

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **026155**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.03.31

(21) Номер заявки
201491394

(22) Дата подачи заявки
2013.02.20

(51) Int. Cl. **C07D 491/08** (2006.01)
C07D 491/18 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07D 513/18 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 61/607,485; 61/759,307

(32) 2012.03.06; 2013.01.31

(33) US

(43) 2015.05.29

(86) PCT/IB2013/051391

(87) WO 2013/132376 2013.09.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(56) WO-A2-2011138751

K.I. Milkiewicz ET AL.: "Inhibitors of anaplastic lymphoma kinase: a patent review", Expert Opinion in Therapeutic Patents, vol. 20, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 1653-1681, XP055064115, DOI: 10.1517/13543776.2010.527332, Retrieved from the Internet: URL: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1517/13543776.2010.527332> [retrieved on 2013-05-27], the whole document

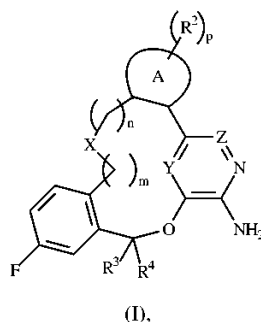
(72) Изобретатель:

**Бэйли Саймон, Берк Бенджамин
Джозеф, Коллинз Майкл Рэймонд,
Цуй Цинрон Джин, Дил Джудит Гейл,
Хоффман Роберт Луис, Хуан Циньхуа,
Джонсон Тед Уилльям, Кания Роберт
Стивен, Кэт Джон Чарльз, Ле Пхуон
Тхи Кью, Мактиг Мишель Энн,
Палмер Синтия Луиза, Ричардсон
Пол Фрэнсис, Сэч Нил Уилльям (US)**

(74) Представитель:

Поликарпов А.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



которые определены в описании, к их фармацевтически приемлемым солям, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к их применениям. Соединения и соли по изобретению ингибируют киназу анапластической лимфомы (ALK) и/или EML4-ALK и полезны для лечения или уменьшения интенсивности симптомов аномальных нарушений пролиферации клеток, таких как рак.

B1**026155****026155****B1**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), к их фармацевтически приемлемым солям, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к их применениям. Соединения и соли по настоящему изобретению ингибируют киназу анапластической лимфомы (ALK) и полезны для лечения или уменьшения интенсивности симптомов аномальных нарушений пролиферации клеток, таких как рак.

Предшествующий уровень техники

Киназа анапластической лимфомы (ALK) представляет собой член суперсемейства рецепторных тирозинкиназ и по уровню аминокислотной последовательности наиболее близка к таким членам, как Ros-1, тирозинкиназа лейкоцитов, инсулиновый рецептор и cMet (рецептор фактора роста гепатоцитов) (Kostich M. et al., *Genome Biology*, 2002, 3, 1-12). Как у всех членов этого генного семейства, она обладает внеклеточным лиганд-связывающим доменом, трансмембранной последовательностью и внутриклеточной киназной каталитической областью/сигнальным доменом. Идентичность сигнального лиганда для ALK еще не объяснена, и в литературе предложены разные механизмы (Stoica G.E. et al., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 16772-16779; Stoica G.E. et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 35990-35999; Mewng K. et al., *PNAS*, 2000, 97, 2603-2608; Perez-Pinera P. et al., *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 28683-28690). Стимулирование ALK приводит к внутриклеточному сигнальному каскаду через фосфолипазу-C, PI3 киназу и STAT3 (среди других сигнальных белков) (Turner S.D. et al., *Cell Signal*, 2007, 19, 740-747).

ALK значительно экспрессируется в развивающейся нервной системе (Iwahara T. et al., *Oncogene*, 1997, 14, 439-449). Ее относительное содержание имеет тенденцию снижаться у взрослого животного несмотря на то, что ее экспрессия сохраняется в некоторых областях головного мозга, спинного мозга и глаз (Vernersson E. et al., *Gene Expression Patterns*, 2006, 6, 448-461).

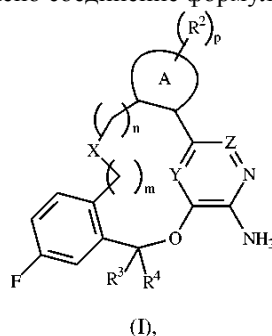
ALK играет важную роль в онкологии (Webb T.R. et al., *Expert Reviews in Anticancer Therapy*, 2009, 9, 331-355). Было показано, что точечные мутации в полноразмерном ферменте ALK, которые приводят к активации фермента, а также увеличивают экспрессию полноразмерного фермента, приводят к нейроblastоме. Кроме того, также было показано, что слияние ALK с другими белками вследствие генетических транслокационных событий приводит к активированному киназному домену, ассоциированному с раком. Ряд таких ALK транслокаций, приводящих к слияниям генов, встречаются в лимфомах, при этом наиболее распространенное, представляющее собой слияние нуклеофозмин NPM-ALK, встречается в анапластических крупноклеточных лимфомах. Слияние ALK с EML4 приводит к химерному белку (EML4-ALK), про который считают, что он отвечает за 3-5% немелкоклеточных аденокарцином легкого (NSCLC) (Soda M. et al., *Nature*, 2007, 448, 561-567).

