероарил представляет собой бициклическую группу и одно из колец является неароматическим кольцом или не содержит какого-либо гетероатома, следует понимать, что связь осуществляется через арил или кольцо, содержащее гетероатом. Гетероарил может быть замещен любым из 1-4 заместителей, выбранных из группы, состоящей из D, галогена, алкила, алкокси, гидроксидом, арила, арилокси, аралкила, циклоалкила, алкиламино, ациламино, ацила, арилкарбониламино, амина, нитро, нитрильной группы, сульфидрила, и/или алкилтио, и/или любой из алкильной группы.

Применяемый в данном документе термин «гетероцикло» или «гетероциклическая группа» относится к 5-10-членному ароматическому или неароматическому гетероциклу,

содержащему 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, в том числе к бициклической группе. Следовательно, «гетероциклическая группа» включает арил и его дигидро- или тетрагидро- аналоги. Примеры «гетероциклической группы» включают без ограничения бензимидазолил, бензофуранил, бензофуразинил, бензопиразолил, бензотриазолил, 5 бензотиенил, бензоксазолил, карбазил, карбазолил, циннолинил, фуранил, имидазолил, индолинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, псевдо-индолил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, нафталин, пиримидинил, оксадиазолил, оксазолил, оксазолин, изоксазолин, оксициклобутил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридопиридил, пиридазинил, пиридил, пиримидил, пиррил, хиназолил, хинолил, 10 хиноксалинил, тетрагидропиранил, тетразолил, тетразолопиридил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, триазолил, азетидинил, 1,4-диоксанил, гексагидроазепинил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидробензимидазолил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, дигидробензоксазолил, дигидрофуранил, дигидроимидазолил, дигидроиндолил, 15 дигидроизоксазолил, дигидроизотиазолил, дигидрооксадиазолил, дигидрооксазолил, дигидропиразинил, дигидропиразолил, дигидропиридил, дигидропиримидинил, дигидропирил, дигидрохинолил, дигидротетразолил, дигидротиадиазолил, дигидротиазолил, дигидротиенил, дигидротриазолил, дигидроазетидинил, метилendioксибензоил, тетрагидрофуранил, тетрагидрототиенил и их N-оксид.

20 Гетероцикло (без дополнительного замещения) может быть связан с другими группами посредством его атома углерода или гетероатома.

Применяемый в данном документе термин «циклогетероалифатический» или «гетероциклоалкил», отдельно или содержащийся в других группах, относится к насыщенному или частично ненасыщенному 4-12-членному кольцу, содержащему 1-4 25 гетероатома (например, N, O и/или S). Гетероциклоалкил может содержать 1-4 заместителя (без дополнительного замещения), например, алкил, галоген, оксо и/или любой из алкилов, приведенных выше. Кроме того, любой гетероциклоалкил может быть конденсирован с циклоалкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклоалкилом. Гетероциклоалкил может быть связан с другими группами посредством его атома 30 углерода или гетероатома.

Применяемый в данном документе термин «ароматическое кольцо» относится к любым стабильным моноциклическим или бициклическим карбоциклическим кольцам, которые могут содержать не более 7 атомов в каждом кольце и по меньшей мере одно из колец является ароматическим кольцом. Примеры ароматического фрагмента 35 включают фенил, нафтил, тетрагидронафтил, 2,3-дигидроинденил, бифенил, фенантрил, антрил или аценафтил. Следует понимать, что если арил представляет собой бициклическую группу и одно из колец является неароматическим кольцом, то связь осуществляется через ароматическое кольцо. Ароматическое кольцо содержит любой из 1-4 заместителей (без дополнительного замещения), выбранных из группы, состоящей 40 из D, галогена (F, Br Cl или I), алкила, алкокси, арила, арилокси, арила или биарила, замещенного арилом, аралкила, аралкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкокси, амина, гидроксила, гидроксилалкила, ацила, альдегидной группы, гетероарила, гетероарилокси, гетероциклоалкил, гетероциклоалкокси, арилгетероарила, арилалкоксикарбонила, 45 гетероарилалкила, гетероарилалкокси, арилоксиалкила, арилоксиарила, алкиламино, ациламино, арилкарбониламино, нитро, нитрильной группы, сульфидрила, галогеналкила, тригалогеналкила и/или алкилтио.

Применяемый в данном документе термин «гетероарил» или «ароматический

гетероцикло» относится к стабильной моноциклической или бициклической группе, которая может содержать не более 7 атомов в каждом кольце и по меньшей мере одно из колец представляет собой ароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В данном определении гетероарил включает без ограничения акридин, карбазол, циннолин, карболин, хиноксалин, имидазол, пиразол, пиррол, индол, индолин, бензотриазол, бензимидазол, фуран, тиофен, изотиазол, бензотиофен, дигидробензотиофен, бензофуран, изобензофуран, бензоксазол, бензофураксан, бензопиразол, хинолин, изоиндолин, изохинолин, оксазол, оксадиазол, изоксазол, индол, пиразин, пиридопиридин, тетразолопиридин, пиридазин, пиридин, нафталинпиримидин, пиримидин, пиррол, тетразол, тиадиазол, тиазол, тиофен, триазол, хиназолин, тетрагидрохинолин, дигидробензимидазол, дигидробензофуран, дигидробензоксазол, дигидрохинолин. Как указано в определении для гетероцикла, «гетероарил» также следует понимать как включающий N-оксидные производные любого N-содержащего гетероарила. Если гетероарил представляет собой бициклическую группу и одно из колец представляет собой неароматическое кольцо или не содержит какого-либо гетероатома, следует понимать, что связь осуществляется через арил или гетероатом, содержащийся в кольце. Гетероарил может быть замещен любым из 1-4 заместителей (без дополнительных замещений), выбранных из группы, состоящей из D, галогена, алкила, алкокси, гидроксила, арила, арилокси, аралкила, циклоалкила, алкиламино, ациламино, ацила, арилкарбониламино, amino, нитро, нитрильной группы, сульфидрила, и/или алкилтио, и/или любой из алкильной группы.

«Профилактически эффективное количество и/или терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, вводимого субъекту, достаточному для предупреждения и/или лечения заболеваний, включенных в настоящее изобретение. Несмотря на то, что профилактически эффективное количество и/или терапевтически эффективное количество соединения зависит от соединения, состояния и его тяжести, и возраста субъекта, подлежащего лечению, оно может быть определено специалистом в данной области техники в соответствии с обычным способом.

Как применяется в настоящем изобретении, если конкретная соль, фармацевтическая композиция, композиция, вспомогательное средство упоминаются как «фармацевтически приемлемый» это означает, что соль, фармацевтическая композиция, композиция, вспомогательное средство в целом являются нетоксичными, безопасными и подходящими для введения субъекту; субъект предпочтительно является млекопитающим, более предпочтительно человеком.

Применяемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемой органической или неорганической соли соединения по настоящему изобретению. Типичные примеры включают без ограничения сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентисат, фумарат, глюконат, глюкурокат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метилсульфонат, этилсульфонат, бензолсульфонат, тозилат, эмбонат (т.е. 1-1-метилен-бис(2-гидрокси-3-нафтоат)).

Если не указано иное, применяемый в данном документе термин «пролекарство» относится к производному соединения, содержащему биологические реакционно-способные функциональные группы, которые можно отщепить от соединения или ввести в реакцию другими способами с обеспечением соединения в биологических условиях (*in vivo* или *in vitro*). Как правило, пролекарство не обладает активностью или обладает меньшей активностью, чем соединение само по себе, что обеспечивает не

проявление соединением эффектов до отщепления от соединения функциональной группы. Биологическая реакционно-способная функциональная группа может гидролизироваться или окисляться в биологических условиях с получением соединения. Например, пролекарство может включать биологически гидролизуемые группы.

- 5 Биологически гидролизуемые группы включают без ограничения биологически гидролизуемый фосфат, биологически гидролизуемый сложный эфир, биологически гидролизуемый амид, биологически гидролизуемый карбонат, биологически гидролизуемый карбамат и биологически гидролизуемый уреид.

- Соединение по настоящему изобретению может содержать один или более
10 асимметричный центр («стереоизомеры»). Применяемый в данном документе термин «стереоизомеры» относится к цис- и транс-изомеру, R- и S-энантиомеру и диастереоизомеру. Данные стереоизомеры могут быть получены путем асимметрического синтеза или хирального разделения (например, выделения, кристаллизации, TLC, колоночной хроматографии, газовой хроматографии, HPLC).
15 Данные стереоизомеры также могут быть получены из диастереоизомера, полученного путем проведения реакции смеси энантиомеров или рацемата с соответствующим хиральным соединением, с последующей кристаллизацией или осуществлением любого другого соответствующего обычного способа.

- Применяемый в данном документе термин «субъект» относится к любому животному,
20 которому вводят или которому вводили соединение или фармацевтическую композицию в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку. Применяемый в данном документе термин «млекопитающее» включает любое млекопитающее. Типичное млекопитающее включает без ограничения крупный рогатый скот, лошадь, овцу,
25 свинью, кошку, собаку, мышь, крысу, кролика, морскую свинку, обезьяну, человека и т.д., человек является наиболее предпочтительным.

- В одном варианте осуществления «лечить» или «лечение» относится к улучшению, предупреждению или возвращению к прежнему состоянию заболевания, или состояния, или по меньшей мере одного известного их симптома. В другом варианте осуществления
30 «лечить» или «лечение» относится к улучшению, предупреждению или возвращению к прежнему состоянию по меньшей мере одного из измеряемого параметра организма при заболевании или состоянии, подлежащем лечению, которое не является известным у млекопитающего. Тем не менее в другом варианте осуществления «лечить» или «лечение» относится к замедлению развития заболевания или состояния, или относится
35 к стабилизации в организме, например, опознаваемого симптома, или относится к стабилизации в физиологии, например параметров организма, или относится к и тому, и к другому. В другом варианте осуществления «лечить» или «лечение» относится к замедлению начала заболевания или состояния.

- В некоторых вариантах осуществления заявленное соединение вводят для
40 предупреждения. Применяемые в данном документе термины «предупреждать» или «предупреждение» относятся к снижению риска возникновения заболевания или состояния. В предпочтительном варианте осуществления введение указанного соединения субъекту в целях предупреждения, например, субъекту со склонностью к возникновению или с наличием рака или аутоиммунных заболеваний в семейном
45 анамнезе.

В настоящем изобретении сокр. «абс.» относится к тому что, абсолютная конфигурация хирального атома углерода, содержащегося в соединении, является неизвестной, что указывает на S-конфигурацию или R-конфигурацию.

В настоящем изобретении 0,1% DEA относится к тому, что объем DEA составляет 0,1% объема смешанного раствора, содержащего DEA, например, 0,1% DEA в гексане, 0,1% DEA относится к тому, что объем DEA составляет 0,1% общего объема гексана и DEA. Кроме того, определение 0,1% NH_4OH является таким же, что и для 0,1% DEA.

В настоящем изобретении комнатная температура относится к температуре окружающей среды, как правило, к 10-30°C.

Не отклоняясь от общих знаний в данной области, оптимизированные варианты осуществления могут быть получены путем необязательного объединения приведенных выше предпочтительных условий.

Реагенты и исходные вещества являются коммерчески доступными.

Положительные эффекты, достигнуты с помощью настоящего изобретения, заключаются в следующем.

В настоящем изобретении представлено производное с сочлененными кольцами, которое абсолютно отличается от предыдущего уровня техники, а также способ его получения, промежуточное соединение, фармацевтическая композиция и применение. Производное с сочлененными кольцами по настоящему изобретению обладает очевидными ингибирующими эффектами в отношении URAT1, что может облегчать симптомы или лечить гиперурикемию и т.д., и связанные заболевания.

Подробное описание предпочтительного варианта осуществления

Структуру соединения определяют с помощью ЯМР или MS, ЯМР-спектр получают с помощью устройства Bruker Avance-500, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, CDCl_3 и CD_3OD и т.д. в качестве растворителя, TMS в качестве внутреннего стандарта. MS-спектр получают с помощью LC-MS Agilent Technologies 6110, ESI в качестве источника ионов.

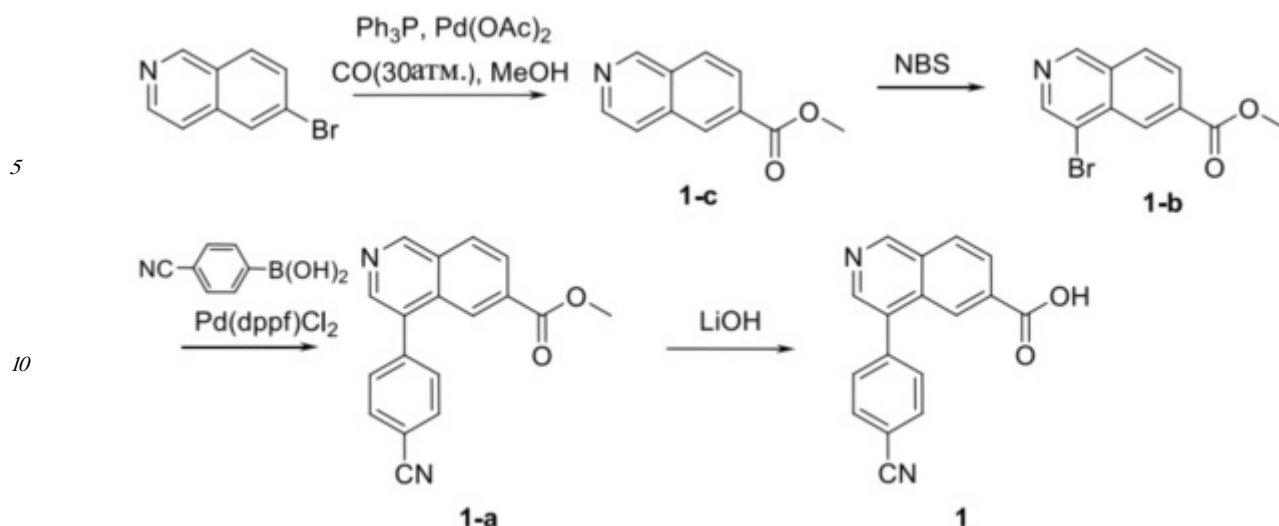
Реакцию под действием микроволнового излучения осуществляют в полностью автоматическом оборудовании для микроволнового облучения Explorer, поставляемом CEM, US Corporation, при этом магнетронная частота составляет 2450 МГц, непрерывная мощность на выходе микроволнового излучения составляет 300 Вт.

HPLC представляет собой Gilson 281, препаративная колонка представляет собой Xbridge, 21,2×250 мм C18, 10 мкм.

Способ I разделения энантиомеров: устройство представляет собой Gilson 281, препаративная колонка представляет собой $\mu\text{-r-Whelk-O1}$ (20×250 мм, 5 мкм); способ II: устройство представляет собой SFC-80 (Thar, Waters), препаративная колонка представляет собой AD 30×250 мм, 5 мкм (Decial).

Вариант осуществления 1

4-(4-Цианофенил)изохинолин-6-карбоновая кислота (соединение 1)



Синтез соединения 1-с

В атмосфере CO (30 атм) 6-бромизохинолин (10,0 г, 48 ммоль), ацетат натрия (5,0 г, 61 ммоль), трифенилфосфин (3,8 г, 14 ммоль) и ацетат палладия (2,8 г, 12 ммоль) растворяли в DMF (40 мл) и метаноле (40 мл), обеспечивали протекание реакции в смеси при 100°C в течение 24 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали с удалением метанола, остаток фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью EA (200 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (100 мл×3) и насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 10:1) с получением белого твердого вещества 1-с (7 г, выход: 78%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 188 [M+H]⁺

Синтез соединения 1-б

Соединение 1-с (1,88 г, 10 ммоль) и N-бромсукцинимид (2,7 г, 15 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (40 мл), смесь охлаждали до комнатной температуры после обеспечения протекания реакции при 80°C в течение 24 часов. Часть уксусной кислоты удаляли при пониженном давлении, остаток фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью DCM (200 мл). Фильтрат последовательно промывали насыщенным раствором сульфита натрия (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 50:1) с получением бесцветного твердого вещества 1-б (2,5 г, выход 94%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 266 [M+H]⁺.

Синтез соединения 1-а

В атмосфере N₂ соединение 1-б (133 мг, 0,5 ммоль), 4-цианофенилбороновую кислоту (75 мг, 0,5 ммоль) и карбонат натрия (60 мг, 0,6 ммоль) суспендировали в смешанном растворе диоксана (4 мл) и воды (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (25 мг, 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью EA (50 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (20 мл×3) и насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:

1) с получением соединения 1-а (126 мг, выход 83%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 289 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 1

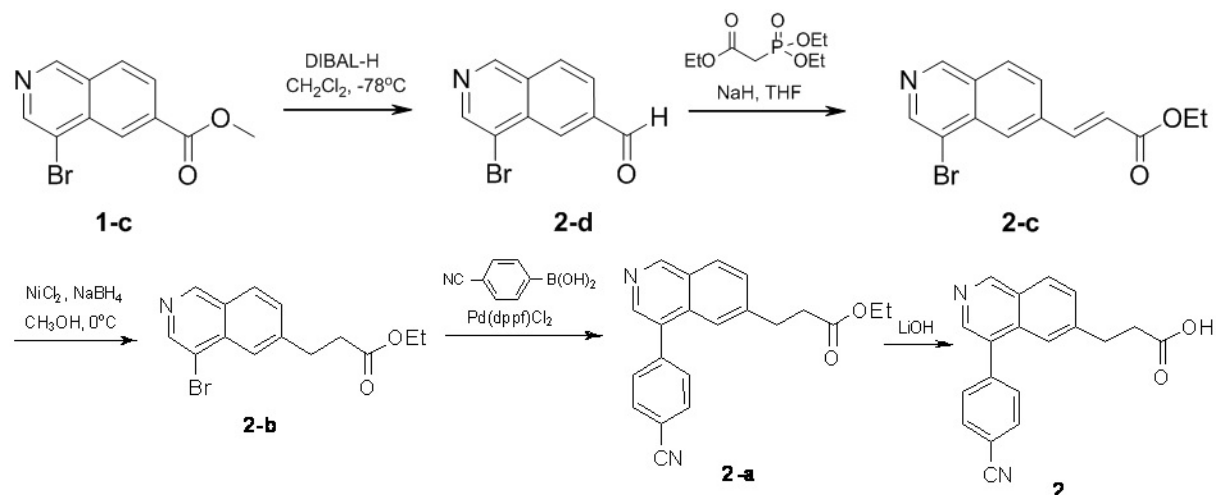
При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1,0 ммоль) добавляли к раствору соединения 1-а (120 мг, 0,42 ммоль) в смешанном растворе метанола (1 мл), THF (4 мл) и воды (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, с последующим добавлением водного раствора 2 М HCl (1 мл) и воды (20 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (10 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 1 (91 мг, выход 79%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 295 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 13,55 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 8,21 (m, 1H), 8,10 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=8,0$ Гц, 1H) ppm.

Вариант осуществления 2

3-[4-(4-Цианофенил)изохинолин-6-ил]пропионовая кислота (соединение 2)



Синтез соединения 2-d

Раствор соединения 1-с (1,33 г, 5 ммоль) в DCM (50 мл) охлаждали до -78°C , медленно по каплям добавляли 1,0 М гидрид диизобутилалюминия в DCM (20 мл, 20 ммоль), смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Смесь нагревали до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (300 мл), органическую фазу отделяли, водную фазу экстрагировали с помощью DCM (50 мл \times 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1) с получением светло-желтого твердого вещества 2-d (900 мг, выход 76%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 236 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 2-с

При 0°C триэтилфосфоноацетат (1,4 мл, 5 ммоль) и гидрид натрия (240 мг, 6 ммоль) добавляли к раствору соединения 2-d (470 мг, 2 ммоль) в THF (10 мл), смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Смесь нагревали до комнатной температуры с последующим добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (300 мл), экстрагированием с помощью EA (50 мл \times 3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (10 мл \times 3) и насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на

силикагеле (РЕ:ЕА = 5:1) с получением светло-желтого твердого вещества 2-с (380 мг, выход 62%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 306 [M+H]⁺.

Синтез соединения 2-b

При 0°C NaBH₄ (40 мг, 1 ммоль) медленно добавляли к раствору соединения 2-с (310 мг, 1 ммоль) и NiCl₂ (13 мг, 0,1 ммоль) в метаноле (5 мл), смесь дополнительно перемешивали в течение 3 часов. Смесь нагревали до комнатной температуры с последующим добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (30 мл), экстрагированием с помощью ЕА (10 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (5 мл×3) и насыщенным соевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 4:1) с получением светло-желтого твердого вещества 2-b (280 мг, выход 91%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 308 [M+H]⁺.

Синтез соединения 2-a

В атмосфере N₂ соединение 2-b (155 мг, 0,5 ммоль), 4-цианофенилбороновую кислоту (75 мг, 0,5 ммоль) и карбонат натрия (106 мг, 1 ммоль) суспендировали в смеси диоксана (4 мл) и воды (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен]палладия (40 мг, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью ЕА (50 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (20 мл×3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 1:1) с получением соединения 2-a (100 мг, выход 61%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 331 [M+H]⁺.

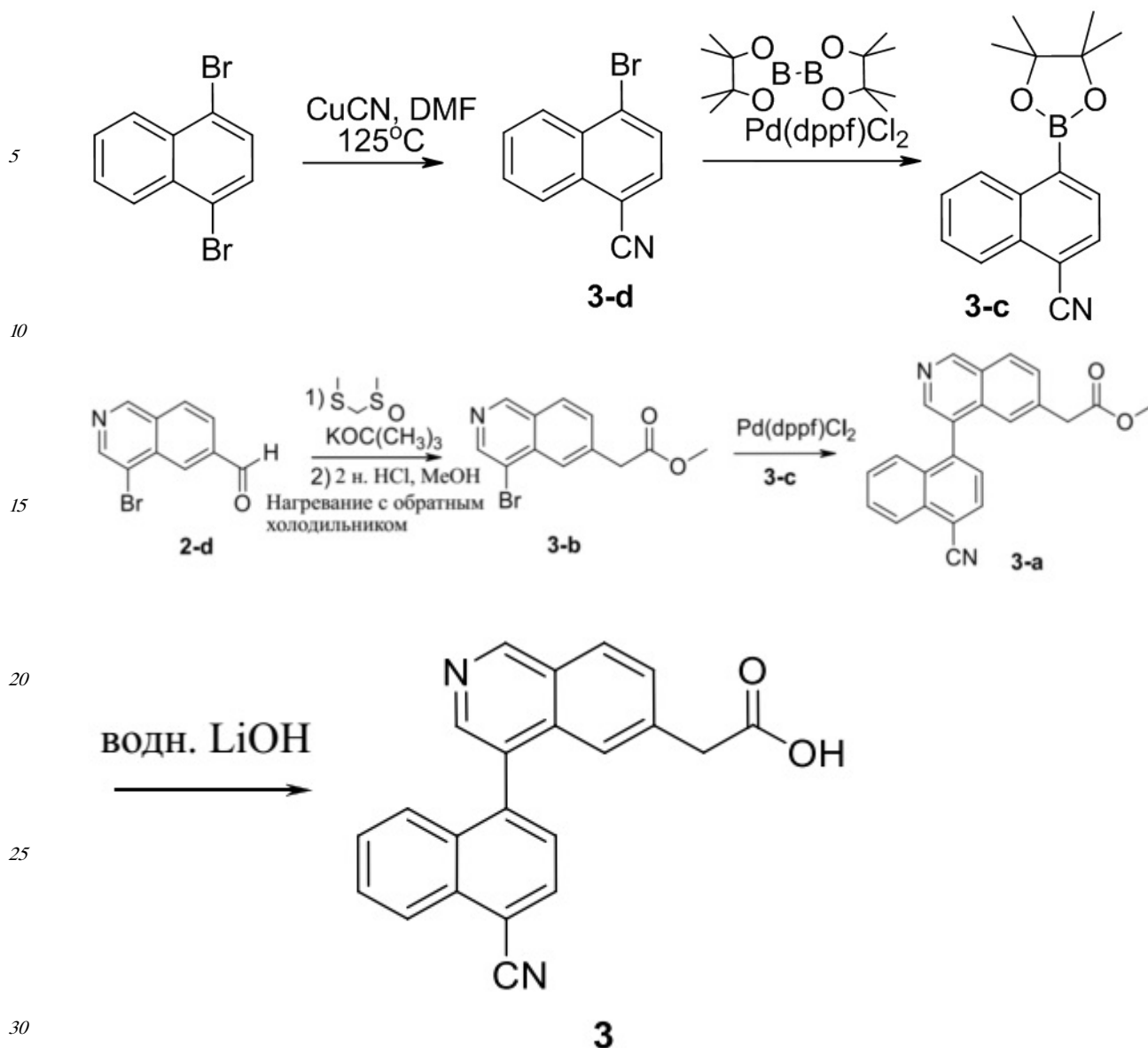
Синтез соединения 2

При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1,0 ммоль) добавляли к смешанному раствору соединения 2-a (100 мг, 0,3 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (4 мл) и воды (1 мл), смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч, добавляли водный раствор 2 М HCl (1 мл) и воду (20 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (10 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 2 (61 мг, выход 67%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 303 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,18 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,18 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,77 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,68 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,99 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,59 (t, J=8,0 Гц, 1H) ppm.

Вариант осуществления 3

2-[4-(4-Цианофталин-1-ил)изохинолин-6-ил]уксусная кислота (соединение 3)



Синтез соединения 3-d

CuCN (5,0 г, 56,3 ммоль) добавляли к раствору 1,4-дибромнафталина (20 г, 70,4 ммоль) в DMF (250 мл), обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 16 часов при 125°C, ее выпаривали при пониженном давлении. Водный раствор аммиака (200 мл) и ЕА (200 мл) добавляли к остатку, смесь перемешивали в течение 1 ч. и органическую фазу отделяли. Органическую фазу последовательно промывали водой (100 мл×3) и насыщенным соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 10:1) с получением соединения 3-d (5,1 г, выход 31%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 232 [M+H]⁺.

Синтез соединения 3-c

В атмосфере N₂ бис(пинаколато)дибор (8,4 г, 33 ммоль), ацетат калия (6,5 г, 66 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (1,2 г, 1,76 ммоль) соответственно добавляли к раствору соединения 3-d (5,1 г, 22 ммоль) в диоксане (150 мл), смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Смесь выпаривали при пониженном давлении, остаток фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали диоксаном (50 мл), фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали

посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением соединения 3-с (6 г, выход 97%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 280 [M+H]⁺.

Синтез соединения 3-b

При 0°C в атмосфере N₂ трет-бутанолат калия (71 мг, 0,63 ммоль) добавляли к раствору метил(метилтиометил)сульфоксида (78 мг, 0,63 ммоль) в безводном THF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. с последующим добавлением соединения 2-d (100 мг, 0,42 ммоль), перемешиванием в течение 1 ч при комнатной температуре, затем выпариванием при пониженном давлении. К остатку добавляли 2 М HCl в метаноле (5 мл), смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1) с получением соединения 3-b (70 мг, выход 60%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 281 [M+H]⁺.

Синтез соединения 3-a

В атмосфере N₂ соединение 3-с (40 мг, 0,14 ммоль), карбонат натрия (46 мг, 0,43 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (30 мг, 0,036 ммоль) соответственно добавляли к смешанному раствору соединения 3-b (40 мг, 0,14 ммоль) в диметилловом эфире этиленгликоля (150 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали при 75°C в течение 16 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 2:1) с получением соединения 3-a (27 мг, выход 53%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 353 [M+H]⁺.

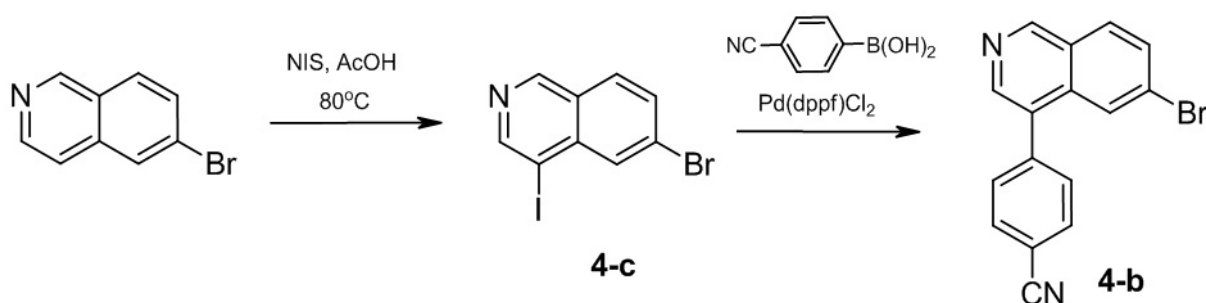
Синтез соединения 3

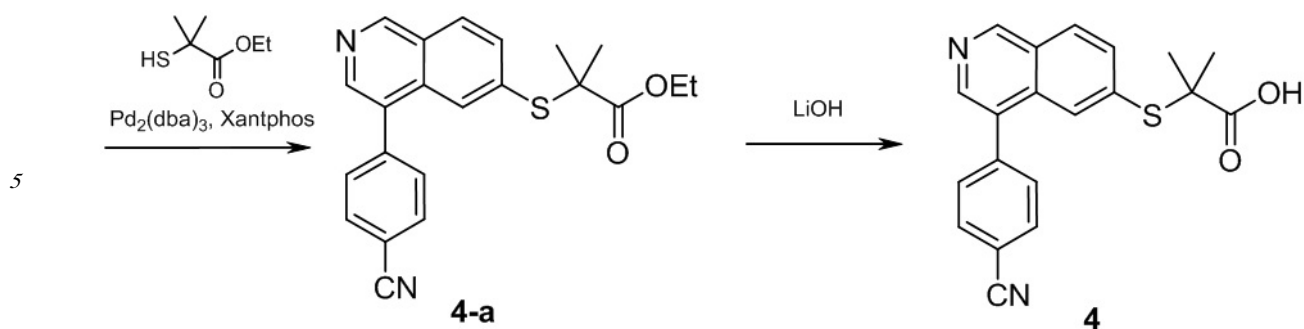
При комнатной температуре 1 М водный раствор LiOH (1,0 мл) добавляли к смешанному раствору соединения 3-a (27 мг, 0,076 ммоль) в метаноле (5 мл) и THF (5 мл), смесь перемешивали в течение 16 часов и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (6 мл), доводили до pH=3 с помощью 1 М водного раствора лимонной кислоты, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 3 (20 мг, выход 77%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 339 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,34 (s, br., 1H), 9,47 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,64 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,63 (s, 2H) ppm.

Вариант осуществления 4

2{[4-(4-Цианофенил)изохинолин-6-ил]тио-2-метилпропионовая кислота (соединение 4)}





Синтез соединения 4-с

6-Бромизохинолин (10,4 г, 50 ммоль) и N-йодсукцинимид (13,5 г, 60 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (100 мл), обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 8 часов при 80°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры с последующим концентрированием при пониженном давлении с удалением половины уксусной кислоты, остаток фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью DCM (200 мл), органическую фазу последовательно промывали насыщенным раствором сульфита натрия (200 мл) и водой (100 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1) с получением соединения 4-с (11,6 г, выход 70%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 334 [M+H]⁺.

Синтез соединения 4-b

В атмосфере N₂ соединение 4-с (2,33 г, 10 ммоль), 4-цианобензолбороновую кислоту (1,5 г, 10 ммоль) и карбонат натрия (2,12 г, 20 ммоль) суспендировали в диоксане (40 мл) и воде (10 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладия (0,55 г, 1 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью EA (50 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (100 мл×3) и насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1) с получением соединения 4-b (1,6 г, выход 52%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 309 [M+H]⁺.

Синтез соединения 4-a

В атмосфере N₂ трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,29 г, 0,5 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,46 мг, 0,5 ммоль) добавляли к раствору соединения 4-b (1,5 г, 5 ммоль), этил-2-метил-2-меркаптопропионата (0,75 г, 5 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,29 г, 1 ммоль) в диоксане (8 мл), обеспечивали протекание реакции в смеси в микроволновом реакторе при 110°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с удалением диоксана. Остаток фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью EA (200 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (100 мл×3) и насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1) с получением соединения 4-a (1,39 г, выход 74%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 377 [M+H]⁺.

Синтез соединения 4

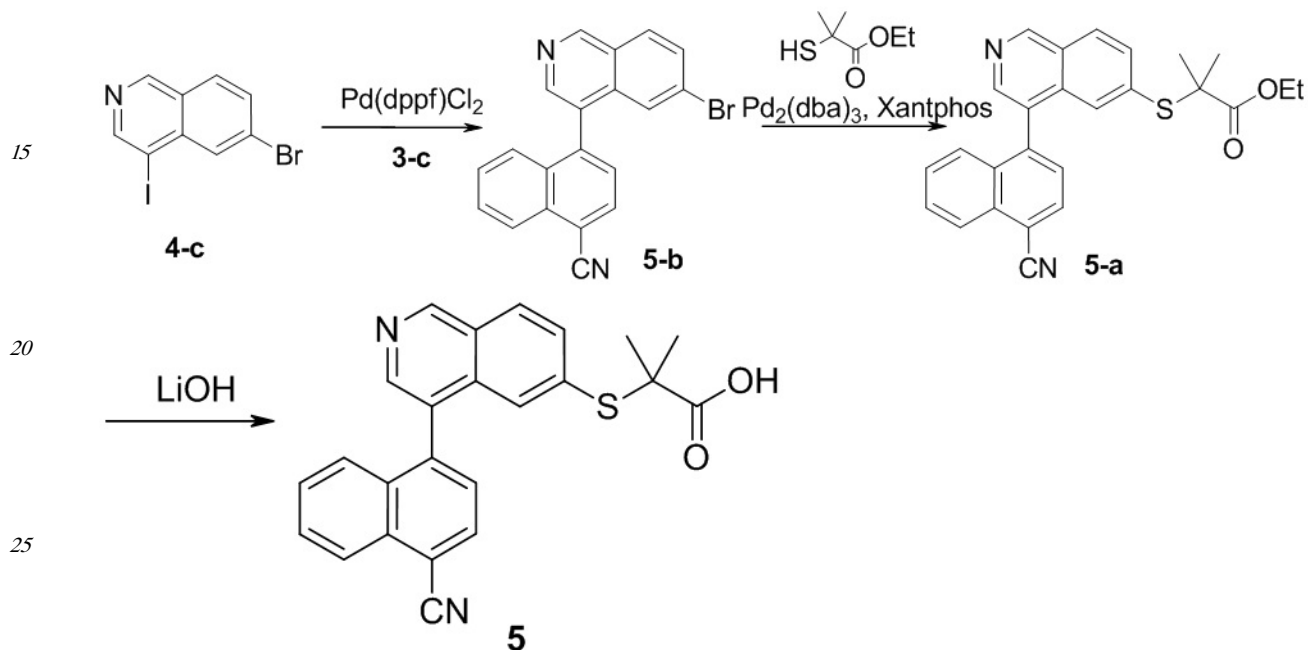
При комнатной температуре LiOH (0,178 г, 0,74 ммоль) добавляли к смешанному раствору соединения 4-a (1,39 г, 0,37 ммоль) в метаноле (5 мл), THF (20 мл) и воде

(5 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, добавляли 2 М водный раствор HCl (2 мл) и воду (20 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (10 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 4 (1,1 г, выход 85%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 349 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,78 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,73 (m, 4H), 1,44 (s, 6H) ppm.

Вариант осуществления 5

2{[4-(4-Цианофталин)изохинолин-6-ил]тио}-2-метилпропионовая кислота (соединение 5)



Синтез соединения 5-b

В атмосфере N₂ соединение 4-с (0,66 г, 2 ммоль), соединение 3-с (0,56 г, 2 ммоль) и карбонат натрия (0,42 г, 0,4 ммоль) суспендировали в диоксане (4 мл) и воде (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,12 г, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали с помощью EA (20 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (10 мл×3) и насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1) с получением соединения 5-b (0,46 г, выход 64%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 359 [M+H]⁺.

Синтез соединения 5-a

В атмосфере N₂ трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,06 г, 0,1 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,1 г, 0,1 ммоль) добавляли к раствору соединения 5-b (0,36 г, 1 ммоль), этил-2-метил-2-меркаптопропионата (0,15 г, 1 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,26 г, 2 ммоль) в диоксане (8 мл), обеспечивали протекание реакции в смеси в микроволновом реакторе при 110°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали при пониженном давлении с удалением диоксана, остаток фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью EA (50 мл). Фильтрат последовательно промывали водой

(50 мл×3) и насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1) с получением соединения 5-а (0,37 г, выход 87%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 427 [M+H]⁺.

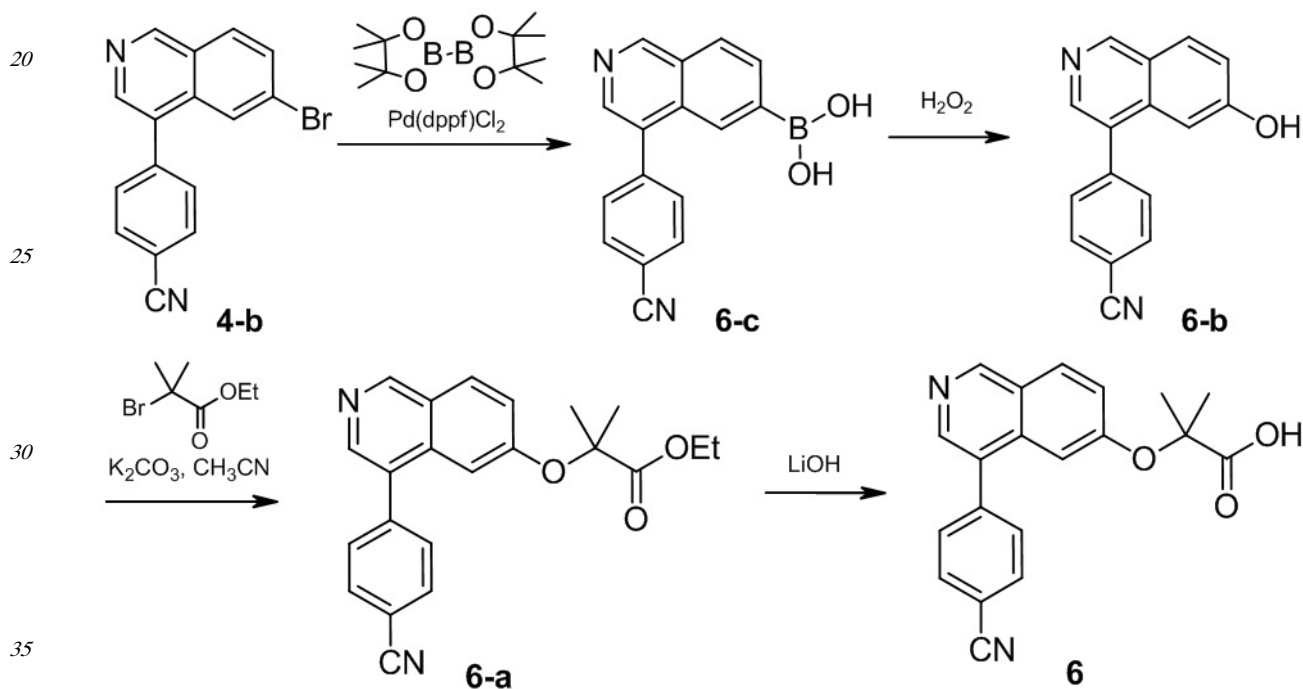
Синтез соединения 5

При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к смешанному раствору соединения 5-а (370 мг, 0,86 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (4 мл) и воде (1 мл), смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем добавляли 2 М водный раствор HCl (2 мл) и воду (20 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (10 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 5 (280 мг, выход 82%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 399 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,67 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,85 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,24 (s, 3H) ppm.

Вариант осуществления 6

2{[4-(4-Цианофенил)изохинолин-6-ил]окси}-2-метилпропионовая кислота (соединение 6)



Синтез соединения 6-с

В атмосфере азота N₂ бис(пинаколато)дибор (3,1 г, 12 ммоль), ацетат калия (2,0 г, 20 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,56 г, 1 ммоль) соответственно добавляли к раствору соединения 4-б (3,1 г, 10 ммоль) в диоксане (15 мл), смесь перемешивали при 80°C в течение 8 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью EA (50 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (50 мл×3) и насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением белого твердого вещества 6-с (1,76 г, выход 63%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 275 [M+H]⁺.

Синтез соединения 6-б

При 0°C 30% раствор H_2O_2 (2 мл) добавляли к раствору соединения 6-с (1,1 г, 4 ммоль) в THF (20 мл), смесь перемешивали в течение 4 часов, после чего добавляли воду (100 мл). Смесь экстрагировали с помощью EA (100 мл×3), объединенные органические фазы последовательно промывали водой (50 мл×3) и насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением белого твердого вещества 6-b (0,5 г, выход 50%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 6-a

В атмосфере N_2 этил-2-бромизобутират (190 мг, 1 ммоль) и карбонат калия (138 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения 6-b (75 мг, 0,3 ммоль) в ацетонитриле (4 мл), обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 3 часов при 80°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Остаток фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью EA (50 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (8 мл×3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1) с получением желтой жидкости 6-a (56 мг, выход 52%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 6

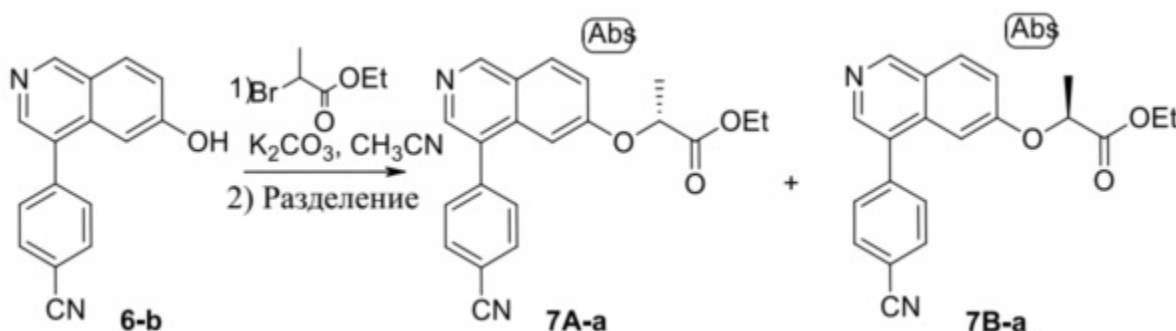
При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к смешанному раствору соединения 6-a (56 мг, 0,156 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (2 мл) и воде (1 мл), смесь перемешивали в течение 1 ч, с последующим добавлением 2 М водного раствора HCl (2 мл) и воды (1 мл), твердое вещество осаждали и фильтровали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 6 (32 мг, выход 62%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

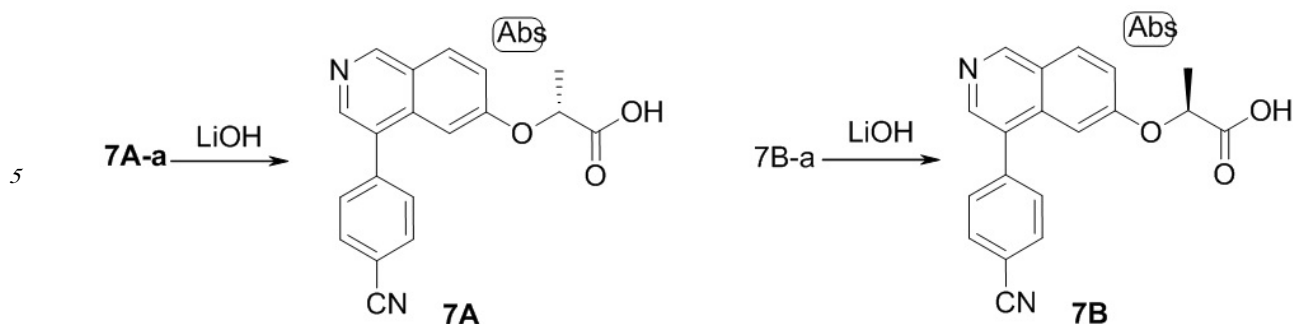
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 13,27 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,30 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 1,55 (s, 6H) ppm.

Вариант осуществления 7

Соединение 7A

Соединение 7B





Синтез соединения 7A-a и 7B-a

В атмосфере N₂ этил-2-бромпропионат (540 мг, 3 ммоль) и карбонат калия (560 мг, 4 ммоль) добавляли к раствору соединения 6-b (500 мг, 2 ммоль) в ацетонитриле (20 мл), обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 6 часов при 80°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, остаток фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью EA (200 мл). Фильтрат промывали водой (50 мл×3) и насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1) с получением желтой жидкости с последующим разделением на энантимеры с помощью хроматографической колонки (способ I, подвижная фаза: гексан: EtOH: DEA = 70:30:0,1) с получением энантиомера 7A-a, который получают

вначале (80 мг, выход 11,5%; LC-MS (ESI): масса/заряд = 347 [M+H]⁺) (T_r = 9,0 мин.), и энантиомера 7B-a, который получают позже (90 мг, выход 13%; LC-MS (ESI): масса/заряд = 347 [M+H]⁺) (T_r = 11,0 мин). Абсолютная конфигурация 7A-a и 7B-a неизвестна.

Синтез соединения 7A

При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к смешанному раствору соединения 7A-a (70 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (2 мл) и воде (1 мл), смесь перемешивали в течение 1 ч, с последующим добавлением 2 М водного раствора HCl (2 мл) и воды (2 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого

твердого вещества 7A (51 мг, выход 80%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 319 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,15 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 1,53 (d, J=8,0 Гц, 3H) ppm.

Синтез соединения 7B

При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к смешанному раствору соединения 7B-a (70 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (2 мл) и воде (1 мл), смесь перемешивали в течение 1 ч, с последующим добавлением 2 М водного раствора HCl (2 мл) и воды (2 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого

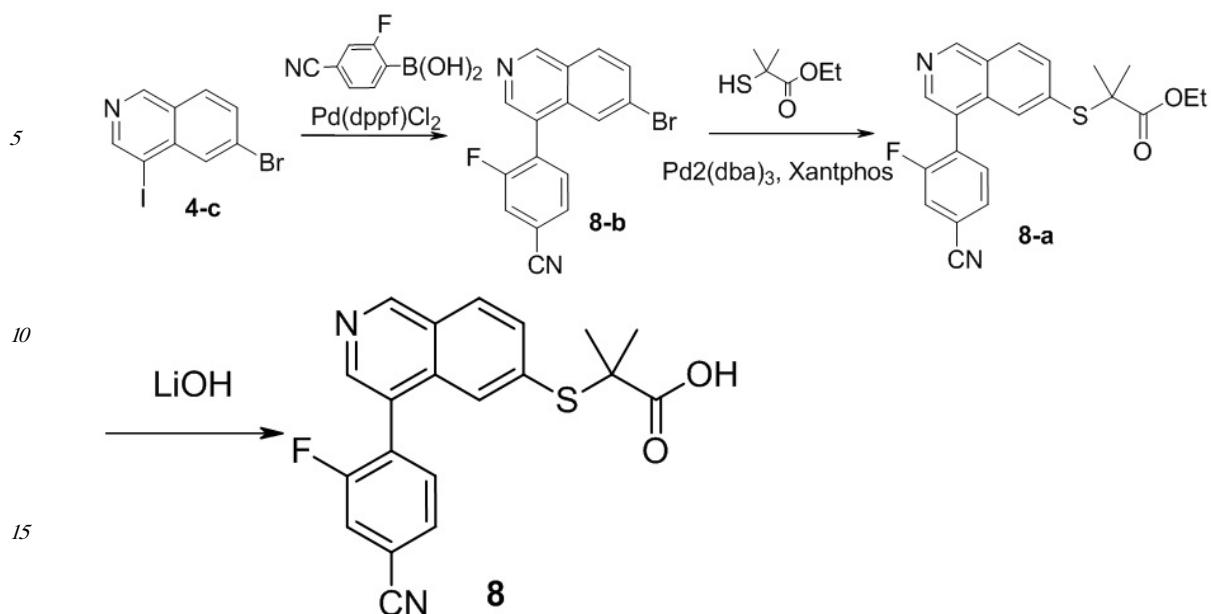
твердого вещества 7B (46 мг, выход 72%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 319 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,15 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 1,53 (d, J=8,0 Гц, 3H) ppm.

Вариант осуществления 8

2{[4-(4-Циано-2-фторфенил)изохинолин-6-ил]тио}-2-метилпропионовая кислота

(соединение 8)



Синтез соединения 8-b

В атмосфере N_2 соединение 4-с (330 мг, 1 ммоль), 2-фтор-4-цианофенилбороновую кислоту (165 мг, 1 ммоль) и карбонат натрия (212 мг, 0,2 ммоль) суспендировали в смешанном растворе диоксана (4 мл) и воды (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (56 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью ЕА (20 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (10 мл \times 3) и насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 3:1) с получением соединения 8-b (63 мг, выход 19%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 8-a

В атмосфере N_2 трис(дибензилиденацетон)дипалладий (12 мг, 0,02 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (20 мг, 0,02 ммоль) добавляли к раствору соединения 8-b (63 мг, 0,2 ммоль), этил-2-метил-2-меркаптопропионата (30 мг, 0,2 ммоль) и диизопропилэтиламина (52 мг, 0,4 ммоль) в диоксане (8 мл), обеспечивали протекание реакции в смеси в микроволновом реакторе при 110°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры с последующим выпариванием диоксана при пониженном давлении, остаток фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью ЕА (50 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (10 мл \times 3) и насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 3:1) с получением соединения 8-a (72 мг, выход 91,3%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 8

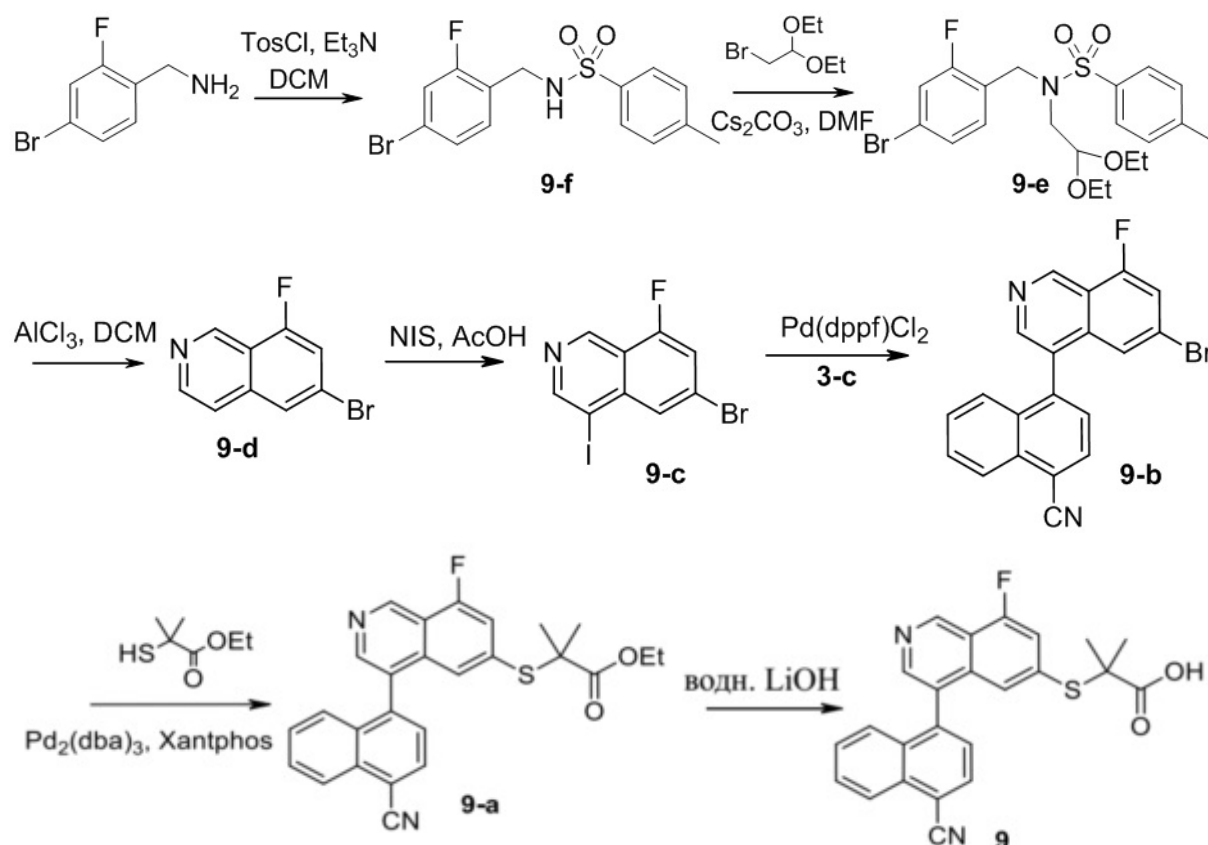
При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к смешанному раствору соединения 8-a (72 мг, 0,18 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (2 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. с последующим добавлением 2 М водного

раствора HCl (2 мл) и воды (2 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 8 (16 мг, выход 24%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 367 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,8 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,10 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,78 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 1,44 (s, 6H) ppm.

Вариант осуществления 9

2{[4-(4-Цианонафталин-1-ил)-8-фторизохинолин-6-ил]тио}-2-метилпропионовая кислота (соединение 9)



Синтез соединения 9-f

При 0°C п-толуолсульфонилхлорид (4,00 г, 21 ммоль) по частям добавляли к раствору 5-бром-2-фторбензиламина (4,08 г, 20 ммоль) и триэтиламина (4,04 г, 40 ммоль) в DCM (60 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 0°C в течение 30 мин с последующим удалением ледяной бани, дополнительным обеспечением протекания реакции при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем концентрированием при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1) с получением соединения 9-f (5,30 г, выход 74%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 358 [M+H]⁺.

Синтез соединения 9-e

При комнатной температуре 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (3,0 г, 15 ммоль), карбонат цезия (6,5 г, 20 ммоль) добавляли к раствору соединения 9-f (3,57 г, 10 ммоль) в DMF (15 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 16 часов при 80°C, ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (PE:EA = 8:1) с получением соединения 9-e (3,80 г, 80%).

Синтез соединения 9-d

При -5°C соединение 9-е (1,50 мг, 3,18 ммоль) добавляли к смеси AlCl_3 (2,0 г, 15 ммоль) в DCM (20 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 16 часов при комнатной температуре с последующим добавлением 2 М водного раствора HCl (20 мл), экстрагированием с помощью DCM (30 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (10 мл×3) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{PE:EA} = 7:1$) с получением соединения 9-d (220 мг, выход 31%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 9-с

Соединение 9-d (200 мг, 0,89 ммоль) и N-йодсукцинимид (300 мг, 1,33 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл), обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 6 часов при 80°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{PE:EA} = 8:1$) с получением соединения 9-с (200 мг, выход 64%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 9-b

В атмосфере N_2 соединение 9-с (144 мг, 0,4 ммоль), соединение 3-с (111 мг, 0,4 ммоль) и карбонат натрия (170 мг, 1,6 ммоль) суспендировали в диметилевого эфира этиленгликоля (10 мл) и воде (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (43 мг, 0,05 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 4 часов при 50°C, ее охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{PE:EA} = 3:1$) с получением соединения 9-b (100 мг, выход 66%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 9-a

В атмосфере N_2 трис(дибензилиденацетон)дипалладий (30 мг, 0,033 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (38 мг, 0,066 ммоль) добавляли к раствору соединения 9-b (110 мг, 0,29 ммоль), этил-2-метил-2-меркаптопропионата (64 мг, 0,44 ммоль) и диизопропилэтиламина (187 мг, 1,45 ммоль) в диоксане (10 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 5 часов при 100°C с последующим охлаждением до комнатной температуры, концентрированием при пониженном давлении с удалением диоксана. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{PE:EA} = 4:1$) с получением соединения 9-a (120 мг, выход 93%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 9

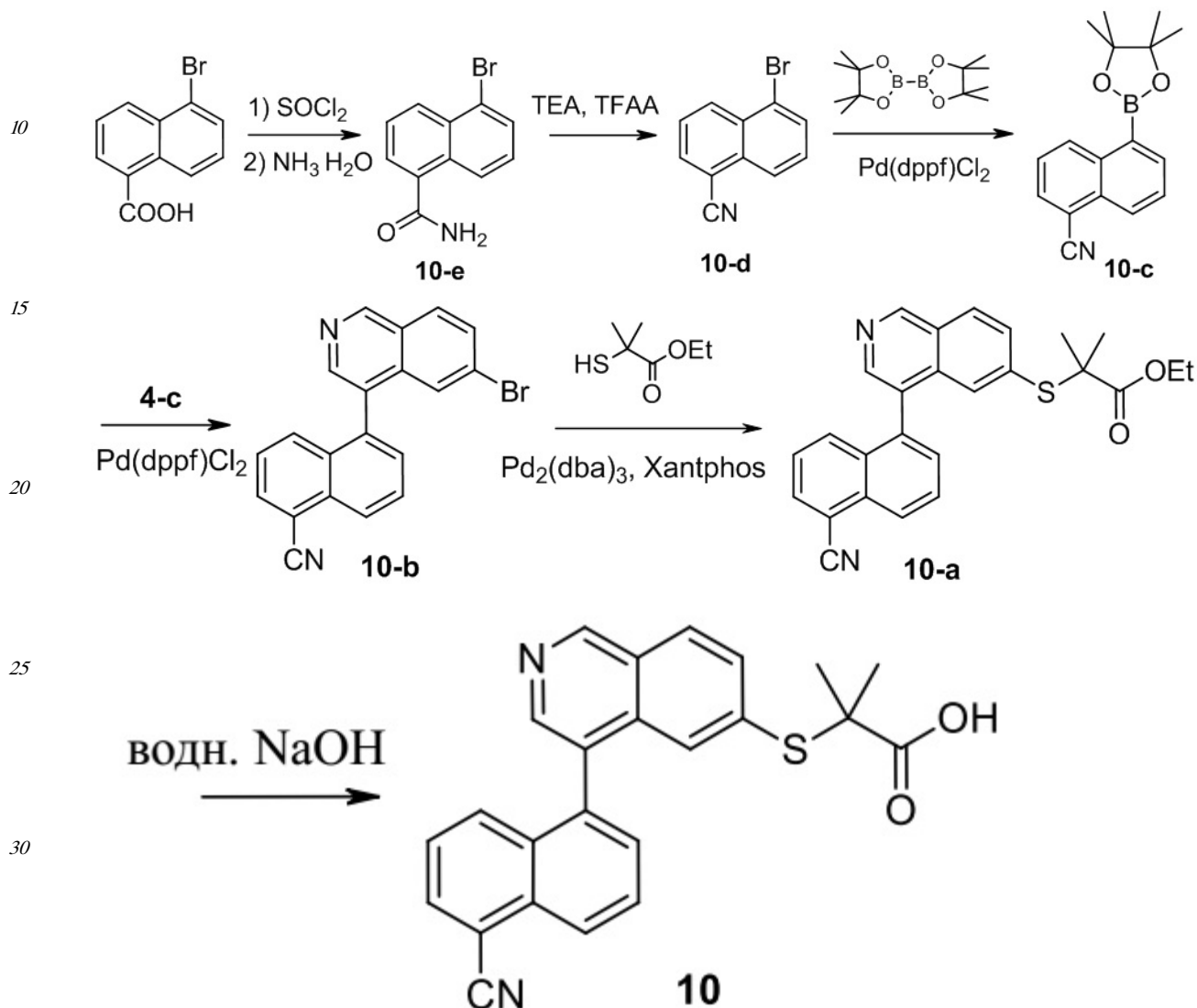
При комнатной температуре 1 М водный раствор LiOH (2,0 мл) добавляли к смешанному раствору соединения 9-a (100 мг, 0,22 ммоль) в метаноле (8 мл) и THF (8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов с последующим концентрированием при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10 мл), доводили до pH=3 с помощью 1 М водного раствора лимонной кислоты, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (10 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 9 (70 мг, выход 76%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,79 (s, br., 1H), 9,61 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,35 (d, J=

8,0 Гц, 1H), 8,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (d, J=10,4 Гц, 1H), 7,42 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,22 (s, 3H) ppm.

Вариант осуществления 10

2{[4-(5-Цианонафталин-1-ил)изохинолин-6-ил]тио}-2-метилпропионовая кислота (соединение 10)



Синтез соединения 10-е

5-Бром-1-нафтойную кислоту (980 мг, 3,92 ммоль) добавляли к тионилхлориду (5 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение 2 часов, концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в безводном THF (10 мл), раствор по каплям добавляли к 25%-28% водному раствору аммиака (20 мл) при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 2 часов с последующим экстрагированием с помощью EA (60 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества 10-е (950 мг, выход 97%). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 10-d

При 0°C трифторуксусный ангидрид (3,2 г, 15,1 ммоль) по каплям добавляли к

раствору соединения 10-е (0,94 г, 3,78 ммоль) и триэтиламина (1,53 г, 15,1 ммоль) в THF (8 мл). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и дополнительно обеспечивали протекание реакции в течение 3 часов, а затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением соединения 10-d (0,85 г, выход 97%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 232 [M+H]⁺.

Синтез соединения 10-с

В атмосфере N₂ бис(пинаколато)дибор (1,32 г, 5,2 ммоль), ацетат калия (1,0 г, 10,38 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,253 г, 0,346 ммоль) соответственно добавляли к раствору соединения 10-d (0,8 г, 3,46 ммоль) в диоксане (15 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением соединения 10-с (0,85 г, выход 88%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 280 [M+H]⁺.

Синтез соединения 10-b

В атмосфере N₂ соединение 10-с (200 мг, 0,72 ммоль), соединение 4-с (200 мг, 0,6 ммоль) и карбонат натрия (130 мг, 1,2 ммоль) суспендировали в диоксане (20 мл) и воде (2 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (50 мг, 0,06 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 2 часов при 80°C, ее охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью EA (20 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1) с получением соединения 10-b (50 мг, выход 81%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 359 [M+H]⁺.

Синтез соединения 10-a

В атмосфере N₂ трис(добензилиденацетон)дипалладий (16 мг, 0,015 ммоль) и 4,5-бис(бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (17 мг, 0,03 ммоль) добавляли к раствору соединения 10-b (53 мг, 0,15 ммоль), этил-2-метил-2-меркаптопропионата (28 мг, 0,19 ммоль) и диизопропилэтиламина (38 мг, 0,29 ммоль) в диоксане (5 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 6 часов при 100°C, ее охлаждали до комнатной температуры с последующим концентрированием при пониженном давлении с удалением диоксана. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 2:1) с получением соединения 10-a (45 мг, выход 71%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 427 [M+H]⁺.

Синтез соединения 10

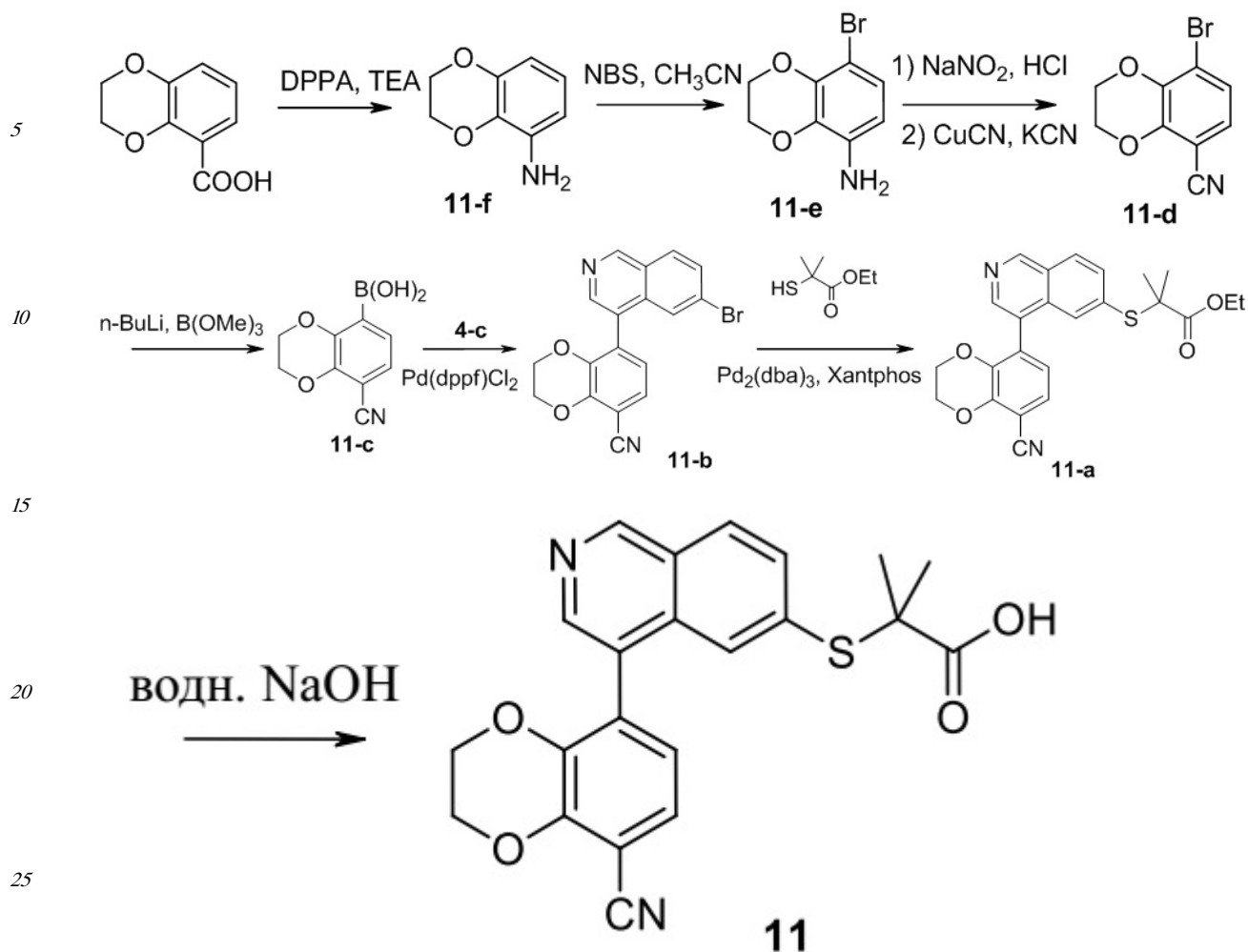
При комнатной температуре 1 М водный раствор NaOH (2,5 мл) добавляли к раствору соединения 10-a (59 мг, 0,14 ммоль) в метаноле (5 мл), смесь перемешивали в течение 5 часов с последующим добавлением 1 М водного раствора HCl с доведением до pH=6, концентрированием при пониженном давлении с удалением метанола, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 10 (43 мг, выход 78%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 399 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,63 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28 (m, 3H), 7,99 (m, 1H), 7,78 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (s, 3H) ppm.

Вариант осуществления 11

2-{[4-(8-Циано-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-5-ил)изохинолин-6-ил]тио}-2-

метилпропионовая кислота (соединение 11)



Синтез соединения 11-f

30 При комнатной температуре дифенилфосфорилазид (8,02 г, 29 ммоль) и триэтиламин (4,2 г, 42 ммоль) добавляли к раствору 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-5-карбоновой кислоты (5,0 г, 28 ммоль) в безводном THF (110 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов с последующим добавлением воды (30 мл), нагреванием до 70°C и

35 дополнительным обеспечением протекания реакции в течение 3 часов, затем охлаждением до комнатной температуры, экстрагированием с помощью ЕА (100 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 5:1) с получением соединения 11-f (1,58 г, выход 37%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 152 [M+H]⁺.

Синтез соединения 11-e

40 При 0°C раствор N-бромсукцинимид (1,73 г, 9,73 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли к раствору соединения 11-f (1,4 г, 9,27 ммоль) в ацетонитриле (35 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в течение 3 часов, выпаривали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток

45 очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = от 10:1 до 5:1) с получением соединения 11-e (1,63 г, выход 77%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 230 [M+H]⁺.

Синтез соединения 11-d

При 0°C нитрит натрия (0,5 г, 7,2 ммоль) медленно добавляли к суспензии соединения 11-е (1,5 г, 6,55 ммоль) в 3 М водном растворе HCl (12 мл), обеспечивали протекание реакции в течение 30 мин, добавляли твердый бикарбонат натрия с доведением реакционной смеси до pH=7. Смесь нагревали до 60°C, по каплям добавляли раствор CuCN (0,7 г, 7,86 ммоль) и KCN (1,06 г, 16,37 ммоль) в воде (20 мл) и дополнительно перемешивали в течение 30 мин. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали с помощью DCM (60 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 10:1) с получением соединения 11-d (1,2 г, выход 77%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 240 [M+H]⁺.

Синтез соединения 11-с

При -78°C 2,5 М раствор н-бутиллития в н-гексане (1,7 мл, 4,2 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения 11-d (910 мг, 3,8 ммоль) в безводном THF (20 мл), смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением к реакционному раствору триметилбората (594 мг, 5,7 ммоль). Реакционный раствор медленно нагревали до комнатной температуры, дополнительно перемешивали в течение 16 часов, добавляли насыщенный водн. раствор NaCl (20 мл). Органическую фазу отделяли, водную фазу экстрагировали с помощью EA (60 мл×3). Объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества 11-с (700 мг, выход 90%). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 206 [M+H]⁺.

Синтез соединения 11-b

В атмосфере N₂ соединение 11-с (130 мг, 0,63 ммоль), соединение 4-с (200 мг, 0,6 ммоль) и карбонат цезия (390 мг, 1,2 ммоль) суспендировали в смеси диоксана (10 мл) и воды (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладия (43 мг, 0,06 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 10 часов при 80°C, ее охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью EA (20 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной хроматографии на пластине с силикагелем (PE:EA = 3:1) с получением соединения 11-b (146 мг, выход 66%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 367 [M+H]⁺.

Синтез соединения 11-a

В атмосфере N₂ трис(дибензилиденацетон)дипалладий (36 мг, 0,04 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (46 мг, 0,08 ммоль) добавляли к раствору соединения 11-b (146 мг, 0,52 ммоль), этил-2-метил-2-меркаптопропионата (77 мг, 0,52 ммоль) и диизопропилэтиламина (103 мг, 0,8 ммоль) в диоксане (8 мл). Смесь перемешивали в течение 6 часов при 100°C, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с удалением диоксана. Остаток очищали посредством препаративной хроматографии на пластине с силикагелем (PE:EA = 1:2) с получением соединения 11-a (147 мг, выход 85%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 435 [M+H]⁺.

Синтез соединения 11

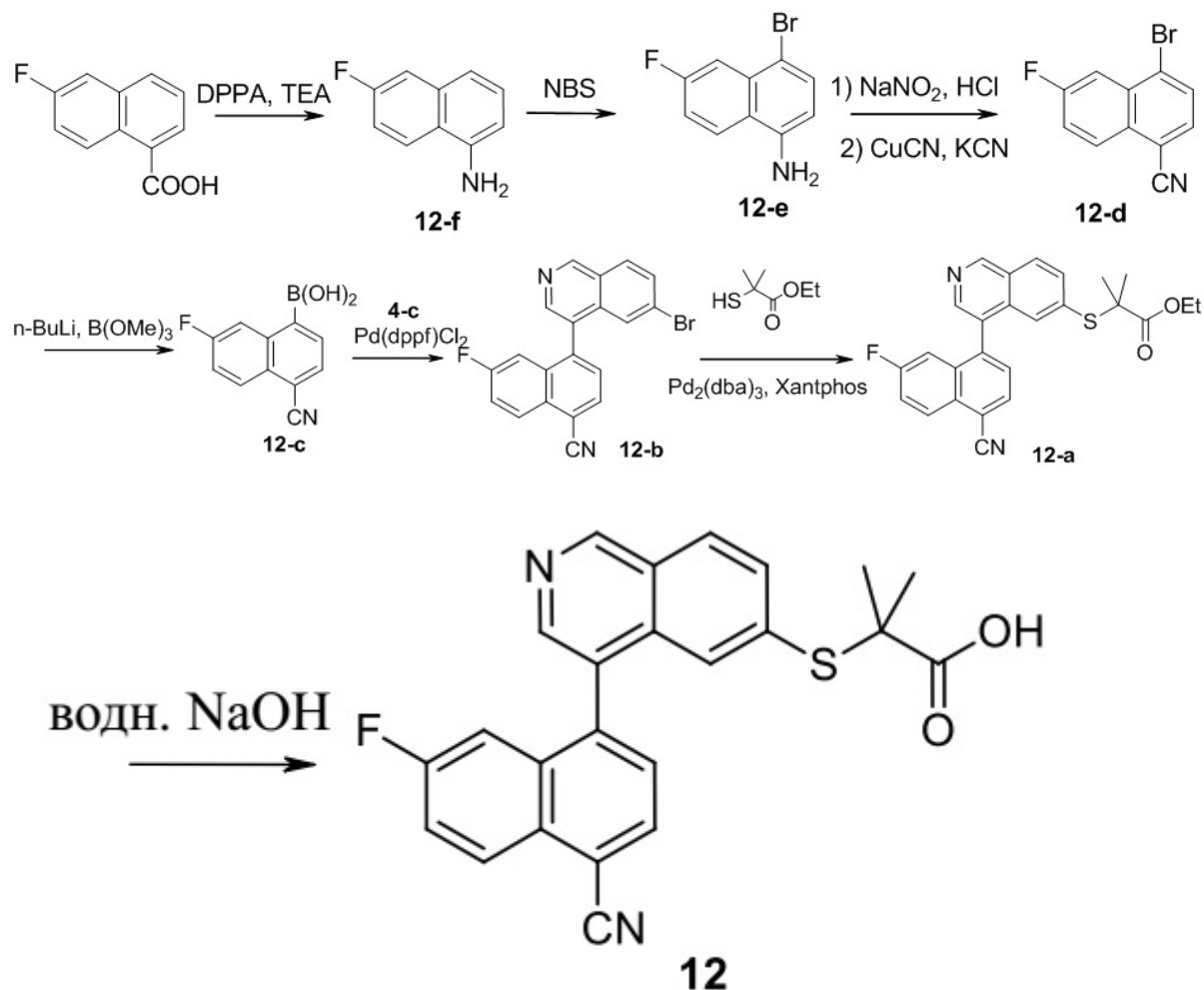
При комнатной температуре 1 М водн. раствор NaOH (2,5 мл) добавляли к раствору соединения 11-a (146 мг, 0,34 ммоль) в метаноле (5 мл), смесь перемешивали в течение

5 часов. Смесь доводили до pH=6 с помощью 1 М водн. раствора HCl, концентрировали при пониженном давлении с удалением метанола, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 11 (95 мг, выход 69%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 407 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,79 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,44 (s, 3H) ppm.

Вариант осуществления 12

2-{[4-(4-Циано-7-фторнафталин-1-ил)изохинолин-6-ил]тио}-2-метилпропионовая кислота (соединение 12)



Синтез соединения 12-f

При комнатной температуре дифенилфосфорилазид (7,6 г, 27,6 ммоль) и триэтиламин (4,0 г, 54 ммоль) добавляли к раствору 6-фторнафталин-1-карбоновой кислоты (5,0 г, 26,3 ммоль) в безводном THF (60 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов с последующим добавлением воды (30 мл), нагреванием до 70°C и дополнительным перемешиванием в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали с помощью ЕА (150 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 15:1) с получением соединения 12-f (1,0 г,

выход 16%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 162 [M+H]⁺.

Синтез соединения 12-е

При 0°C раствор N-бромсукцинимид (1,55 г, 8,7 ммоль) в DCM (5 мл) по каплям добавляли к раствору соединения 12-f (1,4 г, 8,7 ммоль) в DCM (50 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 30 мин, концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 15:1) с получением соединения 12-е (1,45 г, выход 70%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 240 [M+H]⁺.

Синтез соединения 12-d

При 0°C нитрит натрия (0,5 г, 7,2 ммоль) медленно добавляли к суспензии соединения 12-е (800 мг, 3,3 ммоль) в 3 М водном растворе HCl (12 мл), обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 30 мин, твердый бикарбонат натрия добавляли с доведением реакционного раствора до pH=7. При 60°C смесь добавляли к раствору CuCN (357 мг, 4,0 ммоль) и KCN (536 мг, 8,25 ммоль) в воде (20 мл), дополнительно обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 30 мин. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали с помощью DCM (60 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1) с получением соединения 12-d (420 мг, выход 50%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 250 [M+H]⁺.

Синтез соединения 12-с

При -78°C 2,5 М раствор н-бутиллития в н-гексане (0,5 мл, 1,17 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения 12-d (226 мг, 0,9 ммоль) в безводном THF (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. с последующим добавлением по каплям триметилбората (142 мг, 1,36 ммоль), затем ее медленно нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 16 часов, добавляли 1 М водный раствор HCl (5 мл). Органическую фазу отделяли, водную фазу экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества 12-с (200 мг, выход 100%). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 216 [M+H]⁺.

Синтез соединения 12-b

В атмосфере N₂ соединение 12-с (120 мг, 0,93 ммоль), соединение 4-с (223 мг, 1,11 ммоль) и карбонат цезия (363 мг, 1,11 ммоль) суспендировали в смеси диоксана (8 мл) и воды (0,8 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладия (41 мг, 0,056 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 5 часов при 80°C, ее охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью EA (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали посредством препаративной хроматографии на пластине с силикагелем (PE:EA = 1:1) с получением соединения 12-b (90 мг, выход 43%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 377 [M+H]⁺.

Синтез соединения 12-a

В атмосфере N₂ трис(добензилиденацетон)дипалладий (22 мг, 0,02 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (28 мг, 0,05 ммоль) добавляли к раствору соединения 12-b (90 мг, 0,24 ммоль), этил-2-метил-2-меркаптопропионат (46 мг,

0,3 ммоль) и диизопропилэтиламин (62 мг, 0,48 ммоль) в диоксане (8 мл). Смесь перемешивали в течение 6 часов при 100°C, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с удалением диоксана. Остаток очищали посредством препаративной хроматографии на пластине с силикагелем (PE:EA = 1:1) с получением соединения 12-а (100 мг, выход 94%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 445 [M+H]⁺.

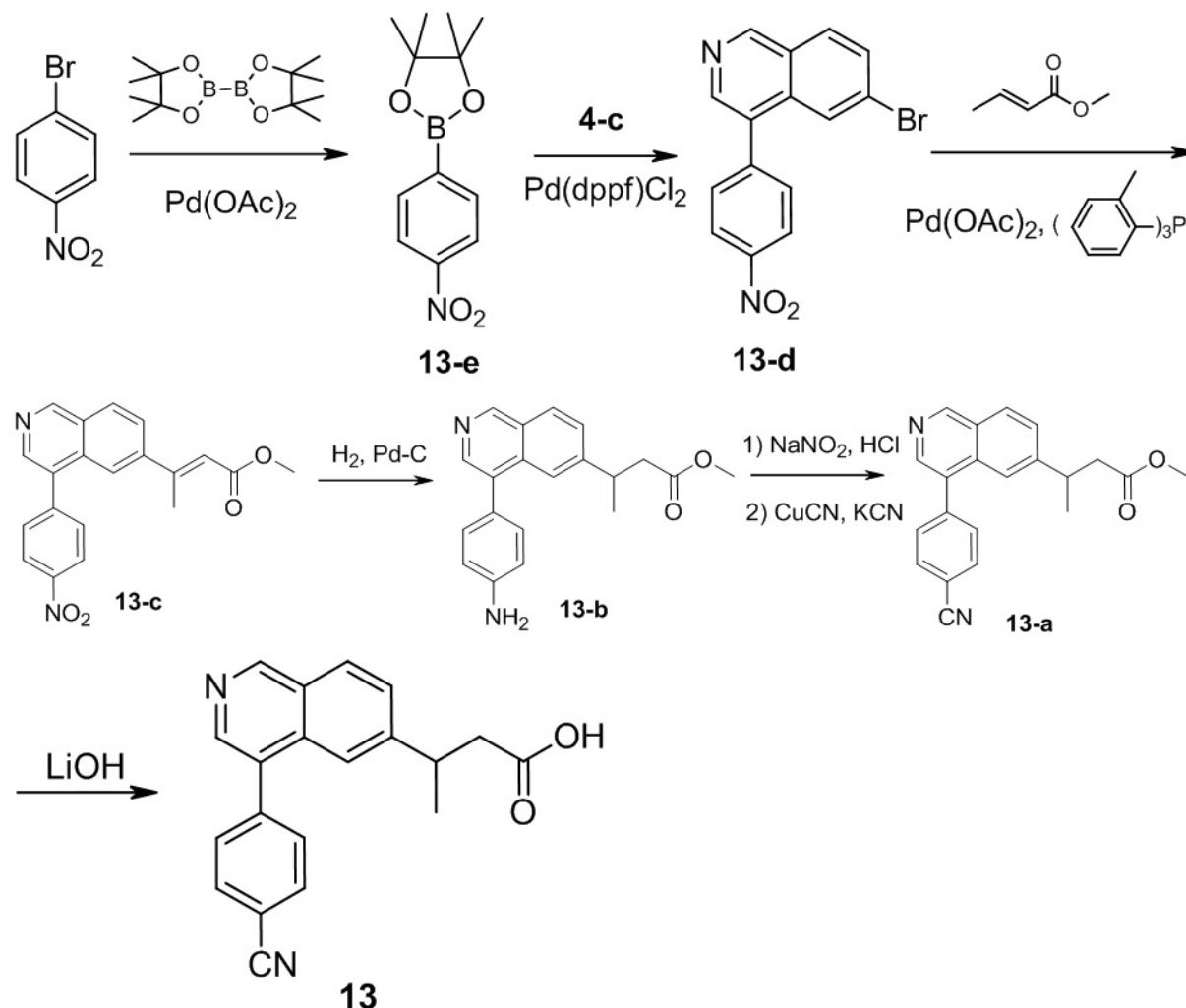
Синтез соединения 12

При комнатной температуре 1 М водн. раствор NaOH (2,5 мл) добавляли к раствору соединения 12-а (100 мг, 0,22 ммоль) в метаноле (5 мл), смесь перемешивали в течение 10 часов. Смесь доводили до pH=6 с помощью 1 М водн. раствора HCl, концентрировали при пониженном давлении с удалением метанола, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 12 (70 мг, выход 75%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 417 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,69 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,29 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,73 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,40 (s, 3H) ppm.

Вариант осуществления 13

3-[4-(4-Цианофенил)изохинолин-6-ил]масляная кислота (соединение 13)



Синтез соединения 13-е

В атмосфере N₂ бис(пинаколато)дибор (4,53 г, 17,82 ммоль), ацетат калия (4,37 г, 44,55 ммоль) и ацетат палладия (0,17 г, 0,74 ммоль) соответственно добавляли к раствору 1-бром-4-нитробензола (3,0 г, 14,85 ммоль) в DMF (10 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов с последующим добавлением воды (20 мл) и ЕА (20 мл), органическую фазу последовательно промывали водой (10 мл×3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 10:1) с получением соединения 13-е (2 г, выход 54%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 250 [M+H]⁺.

Синтез соединения 13-d

В атмосфере N₂ соединение 4-с (1,0 г, 3 ммоль), соединение 13-е (0,82 г, 3,3 ммоль) и карбонат натрия (0,95 г, 8,98 ммоль) суспендировали в DMF (10 мл) и воде (5 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,245 г, 0,3 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды (15 мл), экстрагированием с помощью ЕА (30 мл×3). Органическую фазу последовательно промывали водой (20 мл×3) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 2:1) с получением соединения 13-d (0,9 г, выход 90%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 329 [M+H]⁺.

Синтез соединения 13-с

В атмосфере N₂ метилкротонат (0,29 мл, 2,7 ммоль), ацетат палладия (41 мг, 0,18 ммоль), три-о-метилфенилфосфин (111 мг, 0,36 ммоль) и триэтиламин (0,5 мл, 3,6 ммоль) добавляли к раствору соединения 13-d (600 мг, 1,8 ммоль) в DMF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов при 80°C, охлаждали до комнатной температуры, с последующим добавлением воды (15 мл) и экстрагированием с помощью ЕА (30 мл×3). Органическую фазу промывали водой (20 мл×3) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 1:1) с получением соединения 13-с (360 мг, выход 57%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 349 [M+H]⁺.

Синтез соединения 13-b

В атмосфере Н₂ (1 атм), Pd-C (100 мг) добавляли к раствору соединения 13-с (180 мг, 0,51 ммоль) в этаноле (20 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 1:1) с получением соединения 13-b (360 мг, выход 57%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 321 [M+H]⁺.

Синтез соединения 13-a

При 0°C нитрит натрия (14,2 мг, 0,2 ммоль) медленно добавляли к суспензии соединения 13-b (60 мг, 0,18 ммоль) в концентрированном одном растворе HCl (1 мл), смесь перемешивали в течение 30 мин., твердый бикарбонат натрия добавляли с доведением реакционного раствора до pH=7. Смесь нагревали до 60°C, затем добавляли к раствору CuCN (20,1 мг, 0,22 ммоль) и KCN (30,5 мг, 0,46 ммоль) в воде (3 мл), дополнительно обеспечивали протекание реакции в течение 30 мин. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 5:1) с получением соединения 13-а (30 мг, выход 48%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 331 [M+H]⁺.

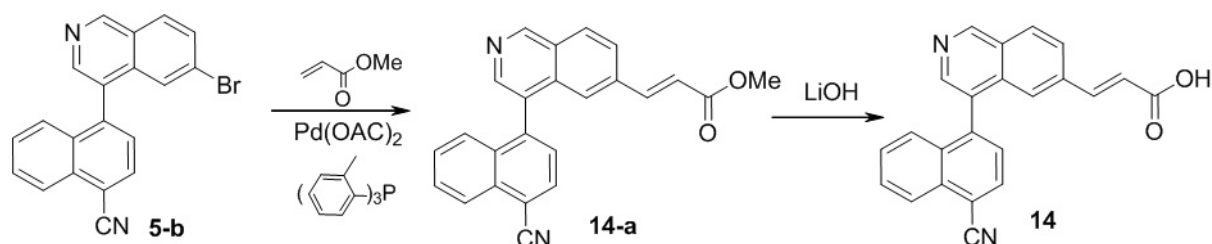
Синтез соединения 13

При комнатной температуре LiOH (50 мг, 2 ммоль) добавляли к смешанному раствору соединения 13-а (30 мг, 0,09 ммоль) в метаноле (2 мл), THF (2 мл) и воде (4 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов с последующим доведением до pH=7 с помощью 2 М водн. раствора HCl, а затем экстрагировали с помощью ЕА (10 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (10 мл×3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 13 (10 мг, выход 35%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 317 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,10 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,77 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,57 (d, J=7,6 Гц, 2H), 1,26 (d, J=8,8 Гц, 3H) ppm.

Вариант осуществления 14

(2E)-3-[4-(4-Цианонафталин-1-ил)изохинолин-6-ил]акриловая кислота (соединение 14)



Синтез соединения 14-а

В атмосфере N₂ метилакрилат (0,189 мл, 2,09 ммоль), ацетат палладия (31,2 мг, 0,14 ммоль), три-о-метилфенилфосфин (85 мг, 0,27 ммоль) и триэтиламин (0,39 мл, 2,78 ммоль) добавляли к раствору соединения 5-b (500 мг, 1,39 ммоль) в DMF (5 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды (15 мл), экстрагированием с помощью ЕА (30 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (20 мл×3) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 1:1) с получением соединения 14-а (400 мг, выход 79%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 379 [M+H]⁺.

Синтез соединения 14

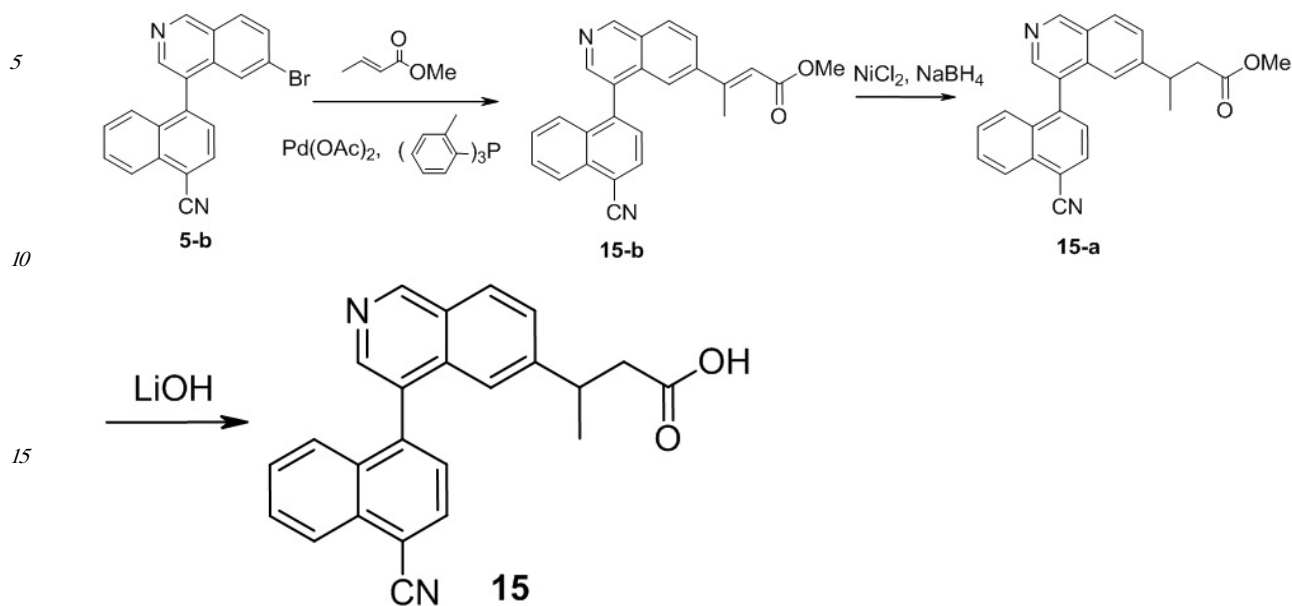
При комнатной температуре LiOH (52,6 мг, 2,19 ммоль) добавляли к смешанному раствору соединения 14-а (80 мг, 0,22 ммоль) в метаноле (2 мл), THF (2 мл) и воде (4 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов, доводили до pH=7 с помощью 2 М водн. раствора HCl, экстрагировали с помощью ЕА (20 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (10 мл×3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 14 (68 мг, выход 88%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 351 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,60 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,24 (m, 3H), 8,13 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,85 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (m, 4H), 6,61 (d, J=

15,6 Гц, 1H) ppm.

Вариант осуществления 15

3-[4-(4-Цианонафталин-1-ил)изохинолин-6-ил]масляная кислота (соединение 15)



Синтез соединения 15-b

В атмосфере N₂ метилкротонат (72 мг, 0,56 ммоль), ацетат палладия (12,5 мг, 0,05 ммоль), три-*o*-метилфенилфосфин (34 мг, 0,11 ммоль) и триэтиламин (0,15 мл, 1,11 ммоль) добавляли к раствору соединения 5-b (200 мг, 0,56 ммоль) в DMF (5 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды (10 мл), экстрагированием с помощью EA (20 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (10 мл×3) и насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением соединения 15-b (120 мг, выход 59%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 379 [M+H]⁺.

Синтез соединения 15-a

При 0°C NaBH₄ (120 мг, 3,17 ммоль) медленно добавляли к раствору соединения 15-b (120 мг, 0,31 ммоль) и NiCl₂ (102 мг, 0,79 ммоль) в метаноле (150 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 4,5 часа, нагревали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с последующим добавлением воды (20 мл) к остатку, экстрагированием с помощью EA (50 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл×3) и насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 2:1) с получением соединения 15-a (45 мг, выход 37%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 381 [M+H]⁺.

Синтез соединения 15

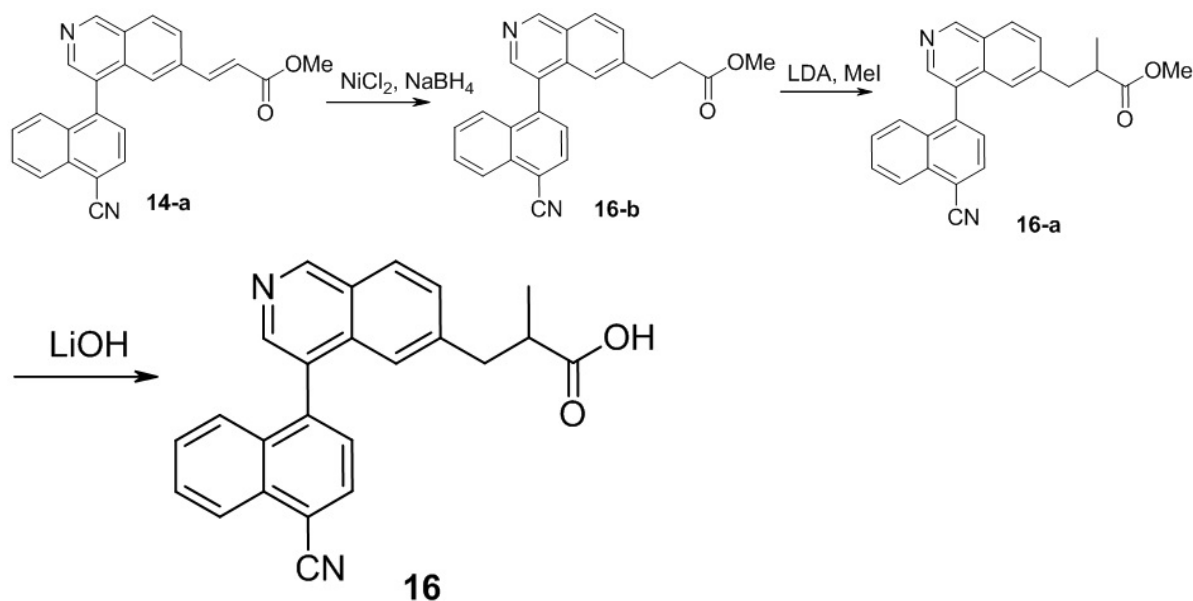
При комнатной температуре LiOH (28,3 мг, 1,18 ммоль) добавляли к смешанному раствору соединения 15-a (45 мг, 0,11 ммоль) в метаноле (2 мл), THF (2 мл) и воде (4 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов, а затем доводили до pH=7 с помощью 2 М водн. раствора HCl, экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (10 мл×3) и насыщенным солевым

раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 15 (18 мг, выход 42%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 367 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 9,25 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,70 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=10$ Гц, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,07 (m, 3H) ppm.

Вариант осуществления 16

3-[4-(4-Цианонафталин-1-ил)изохинолин-6-ил]-2-метилпропионовая кислота
(соединение 16)



Синтез соединения 16-b

При $0^\circ C$ $NaBH_4$ (145 мг, 3,84 ммоль) медленно добавляли к раствору соединения 14-a (350 мг, 0,96 ммоль) и $NiCl_2$ (62,2 мг, 0,48 ммоль) в метаноле (150 мл). Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 4,5 часа, нагревали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с последующим добавлением воды (20 мл) к остатку, экстрагированием с помощью ЕА (50 мл \times 3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл \times 3) и насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 2:1) с получением соединения 16-b (200 мг, выход 57%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 367 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 16-a

В атмосфере N_2 при $-78^\circ C$ 2,5 М раствор н-бутиллития в н-гексане (0,87 мл, 2,18 ммоль) по каплям добавляли к раствору диизопропиламина (0,11 мл, 2,18 ммоль) в безводном THF (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, по каплям добавляли раствор соединения 16-b (200 мг, 0,55 ммоль) в безводном THF (5 мл) и смесь дополнительно перемешивали в течение 30 мин, по каплям добавляли раствор CH_3I (139,5 мг, 0,98 ммоль) в безводном THF (5 мл), смесь медленно нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 2 часов, добавляли насыщенный водн. раствор NH_4Cl (10 мл), смесь экстрагировали с помощью ЕА (20 мл \times 3).

Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 2:1) с получением соединения 16-а (20 мг, выход 19%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 381 [M+H]⁺.

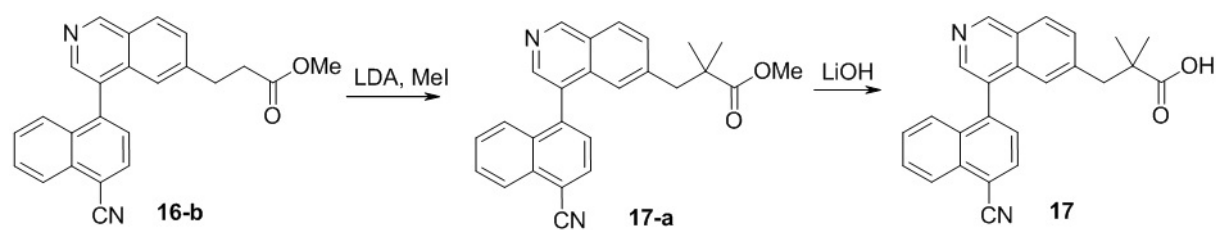
Синтез соединения 16

При комнатной температуре LiOH (25 мг, 1,05 ммоль) добавляли к смешанному раствору соединения 16-а (20 мг, 0,05 ммоль) в метаноле (2 мл), THF (2 мл) и воде (4 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов, доводили до pH=7 с помощью 2 М водн. раствора HCl, экстрагировали с помощью ЕА (20 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (10 мл×3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 16 (10 мг, выход 52%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 367 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 9,37 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,81 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,69 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 1,02 (m, 3H) ppm.

Вариант осуществления 17

3-[4-(4-Цианофталин-1-ил)изохинолин-6-ил]-2,2-диметилпропионовая кислота (соединение 17)



Синтез соединения 17-а

В атмосфере N₂ при -78°C 2,5 М раствор н-бутиллития в н-гексане (0,87 мл, 2,18 ммоль) медленно по каплям добавляли к раствору диизопропиламина (0,11 мл, 2,18 ммоль) в безводном THF (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. с последующим добавлением по каплям раствора соединения 16-б (200 мг, 0,55 ммоль) в безводном THF (5 мл), дополнительно перемешивали в течение 30 мин. с последующим добавлением раствора CH₃I (139,5 мг, 0,98 ммоль) в безводном THF (5 мл). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры, дополнительно перемешивали в течение 2 часов с последующим добавлением насыщенного водн. раствора NH₄Cl (10 мл) и экстрагированием с помощью ЕА (20 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 2:1) с получением соединения 17-а (20 мг, выход 18,5%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 395 [M+H]⁺.

Синтез соединения 17

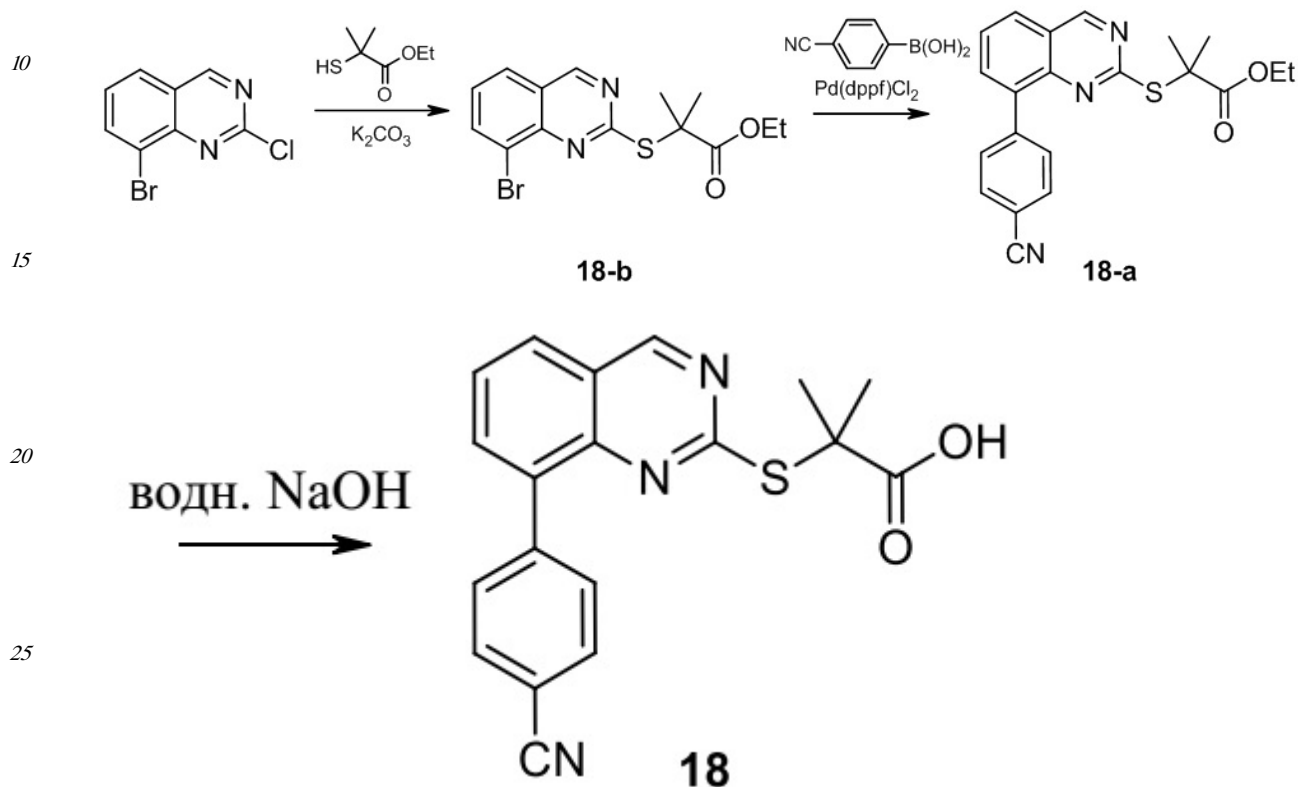
При комнатной температуре LiOH (24 мг, 1,01 ммоль) добавляли к смешанному раствору соединения 17-а (20 мг, 0,05 ммоль) в метаноле (2 мл), THF (2 мл) и воде (4 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов с последующим добавлением 2 М водн. раствора HCl с доведением до pH=7, а затем экстрагировали с помощью ЕА (20 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (10 мл×3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением соединения

17 (5 мг, выход 26%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 381 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 9,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,55 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 3H) ppm.

Вариант осуществления 18

2-{[8-(4-Цианофенил)изохинолин-2-ил]тио}-2-метилпропионовая кислота (соединение 18)



Синтез соединения 18-b

8-Бром-2-хлорхиназолин (110 мг, 0,45 ммоль) добавляли к суспензии этил-2-метил-2-меркаптопропионата (80 мг, 0,54 ммоль), карбоната калия (124 мг, 0,9 ммоль) в DMF (3 мл). Смесь перемешивали в течение 3 часов при 130°C , охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды (20 мл), экстрагированием с помощью
 35 ЕА (30 мл \times 3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (20 мл \times 3) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 6:1) с получением бесцветного масла 18-b (108 мг, выход 67,5%). LC-MS (ESI): масса/заряд
 40 =355 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 18-a

В атмосфере N_2 соединение 18-b (108 мг, 0,3 ммоль), 4-цианофенилбороновую кислоту (54 мг, 0,36 ммоль) и карбонат цезия (196 мг, 0,6 ммоль) суспендировали в диоксане (10 мл) и воде (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен]палладия (40 мг, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов с последующим охлаждением до комнатной температуры, концентрированием при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 5:1) с получением бесцветного масла 18-a (83 мг, выход 72%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 378 $[M+H]^+$.

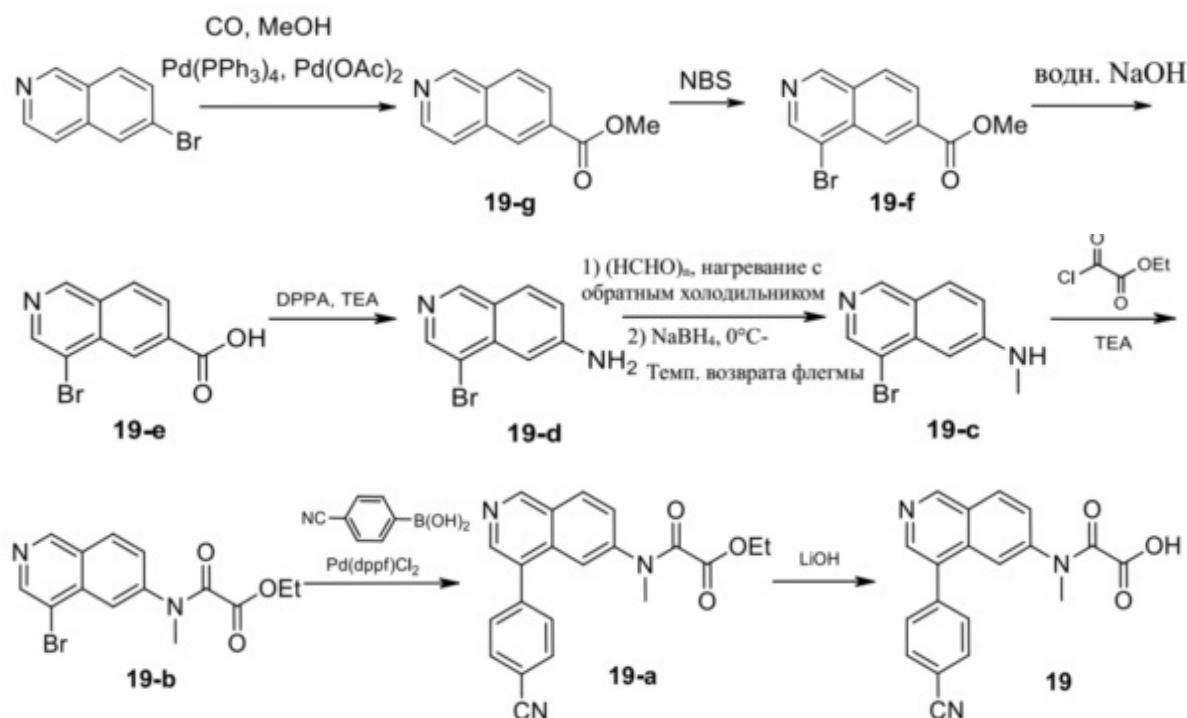
Синтез соединения 18

При комнатной температуре 1 М водн. раствор NaOH (2,0 мл) добавляли к раствору соединения 18-а (83 мг, 0,22 ммоль) в метаноле (5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов с последующим добавлением 1 М водн. раствора HCl с доведением до pH=5-6, экстрагированием с помощью EA (20 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством HPLC (подвижная фаза: 10 mM водн. раствор NH_4HCO_3 :ацетонитрил = 25% - 55%) с получением желтого твердого вещества 18 (7 мг, выход 9%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 350 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 9,31 (s, 1H), 8,07 (dd, $J=8,0$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,98 (dd, $J=7,6$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,84 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,71 (dd, $J=7,8$ Гц, 3,6 Гц, 1H), 1,68 (s, 6H) ppm.

Вариант осуществления 19

{[4-(4-Цианофенил)изохинолин-6-ил](метил)карбамоил} муравьиная кислота (соединение 19)



Синтез соединения 19-g

В атмосфере CO (10 атм.) смесь 6-бромизохинолина (5,0 г, 24 ммоль), ацетата натрия (2,56 г, 31 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (2,77 г, 2,4 ммоль), ацетата палладия (1,1 г, 4,8 ммоль), DMF (50 мл) и DCM (50 мл) нагревали до 100°C, перемешивали в течение 16 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с удалением метанола. К остатку добавляли воду (100 мл), для экстракции применяли EA (200 мл×2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (100 мл×3) и насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1) с получением белого твердого вещества 19-g (4,34 г, выход 96%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 188 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 19-f

N-бромсукцинимид (6,19 г, 34,8 ммоль), соединение 19-g (4,34 г, 23,2 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (25 мл) нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 часов, смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли насыщенный раствор бикарбоната (30 мл), смесь экстрагировали с помощью EA (50 мл×2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1) с получением соединения 19-f (3,59 г, выход 58%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 268 [M+H]⁺.

Синтез соединения 19-e

При комнатной температуре 2 М водн. раствор NaOH (10 мл) добавляли к раствору соединения 19-f (3,59 г, 13,5 ммоль) в метаноле (30 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов с последующим добавлением 1 М водн. раствора HCl с доведением до pH=5-6, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (10 мл), высушивали в вакууме с получением желтого твердого вещества 19-e (3,29 г, выход 96,8%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 254 [M+H]⁺.

Синтез соединения 19-d

При комнатной температуре дифенилфосфорилазид (5,2 г, 25,2 ммоль) и триэтиламин (2,5 г, 25,2 ммоль) добавляли к раствору соединения 19-e (3,17 г, 12,6 ммоль) в безводном THF (30 мл). Смесь перемешивали в течение 3 часов с последующим добавлением воды (10 мл), нагреванием с обратным холодильником в течение 12 часов, затем охлаждением до комнатной температуры, концентрированием при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением желтого твердого вещества 19-g (0,2 г, выход 7%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 225 [M+H]⁺.

Синтез соединения 19-c

Метоксид натрия (218 мг, 4,03 ммоль) и параформальдегид (121 мг, 4,03 ммоль) добавляли к раствору соединения 19-d (180 мг, 0,81 ммоль) в метаноле (6 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 часа, охлаждали до 0°C, по частям добавляли NaBH₄ (185 мг, 4,86 ммоль). Смесь снова нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 часа, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный NaHCO₃ (30 мл), смесь экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества 19-c (175 мг, выход 91,6%), продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 237 [M+H]⁺.

Синтез соединения 19-b

При комнатной температуре этилоксалилхлорид (151 мг, 1,11 ммоль) добавляли к раствору соединения 19-c (175 мг, 0,74 ммоль) и триэтиламина (150 мг, 1,48 ммоль) в DCM (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. с последующим добавлением воды (10 мл), экстрагированием с помощью DCM (20 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла 19-b (249 мг, выход 99%), продукт применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS

(ESI): масса/заряд = 339 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 19-а

В атмосфере N_2 соединение 19-б (249 мг, 0,74 ммоль), 4-цианофенилбороновую кислоту (163 мг, 1,11 ммоль) и карбонат натрия (157 мг, 1,48 ммоль) суспендировали в диоксане (15 мл) и воде (2 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (54 мг, 0,07 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов с последующим охлаждением до комнатной температуры, концентрированием при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1-1:1) с получением соединения 19-а (90 мг, выход 34%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 360 $[M+H]^+$.

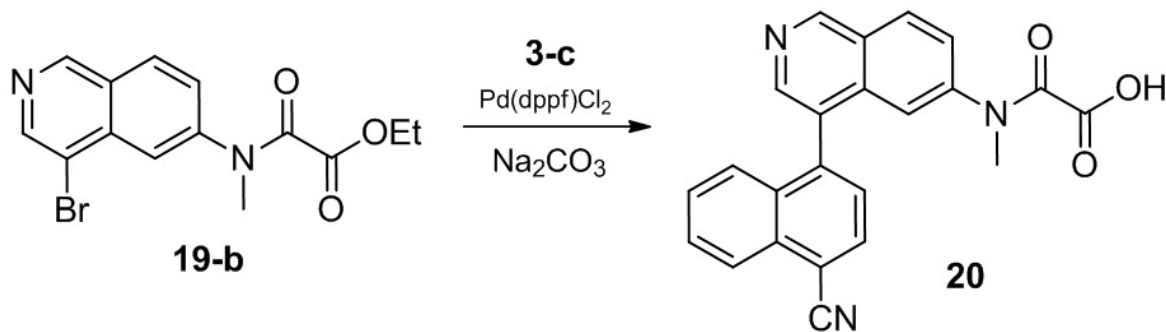
Синтез соединения 19

При комнатной температуре LiOH (2,0 мл) добавляли к раствору соединения 19-а (90 мг, 0,25 ммоль) в метаноле (5 мл), THF (3 мл) и воде (1 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили до pH=5-6 с помощью 1 М водн. раствора HCl, затем экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной HPLC (подвижная фаза: 10 mM водн. раствор NH_4HCO_3 :ацетонитрил = 25% - 55%) с получением белого твердого вещества 19 (5 мг, выход 7%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 332 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 9,34 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,96 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,80 (m, 4H), 3,39 (s, 3H) ppm.

Вариант осуществления 20

{[4-(4-Цианофенил)-1-ил]изохинолин-6-ил}(метил)карбамоил} муравьиная кислота (соединение 20)



Синтез соединения 20

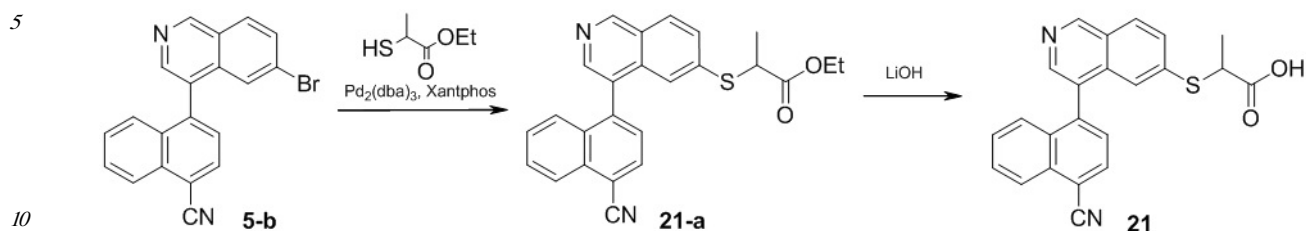
В атмосфере N_2 соединение 19-б (260 мг, 0,77 ммоль), соединение 3-с (258 мг, 0,93 ммоль) и карбонат натрия (163 мг, 1,54 ммоль) суспендировали в диоксане (8 мл) и воде (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (56 мг, 0,07 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов с последующим охлаждением до комнатной температуры, концентрированием при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной HPLC (подвижная фаза: 10 mM водн. раствор NH_4HCO_3 : ацетонитрил = 25%-45%) с получением желтого твердого вещества 20 (40 мг, выход 13,6%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 382 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 9,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,20 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,6 Гц, 4,8 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,33 (d,

J=1,4 Гц, 2H), 3,24 (s, 3H) ppm.

Вариант осуществления 21

2-{[4-(4-Цианофталдин-1-ил)изохинолин-6-ил]тио}пропионовая кислота (соединение 21)



Синтез соединения 21-а

В атмосфере N₂ трис(дибензилиденацетон)дипалладий (24 мг, 0,05 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (30 мг, 0,05 ммоль) добавляли к раствору соединения 5-b (185 мг, 0,51 ммоль), этил-2-меркаптопропионата (83 мг, 0,61 ммоль) и диизопропилэтиламина (133 мг, 1,03 ммоль) в диоксане (6 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси в микроволновом реакторе при 110°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали при пониженном давлении с удалением диоксана. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:2) с получением желтого твердого вещества 21-а (163 мг, выход 77%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 413 [M+H]⁺.

15

20

Синтез соединения 21

При комнатной температуре LiOH (12 мг, 0,29 ммоль) добавляли к раствору соединения 21-а (30 мг, 0,07 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (4 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением 1 М водн. раствора HCl с доведением до pH=5-6, смесь экстрагировали с помощью EA (15 мл×2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества 21 (16 мг, выход 57%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 385 [M+H]⁺.

25

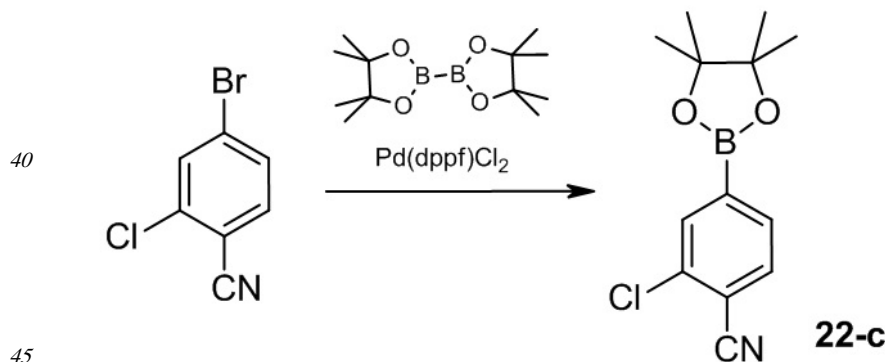
30

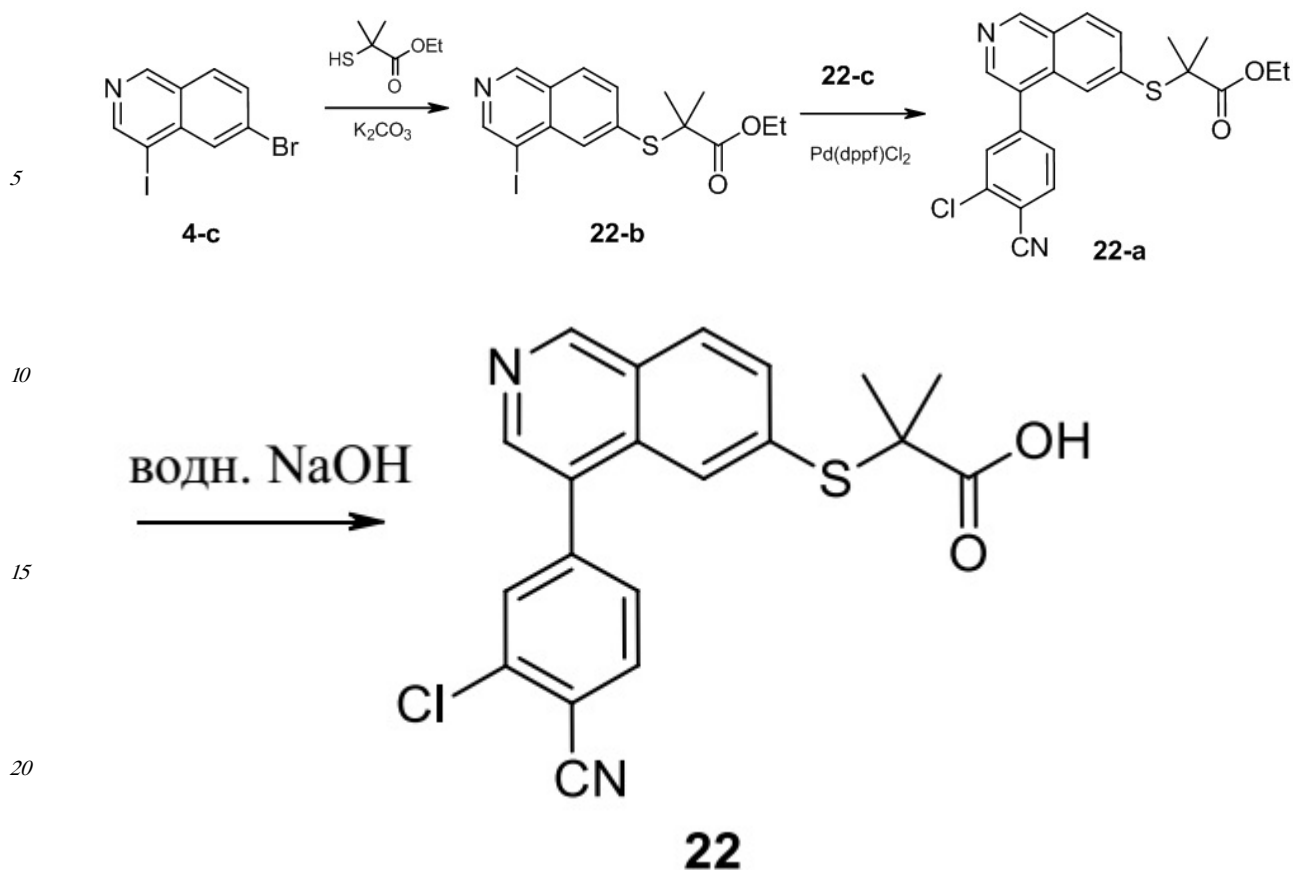
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,43 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (m, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (dd, J=11,7 Гц, 7,5 Гц, 2H), 7,59 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,45 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,15 (d, J=10,1 Гц, 1H), 1,35 (s, 1H), 1,24 (m, 3H) ppm.

Вариант осуществления 22

2-{[4-(3-Хлор-4-цианопенил)изохинолин-6-ил]тио}-2-метилпропионовая кислота (соединение 22)

35





Синтез соединения 22-с

25 В атмосфере N₂ бис(пинаколато)дибор (391 мг, 1,54 ммоль), ацетат калия (412 мг, 4,2 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (102 мг, 0,14 ммоль) соответственно добавляли к раствору 2-хлор-4-бромбензонитрила (300 мг, 1,4 ммоль) в диоксане (15 мл). Смесь перемешивали при 115°C в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали с помощью

30 ЕА (50 мл). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 22-с (620 мг, выход 100%). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 182 [M+H]⁺.

Синтез соединения 22-б

35 Соединение 4-с (80 мг, 0,24 ммоль) добавляли к суспензии этил-2-метил-2-меркаптопропионата (71 мг, 0,48 ммоль) и карбоната калия (100 мг, 0,72 ммоль) в DMF (2 мл). Смесь перемешивали при 130°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды (20 мл), экстрагированием с помощью

40 ЕА (20 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (20 мл×3) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью пластины с силикагелем для препаративной хроматографии (РЕ: ЕА = 3:1) с получением желтого масла 22-б (75 мг, выход 78%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 402 [M+H]⁺.

Синтез соединения 22-а

45 В атмосфере N₂ соединение 22-б (60 мг, 0,15 ммоль), соединение 22-с (120 мг, 0,23 ммоль) и карбонат цезия (98 мг, 0,3 ммоль) суспендировали в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (11 мг,

0,02 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды (10 мл), экстрагированием с помощью ЕА (10 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (10 мл×3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью пластины с силикагелем для препаративной хроматографии (DCM: метанол = 20:1) с получением коричневого твердого вещества 22-а (43 мг, выход 70%).

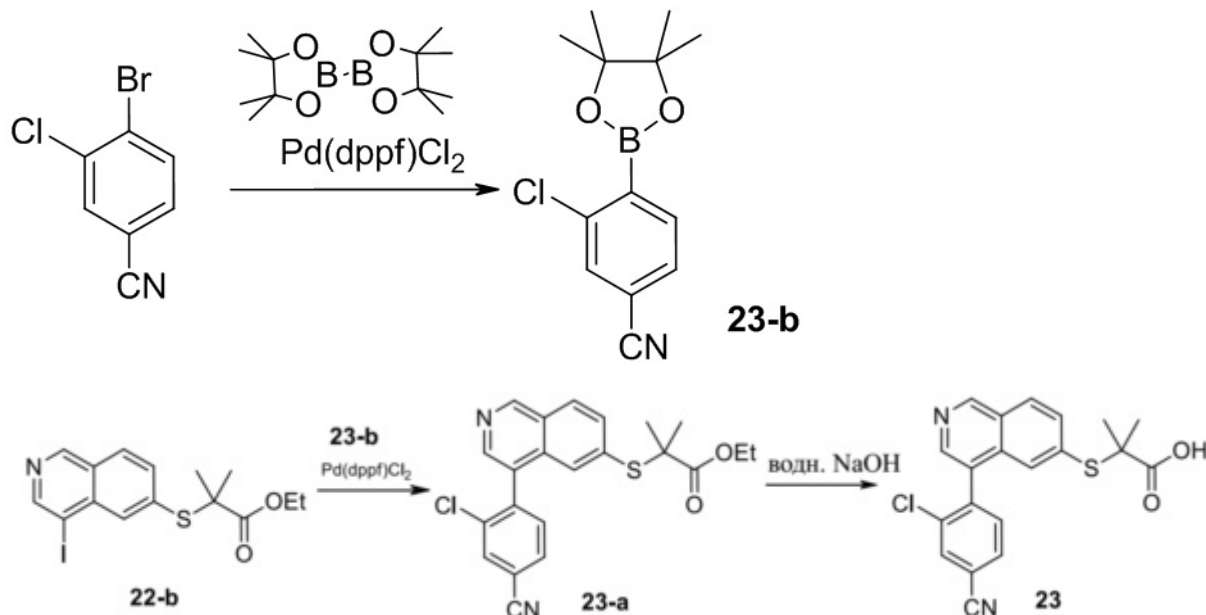
Синтез соединения 22

При комнатной температуре 1 М водн. раствор NaOH (1 мл) добавляли к раствору соединения 22-а (43 мг, 0,1 ммоль) в метаноле (1 мл) и THF (1 мл). Смесь перемешивали в течение 4 часов с последующим выпариванием при пониженном давлении с удалением метанола. Остаток доводили до pH=5-6 с помощью 1 М водн. раствора HCl с последующим экстрагированием с помощью DCM (10 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью пластины с силикагелем для препаративной хроматографии (DCM:метанол = 10:1) с получением желтого твердого вещества 22 (21 мг, выход 53%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 383 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,21 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,78 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 1,61 (s, 6H) ppm.

Вариант осуществления 23

2-{[4-(2-Хлор-4-цианопенил)изохинолин-6-ил]тио}-2-метилпропионовая кислота (соединение 23)



Синтез соединения 23-b

В атмосфере N₂ бис(пинаколато)дибор (391 мг, 1,54 ммоль), ацетат калия (412 мг, 4,5 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (102 мг, 0,14 ммоль) соответственно добавляли к раствору 2-хлор-4-бромбензонитрила (300 мг, 1,4 ммоль) в диоксане (15 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали с помощью ЕА (50 мл). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали с

помощью пластины с силикагелем для препаративной хроматографии с получением белого твердого вещества 23-b (73 мг, выход 20%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,78 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J=7,6$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 1,37 (s, 12H) ppm.

Синтез соединения 23-а

В атмосфере N_2 соединение 22-b (100 мг, 0,15 ммоль), соединение 23-b (73 мг, 0,27 ммоль) и карбонат цезия (163 мг, 0,5 ммоль) суспендировали в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (19 мг, 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды (10 мл), экстрагированием с помощью ЕА (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (10 мл \times 3) и насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью пластины с силикагелем для препаративной хроматографии (DCM:метанол = 20:1) с получением белого твердого вещества 23-а (72 мг, выход 71%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

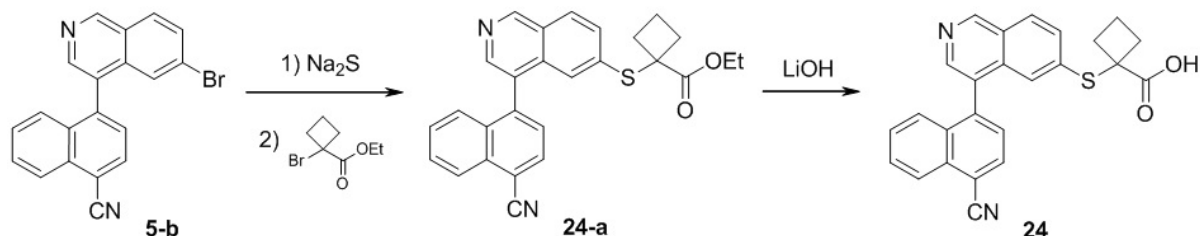
Синтез соединения 23

При комнатной температуре 1 М водн. раствор NaOH (1 мл) добавляли к раствору соединения 23-а (72 мг, 0,18 ммоль) в метаноле (1 мл) и THF (1 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов с последующим выпариванием при пониженном давлении с удалением метанола. Остаток доводили до pH=5-6 с помощью 1 М водн. раствора HCl с последующим экстрагированием с помощью DCM (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью пластины с силикагелем для препаративной хроматографии (DCM:метанол = 10:1) с получением белого твердого вещества 23 (31 мг, выход 46%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,42 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,03 (dd, $J=8,0$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,73 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,41 (s, 3H) ppm.

Вариант осуществления 24

1-{[4-(4-Цианофталин-1-ил)изохинолин-6-ил]тио}циклобутан-1-карбоновая кислота (соединение 24)



Синтез соединения 24-а

$\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (182 мг, 0,75 ммоль) добавляли к раствору соединения 5-b (180 мг, 0,5 ммоль) в DMF (2 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси в микроволновом реакторе при 130°C в течение 1 ч, ее охлаждали до комнатной температуры, добавляли сложный этиловый эфир 1-бром-циклобутановой кислоты (155 мг, 0,75 ммоль), смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением ледяной воды (20 мл), экстрагированием с помощью ЕА

(50 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью пластины с силикагелем для препаративной хроматографии (PE:EA = 1:1) с получением белого твердого вещества 24-а (89 мг, выход 40%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 439 [M+H]⁺.

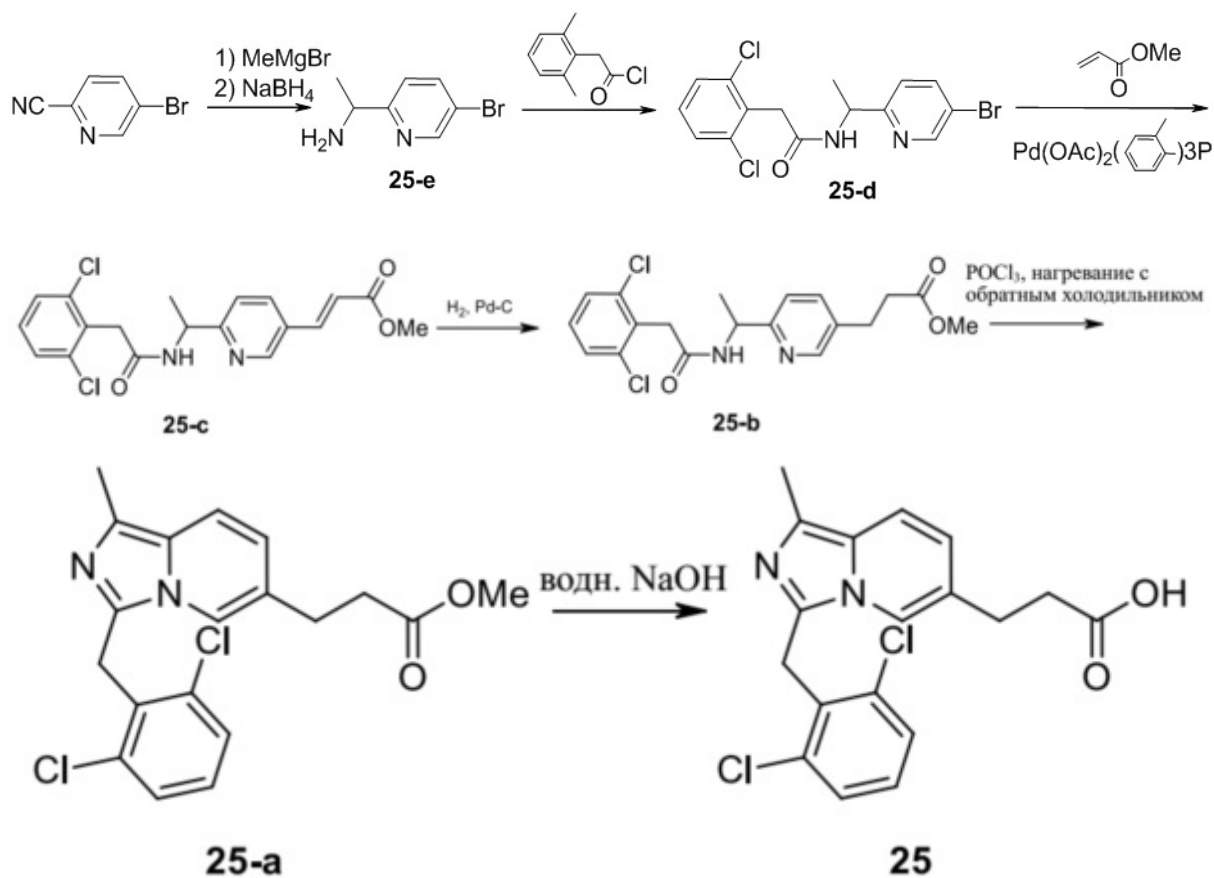
Синтез соединения 24

При комнатной температуре LiOH·H₂O (26 мг, 0,61 ммоль) добавляли к смешанному раствору соединения 24-а (89 мг, 0,20 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (1 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 4 часов, концентрировали при пониженном давлении с последующим добавлением воды (10 мл) и EA (20 мл). Водную фазу доводили до pH=5-6 с помощью 0,5 М водн. раствора HCl, образовывалось твердое вещество, смесь дополнительно перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Твердое вещество промывали водой (10 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 24 (65 мг, выход 78%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 411 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,69 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,31 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,69 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 1,71 (m, 2H) ppm.

Вариант осуществления 25

3-{3-[(2,6-Дихлорфенил)метил]-1-метилимидазол[1,5-а]пиридин-6-ил}пропионовая кислота (соединение 25)



Синтез соединения 25-е

При 0°C 3 М раствор метилмагния бромида в THF (2,09 мл, 6,28 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-2-цианопиридина (1,0 г, 5,46 ммоль) в безводном THF (10 мл).

Смесь медленно нагревали до комнатной температуры, дополнительно перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли метанол (20 мл) и по частям добавляли NaBH_4 (410 мг, 10,93 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали в течение 10 часов с последующим поочередным добавлением воды (10 мл) и 2 М водн. раствора NaOH (10 мл), экстрагированием с помощью EA (50 мл \times 3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (20 мл \times 3) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью пластины с силикагелем для препаративной хроматографии ($\text{PE:EA} = 1:1$) с получением белого твердого вещества 25-е (1,0 г, выход 91%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 201 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 25-d

При комнатной температуре оксалилхлорид (0,69 г, 5,47 ммоль) и DMF (0,1 мл) добавляли к раствору 2,6-дихлорфенилуксусной кислоты (1,02 г, 4,97 ммоль) в DCM (10 мл), смесь перемешивали в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток снова растворяли в DCM (10 мл) при 0°C, вышеуказанный раствор медленно добавляли к раствору соединения 25-е (1,0 г, 4,97 ммоль) и триэтиламина (1,39 мл, 9,95 ммоль) в DCM (10 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 2 часов с последующим добавлением воды (20 мл) и экстрагированием с помощью DCM (50 мл \times 3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (20 мл \times 3) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ($\text{PE:EA} = 5:1$) с получением светло-желтого твердого вещества 25-d (0,9 г, выход 46%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 25-с

В атмосфере N_2 метилакрилат (0,186 мл, 2,06 ммоль), ацетат палладия (23,1 мг, 0,1 ммоль), трис(о-метилфенил)фосфин (62,7 мг, 0,2 ммоль) и триэтиламин (0,28 мл, 2 ммоль) добавляли к раствору соединения 25-d (400 мг, 1,03 ммоль) в DMF (5 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси в микроволновом реакторе при 120°C в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды (15 мл), экстрагированием с помощью EA (30 мл \times 3). Органическую фазу последовательно промывали водой (20 мл \times 3) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{PE:EA} = 1:1$) с получением соединения 25-с (400 мг, выход 98%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 25-b

В атмосфере H_2 (1 атм.) Pd-C (50 мг) добавляли к раствору соединения 25-с (400 мг, 1,02 ммоль) в этаноле (10 мл). Смесь перемешивали в течение 12 часов, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 25-b (350 мг, выход 87%). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 25-a

Соединение 25-b (350 мг, 0,89 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (8 мл), перешивали при 110°C в течение 5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли к ледяной воде (20 мл) с последующим добавлением твердого карбоната

натрия с доведением pH=8, а затем экстрагировали с помощью ЕА (30 мл×3). Органические фазы последовательно промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 2:1) с получением желтого масла 25-а (150 мг, выход 45%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 377 [M+H]⁺.

Синтез соединения 25

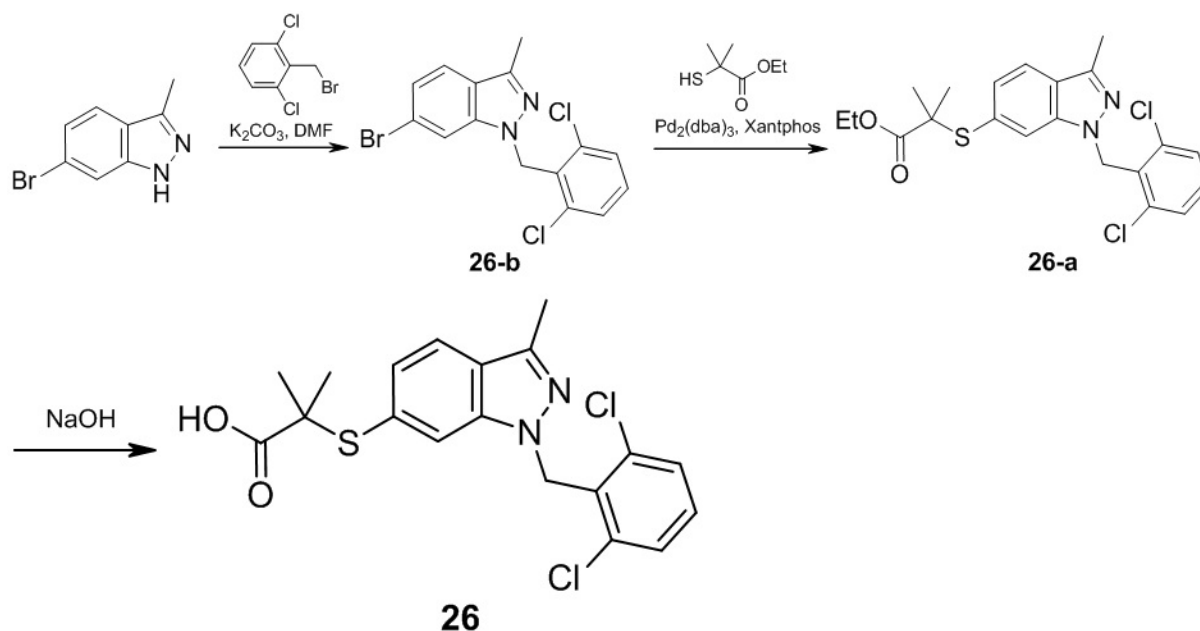
При комнатной температуре 20% водн. раствор NaOH (2 мл) добавляли к раствору соединения 25-а (120 мг, 0,32 ммоль) в метаноле (2 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов, концентрировали при пониженном давлении с удалением метанола, добавляли 6 М водн. раствор HCl с доведением до pH=7, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (10 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 25 (65 мг, выход 56%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 363 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,30-7,46 (m, 4H), 6,67 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,89 (t, J=7,6 Гц, 1H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H) ppm.

Вариант осуществления 26

2-((1-[(2,6-Дихлорфенил)метил]-3-метил-1H-индазол-6-ил}тио)-2-метилпропионовая кислота (соединение 26)



Синтез соединения 26-b

При комнатной температуре карбонат калия (490 мг, 3,55 ммоль) добавляли к раствору 6-бром-3-метил-1H-индазола (500 мг, 2,37 ммоль) и 2,6-дихлорбензилбромида (680 мг, 2,84 ммоль) в DMF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 12 часов с последующим добавлением воды (10 мл), экстрагированием с помощью ЕА (20 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 10:1) с получением желтого масла 26-b (400 мг, выход 45%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 369 [M+H]⁺.

Синтез соединения 26-a

В атмосфере N_2 трис(дифенилиденацетон)дипалладий (25,5 мг, 0,02 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (31 мг, 0,05 ммоль) и CuI (5,1 мг, 0,02 ммоль) добавляли к раствору соединения 26-b (100 мг, 0,27 ммоль), этил-2-метил-2-меркаптопропионата (0,04 мл, 0,27 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,14 мл, 0,81 ммоль) в диоксане (2 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси в микроволновом реакторе при $125^\circ C$ в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с удалением диоксана. Остаток очищали посредством препаративной хроматографии на пластине с силикагелем (PE:EA = 1:1) с получением соединения 26-a (80 мг, выход 67%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 437 $[M+H]^+$.

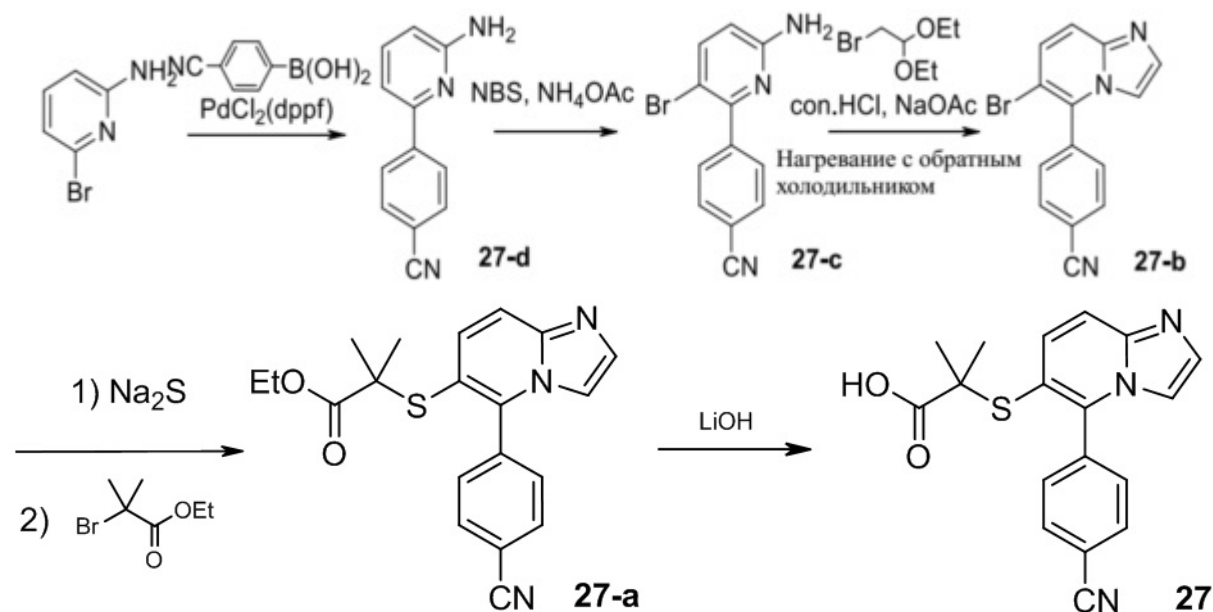
Синтез соединения 26

При комнатной температуре, $NaOH$ (72 мг, 1,8 ммоль) добавляли к смешанному раствору соединения 26-a (80 мг, 0,18 ммоль) в метаноле (2 мл), THF (2 мл) и воде (2 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов, доводили до $pH=7$ с помощью 2 М водн. раствора HCl , экстрагировали с помощью EA (20 мл \times 3). Органические фазы последовательно промывали водой (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 26 (20 мг, выход 27%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 409 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,60 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,13 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,64 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,35 (s, 6H) ppm.

Вариант осуществления 27

2-{[5-(4-Цианофенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]тио}-2-метилпропионовая кислота (соединение 27)



Синтез соединения 27-d

В атмосфере N_2 2-амино-6-бромпиридин (500 мг, 2,89 ммоль), 4-цианофенилбороновую кислоту (510 мг, 3,47 ммоль) и карбонат натрия (920 мг, 8,67 ммоль) суспендировали в DMF (10 мл) и воде (5 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (240 мг, 0,29 ммоль). Смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды (15 мл), экстрагированием с помощью EA (30 мл \times 3). Органическую

фазу последовательно промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 2:1) с получением соединения 27-d (400 мг, выход 71%). LC-

MS (ESI): масса/заряд = 196 [M+H]⁺.

Синтез соединения 27-с

При 0°C N-бромсукцинимид (360 мг, 2,05 ммоль) добавляли к раствору соединения 27-d (400 мг, 2,05 ммоль) и ацетата аммония (160 мг, 2,05 ммоль) в CH₃CN (10 мл).

Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя.

Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 2:1) с получением соединения 27-с (500 мг, выход 89%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 274 [M+H]⁺.

Синтез соединения 27-b

Раствор ацетата натрия (42 мг, 0,78 ммоль) и 2-бром-1,1-диэтоксиэтана (0,28 мл, 1,8 ммоль) в конц. водном растворе HCl (0,1 мл) и воде (0,6 мл) нагревали до 110°C и нагревали с обратным холодильником в течение 10 мин. Реакционный раствор охлаждали до 60°C, раствор добавляли к раствору соединения 27-b (250 мг, 0,91 ммоль)

и ацетата натрия (83 мг, 1,55 ммоль) в 60% водном растворе этанола (10 мл). Смесь нагревали до 100°C и нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 часа, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток добавляли к ледяной воде (5 мл), доводили до pH=7 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Органическую фазу последовательно промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением соединения 27-b (150 мг, выход 55%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 298 [M+H]⁺.

Синтез соединения 27-a

Na₂S·9H₂O (182 мг, 0,75 ммоль) добавляли к раствору соединения 27-b (180 мг, 0,5 ммоль) в N-метилпирролидоне (2 мл). Обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе в микроволновом реакторе при 150°C в течение 1 ч, его охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением этил-2-бром-2-метилпропионата (100 мг, 0,67 ммоль) и карбоната калия (90 мг, 0,67 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды (5 мл), экстрагировали с помощью EA (10 мл).

Органическую фазу последовательно промывали водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением соединения 27-a (10 мг, выход 8%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 366 [M+H]⁺.

Синтез соединения 27

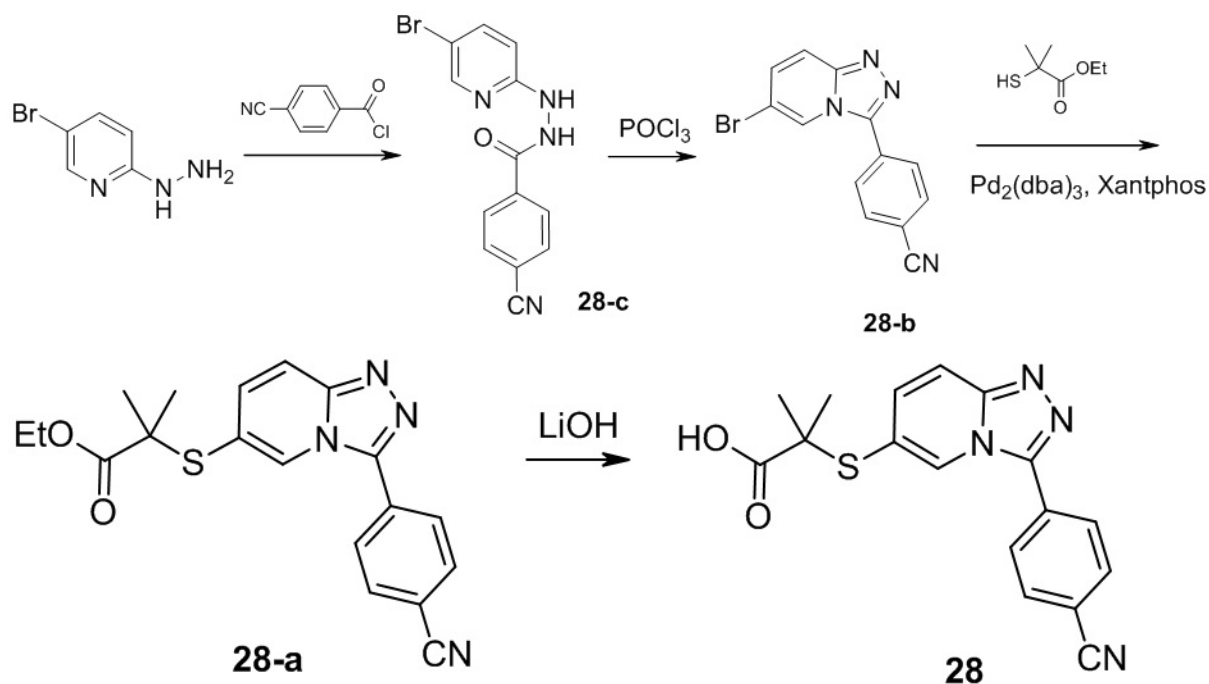
При комнатной температуре LiOH (13,1 мг, 0,55 ммоль) добавляли к раствору соединения 27-a (10 мг, 0,02 ммоль) в метаноле (2 мл), THF (2 мл) и воде (4 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов, доводили до pH=7 с помощью 2 М водн. раствора HCl, экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Органическую фазу последовательно

промывали водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 27 (5 мг, выход 54%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 338 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,59-7,70 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 1,38 (s, 6H) ppm.

Вариант осуществления 28

2-{[3-(4-Цианофенил)-[1,2,4]триазо[4,3-a]пиридин-6-ил]тио}-2-метилпропионовая кислота (соединение 28)



Синтез соединения 28-с

При комнатной температуре смесь 2-гидразино-5-бромпиридина (1,0 г, 5,3 ммоль), 4-цианобензоилхлорида (0,97 г, 5,85 ммоль), триэтиламина (0,64 г, 0,88 ммоль) и DCM (15 мл) перемешивали в течение 12 часов и фильтровали. Твердое вещество промывали с помощью DCM (5 мл), высушивали в вакууме с получением желтого твердого вещества 28-с (1,13 г, выход 67%). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии

без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 319 [M+H]⁺.

Синтез соединения 28-б

Соединение 28-с (1,03 г, 3,25 ммоль) добавляли к POCl₃ (10 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Насыщенный водн. раствор NaHCO₃ добавляли к остатку с доведением до pH=7, смесь экстрагировали с помощью EA (50 мл×2). Органическую фазу последовательно промывали водой (30 мл) и насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 28-б (0,85 г, выход 80%). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без

дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 301 [M+H]⁺.

Синтез соединения 28-а

В атмосфере N₂ трис(дибензилиденацетон)дипалладий (54 мг, 0,05 ммоль) и 4,5-бис

(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (68 мг, 0,11 ммоль) добавляли к раствору соединения 28-b (350 мг, 1,17 ммоль), этил-2-метил-2-меркаптопропионата (208 мг, 1,4 ммоль) и диизопропилэтиламина (302 мг, 2,34 ммоль) в диоксане (10 мл).

Обеспечивали протекание реакции в смеси в микроволновом реакторе при 110°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с удалением диоксана. Остаток очищали посредством препаративной хроматографии на пластине с силикагелем (РЕ:ЕА = 3:1-1:1) с получением соединения 28-a (268 мг, выход 55%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 367 [M+H]⁺.

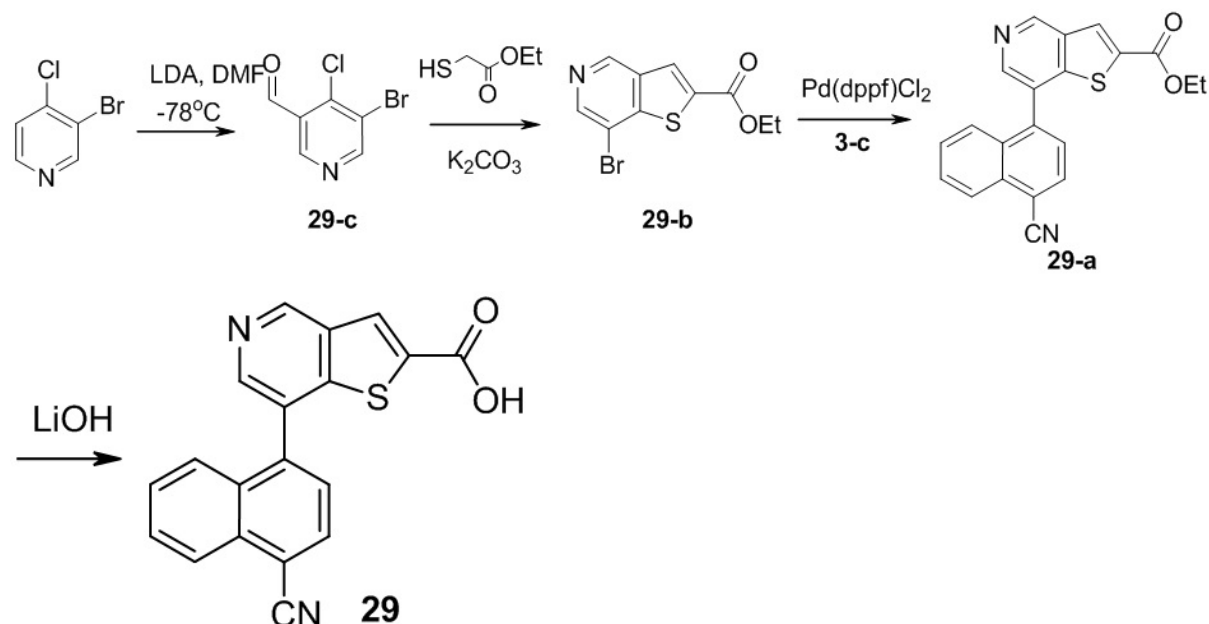
Синтез соединения 28

При комнатной температуре LiOH (51 мг, 1,22 ммоль) добавляли к раствору соединения 28-a (223 мг, 0,61 ммоль) в метаноле (2 мл), THF (6 мл) и воде (2 мл). Смесь перемешивали в течение 3 часов, концентрировали при пониженном давлении с последующим добавлением воды (10 мл), экстрагированием с помощью ЕА (30 мл×2), водную фазу доводили до pH=5-6 с помощью 2 М водн. раствора HCl и экстрагировали с помощью ЕА (30 мл×2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали в ЕА (15 мл) и РЕ (10 мл) с получением желтого твердого вещества 28 (108 мг, выход 52%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 339 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,92 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,12 (m, 4H), 7,92 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,45 (d, J=9,4 Гц, 1H), 1,44 (s, 6H) ppm.

Вариант осуществления 29

7-(4-Цианонафталин-1-ил)тиено[3,2-c]пиридин-2-муравьиная кислота (соединение 29)



Синтез соединения 29-с

В атмосфере N₂ при -78°C 2,5 М раствор н-бутиллития в н-гексане (24 мл, 60 ммоль) медленно добавляли к раствору диизопропиламина (6,1 г, 60 ммоль) в безводном THF (100 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин. с последующим добавлением раствора 3-бром-4-хлорпиридина (9,6 г, 50 ммоль) в безводном THF (100 мл), дополнительно перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением безводного DMF (10 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры

с последующим добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl (300 мл), смесь экстрагировали с помощью ЕА (300 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной хроматографии на пластине с силикагелем (РЕ:ЕА = 2:1-1:1) с получением светло-желтого твердого вещества 29-с (5,9 г, выход 54%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 10,44 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,67 (s, 1H) ppm.

Синтез соединения 29-b

Этилмеркаптоацетат (2,4 г, 20 ммоль) и карбонат калия (3,0 г, 24 ммоль) добавляли к раствору соединения 29-с (4,4 г, 20 ммоль) в DMF (40 мл). Смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением ледяной воды (200 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (100 мл×3) и высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 29-b (5,1 г, выход 89,5%). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 29-a

В атмосфере N_2 соединение 29-b (285 мг, 1 ммоль), соединение 3-с (279 мг, 1 ммоль) и карбонат натрия (212 мг, 2 ммоль) суспендировали в диоксане (6 мл) и воде (2 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (73 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью пластины с силикагелем для препаративной хроматографии (РЕ:ЕА = 2:1) с получением соединения 29-a (190 мг, выход 53%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

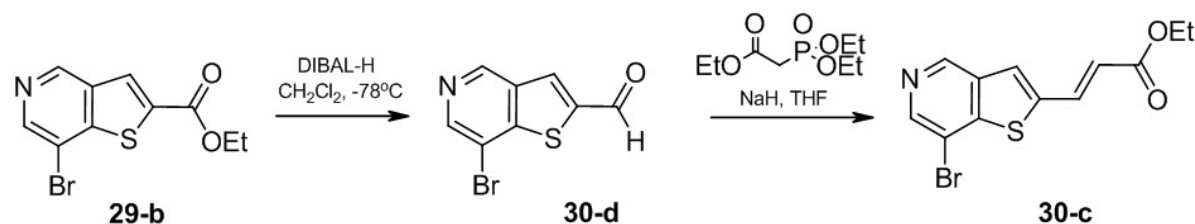
Синтез соединения 29

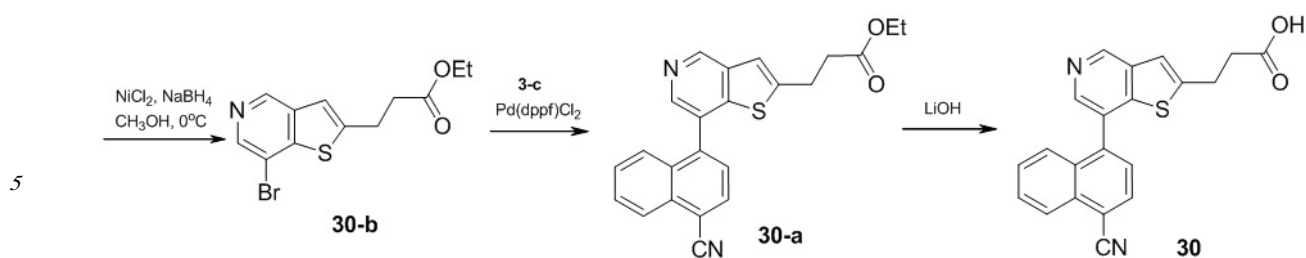
При комнатной температуре LiOH (41 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения 29-a (190 мг, 0,53 ммоль) в метаноле (3 мл), THF (3 мл) и воде (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, доводили до pH=5-6 с помощью 2 М водн. раствора HCl, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (10 мл), высушивали в вакууме с получением светло-желтого твердого вещества 29 (130 мг, выход 74%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,66 (s, 2H) ppm.

Вариант осуществления 30

3-[7-(4-Цианонафталин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил]пропионовая кислота (соединение 30)





Синтез соединения 30-d

При -78°C 1,0 М раствор гидрида диизобутилалюминия в DCM (58 мл, 58 ммоль) медленно добавляли к раствору соединения 29-b (5,7 г, 20 ммоль) в DCM (50 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, нагревали до комнатной температуры с последующим добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl (300 мл). Органическую фазу отделяли, водную фазу экстрагировали с помощью DCM (50 мл \times 3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1) с получением светло-желтого твердого вещества 30-d (4 г, выход 83%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 30-с

При 0°C триэтилфосфоноацетат (2,82 мл, 10 ммоль) и гидрид натрия (0,48 г, 12 ммоль) соответственно добавляли к раствору соединения 30-d (2,42 г, 10 ммоль) в THF (50 мл). Смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч, нагревали до комнатной температуры с последующим добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl (300 мл), смесь экстрагировали с помощью EA (50 мл \times 3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (30 мл \times 3) и насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1) с получением светло-желтого твердого вещества 30-с (2 г, выход 64%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 30-b

При 0°C NaBH_4 (0,25 г, 6,4 ммоль) медленно добавляли к раствору соединения 30-с (2,0 г, 6,4 ммоль) и NiCl_2 (0,82 г, 6,4 ммоль) в метаноле (50 мл). Смесь перемешивали в течение 3 часов, нагревали до комнатной температуры с последующим добавлением водн. раствора NH_4Cl (300 мл), смесь экстрагировали с помощью EA (100 мл \times 3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл \times 3) и насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 4:1) с получением светло-желтого твердого вещества 30-b (1,6 г, выход 80%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 30-a

В атмосфере N_2 соединение 30-b (155 мг, 0,5 ммоль), соединение 3-с (140 мг, 0,5 ммоль) и карбонат натрия (106 мг, 1 ммоль) суспендировали в диоксане (4 мл) и воде (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (40 мг, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток фильтровали

через целит, осадок на фильтре промывали с помощью ЕА (30 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (10 мл×3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 1:1) с получением соединения 30-в (120 мг, выход 62%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 387 [M+H]⁺.

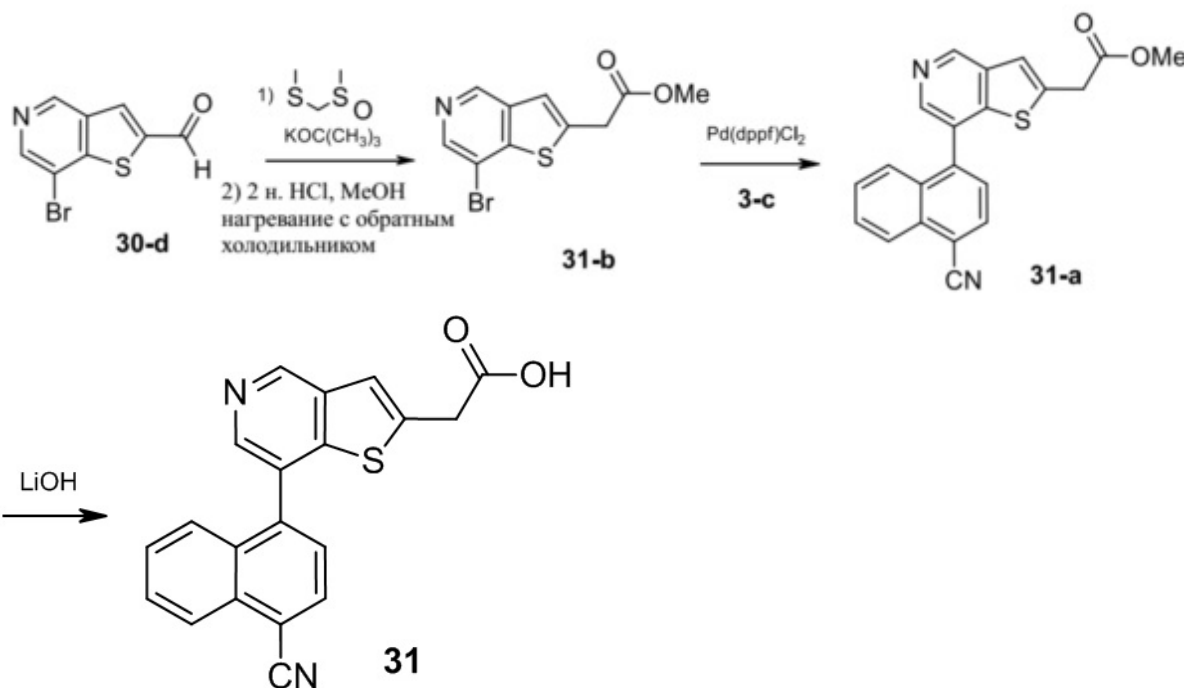
Синтез соединения 30

При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения 30-а (120 мг, 0,31 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (4 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, доводили до pH=5-6 с помощью 2 М водн. раствора HCl, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (10 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 30 (93 мг, выход 84%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 359 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,15 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 3,10 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,07 (d, J=8,0 Гц, 2H) ppm.

Вариант осуществления 31

2-[7-(4-Цианофталин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил]уксусная кислота (соединение 31)



Синтез соединения 31-в

NaOH (40 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору метил(метилтиометил)сульфоксида (18 мг, 1,5 ммоль) и соединения 30-d (240 мг, 1 ммоль) в THF (6 мл). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 часов, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток добавляли к 2 М раствору HCl в метаноле (10 мл), нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении. Остаток добавляли к насыщенному водн. раствору NaHCO₃ (10 мл), экстрагировали с помощью ЕА (10 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (10 мл×3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 4:1) с получением соединения 31-b (0,15 г, выход 88%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 285 [M+H]⁺.

Синтез соединения 31-a

В атмосфере N₂ соединение 31-b (87 мг, 0,3 ммоль), соединение 3-с (84 мг, 0,3 ммоль) и карбонат натрия (60 мг, 0,6 ммоль) суспендировали в диоксане (4 мл) и воде (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (25 мг, 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью ЕА (30 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (20 мл×3) и насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 1:1) с получением соединения 31-a (76 мг, выход 71%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 359 [M+H]⁺.

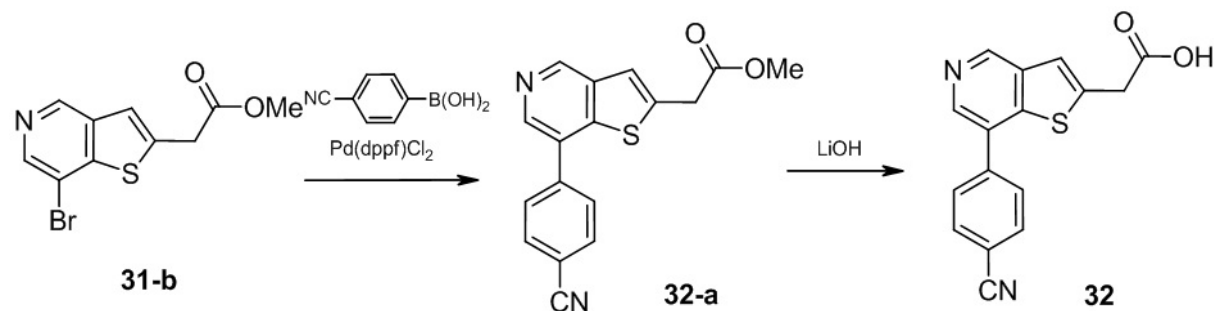
Синтез соединения 31

При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения 31-a (120 мг, 0,31 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (4 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением 2 М водн. раствора HCl с доведением до pH=5-6, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (10 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 31 (44 мг, выход 64%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 345 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,30 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,29 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,72 (m, 3H), 4,04 (s, 2H) ppm.

Вариант осуществления 32

2-[7-(4-Цианофенил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил]уксусная кислота (соединение 32)



Синтез соединения 32-a

В атмосфере N₂ соединение 31-b (140 мг, 0,5 ммоль), 4-цианофенилбороновую кислоту (75 мг, 0,5 ммоль) и карбонат натрия (60 мг, 0,6 ммоль) суспендировали в диоксане (4 мл) и воде (10 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (25 мг, 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью ЕА (30 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (20 мл×3) и насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 1:1) с получением

соединения 32-b (86 мг, выход 56%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 309 $[M+H]^+$.

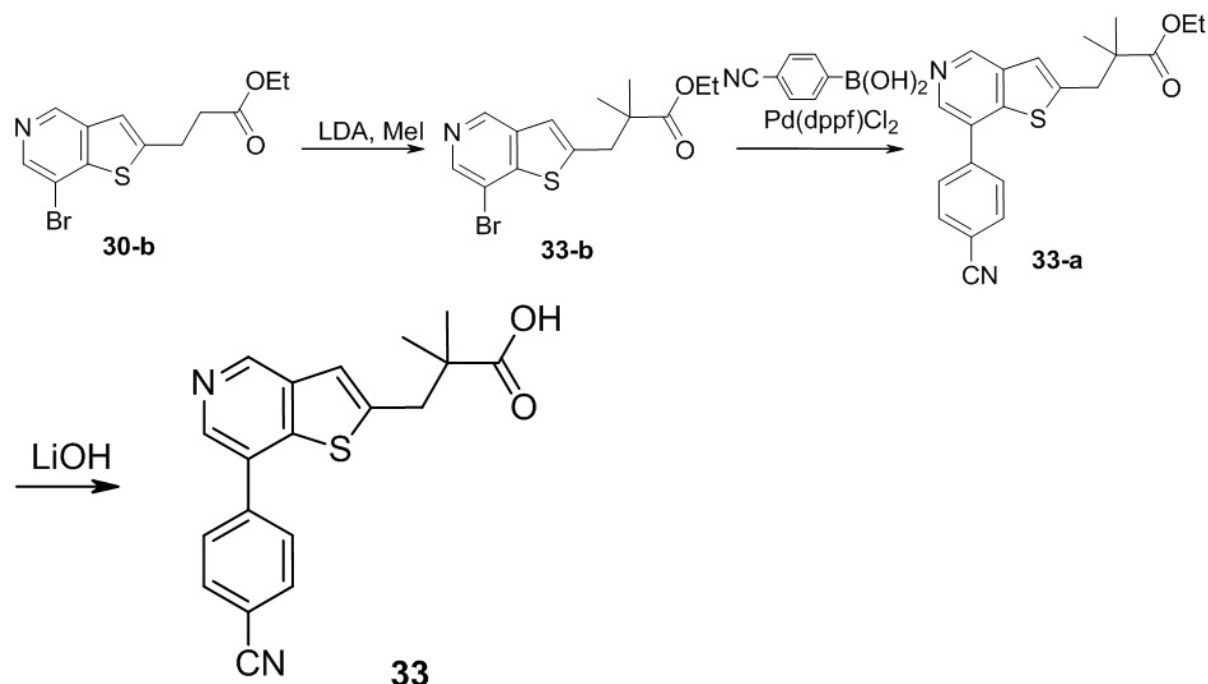
Синтез соединения 32

При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения 32-a (86 мг, 0,28 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (4 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением 2 М водн. раствора HCl (2 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (10 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 32 (28 мг, выход 34%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 295 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 12,87 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,06 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,06 (s, 2H) ppm.

Вариант осуществления 33

3-[7-(4-Цианофенил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионовая кислота (соединение 33)



Синтез соединения 33-b

В атмосфере N_2 при -78°C 2,5 М раствор n -бутиллития в n -гексане (2,0 мл, 5 ммоль) медленно добавляли к раствору диизопропиламина (505 мг, 5 ммоль) в безводном THF (10 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин, по каплям добавляли к раствору соединения 30-b (630 мг, 2 ммоль) в безводном THF (10 мл), перемешивали в течение 2 часов с последующим добавлением CH_3I (720 мг, 5 ммоль) и смесь дополнительно перемешивали в течение 3 часов. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры, затем добавляли насыщенный водн. раствор NH_4Cl (30 мл), экстрагировали с помощью ЕА (30 мл \times 3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной хроматографии на пластине с силикагелем (РЕ: ЕА = 2:1-1:1) с получением светло-желтой жидкости 33-b (310 мг, выход 45%).

Синтез соединения 33-a

В атмосфере N_2 соединение 33-b (310 мг, 0,91 ммоль), 4-цианофенилбороновую

кислоту (140 мг, 0,91 ммоль) и карбонат натрия (212 мг, 2 ммоль) суспендировали в диоксане (4 мл) и воде (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладия (40 мг, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью ЕА (30 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (20 мл×3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 1:1) с получением желтой жидкости 33-а (76 мг, выход 23%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 365 [M+H]⁺.

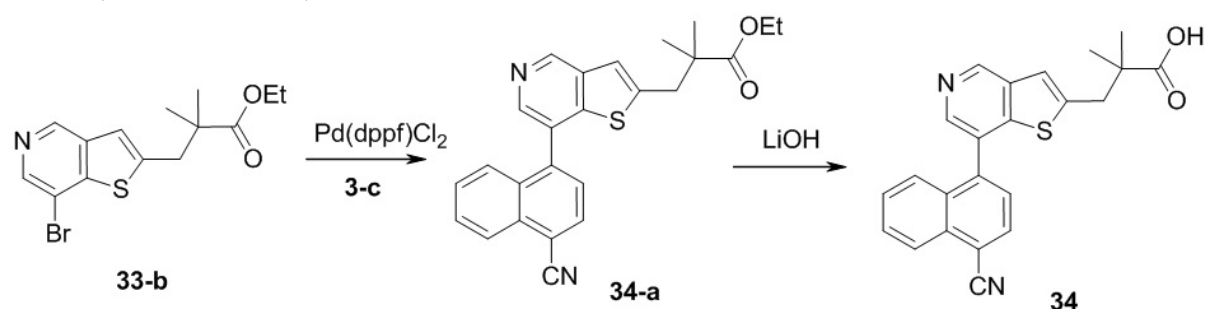
Синтез соединения 33

При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения 33-а (73 мг, 0,19 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (4 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением 2 М водн. раствора HCl (2 мл) и воды (1 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 33 (39 мг, выход 61%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 337 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 9,34 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,02 (s, 4H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,34 (s, 2H), 1,26 (s, 6H) ppm.

Вариант осуществления 34

3-[7-(4-Цианонафталин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионовая кислота (соединение 34)



Синтез соединения 34-а

В атмосфере N₂ соединение 33-b (230 мг, 0,7 ммоль), соединение 3-с (280 мг, 0,5 ммоль) и карбонат натрия (150 мг, 1,4 ммоль) суспендировали в диоксане (4 мл) и воде (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (40 мг, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью ЕА (30 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (20 мл×3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток получали посредством HPLC (подвижная фаза: 10 mM водн. раствор NH₄HCO₃:ацетонитрил = 35% - 45%) с получением соединения 34-а (53 мг, выход 18%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 401 [M+H]⁺.

Синтез соединения 34

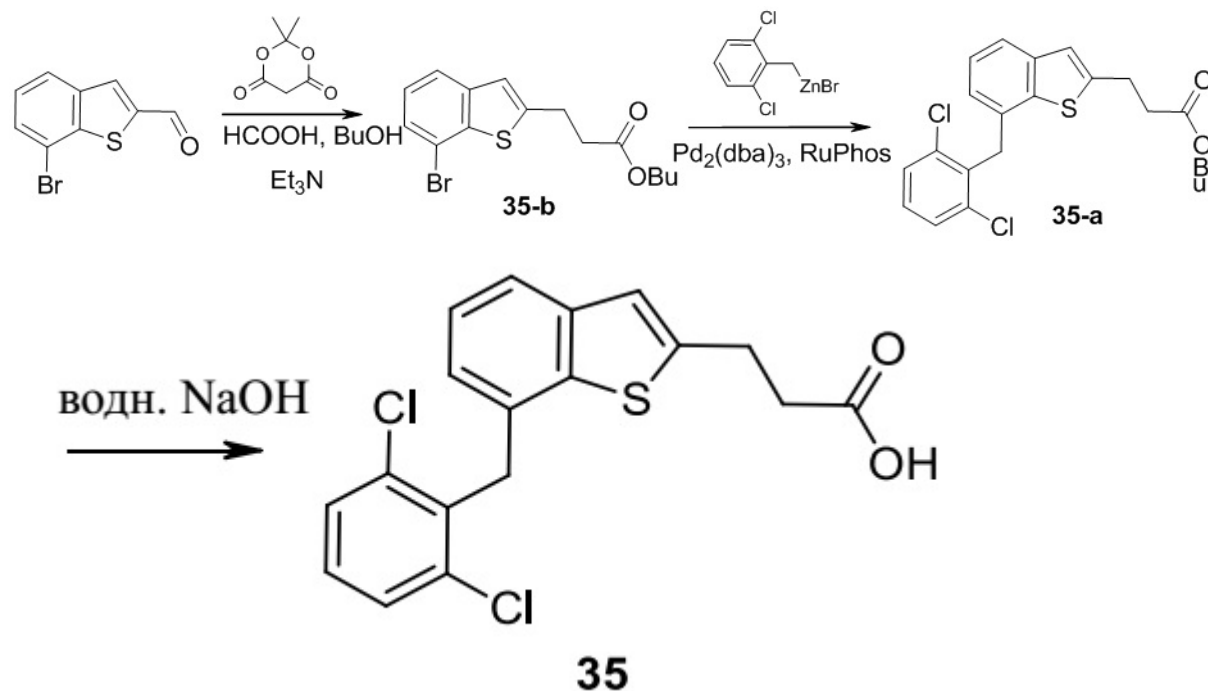
При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения

34-а (41 мг, 0,1 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (4 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением 2 М водн. раствора HCl (2 мл) и воды (1 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 34 (16 мг, выход 41%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 387 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,41 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,27 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 3,14 (s, 2H), 1,12 (s, 6H) ppm.

Вариант осуществления 35

3-{7-[(2,6-Дихлорфенил)метил]-1-бензотиофен-2-ил}пропионовая кислота (соединение 35)



Синтез соединения 35-b

При 0°C триэтиламин (3,6 мл) медленно добавляли к смеси н-бутанола (10 мл) и муравьиной кислоты (1 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин с последующим добавлением 7-бром-1-бензотиофен-2-карбальдегида (241 мг, 1 ммоль) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диола (216 мг, 1,5 ммоль). Смесь нагревали до температуры флегмы в течение 8 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 15:1) с получением соединения 35-b (200 мг, выход 59%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 341 [M+H]⁺.

Синтез соединения 35-a

В атмосфере N₂ трис(дифенилиденацетон)дипалладий (54 мг, 0,05 ммоль), и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (94 мг, 0,02 ммоль), и раствор 0,4М 2,6-дихлорбензилцинк бромид в растворе THF (2,5 мл, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения 35-b (170 мг, 0,5 ммоль) в безводном THF (10 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 60°C в течение 16 часов, ее охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением соединения 35-a (170 мг, выход 80%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 421 [M+H]⁺.

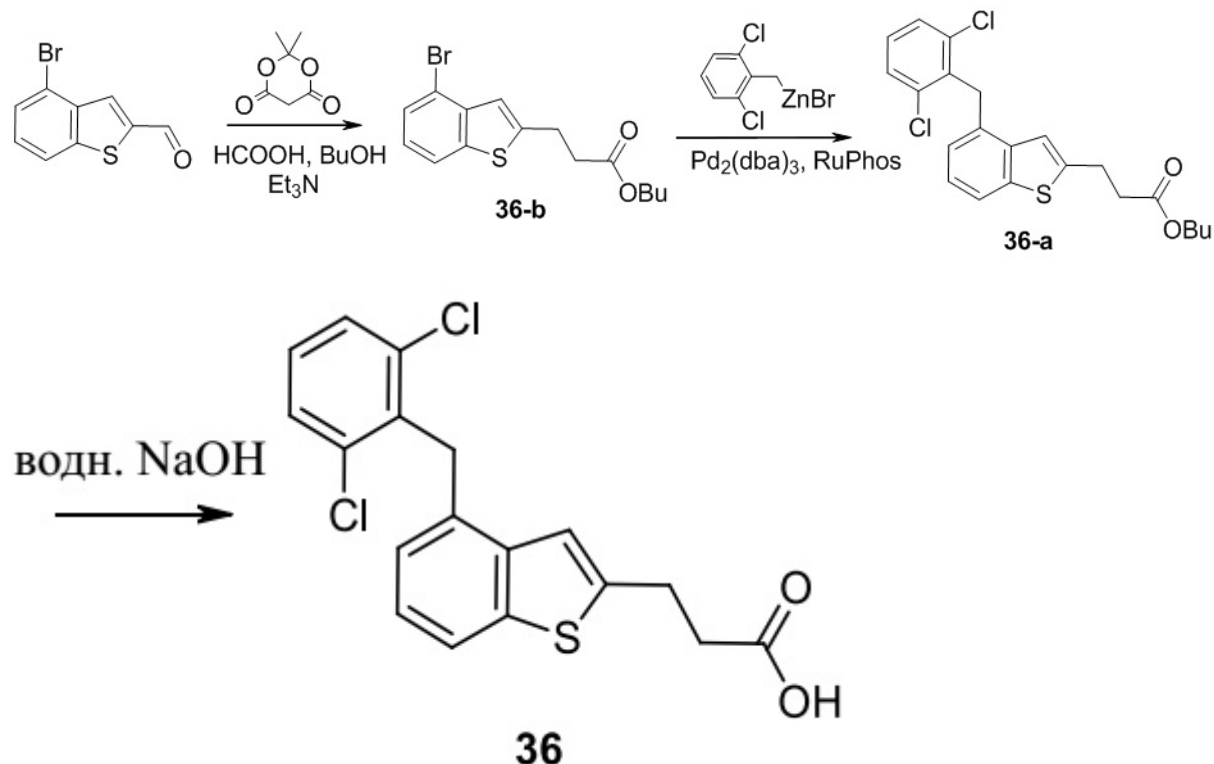
Синтез соединения 35

При комнатной температуре 1,0 М водн. раствор NaOH (3 мл) добавляли к раствору соединения 35-а (84 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (4 мл) и THF (8 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили до pH=3 с помощью 1 М водн. раствора HCl, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 35 (60 мг, выход 82%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 365 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,35 (s, br, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,42 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,47 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,16 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,71 (t, J=7,2 Гц, 2H) ppm.

Вариант осуществления 36

3-{4-[(2,6-Дихлорфенил)метил]-1-бензотиофен-2-ил}пропионовая кислота (соединение 36)



Синтез соединения 36-b

При 0°C триэтиламин (3,6 мл) медленно добавляли к смеси н-бутанола (10 мл) и муравьиной кислоты (1 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин с последующим добавлением 4-бром-1-бензотиофен-2-карбальдегида (241 мг, 1 ммоль) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (216 мг, 1,5 ммоль). Смесь нагревали до температуры флегмы в течение 8 часов, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 15:1) с получением соединения 36-b (221 мг, выход 65%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 341 [M+H]⁺.

Синтез соединения 36-а

В атмосфере N₂ трис(дибензилиденацетон)дипалладий (47 мг, 0,05 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (94 мг, 0,02 ммоль) и 0,4 М раствор 2,6-дихлорбензилцинка бромида в растворе THF (2,5 мл, 1 ммоль) добавляли

к раствору соединения 36-b (170 мг, 0,5 ммоль) в безводном THF (10 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 60°C в течение 16 часов, ее охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением

соединения 36-a (180 мг, выход 86%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 421 [M+H]⁺.

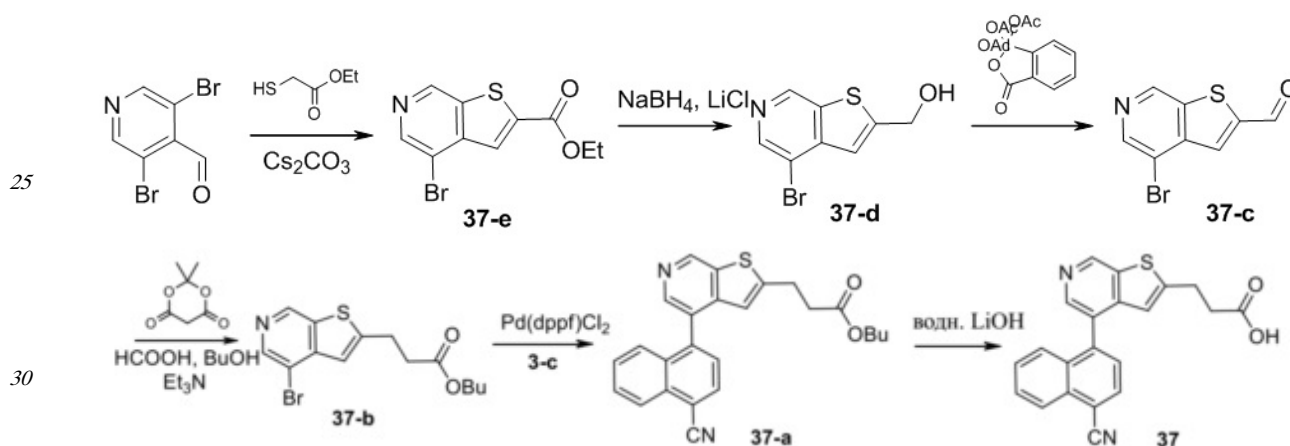
Синтез соединения 36

При комнатной температуре 1,0 М водн. раствор NaOH (3 мл) добавляли к раствору соединения 36-a (84 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (4 мл) и THF (8 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили до pH=3 с помощью 1 М водн. раствора HCl, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 36 (70 мг, выход 95%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 365 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,30 (s, br, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,13 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,41 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,18 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,72 (t, J=7,2 Гц, 2H) ppm.

Вариант осуществления 37

3-[4-[(4-Цианофталин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-2-ил]пропионовая кислота
(соединение 37)



Синтез соединения 37-e

Этилмеркаптоацетат (1,81 г, 15,1 ммоль) и карбонат цезия (6,0 г, 18,6 ммоль) добавляли к раствору 3,5-дибром-4-пиридинкарбоксальдегида (4,0 г, 15,1 ммоль) в THF (100 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 15:1) с получением

соединения 37-e (3,7 г, выход 85%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 286 [M+H]⁺.

Синтез соединения 37-d

При 0°C NaBH₄ (530 мг, 13,9 ммоль) добавляли к раствору соединения 37-e (1,0 г, 3,48 ммоль), LiCl (590 мг, 13,9 ммоль) в THF (40 мл) и метаноле (20 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов, концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (40 мл) и DCM (40 мл), органическую фазу отделяли, водную фазу экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (20 мл×3) и насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

соединения 37-d (750 мг, выход 89%). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 244 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 37-с

При 0°C (1,1,1-триацетокси)-1,1-дигидро-1,2-бензойодоксол-3(1H)-он (1,39 г, 3,27 ммоль) добавляли к раствору соединения 37-d (750 мг, 2,18 ммоль) в DCM (30 мл). Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 2 часов, с последующим добавлением насыщенного водн. раствора бикарбоната натрия (10 мл) и насыщенного водн. раствора тиосульфата натрия (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, органическую фазу отделяли. Органическую фазу последовательно промывали водой (20 мл×3) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением соединения 37-с (680 мг, выход 91%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 342 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 37-b

При 0°C триэтиламин (3,6 мл) медленно добавляли к смеси н-бутанола (10 мл) и муравьиной кислоты (1 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин с последующим добавлением соединения 37-с (300 мг, 1,24 ммоль) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (300 мг, 2,08 ммоль), нагревали с обратным холодильником в течение 8 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 12:1) с получением соединения 37-b (280 мг, выход 66%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 342 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 37-a

В атмосфере N₂ соединение 37-b (120 мг, 0,35 ммоль), соединение 3-с (110 мг, 0,39 ммоль) и карбонат натрия (150 мг, 1,4 ммоль) суспендировали в диметилевого эфире этиленгликоля (10 мл) и воде (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен]палладия (40 мг, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 75°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 8:1) с получением соединения 37-a (90 мг, выход 62%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 415 $[M+H]^+$.

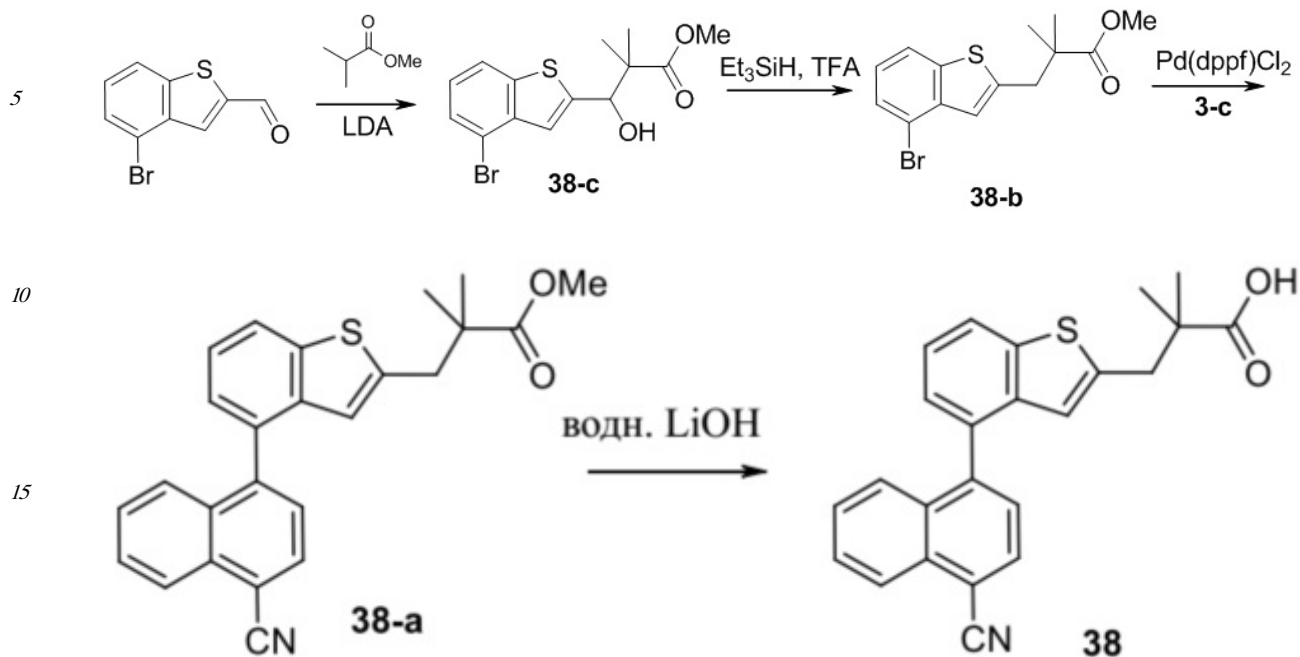
Синтез соединения 37

При комнатной температуре 1,0 М водн. раствор LiOH (2 мл) добавляли к раствору соединения 37-a (100 мг, 0,25 ммоль) в метаноле (10 мл) и THF (10 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов, концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10 мл), доводили до pH=3 с помощью 1 М водн. раствора лимонной кислоты, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 37 (50 мг, выход 55%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 359 $[M+H]^+$.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,30 (s, br, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,73 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,10 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,59 (t, J=7,2 Гц, 2H) ppm.

Вариант осуществления 38

3-[4-(4-Цианоафталин-1-ил)-1-бензотиофен-2-ил]-2,2-диметилпропионовая кислота (соединение 38)



Синтез соединения 38-с

При -78°C 1 М раствор диизопропиламида лития в THF (3 мл, 3 ммоль) медленно добавляли к раствору метилизобутирата (714 мг, 7,1 ммоль) в безводном THF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. с последующим добавлением 4-бром-1-бензотиофен-2-карбальдегида (500 мг, 2,38 ммоль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры с последующим добавлением водн. раствора NH_4Cl (20 мл), экстрагированием с помощью EA (30 мл \times 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением соединения 38-с (700 мг, выход 86%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 365 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Синтез соединения 38-б

При 0°C трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к раствору соединения 38-с (170 мг, 0,5 ммоль) и триэтилсилана (392 мг, 4 ммоль) в DCM (10 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 16 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли DCM (30 мл). Смесь последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением соединения 38-б (150 мг, выход 92%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 349 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Синтез соединения 38-а

В атмосфере N_2 соединение 38-б (150 мг, 0,46 ммоль), соединение 3-с (150 мг, 0,54 ммоль) и карбонат натрия (300 мг, 2,8 ммоль) суспендировали в диметилевого эфире этиленгликоля (12 мл) и воде (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (50 мг, 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при 75°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии

(PE:EA = 4:1) с получением соединения 38-а (105 мг, выход 57%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 400 $[M+H]^+$.

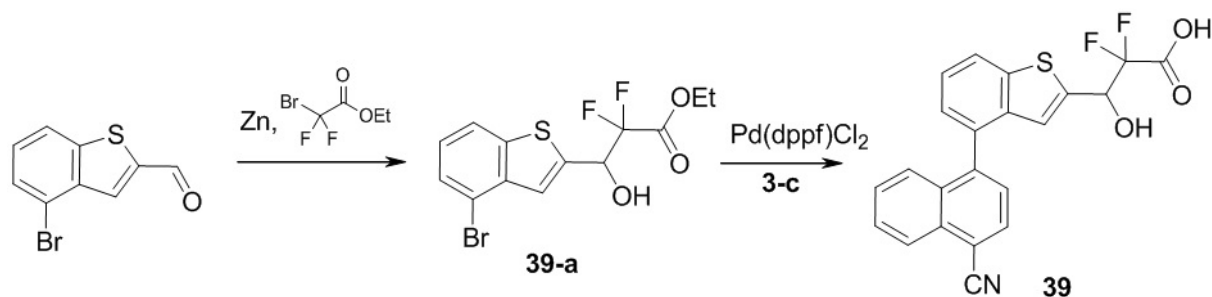
Синтез соединения 38

При комнатной температуре 1,0 М водн. раствор LiOH (2,5 мл) добавляли к раствору соединения 38-а (100 мг, 0,25 ммоль) в метаноле (10 мл) и THF (10 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов, концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (10 мл). Смесь доводили до pH=3 с помощью 1 М водн. раствора лимонной кислоты, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 37 (80 мг, выход 83%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 408 $[M+Na]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 12,37 (s, br, 1H), 8,29 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,85 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,49 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,99 (s, 2H), 1,06 (s, 6H) ppm.

Вариант осуществления 39

3-[4-(4-Цианонафталин-1-ил)-1-бензотиофен-2-ил]-2,2-дифтор-3-гидроксипропионовая кислота (соединение 39)



Синтез соединения 39-а

В атмосфере N_2 порошок Zn (130 мг, 2 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-1-бензотиофен-2-карбальдегида (500 мг, 2,38 ммоль) и этилдифторбромацетата (808 мг, 4 ммоль) в безводном THF (10 мл). Смесь нагревали до 45°C и дополнительно перемешивали в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры, с последующим добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl (20 мл), экстрагировали с помощью EA (30 мл \times 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением соединения 39-а (253 мг, выход 71%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 388 $[M+Na]^+$.

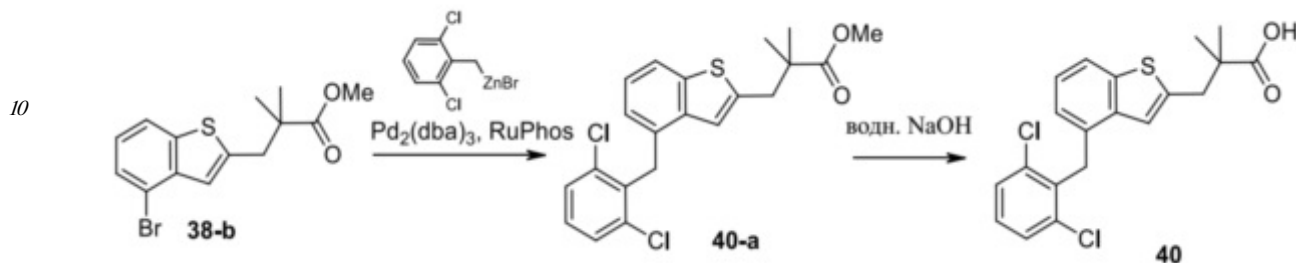
Синтез соединения 39

В атмосфере N_2 соединение 39-а (190 мг, 0,5 ммоль), соединение 3-с (140 мг, 0,5 ммоль) и карбонат натрия (106 мг, 1 ммоль) суспендировали в диметиловом эфире этиленгликоля (20 мл) и воде (2 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладия (50 мг, 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при 75°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (20 мл), смесь экстрагировали с помощью EA (30 мл \times 3). Водную фазу доводили до pH=3 с помощью 1 М водн. раствора HCl, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 39 (120 мг, выход 58%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 432 $[M+Na]^+$.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,30 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,55 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,39-7,42 (m, 1H), 6,82 (d, J=16,8 Гц, 1H), 5,23-5,30 (m, 1H) ppm.

Вариант осуществления 40

3-{4-[(2,6-Дихлорфенил)метил]-1-бензотиофен-2-ил]-2,2-диметилпропионовая кислота (соединение 40)



Синтез соединения 40-а

В атмосфере N₂ трис(дибензилиденацетон)дипалладий (47 мг, 0,05 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (94 мг, 0,02 ммоль) и 0,4 М раствор 2,6-дихлорбензилцинка бромида в растворе THF (2,5 мл, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения 38-b (130 мг, 0,4 ммоль) в безводном THF (10 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 60°C в течение 16 часов, ее охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 8:1) с получением соединения 40-а (150 мг, выход 72%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 407 [M+H]⁺.

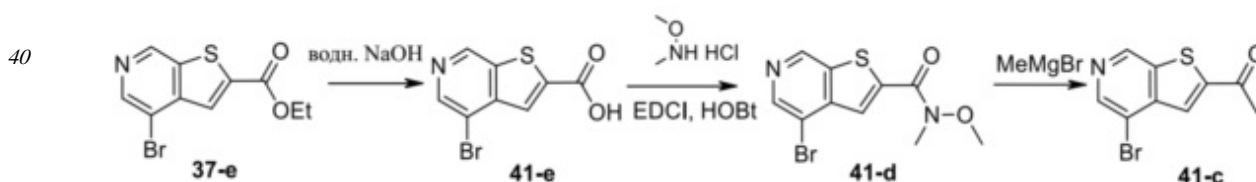
Синтез соединения 40

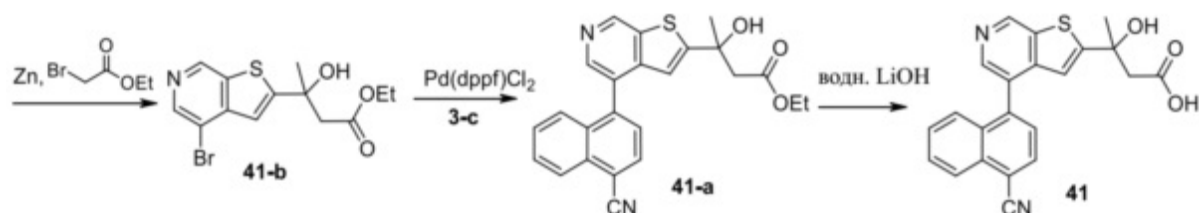
При комнатной температуре 1,0 М водн. раствор NaOH (1 мл) добавляли к раствору соединения 40-а (84 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (5 мл) и THF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов, концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (10 мл), добавляли 1 М водн. раствор HCl с доведением до pH=3, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 40 (40 мг, выход 50%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 393 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,49 (s, br. 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (t, J=8,0 Гц, 2H), 6,45 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 1,20 (s, 6H) ppm.

Вариант осуществления 41

3-[4-(4-Цианонафталин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-2-ил]-3-гидроксимасляная кислота (соединение 41)





Синтез соединения 41-е

При комнатной температуре 7,0 М водн. раствор NaOH (2 мл) добавляли к раствору соединения 37-е (1,0 г, 3,5 ммоль) в метаноле (4 мл) и THF (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов, концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (30 мл), добавляли 1 М водн. раствор лимонной кислоты с доведением до pH=3, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением соединения 41-е (740 мг, выход 82%).

Синтез соединения 41-d

При комнатной температуре N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (546 мг, 5,6 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (1,08 г, 5,6 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (378 мг, 2,8 ммоль) и триэтиламин (1,13 г, 11,2 ммоль) добавляли к раствору соединения 41-е (720 мг, 2,8 ммоль) в DMF (10 мл) и DCM (30 мл). Смесь перемешивали в течение 24 часов, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1) с получением соединения 41-d (740 мг, выход 82%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 301 [M+H]⁺.

Синтез соединения 41-с

При -78°C 3 М раствор метилмагния бромида в эфире (1 мл, 3 ммоль) добавляли к раствору соединения 41-d (604 мг, 2 ммоль) в безводном THF (20 мл). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 20 мин. с последующим последовательным добавлением насыщенного водн. раствора NH₄Cl (5 мл), воды (20 мл) и EA (30 мл). Органическую фазу отделяли, водную фазу экстрагировали с помощью EA (20 мл×2). Органические фазы объединяли, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 8:1) с получением соединения 41-с (740 мг, выход 82%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 256 [M+H]⁺.

Синтез соединения 41-b

В атмосфере N₂ порошок Zn (65 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения 41-с (257 мг, 1 ммоль) и этилбромацетата (217 мг, 1,3 ммоль) в безводном THF (10 мл). Смесь нагревали до 50°C и дополнительно перемешивали в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры с последующим последовательным добавлением насыщенного водн. раствора NH₄Cl (5 мл) и воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 4:1) с получением соединения 41-b (281 мг, выход 82%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 344 [M+H]⁺.

Синтез соединения 41-a

В атмосфере N₂ соединение 41-b (137 мг, 1 ммоль), соединение 3-с (140 мг, 0,5 ммоль) и карбонат натрия (106 мг, 1 ммоль) суспендировали в диметиловом эфире

этиленгликоля (15 мл) и воде (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен] палладия (50 мг, 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при 75°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1) с получением соединения 41-а (160 мг, выход 96%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 417 [M+H]⁺.

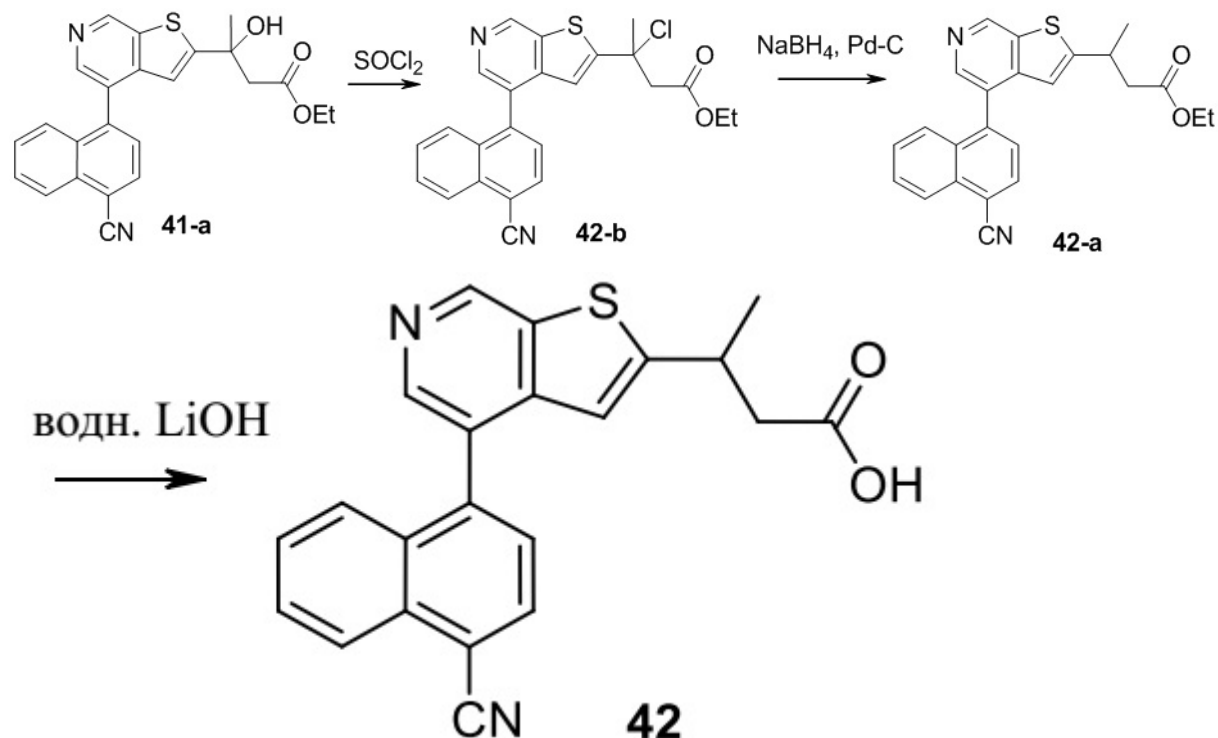
Синтез соединения 41

При комнатной температуре 1,0 М водн. раствор LiOH (5 мл) добавляли к раствору соединения 41-а (42 мг, 0,1 ммоль) в метаноле (5 мл) и THF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов, концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (10 мл), добавляли 1 М водн. раствор лимонной кислоты с доведением до pH=3, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 41 (30 мг, выход 77%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 389 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,08 (s, br, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,59 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,79 (d, J=10,0 Гц, 1H), 2,65-2,76 (m, 2H), 1,56 (d, J=6,0 Гц, 3H) ppm.

Вариант осуществления 42

3-[4-(4-Цианоафталин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-2-ил]масляная кислота (соединение 42)



Синтез соединения 42-b

При 20°C тионилхлорид (2 мл) добавляли к раствору соединения 41-а (160 мг, 0,4 ммоль) в DCM (10 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов, концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 42-b. Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединения 42-a

При 0°C к раствору соединения 42-b по частям добавляли NaBH₄ (114 мг, 3 ммоль),

10% Pd-C (30 мг) и этанол (10 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов, фильтровали через целит. К фильтрату добавляли воду (10 мл), смесь экстрагировали с помощью DCM (10 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением соединения 42-а (62 мг, выход 42%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 401 [M+H]⁺.

Синтез соединения 42

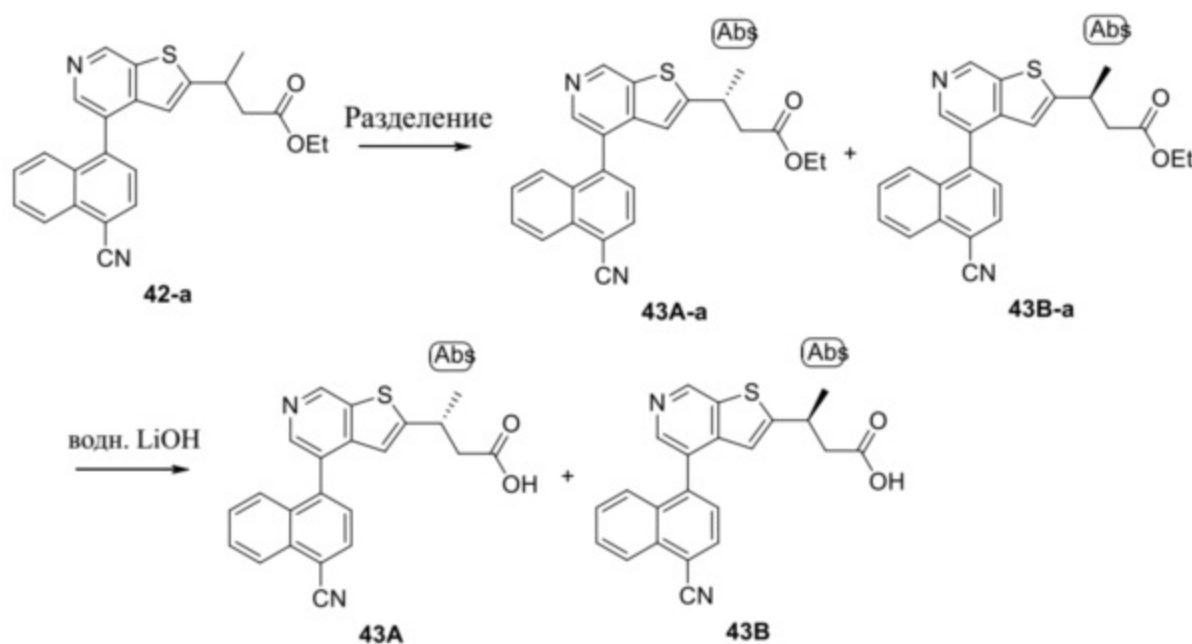
При комнатной температуре 1 М водн. раствор LiOH (5 мл) добавляли к раствору соединения 42-а (40 мг, 0,1 ммоль) в метаноле (5 мл) и THF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (10 мл), добавляли 1 М водн. раствор лимонной кислоты с доведением до pH=3, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 42 (20 мг, выход 53%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 373 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,12 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,36 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,01 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 6,67 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,59-3,64 (m, 1H), 2,58-2,74 (m, 2H), 1,24 (d, J=9,0 Гц, 3H) ppm.

Вариант осуществления 43

Соединение 43А

Соединение 43В



Синтез соединения 43А

Соединение 42-а (170 мг) подвергали разделению на энантиомеры с помощью хроматографической колонки (способ II, подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA) = 80:20), соединение 43А-а (59 мг) элюировали первым (T_r = 18,0 мин.), а соединение 43В-а (46 мг) (T_r = 20,0 мин.) элюировали позже, абсолютная конфигурация соединений 43А-а и 43В-а осталась неизвестной. При комнатной температуре 1 М водн. раствор LiOH (2,5 мл) добавляли к раствору соединения 43А-а (59 мг, 0,14 ммоль) в метаноле (5 мл). Смесь перемешивали в течение 4 часов, концентрировали при

пониженном давлении с удалением растворителя. К остатку добавляли воду (10 мл), добавляли 1 М водн. раствор лимонной кислоты с доведением до pH=6, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 43А (38 мг, выход 69%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 373 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,20 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (dd, J=20,3 Гц, 7,9 Гц, 1H), 7,87 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,81-7,52 (m, 3H), 6,67 (d, J=5,7 Гц, 1H), 3,50 (dd, J=13,4 Гц, 6,4 Гц, 1H), 2,57 (dd, J=9,7 Гц, 6,30 Гц, 1H), 1,28 (d, J=9,0 Гц, 3H) ppm.

Синтез соединения 43В

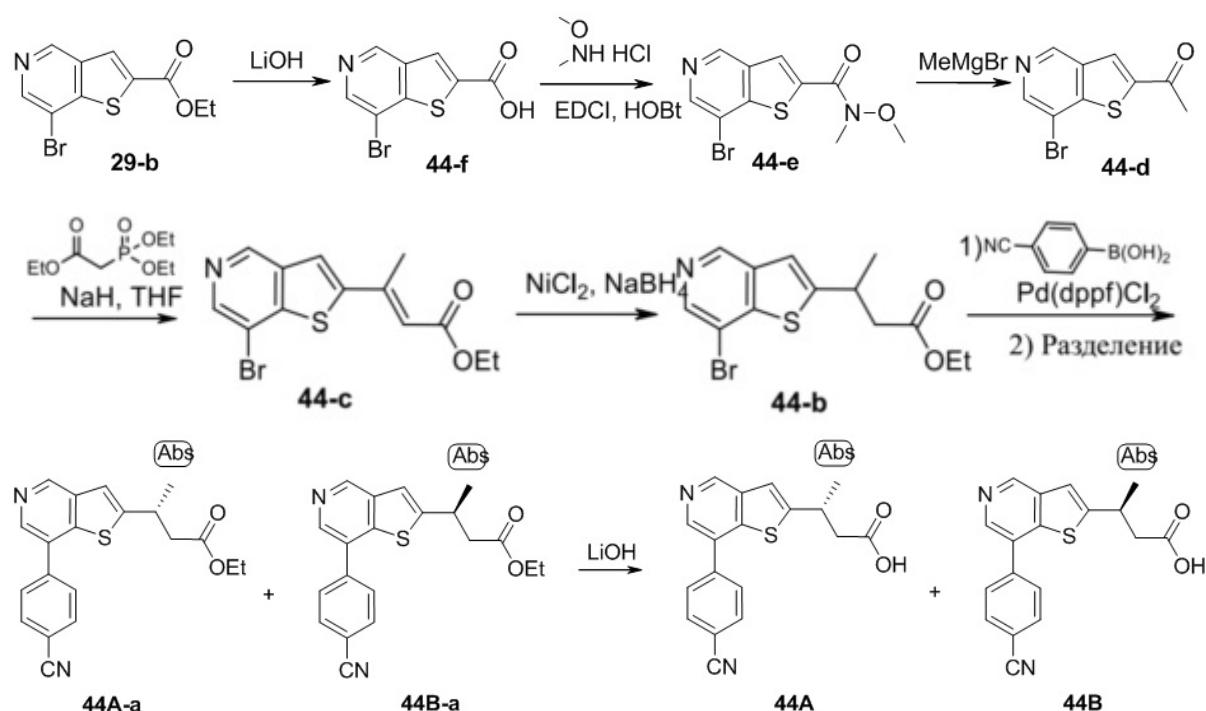
При комнатной температуре 1 М водн. раствор LiOH (2,5 мл) добавляли к раствору соединения 43В-а (46 мг, 0,11 ммоль) в метаноле (5 мл). Смесь перемешивали в течение 4 часов, концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К остатку добавляли воду (10 мл), добавляли 1 М водн. раствор лимонной кислоты с доведением до pH=6, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 43В (25 мг, выход 58%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 373 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 9,19 (s, 1H), 8,47-8,28 (m, 2H), 8,18 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,93-7,78 (m, 1H), 7,70 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,63 (t, J=3,7 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (dd, J=13,6 Гц, 6,9 Гц, 1H), 2,73-2,56 (m, 2H), 1,40 (d, J=9,0 Гц, 3H) ppm.

Вариант осуществления 44

Соединение 44А

Соединение 44В



Синтез соединения 44-f

При комнатной температуре LiOH (1,68 г, 40 ммоль) добавляли к раствору соединения 29-b (5,7 г, 20 ммоль) в метаноле (10 мл), THF (40 мл) и воде (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением 2 М HCl (20 мл) и воды (20 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали

водой (50 мл), высушивали в вакууме с получением соединения 44-f (4,5 г, выход 100%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 258 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 44-e

При комнатной температуре N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (1,6 г, 3 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (5,6 г, 3 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (4,04 г, 3 ммоль) и диизопропилэтиламин (3,9 г, 3 ммоль) добавляли к раствору соединения 44-f (4,9 г, 3 ммоль) в DCM (100 мл). Смесь перемешивали в течение 8 часов с последующим добавлением 2 М HCl (50 мл) и воды (20 мл), экстрагированием с помощью DCM (80 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением соединения 44-e (6 г, выход 100%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 301 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 44-d

При -78°C 1,5 М раствор метилмагния бромид в эфире (20 мл, 30 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения 44-e (6,0 г, 20 ммоль) в безводном THF (100 мл). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 20 мин, добавляли насыщенный водн. раствор NH_4Cl (30 мл), смесь экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Органические фазы объединяли, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 2:1-1:1) с получением соединения 44-d (4,8 г, выход 94%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 256 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 44-c

При 0°C триэтилфосфоноацетат (5,6 мл, 20 ммоль) и гидрид натрия (1,6 г, 20 ммоль) соответственно добавляли к раствору соединения 44-d (4,8 г, 18,9 ммоль) в THF (100 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, нагревали до комнатной температуры с последующим добавлением водн. раствора NH_4Cl (100 мл), экстрагировали с помощью EA (100 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (100 мл×3) и насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1) с получением светло-желтого твердого вещества 44-c (5,2 г, выход 89%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 326 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 44-b

При 0°C $NaBH_4$ (0,38 г, 10 ммоль) добавляли к раствору соединения 44-c (5,2 г, 16 ммоль) и $NiCl_2$ (1,3 г, 10 ммоль) в метаноле (50 мл). Смесь перемешивали в течение 3 часов, нагревали до комнатной температуры с последующим добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (100 мл), экстрагированием с помощью EA (10 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл×3) и насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 4:1) с получением светло-желтого твердого вещества 44-b (2,24 г, выход 43%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 328 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 44A-a и 44B-a

В атмосфере N₂ соединение 44-b (327 мг, 1 ммоль), 4-цианофенилбороновую кислоту (150 мг, 1 ммоль) и карбонат натрия (212 мг, 2 ммоль) суспендировали в диоксане (8 мл) и воде (2 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (60 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью EA (50 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (20 мл×3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением рацемического соединения с последующим разделением его на энантиомеры с помощью хроматографической колонки (способ I, подвижная фаза: гексан:EtOH:DEA = 70:30:0,1) с получением более быстро элюируемого соединения 44A-a (80 мг, выход 22,8%; LC-MS (ESI): масса/заряд = 351 [M+H]⁺) (T_r = 6,0 мин.) и более медленно элюируемого соединения 44B-a (90 мг, выход 25,6%; LC-MS (ESI): масса/заряд = 351 [M+H]⁺) (T_r = 7,0 мин.). Абсолютная конфигурация 44A-a и 44B-a осталась неизвестной.

Синтез соединения 44A

При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения 44A-a (70 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (2 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением 1 М водн. раствора HCl (1 мл) и воды (2 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением соединения 44A (53 мг, выход 82%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 323 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,30 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,97 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,66 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,37 (d, J=8,0 Гц, 3H) ppm.

Синтез соединения 44B

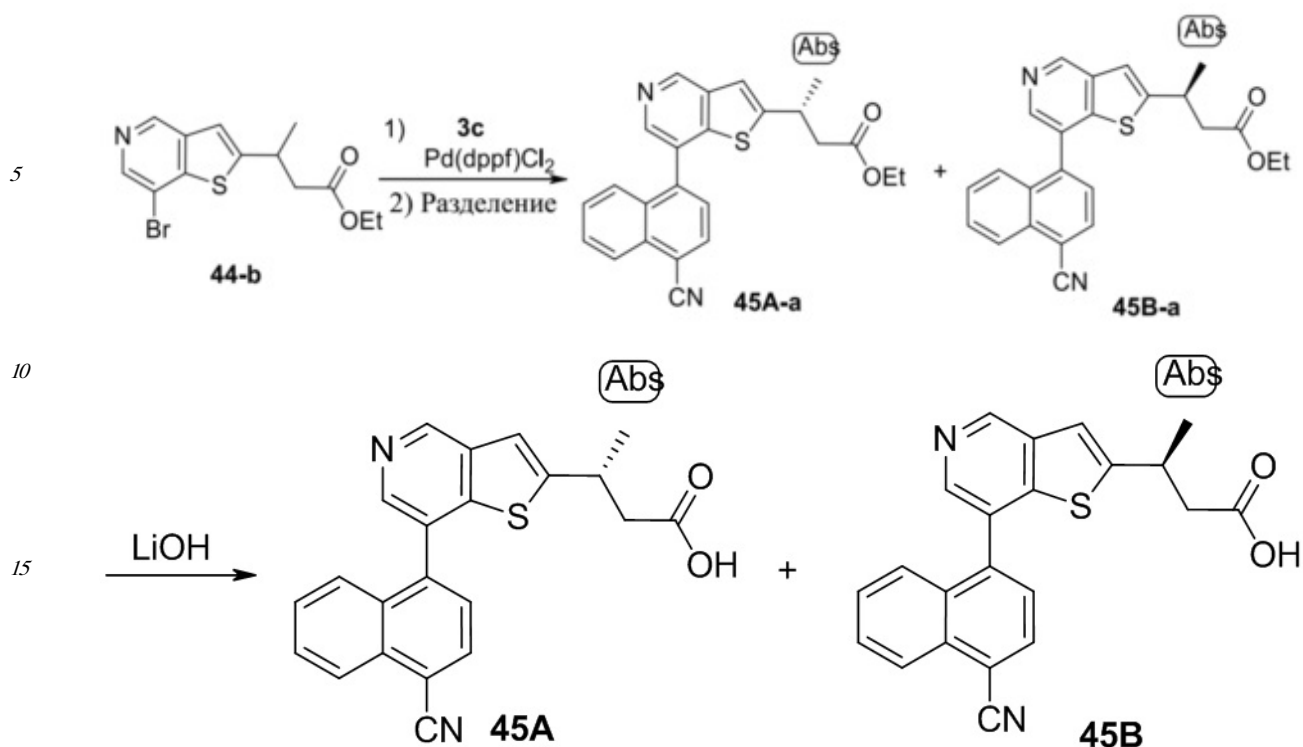
При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения 44B-a (70 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (2 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением 1 М водн. раствора HCl (1 мл) и воды (2 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением соединения 44B (39 мг, выход 60,6%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 323 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,30 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,97 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,66 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,37 (d, J=8,0 Гц, 3H) ppm.

Вариант осуществления 45

Соединение 45A

Соединение 45B



Синтез соединения 45A-a и 45B-a

В атмосфере N_2 соединение 44-b (800 мг, 2,5 ммоль), соединение 3-с (750 мг, 2,5 ммоль) и карбонат натрия (510 мг, 5 ммоль) суспендировали в диоксане (8 мл) и воде (2 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (140 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 часов при 80°C , охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью ЕА (50 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (20 мл \times 3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 1:1) с получением рацемического соединения с последующим разделением на энантиомеры с помощью хроматографической колонки (способ II, подвижная фаза: CO_2 :метанол (0,1% NH_4OH) = 65:35) с получением более быстро элюируемого соединения 45A-a (260 мг, выход 26%; LC-MS (ESI): масса/заряд = 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$) (T_r = 8,5 мин.) и более медленно элюируемого соединения 45B-a (230 мг, выход 23%; LC-MS (ESI): масса/заряд = 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$) (T_r = 10,5 мин.). Абсолютная конфигурация 45A-a и 45B-a осталась неизвестной.

Синтез соединения 45A

При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения 45A-a (80 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (2 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением 1 М водн. раствора HCl (1 мл) и воды (2 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением соединения 45A (61 мг, выход 82%). $[\alpha]_D^{25} = +26,248$ ($c=1,1018$ MeOH), LC-MS (ESI): масса/заряд = 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,27 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,90 (dd, $J=7,2$ Гц, 5,6 Гц, 1H), 7,83 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J=6,8$ Гц, 6,0 Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 1,31

(dd, J=7,6 Гц, 6,8 Гц, 3H) ppm.

Синтез соединения 45B

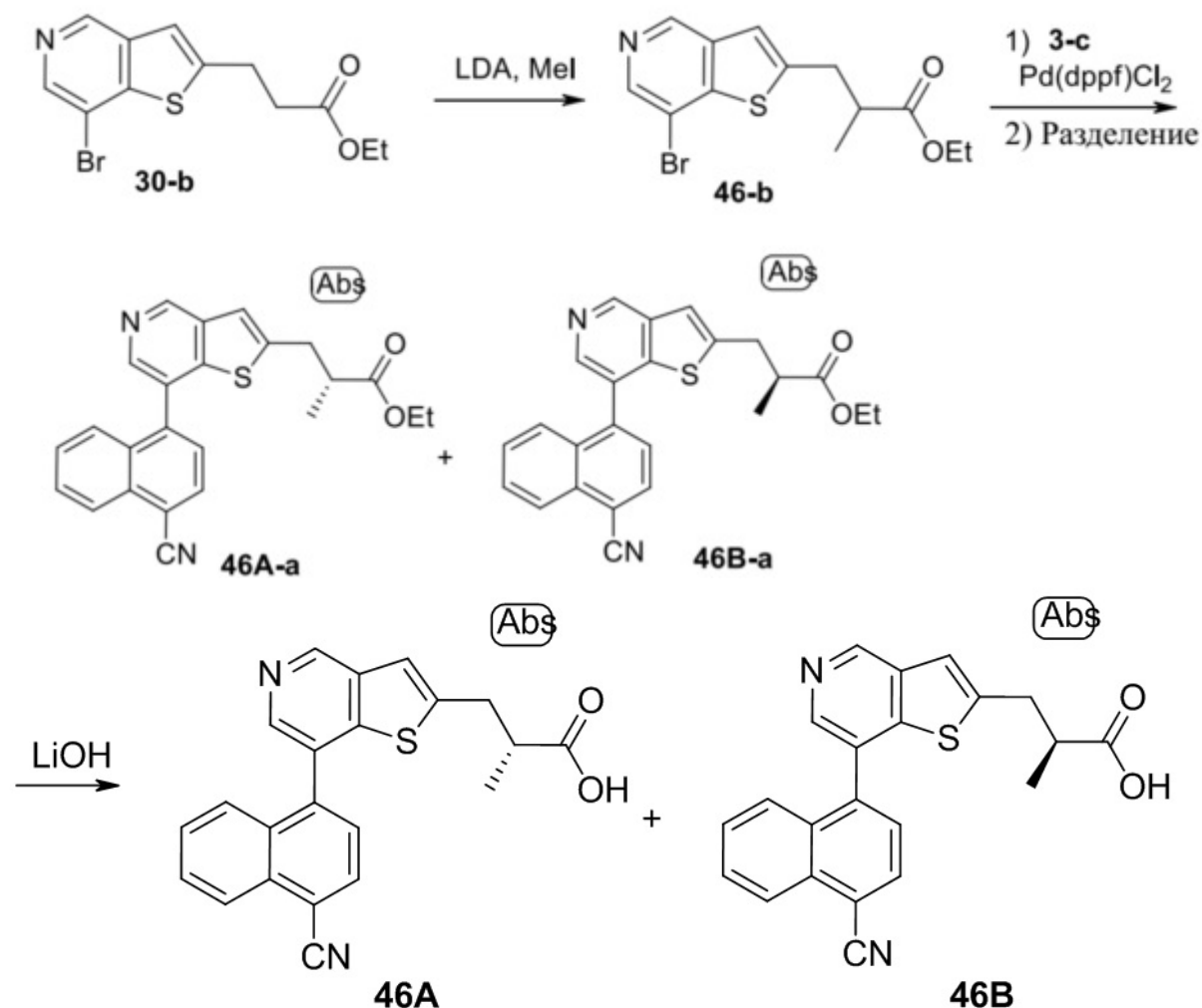
При комнатной температуре, LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения 45B-а (80 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (2 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением 1 М водн. раствора HCl (1 мл) и воды (2 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением соединения 45B (56 мг, выход 75%). $[\alpha]^{25}_D = -25,594$ (c=1,002 MeOH), LC-MS (ESI): масса/заряд = 373 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ : 12,27 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,27 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=7,2 Гц, 5,6 Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=6,8 Гц, 6,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 1,31 (dd, J=7,6 Гц, 6,8 Гц, 3H) ppm.

Вариант осуществления 46

Соединение 46A

Соединение 46B



Синтез соединения 46-b

В атмосфере N₂ при -78°C 2,5 М н-бутиллитий в н-гексане (2,0 мл, 5 ммоль) медленно по каплям добавляли к раствору диизопропиламина (505 мг, 5 ммоль) в безводном THF (10 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин. с последующим добавлением по каплям раствора соединения 30-b (630 мг, 2 ммоль) в безводном THF (10 мл), смесь

перемешивали в течение 2 часов, с последующим добавлением CH_3I (720 мг, 5 ммоль) и смесь дополнительно перемешивали в течение 3 часов. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры с последующим добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl (30 мл), экстрагировали с помощью ЕА (30 мл×3). Органические фазы
 5 объединяли, последовательно промывали водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной хроматографии на пластине с силикагелем (РЕ:ЕА = 2:1-1:1) с
 10 получением соединения 46-b (170 мг, выход 26%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 46А-а и 46В-а

В атмосфере N_2 соединение 46-b (170 мг, 0,52 ммоль), соединение 3-с (145 мг, 0,52 ммоль) и карбонат натрия (120 мг, 1,13 ммоль) суспендировали в диоксане (4 мл)
 15 и воде (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (43 мг, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Остаток фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью ЕА (30 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (20 мл×3) и насыщенным соевым
 20 раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 1:1) с получением рацемического соединения с последующим разделением его на энантиомеры с помощью хроматографической колонки (способ I, подвижная фаза: гексан: EtOH:DEA = 80:20:0,1) с получением более
 25 быстро элюируемого соединения 46А-а (66 мг, выход 31%; LC-MS (ESI): масса/заряд = 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$) (T_r = 14,0 мин) и более медленно элюируемого соединения 46В-а (61 мг, выход 29%; LC-MS (ESI): масса/заряд = 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$) (T_r = 18,0 мин). Абсолютная конфигурация 46А-а и 46В-а осталась неизвестной.

30 Синтез соединения 46А

При комнатной температуре LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения 46А-а (60 мг, 0,15 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (4 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением 1 М водн. раствора HCl (1 мл) и воды (10 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое
 35 вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением соединения 46А (26 мг, выход 46%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 12,31 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,02 (m,
 40 1H), 2,68 (m, 1H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 1H) ppm.

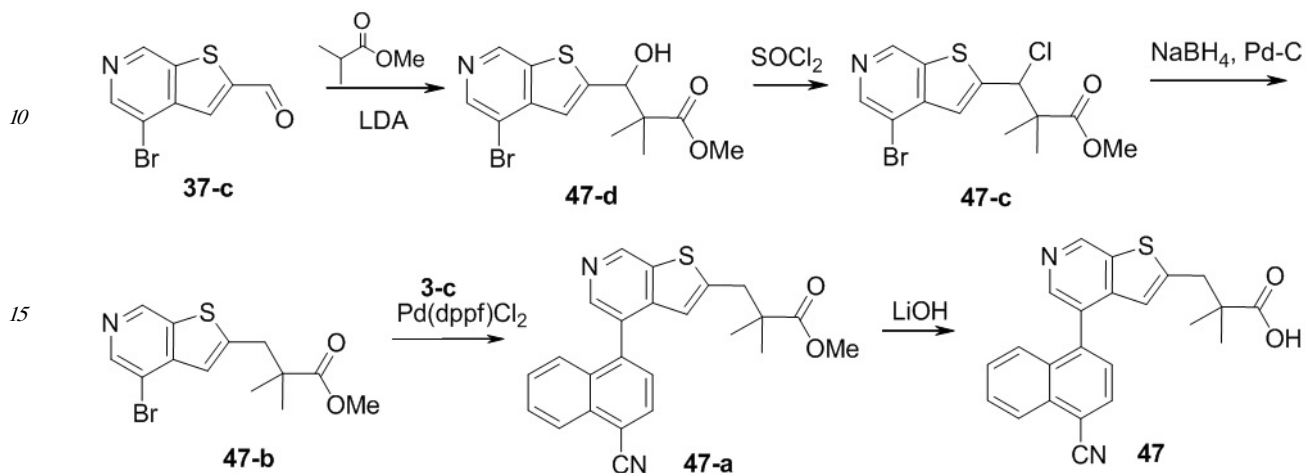
Синтез соединения 46В

При комнатной температуре, LiOH (42 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору соединения 46В-а (60 мг, 0,15 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (4 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением 1 М водн. раствора HCl (1 мл) и воды (10 мл), твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое
 45 вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением соединения 46В (26 мг, выход 46%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 12,31 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,23 (d, $J=6,8$ Гц, 1H) ppm.

Вариант осуществления 47

3-[4-(4-Цианоафталин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионовая кислота (соединение 47)



Синтез соединения 47-d

При -78°C 1 М раствор диизопропиламида лития в THF (3 мл, 3 ммоль) медленно добавляли к раствору метилизобутирата (306 мг, 3 ммоль) в безводном THF (4 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением соединения 37-c (242 мг, 1 ммоль), смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры с последующим добавлением насыщенного водн. раствора NaHCO_3 (20 мл), экстрагированием с помощью ЕА (20 мл \times 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 47-d (425 мг). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS (ESI): масса/заряд = 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 47-c

Тионилхлорид (6 мл) добавляли к раствору соединения 47-d (425 мг) в DCM (10 мл). Смесь нагревали до 40°C , перемешивали в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К остатку добавляли воду (15 мл), смесь экстрагировали с помощью ЕА (15 мл \times 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 47-c (487 мг). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 47-b

При комнатной температуре NaBH_4 (204 мг, 5,37 ммоль) по частям добавляли к смеси соединения 47-c (487 мг), 10% Pd-C (50 мг) и этанола (20 мл), смесь перемешивали в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали этанолом (10 мл \times 3). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1) с получением соединения 47-b (135 мг, выход 31%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 47-а

В атмосфере N₂ соединение 47-б (135 мг, 0,41 ммоль), соединение 3-с (121 мг, 0,43 ммоль) и сульфат натрия (106 мг, 1 ммоль) суспендировали в диоксане (8 мл) и воде (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (30 мг, 0,04 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 3:1) с получением соединения 47-а (130 мг, выход 79%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 401 [M+H]⁺.

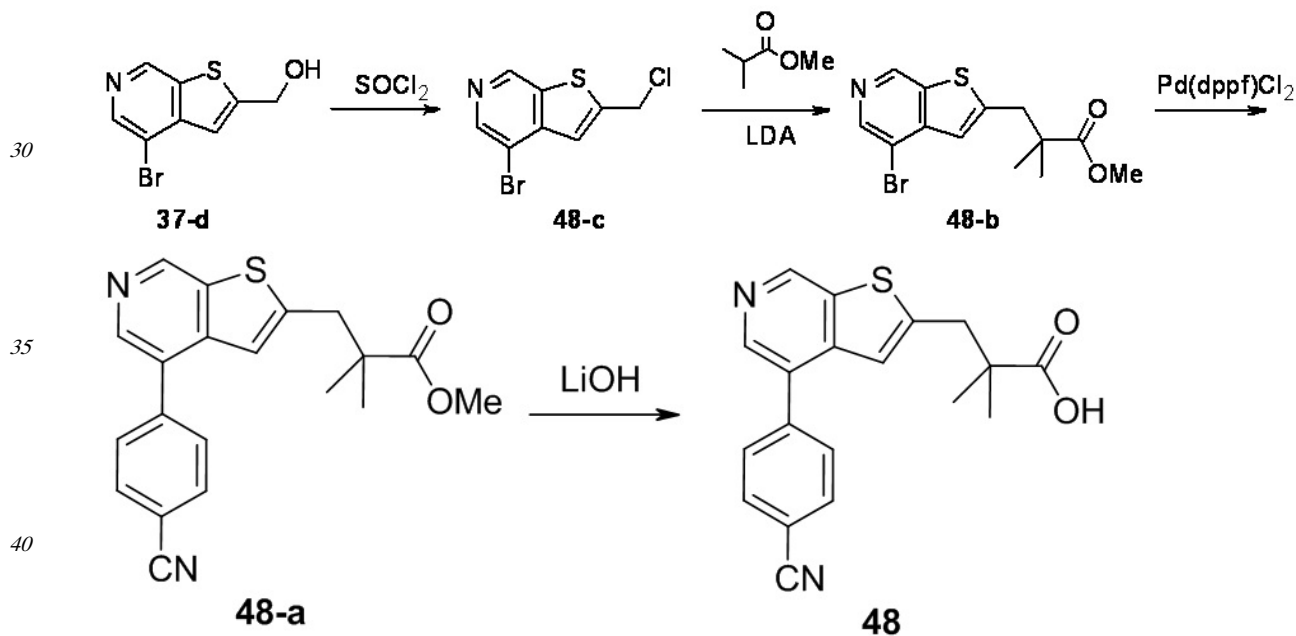
Синтез соединения 47

При комнатной температуре LiOH (55 мг, 1,3 ммоль) добавляли к раствору соединения 47-а (130 мг, 0,32 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (5 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением 1 М водн. раствора HCl с доведением до pH=5-6, экстрагированием с помощью ЕА (15 мл×3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток получали посредством HPLC (подвижная фаза: 10 mM водн. раствор NH₄HCO₃: ацетонитрил = 35%-45%) с получением белого твердого вещества 47 (13 мг, выход 10,5%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 387 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 9,22 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,10-8,01 (m, 1H), 7,71 (dd, J=7,9 Гц, 3,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,50 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 3H) ppm.

Вариант осуществления 48

3-[4-(4-Цианофенил)тиено[2,3-с]пиридин-2-ил]-2,2-диметилпропионовая кислота (соединение 48)



Синтез соединения 48-с

Тионилхлорид (5 мл) добавляли к раствору соединения 37-d (200 мг, 0,82 ммоль) в DCM (10 мл). Смесь нагревали до 30°C, перемешивали в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 48-с (236 мг). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 264 [M+H]⁺.

Синтез соединения 48-b

В атмосфере N_2 при $-78^\circ C$ 2,5 М раствор н-бутиллития в н-гексане (1,37 мл, 3,43 ммоль) медленно добавляли к раствору диизопропиламина (347 мг, 3,43 ммоль) в безводном THF (10 мл). Смесь нагревали до $0^\circ C$ и дополнительно перемешивали в течение 1 ч., затем снова охлаждали до $-78^\circ C$, добавляли метилизобутират (350 мг, 3,43 ммоль), смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением соединения 48-с (180 мг, 0,69 ммоль) и дополнительным перемешиванием в течение 1 ч. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 часов с последующим добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl (20 мл), экстрагированием с помощью ЕА (50 мл \times 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 3:1) с получением соединения 48-b (280 мг, выход 97%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 329 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 48-a

В атмосфере N_2 соединение 48-b (280 мг, 0,85 ммоль), 4-цианофенилбороновую кислоту (138 мг, 0,94 ммоль) и сульфат натрия (180 мг, 1,7 ммоль) суспендировали в диоксане (15 мл) и воде (2 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (62 мг, 0,08 ммоль). Смесь добавляли при $90^\circ C$ в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 3:1) с получением соединения 48-a (135 мг, выход 45%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 351 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 48

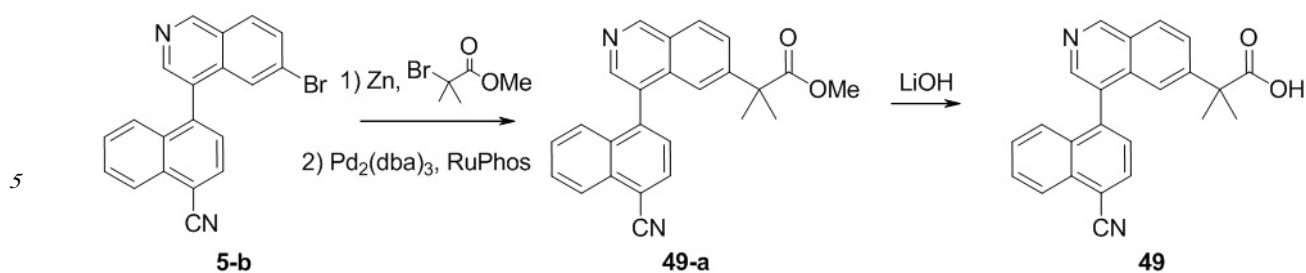
При комнатной температуре LiOH (65 мг, 1,54 ммоль) добавляли к раствору соединения 48-a (135 мг, 0,38 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (5 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 6 часов, добавляли 1 М водн. раствор HCl с доведением до pH=5-6 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили до pH=7-8 с помощью 2 М водн. раствора NaOH, а затем экстрагировали с помощью ЕА (10 мл) с удалением примесей. Водную фазу доводили до pH=5-6 с помощью 1 М водн. раствора HCl, экстрагировали с помощью ЕА (15 мл \times 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества 48 (75 мг, выход 58%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 337 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 12,52 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,84 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,30 (s, 1H), 3,21 (s, 2H), 1,16 (s, 6H) ppm.

Вариант осуществления 49

2-[4-(4-Цианофталин-1-ил)изохинолин-6-ил]-2-метилпропионовая кислота (соединение 49)

Способ синтеза



Синтез соединения 49-а

10 В атмосфере N_2 триметилхлорсилан (11 мг, 0,1 ммоль) по каплям добавляли к смеси порошка Zn (130 мг, 2 ммоль) и THF (4 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, нагревали до $40^\circ C$ с последующим добавлением раствора метил-2-бромизобутирата (181 мг, 1 ммоль) в THF (2 мл). Смесь дополнительно перемешивали при $40^\circ C$ в течение 30 мин, добавляли к смеси соединения 5-b (90 мг, 0,25 ммоль), LiCl (11 мг, 0,25 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (23 мг, 0,025 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенила (12 мг, 0,025 ммоль) и THF (4 мл). Смесь нагревали до $80^\circ C$ и дополнительно перемешивали в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток растворяли в DCM (50 мл), последовательно промывали водой (20 мл \times 3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной хроматографии на пластине с силикагелем (DCM:метанол = 20:1) с получением соединения 49-а (40 мг, выход 42%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 381 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 49

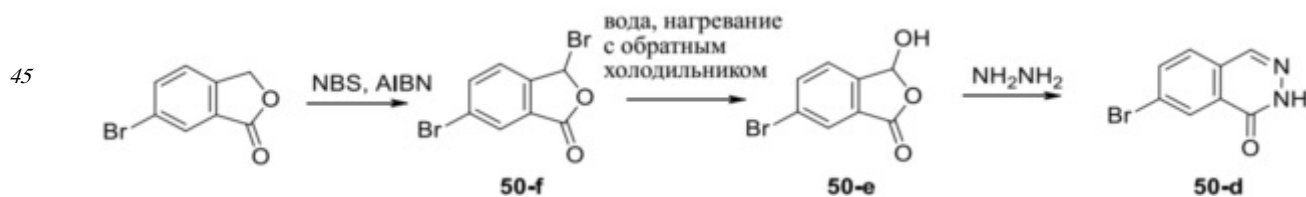
25 При комнатной температуре LiOH (22 мг, 0,5 ммоль) добавляли к раствору соединения 49-а (40 мг, 0,1 ммоль) в метаноле (1 мл) и THF (3 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов, выпаривали с удалением растворителя с последующим добавлением воды (5 мл), экстрагированием с помощью EA (10 мл \times 3). К водной фазе добавляли 1 М водн. раствор HCl с доведением до pH=5-6, экстрагировали с помощью EA (15 мл \times 3), органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток получали посредством HPLC (подвижная фаза: вода (0,05% трифторуксусная кислота):нитрил = 25% - 40%) с получением соединения 49 (15 мг, выход 39%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 367 $[M+H]^+$.

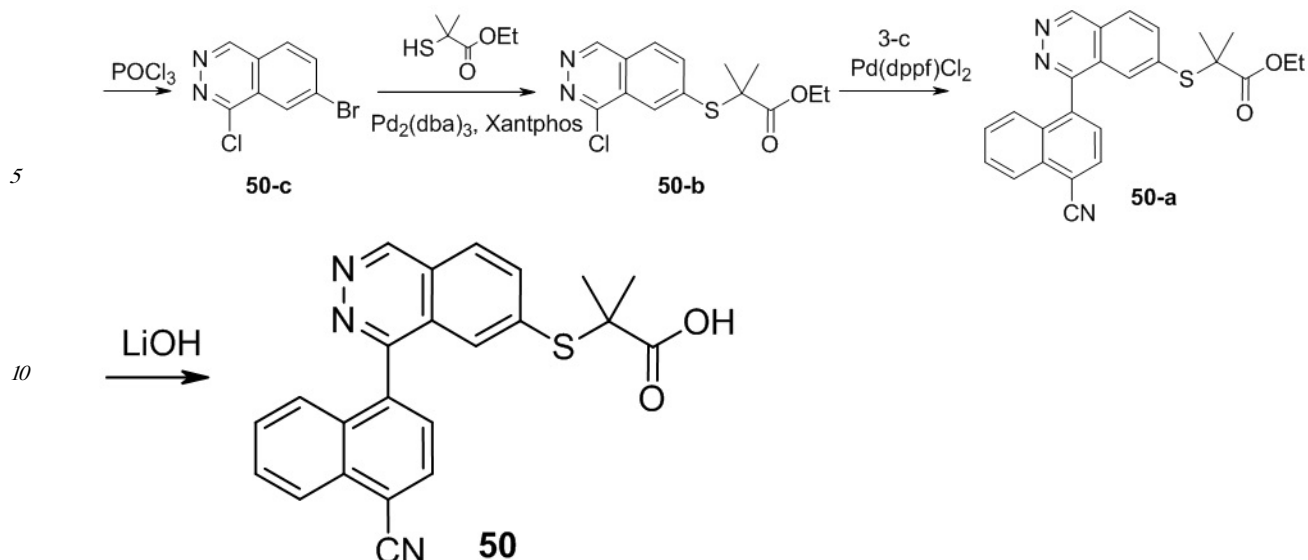
1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 9,39 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,36 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,58 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 1,45 (s, 6H) ppm.

Вариант осуществления 50

40 2-{[4-(4-Цианонафталин-1-ил)фталазин-6-ил]тио}-2-метилпропионовая кислота (соединение 50)

Способ синтеза





Синтез соединения 50-f

6-Бромфталид (2,30 г, 10,9 ммоль) добавляли к раствору N-бромсукцинимид (2,1 г, 11,8 ммоль), азобисизобутиронитрила (0,1 г, 0,06 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (60 мл). Смесь нагревали до температуры флегмы в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали водой (10 мл×3) с получением соединения 50-f. Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединения 50-e

Смесь соединения 50-f и воды (40 мл) нагревали до температуры флегмы в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, белое твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (20 мл×3), высушивали в вакууме с получением соединения 50-e (1,6 г, выход 64%). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединения 50-d

К раствору соединения 50-e (1,60 г, 7 ммоль) в изопропиловом спирте (40 мл) добавляли 85% гидрат гидразина (2 мл). Смесь нагревали до температуры флегмы в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, белое твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (20 мл×3), высушивали в вакууме с получением соединения 50-d (1,2 г, выход 76%). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединения 50-c

Смесь соединения 50-d (600 мг, 2,67 ммоль) и POCl₃ (8 мл) нагревали до температуры флегмы в течение 1,5 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (40 мл), последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (40 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1) с получением соединения 50-c (500 мг, выход 75%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 243 [M+H]⁺.

Синтез соединения 50-b

В атмосфере N₂ трис(дибензилиденацетон)дипалладий (30 мг, 0,03 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (38 мг, 0,06 ммоль) добавляли к раствору соединения 50-c (131 мг, 0,5 ммоль), этил-2-метил-2-меркаптопропионата (73 мг,

0,5 ммоль) и диизопропилэтиламина (193 мг, 1,5 ммоль) в диоксане (10 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1) с получением соединения 50-b (120 мг, выход 77%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 311 [M+H]⁺.

Синтез соединения 50-a

В атмосфере N₂ соединение 50-b (120 мг, 0,38 ммоль), соединение 3-с (111 мг, 0,4 ммоль) и карбонат натрия (170 мг, 2,8 ммоль) суспендировали в диметиловом эфире этиленгликоля (10 мл) и воде (1 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен] палладия (43 мг, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 2:1) с получением соединения 50-a (96 мг, выход 60%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 428 [M+H]⁺.

Синтез соединения 50

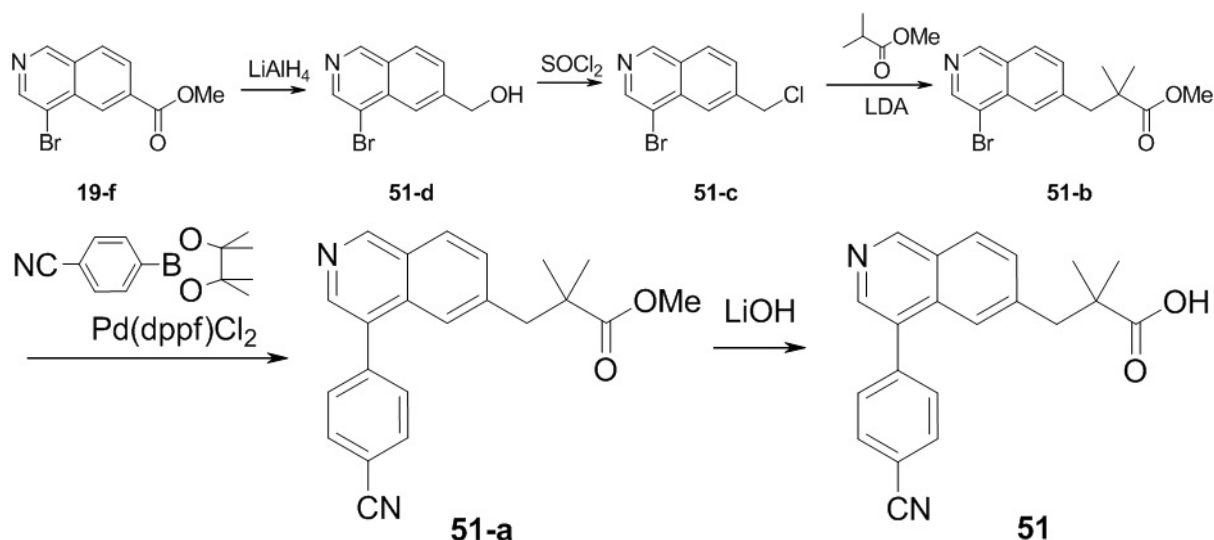
При комнатной температуре 1 М водн. раствор LiOH (3,0 мл) добавляли к раствору соединения 50-a (86 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (4 мл) и THF (8 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10 мл), доводили до pH=3 с помощью 1 М водн. раствора HCl, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (5 мл), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 50 (60 мг, выход 75%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 400 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,77 (s, br, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,98-8,00 (m, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,62 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H) ppm.

Вариант осуществления 51

3-[4-(4-Цианофенил)изохинолин-6-ил]-2,2-диметилпропионовая кислота (соединение 51)

Способ синтеза



Синтез соединения 51-d

При 0°C алюмогидрид лития (214 мг, 5,64 ммоль) суспендировали в безводном THF (100 мл), медленно добавляли раствор соединения 19-f (1,5 г, 5,64 ммоль) в THF (10 мл).

Смесь перемешивали в течение 10 мин, по частям добавляли $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (2,0 г), затем смесь нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью ЕА (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали
 5 посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 3:1) с получением соединения 51-d (600 мг, выход 44%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 51-с

Тионилхлорид (1,84 мл) добавляли к раствору соединения 51-d (600 мг, 2,52 ммоль) в DCM (25 мл). Смесь нагревали до 30°C, перемешивали в течение 16 часов и
 10 концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 51-с (720 мг). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 51-b

В атмосфере N_2 при -78°C 2,5 М раствор н-бутиллития в н-гексане (2,05 мл, 5,1 ммоль) добавляли к раствору диизопропиламина (0,72 мл, 5,1 ммоль) в безводном THF (20 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 ч, снова охлаждали до -78°C. Смесь добавляли к метилизобутирату (0,59 мл, 5,1 ммоль), перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением соединения 51-с
 20 (300 мг, 1,02 ммоль) и дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 часов с последующим добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl (20 мл), экстрагированием с помощью ЕА (50 мл \times 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали
 25 посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 3:1) с получением желтого масла 51-b (300 мг, выход 91%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 51-a

В атмосфере N_2 соединение 51-b (300 мг, 0,93 ммоль), 4-цианофенилбороновую
 30 кислоту (215 мг, 0,93 ммоль) и карбонат натрия (296 мг, 2,79 ммоль) суспендировали в DMF (10 мл) и воде (5 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладия (76 мг, 0,09 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА = 3:
 35 1-2:1) с получением соединения 51-a (250 мг, выход 78%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 51

При комнатной температуре LiOH (152 мг, 3,6 ммоль) добавляли к раствору соединения 51-a (250 мг, 0,72 ммоль) в метаноле (1 мл), THF (5 мл) и воде (2 мл).
 40 Смесь перемешивали в течение 6 часов, добавляли 1 М водн. раствор HCl с доведением до pH=5-6, смесь концентрировали при пониженном давлении, экстрагировали с помощью ЕА (20 мл \times 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток получали посредством HPLC (подвижная фаза: вода (0,01% NH_3 +10 mM NH_4HCO_3):
 45 нитрил = 45% - 75%) с получением соединения 51 (33 мг, выход 14%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

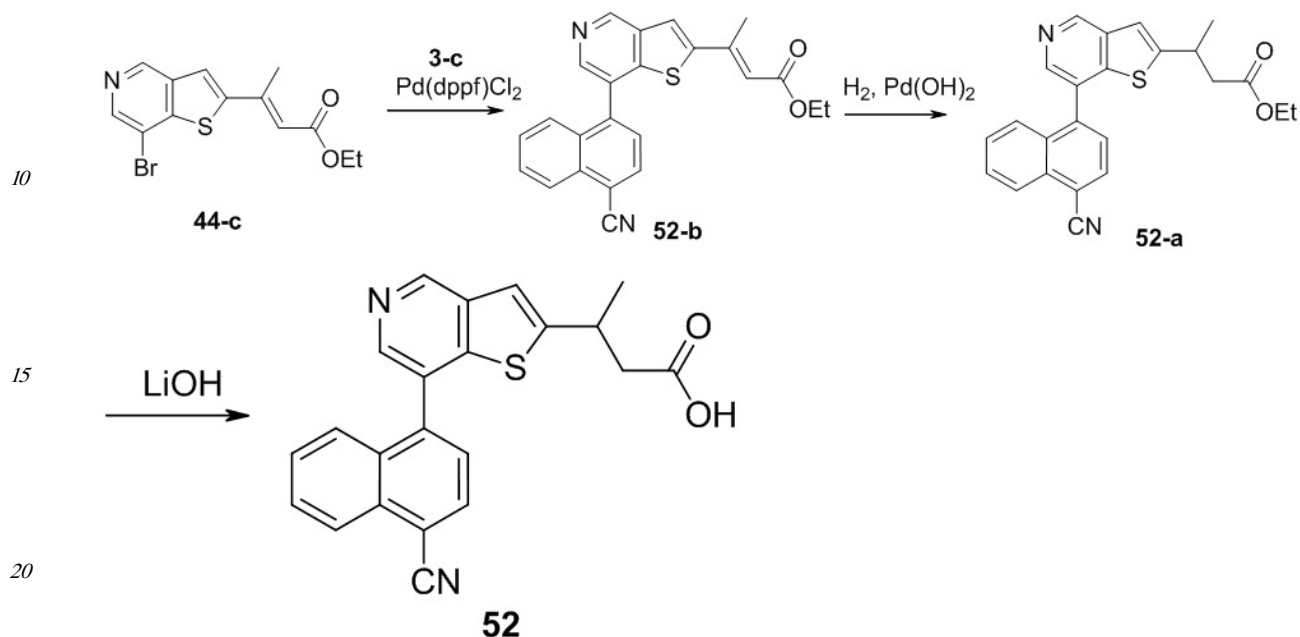
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 9,19 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,51-7,65 (m, 6H),

3,06 (s, 2H), 1,27 (s, 6H) ppm.

Вариант осуществления 52

3-[7-(4-Цианофталин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил]масляная кислота (соединение 52)

Способ синтеза



Синтез соединения 52-b

В атмосфере N_2 соединение 44-с (9,0 г, 27,6 ммоль), соединение 3-с (15,4 г, 55,2 ммоль) и карбонат натрия (5,85 г, 55,2 ммоль) суспендировали в диоксане (240 мл) и воде (40 мл), добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (1,0 г, 1,38 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением желтого твердого вещества 52-b (9,1 г, выход 82,8%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 52-a

В атмосфере H_2 (1 атм), гидроксид палладия (3,0 г) добавляли к раствору соединения 52-b (9,1 г, 22,8 ммоль) в THF (100 мл) и метаноле (280 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением желтого масла 52-a (8,0 г, выход 87,5%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 52

При комнатной температуре LiOH (1,51 г, 36 ммоль) добавляли к раствору соединения 52-a (8,0 г, 20 ммоль) в метаноле (15 мл), THF (30 мл) и воде (5 мл). Смесь перемешивали в течение 8 часов с последующим добавлением 1 М водн. раствора HCl с доведением до $\text{pH}=5-6$, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (20 мл \times 3), высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 52 (6,18 г, выход 83%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

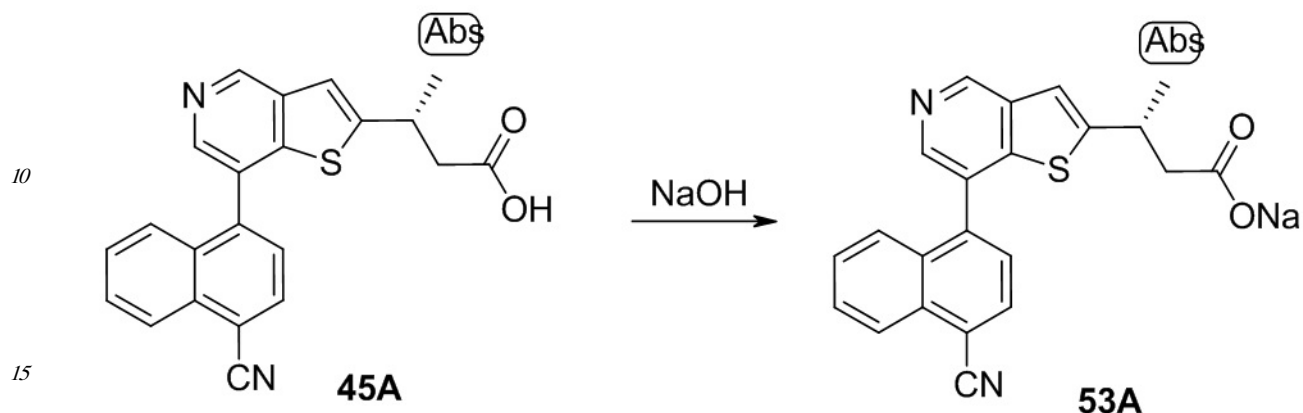
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,27 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,90 (dd, $J=7,2$ Гц, 5,6 Гц, 1H), 7,83 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,68 (dd,

J=6,8 Гц, 6,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 1,31 (dd, J=7,6 Гц, 6,8 Гц, 3H) ppm.

Вариант осуществления 53

Соединение 53A

Способ синтеза



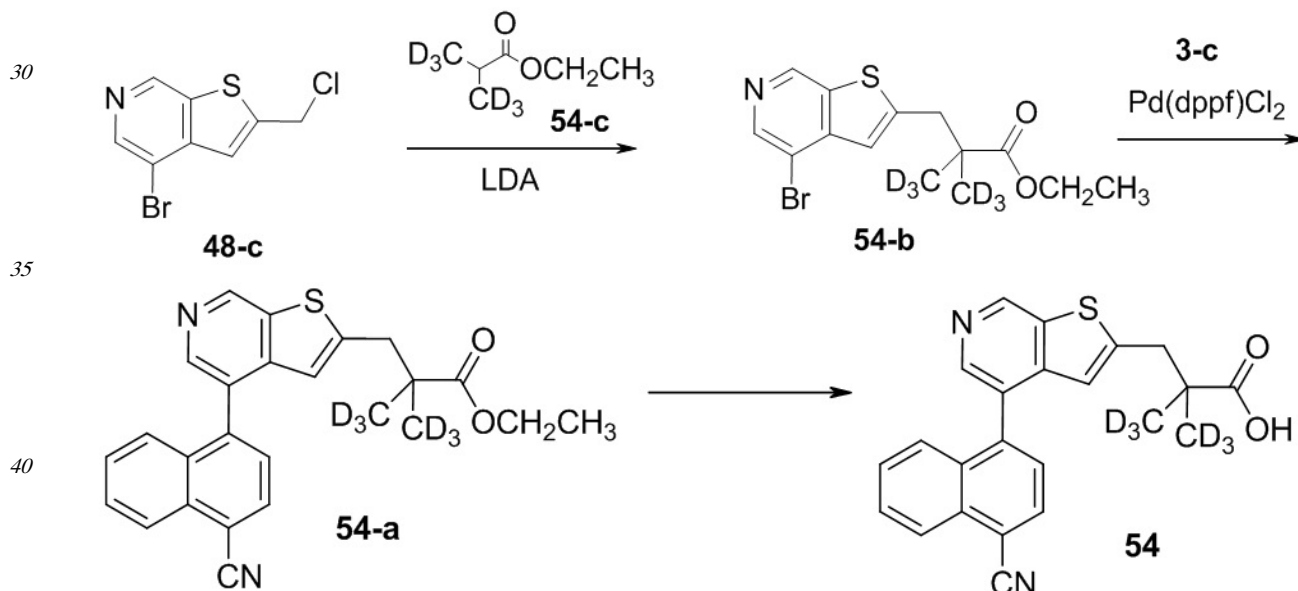
Синтез соединения 53A

При комнатной температуре NaOH (8 мг, 0,02 ммоль) добавляли к раствору соединения 45A (74 мг, 0,02 ммоль) в воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов, лиофилизировали с получением белого твердого вещества 53A (79 мг, выход 100%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 373 [M-Na+2H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,11 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,88 (t, J=6,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,25 (dd, J=7,2 Гц, 6,8 Гц, 3H) ppm.

Вариант осуществления 54

3-[4-(4-Цианонафталин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил]-2,2-бис(тридейтерометил)пропионовая кислота (соединение 54)



Синтез соединения 54-b

В соответствии со способом получения соединения 48-b, соединение 54-b (1000 мг, 46%) получали с применением коммерчески доступного соединения 54-c. LC-MS (ESI): масса/заряд = 349 [M+H]⁺.

В соответствии со способом получения соединения 47-a, соединение 54-a (500 мг,

72%) получали с применением соединения 54-b. LC-MS (ESI): масса/заряд = 421 [M+H]⁺.

Синтез соединения 54

В соответствии со способом получения соединения 47, соединение 54 (63 мг, 32%) в виде белого твердого вещества получали с применением соединения 47-а. LC-MS (ESI): масса/заряд = 394 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,46(s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32(d, J=8 Гц, 1H), 8,26(d, J=8 Гц, 1H), 7,89(d, J=8 Гц, 1H), 7,74(d, J=8 Гц, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 6,67(s, 1H), 3,09(s, 2H) ppm

Пример эффекта. Биологическая оценка

Пример 1. Ингибирующая активность соединения по настоящему изобретению в отношении URAT1

Эмбриональные клетки почек человека (HEK293) инкубировали в среде для культивирования тканей DMEM при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха.

Применяли средство для трансфекции TransIT-293 (MIRUS BIO, № по кат. MIR2706) и модель URAT1 для получения трансфицированных клеток HEK293. Трансфицированные клетки HEK293/hURAT1 применяли для тестирования в отношении транспортной активности ¹⁴C-мочевой кислоты.

Клетки HEK293/hURAT1 высевали в 96-луночный планшет (BD, № по кат. 356461), полностью покрытых поли-D-лизином, при плотности 6×10⁴ клеток на лунку. Клетки инкубировали при 37°C в течение по меньшей мере 12 часов в термостате, а затем промывали предварительно нагретым отмывочным буфером (125 мМ глюконата натрия, 10 мМ HEPES pH=7,4) в количестве 200 мкл на лунку с вымыванием среды для культивирования. Мочевую кислоту [8-¹⁴C] (ARC, № по кат. ARC0513-250UCI), содержащую или не содержащую соединения, добавляли к 50 мкл буфера HBSS, который не содержал ионов хлора, в каждой лунке (буфер HBSS: 125 мМ глюконата натрия, 4,8 мМ глюконата калия, 1,3 мМ глюконата кальция, 1,2 мМ дигидрофосфата калия, 1,2 мМ сульфата магния, 5,6 мМ глюкозы, 25 мМ HEPES pH=7,4) с получением конкретной концентрации мочевой кислоты 1 мкКи на лунку. Инкубационный раствор удаляли через 10 мин инкубации с последующим добавлением 100 мкл холодного отмывочного буфера, после промывания 3 раз данным буфером буфер полностью удаляли из лунки. В каждую лунку добавляли 50 мкл буфера для лизиса (0,1 мМ NaOH) и через 5 мин переносили в 96-луночный планшет (PERKIN ELMER, № по кат. 6005040), содержащий сцинтилляционную жидкость, и подсчитывали с использованием MicroBeta Trilux (PerkinElmer) с получением в итоге значения IC₅₀.

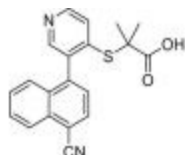
Ингибирующую активность соединения по настоящему изобретению в отношении hURAT1 тестировали в соответствии с вышеуказанным оцениванием, результаты приведены ниже (таблица 1):

Таблица 1. Значение IC₅₀ некоторых соединений по настоящему изобретению в отношении hURAT1

Соединение	IC ₅₀ (мкМ)	Соединение	IC ₅₀ (мкМ)
Веринурад (RDEA3170)	0,113	30	0,087
1	2,534	31	3,418
2	0,161	32	5,405
3	0,327	33	0,042
4	0,015	34	0,139
5	0,008	35	2,408
6	0,214	36	0,542
7A	5,524	37	0,035

7B	2,687	38	0,209
8	0,057	40	3,467
9	0,127	41	0,934
10	0,019	42	0,024
11	0,062	43A	0,011
12	0,071	43B	0,037
13	0,189	44A	0,038
14	0,385	44B	1,858
15	0,024	45A	0,580
16	0,015	45B	0,010
17	0,012	46A	0,148
21	0,100	46B	0,051
22	0,055	47	0,018
23	0,018	48	0,012
24	0,018	49	0,116
25	0,289	50	0,971
26	0,119	51	0,019
27	1,731	52	0,037
29	2,858	/	/

Соединение веринурад (RDEA3170, № CAS: 1352792-74-5) представляет собой известный ингибитор hURAT1, характеризующийся структурой, показанной ниже.



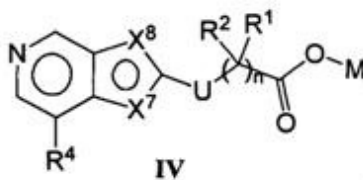
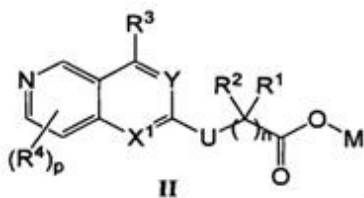
Веринурад (RDEA3170)

Из таблицы 1 можно сделать вывод, что соединения по настоящему изобретению обладают значительными ингибирующими эффектами в отношении hURAT1.

Следует понимать, что приведенное выше описание двух предпочтительных вариантов осуществления предназначено только для иллюстрации принципов настоящего изобретения, а не для его ограничения, и что изменения и вариации будут очевидны специалисту в данной области техники, и подразумевается, что настоящее изобретение не ограничивается, если непосредственно не указано в следующих пунктах формулы изобретения.

(57) Формула изобретения


1. Производное с сочлененными кольцами, характеризующееся структурой формулы II или IV, его рацемат, энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,



где М представляет собой Н или ион Na;

U представляет собой , -S- или -O-;

X¹ представляет собой CH,

Y представляет собой  $\text{C}-\text{R}^3$;

каждый из X^7 и X^8 независимо представляет собой CH или S;

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил; или R^1 , R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил; при этом алкил может быть дополнительно замещен 3 заместителями D;

R^3 представляет собой H или галоген;

R^4 представляет собой C_{6-10} арил или ; при этом арил или 

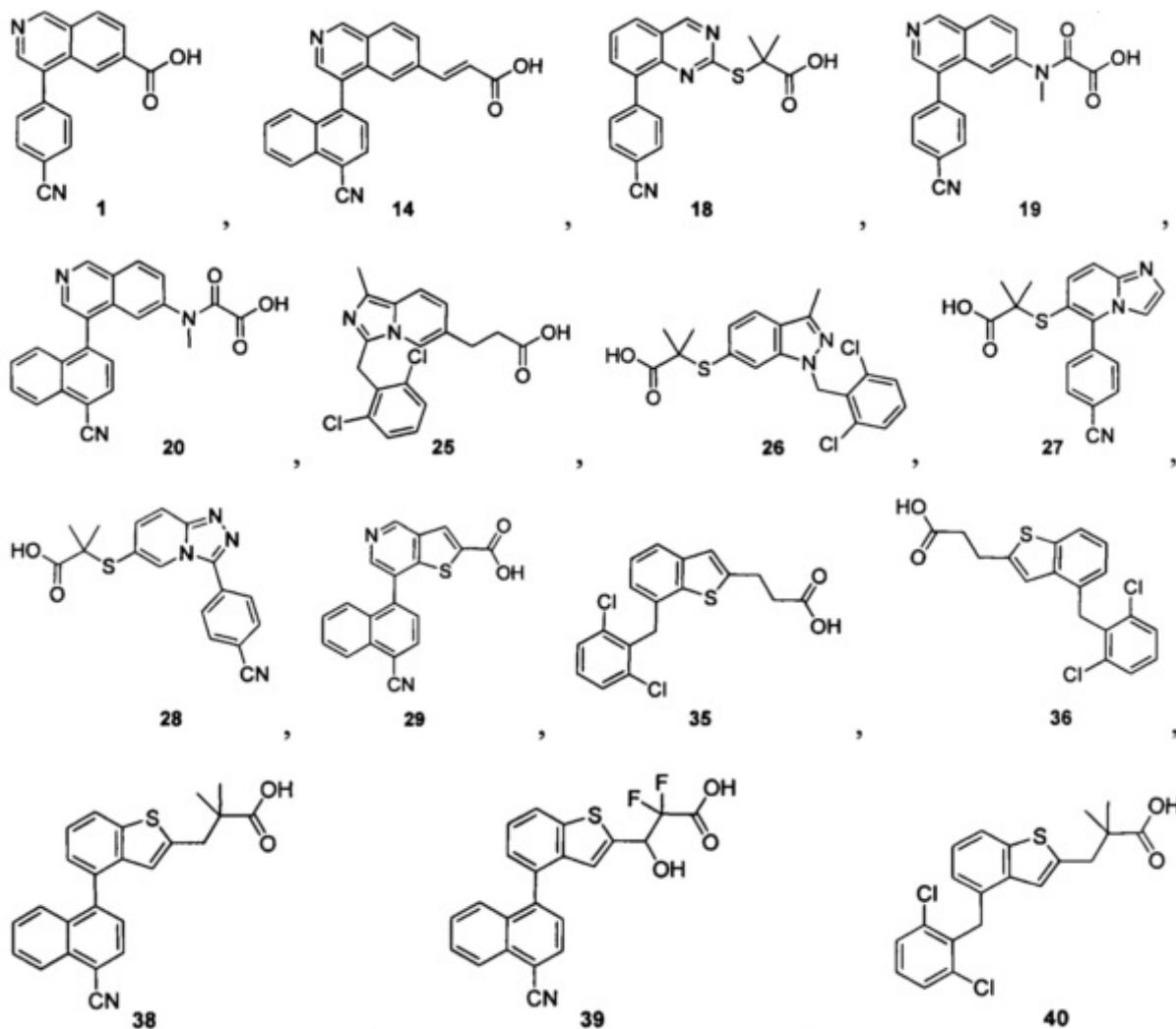
замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и CN;

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, OH или C_{1-4} алкил;

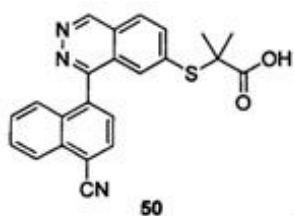
n равняется 0 или 1;

p равняется 1;

или производное с сочлененными кольцами, которое выбрано из группы, состоящей из



и

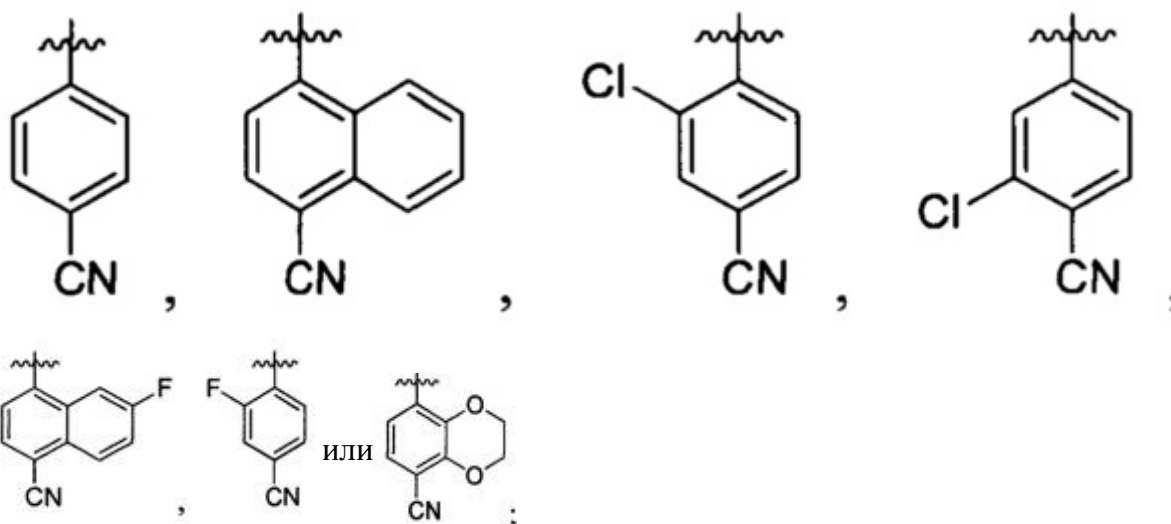


2. Производное с сочлененными кольцами, характеризующееся структурой формулы II или IV, его рацемат, энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил;

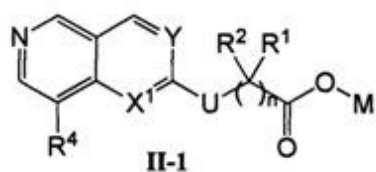
или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил;

и/или R^4 представляет собой



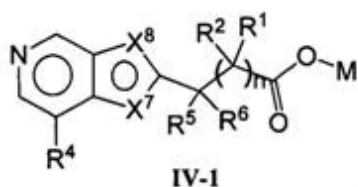
и/или каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, OH, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил.

3. Производное с сочлененными кольцами, характеризующееся структурой формулы II или IV, его рацемат, энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где соединение, характеризующееся структурой формулы II, характеризуется структурой формулы II-1:



где в формуле II-1 определения X^1 , Y, R^1 , R^2 , R^4 , U, M и n являются такими, как определено в п. 1 или 2;

соединение, характеризующееся структурой формулы IV, характеризуется структурой формулы IV-1:



где определения X^7 , X^8 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , M и n являются такими, как определено в п. 1 или 2.

4. Производное с сочлененными кольцами, характеризующееся структурой формулы II или IV, его рацемат, энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 3, где

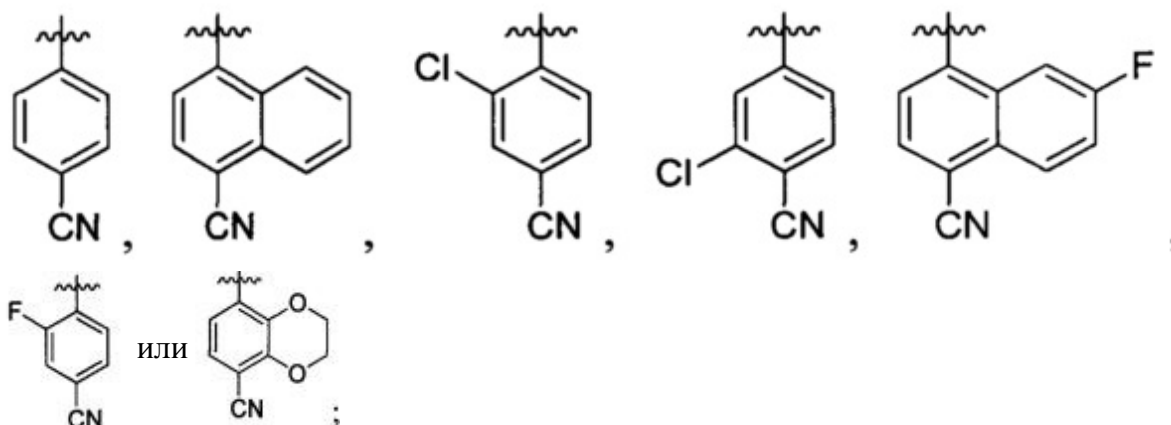
в соединении общей формулы II-1

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, метил, этил, н-пропил,

изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил; или R^1 , R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил;

M представляет собой H;

R^4 представляет собой



U представляет собой $\begin{smallmatrix} R^5 & R^6 \\ | & | \\ \text{---} & \text{---} \end{smallmatrix}$ или ---S--- ;

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил;

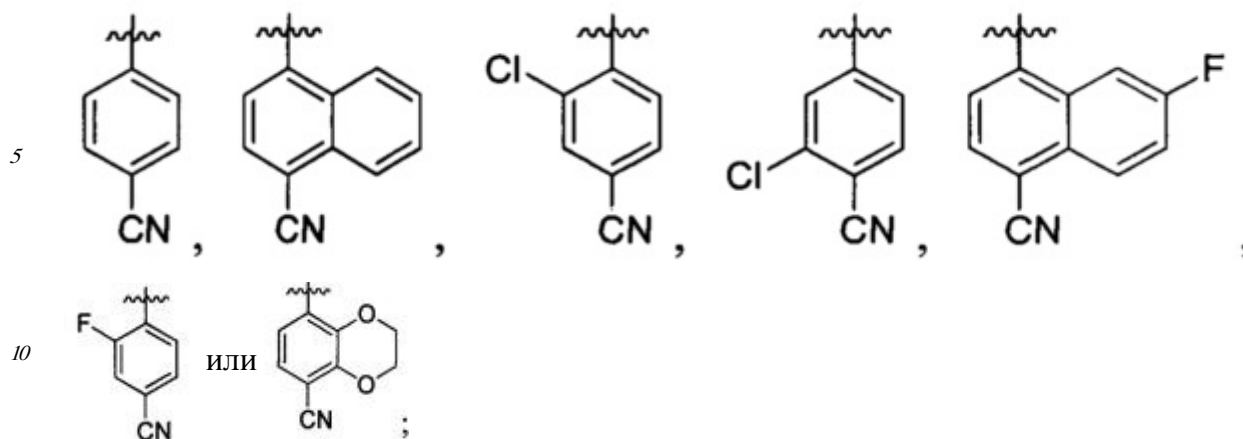
n равняется 1;

в соединении формулы IV-1

каждый из X^7 и X^8 независимо представляет собой CH или S;

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил;

R^4 представляет собой



каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил;

15 n равняется 0 или 1.

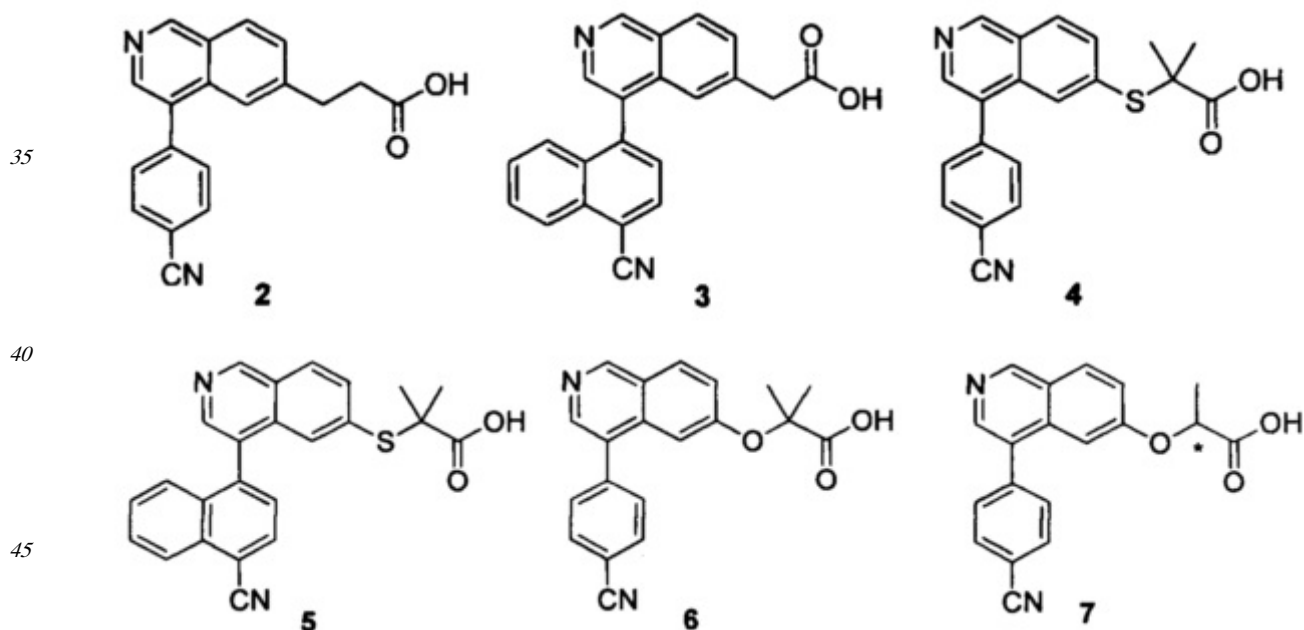
5. Производное с сочлененными кольцами, характеризующееся структурой формулы II или IV, его рацемат, энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где

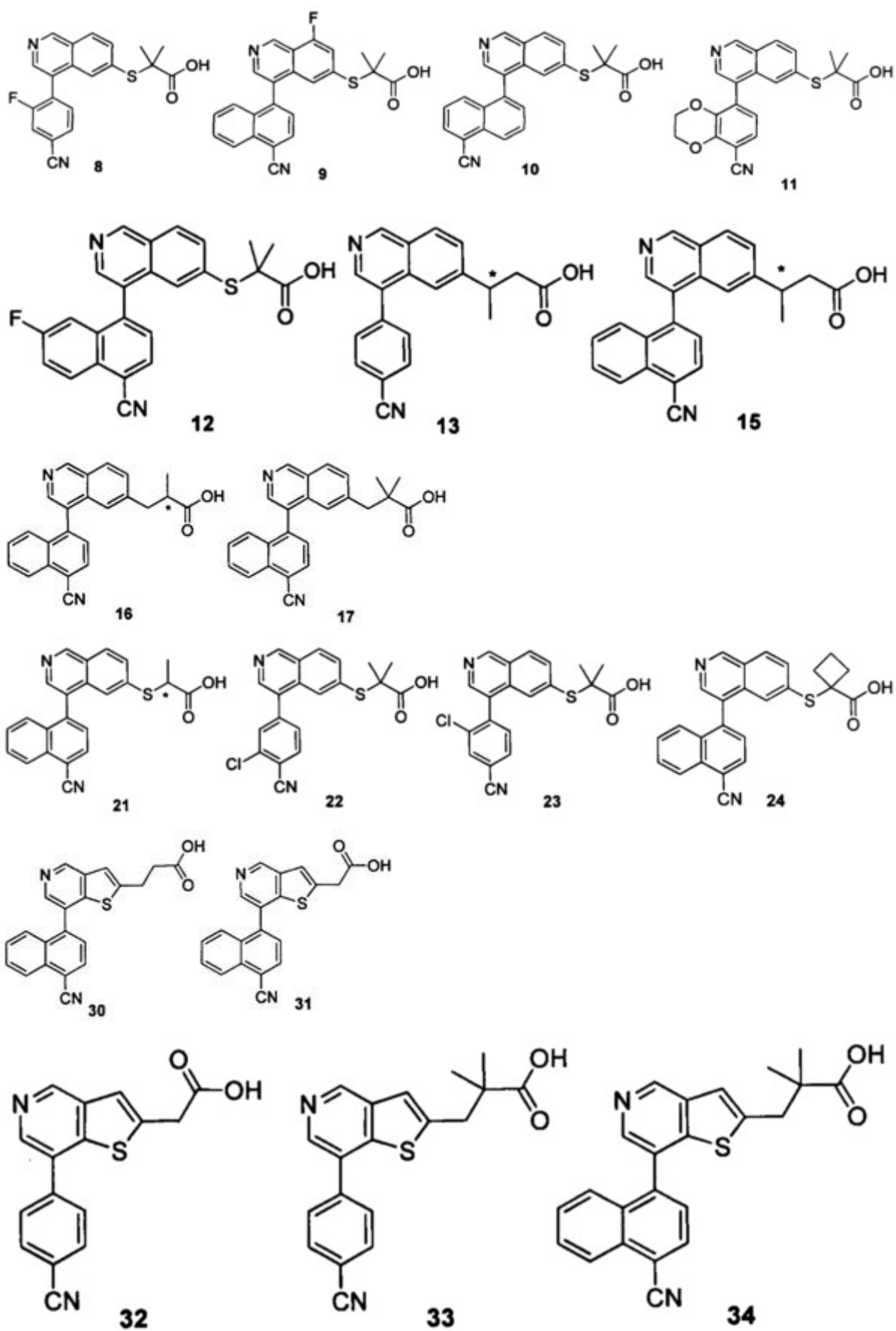
20 в соединении формулы II-1, если U представляет собой , и R^5 и R^6 представляют собой H, то R^1 и R^2 не представляют собой H одновременно;

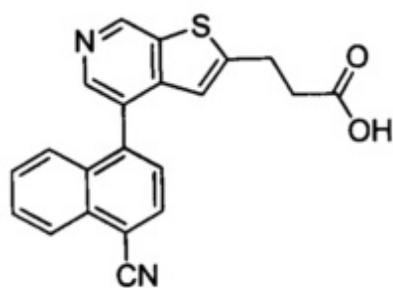
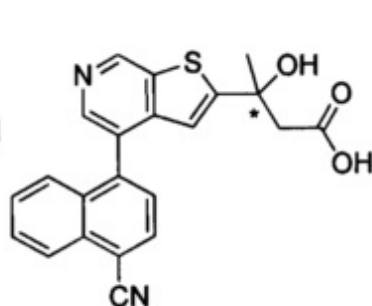
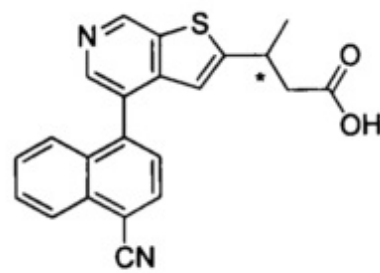
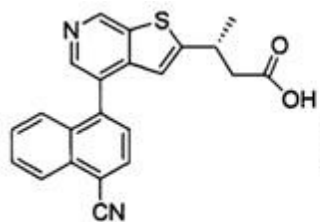
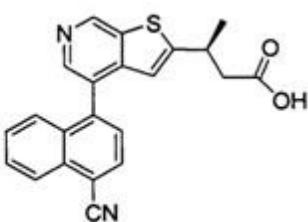
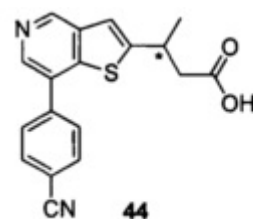
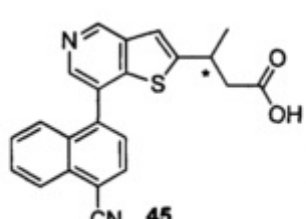
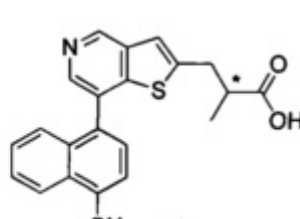
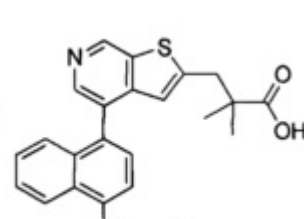
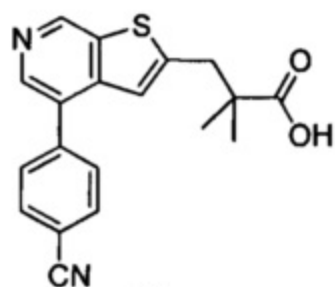
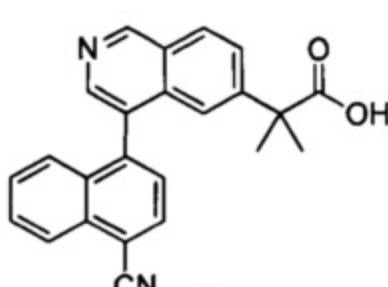
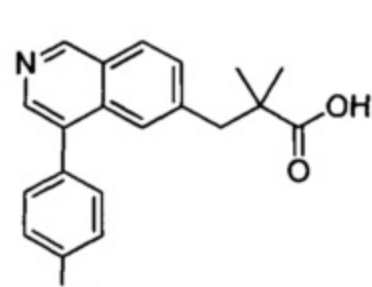
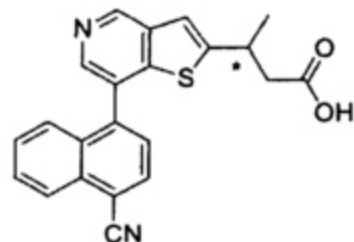
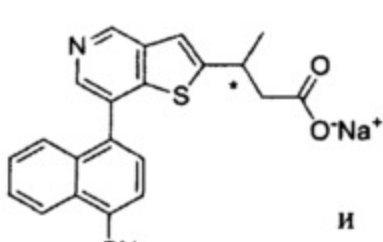
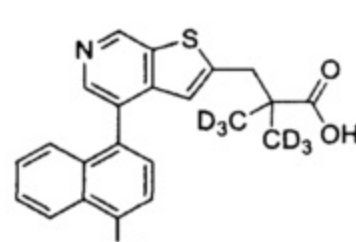
или в соединении формулы IV-1 X^7 представляет собой CH; X^8 представляет собой S;

25 или в соединении общей формулы IV-1, если R^1 и/или R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, то R^5 и R^6 представляют собой H; если R^5 и/или R^6 представляет собой C_{1-4} алкил, то R^1 и R^2 представляют собой H.

30 6. Производное с сочлененными кольцами, его рацемат, энантиомер, диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где производное выбрано из соединений

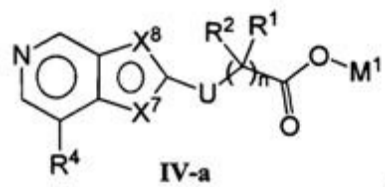
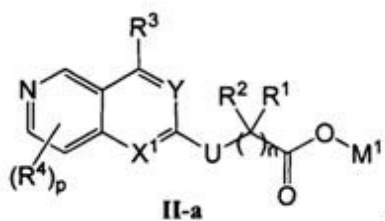




**37****41****42****43A****43B****44****45****46****47****48****49****51****52****53****54**

причем в приведенных выше соединениях атом углерода, обозначенный *, относится к хиральному атому углерода или нехиральному атому углерода, если он представляет собой хиральный атом углерода, то он имеет S-конфигурацию или R-конфигурацию, если он представляет собой нехиральный атом углерода, то он представляет собой рацемат.

7. Соединение формулы II-a или IV-a:

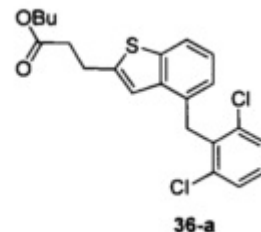
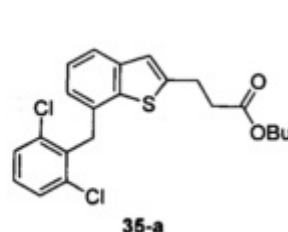
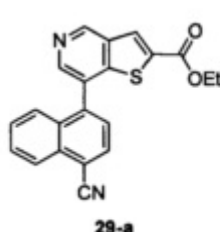
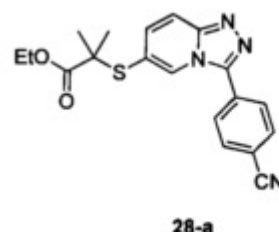
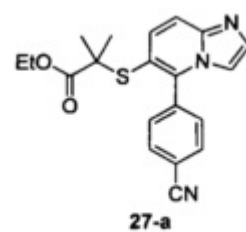
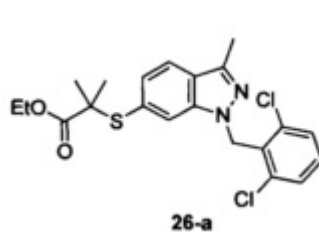
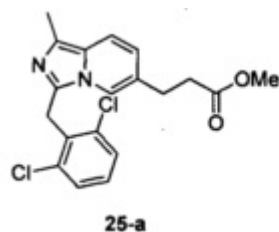
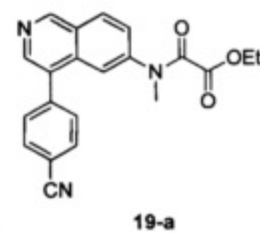
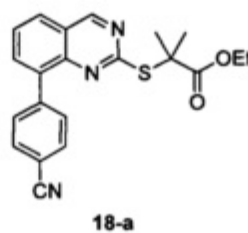
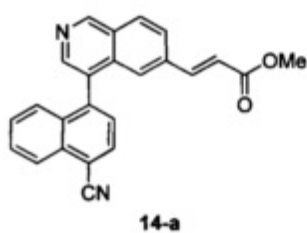
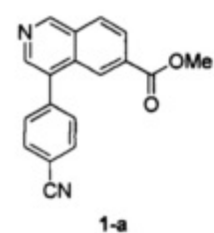


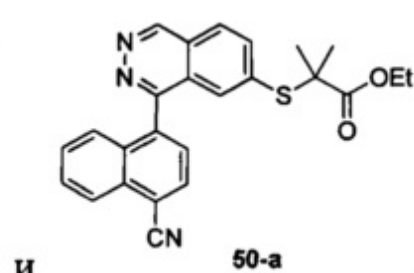
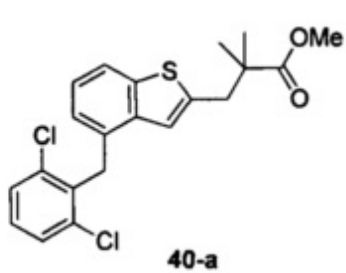
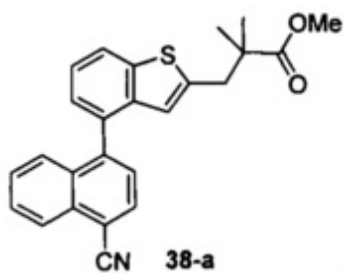
где M^1 представляет собой C_{1-4} алкил;

15 в соединении формулы II-a X^1 представляет собой CH; Y представляет собой CH; определения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , U, n и p являются такими, как определено в любом из пп. 1-6;

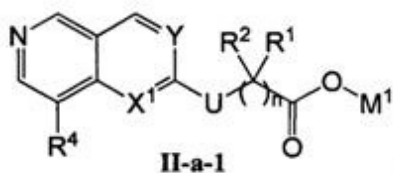
20 в соединении формулы IV-a каждый из X^7 и X^8 независимо представляет собой CH или S; определения R^1 , R^2 , R^4 , U и n являются такими, как определено в любом из пп. 1-6,

или соединение, выбранное из группы, состоящей из

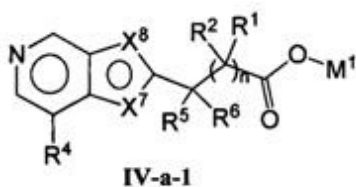




8. Соединение формулы II-a или IV-a по п. 7, где соединение формулы II-a характеризуется структурой формулы II-a-1:

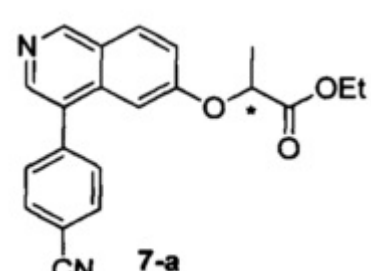
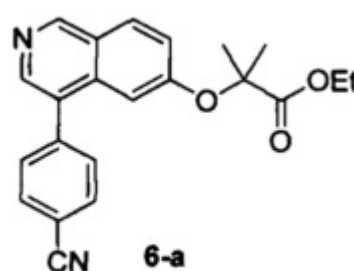
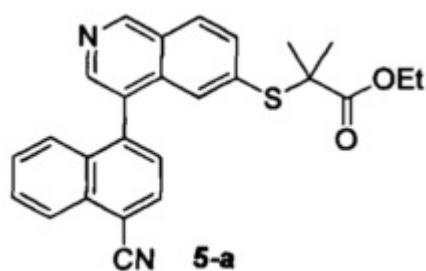
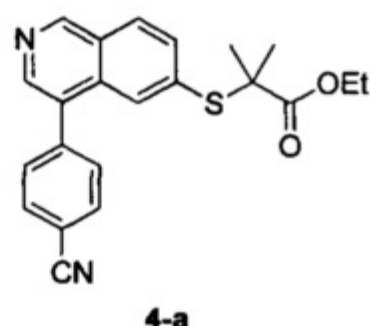
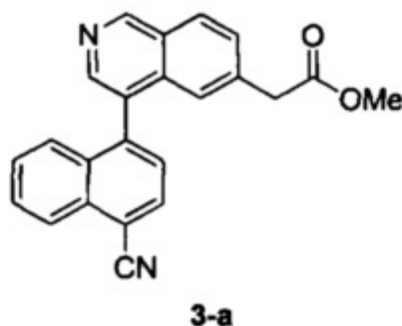
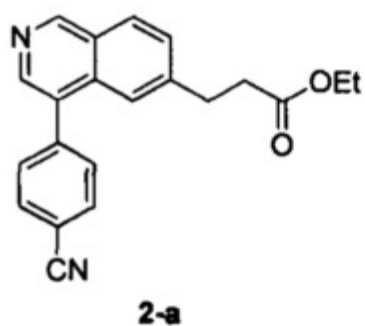


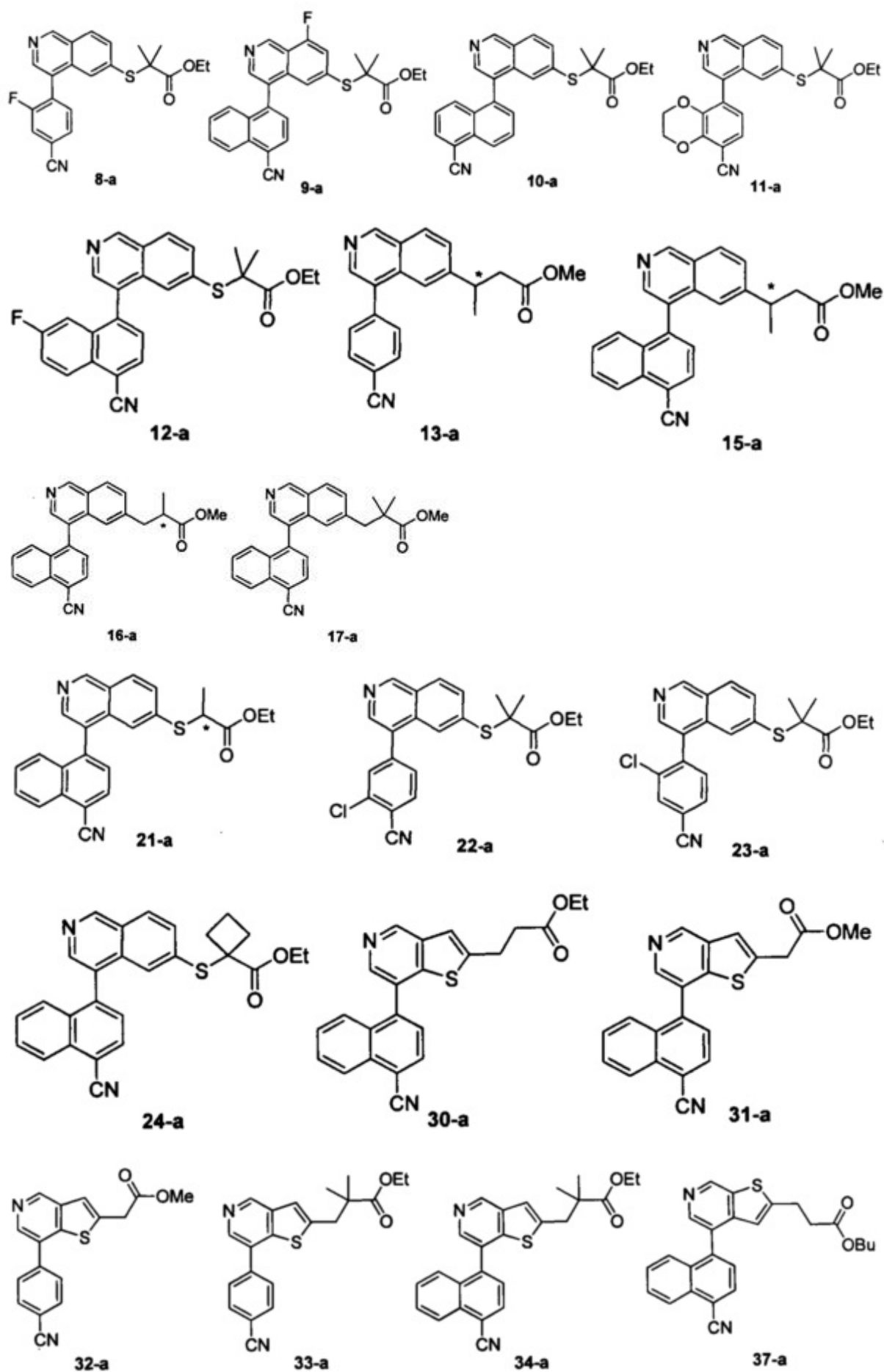
где определения X^1 , Y , R^1 , R^2 , R^4 , U , M^1 и n являются такими, как определено в п. 7; соединение формулы IV-a характеризуется структурой формулы IV-a-1:



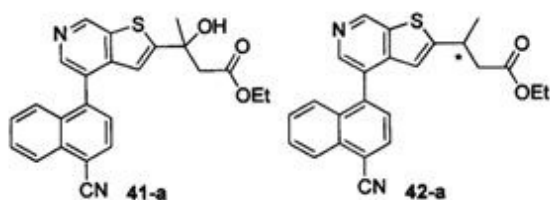
где определения X^7 , X^8 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , M^1 и n являются такими, как определено в п. 7.

9. Соединение формулы II-a или IV-a по п. 7, где соединение выбрано из группы, состоящей из

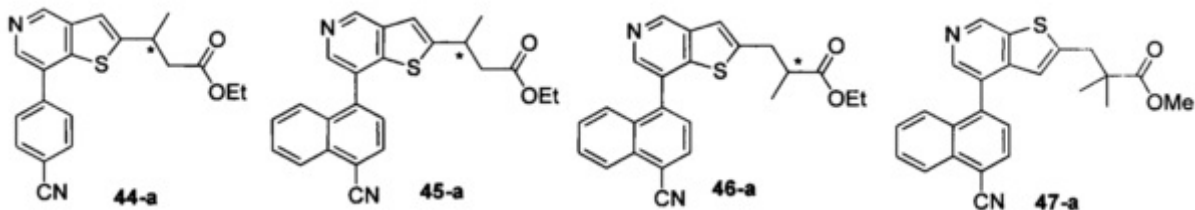




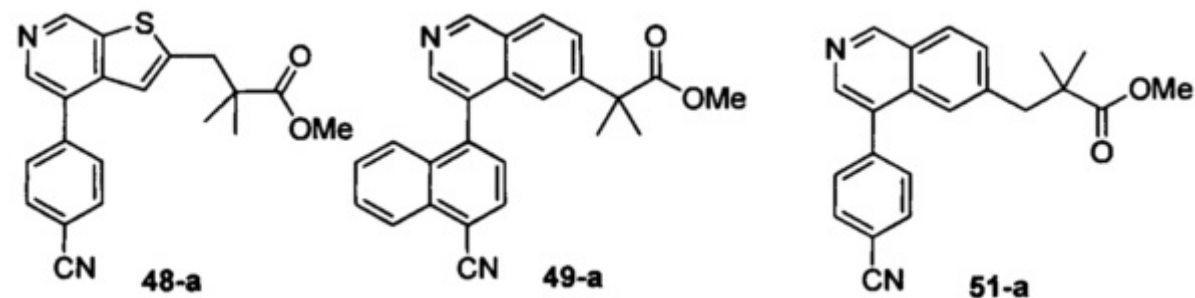
5



10

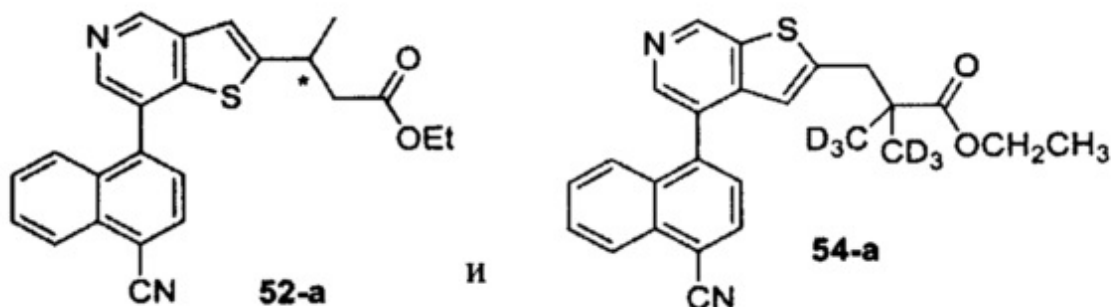


15



20

25



30

причем в приведенных выше соединениях атом углерода, обозначенный *, представляет собой хиральный атом углерода или нехиральный атом углерода, если он представляет собой хиральный атом углерода, то он имеет S-конфигурацию или R-конфигурацию, если он представляет собой нехиральный атом углерода, то он представляет собой рацемат.

35

10. Применение производного с сочлененными кольцами, характеризующегося структурой формулы II или IV, его рацемата, энантиомера, диастереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-6 в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения гиперурикемии или заболевания, связанного с гиперурикемией.

40

11. Применение по п. 10, где заболевание, связанное с гиперурикемией, выбрано из группы, состоящей из подагры, гипертензии, диабета, гипертриглицеридемии, метаболического синдрома, ишемической болезни сердца и повреждения почек.

45

12. Фармацевтическая композиция для применения в профилактике или лечении гиперурикемии или заболевания, связанного с гиперурикемией, содержащая фармацевтически эффективное количество производного с сочлененными кольцами, характеризующегося структурой формулы II или IV, его рацемата, энантиомера, диастереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-6 и один

или более фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей.

5

10

15

20

25

30

35

40

45