Кризотиниб представляет собой эффективный двойной тирозинкиназный ингибитор (TKI), нацеленный на c-Met и ALK, который недавно нашел применение в лечении пациентов с NSCLC, испытывающих слияние EML4-ALK (Kwak et al., *New Eng. J. of Med.*, 2010, 363, 18, 1693-1703). Кризотиниб раскрыт в РСТ публикации WO 2006/021884 и патенте США 7858643. Сообщалось о приобретенной резистентности к терапии кризотинибом, и она приписывалась мутации L1196M и C1156Y в слитом белке EML4-ALK (Choi Y.L. et al., *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 18, 1734-1739). Так как терапия кризотинибом становится более широкодоступной пациентам, испытывающим слияние генов EML4-ALK, вероятно, что мутации L1196M и C1156Y и возможно другие мутации будут играть более роль в приобретенной резистентности к терапии кризотинибом. См., например, Morris et al. публикацию патента США 2011/0256546, в которой описаны мутации резистентности к другим ALK ингибиторам, встречающиеся в ALK киназном домене родственного слияния генов NPM-ALK).

Соответственно существует необходимость в ингибиторах ALK и ингибиторах EML4-ALK, которые обладают подходящим фармакологическим профилем, например, в показателях эффективности, селективности, фармакокинетики, способности преодолевать гематоэнцефалический барьер и продолжительности действия. Более конкретно, существует необходимость в ингибиторах ALK, которые ингибируют слитый белок EML4-ALK, имеющий мутацию L1196M и/или C1156Y. В этом контексте настоящее изобретение относится к новым ингибиторам ALK.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I)



где X выбран из $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ или $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$;

каждый из Y и Z независимо представляет собой N или CH при условии, что когда Y представляет собой N, тогда Z представляет собой CH, а когда Z представляет собой N, тогда Y представляет собой CH;

A представляет собой кольцо, выбранное из фенила, пиридина, пиримидина, пиридазина, пиазина, триазина, пиразола, имидазола, триазола, тетразола, тиазола, изотиазола, оксазола и изоксазола;

R^1 выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ и $-CN$; где каждый водород в указанном C_1 - C_6 алкиле и C_3 - C_6 циклоалкиле может быть независимо заменен галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ или $-C(O)NR^9R^{10}$;

каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, где каждый водород в C_1 - C_6 алкиле может быть независимо заменен галогеном;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 0, 1, 2 или 3;

p равен 0, 1, 2, 3 или 4;

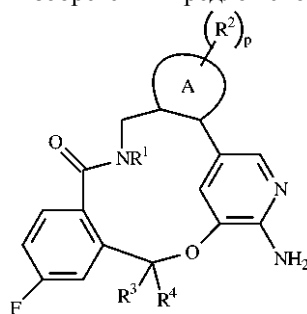
каждый q независимо равен 0, 1, 2 или 3;

каждый r независимо равен 0, 1, 2 или 3 и

каждый t независимо равен 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В более конкретном воплощении в изобретении предложено соединение формулы (V)



(V),

где A представляет собой кольцо, выбранное из фенила, пиридина, пиримидина, пиридазина, пиазина, триазина, пиразола, имидазола, триазола, тетразола, тиазола, изотиазола, оксазола и изоксазола;

R^1 выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ и $-CN$; где каждый водород в указанном C_1 - C_6 алкиле и C_3 - C_6 циклоалкиле может быть независимо заменен галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ или $-C(O)NR^9R^{10}$;

каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, где каждый водород в C_1 - C_6 алкиле может быть независимо заменен галогеном;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

p равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый q независимо равен 0, 1, 2 или 3 и

каждый t независимо равен 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Подробное описание изобретения

Более легко настоящее изобретение можно понять с помощью следующего ниже подробного описания предпочтительных воплощений изобретения и примеров, включенных в него. Следует понимать, что используемая в настоящем описании терминология предназначена для описания всего лишь конкретных воплощений и не предназначена, чтобы быть ограничивающей. Также следует понимать, что если конкретно не определено иное, используемая в настоящем описании терминология предполагает, что приводится соответствующее традиционное значение, известное в соответствующей области техники.

Используемая в настоящем описании форма единственного числа включает ссылки на форму множественного числа, если не указано иное. Например, "заместитель" включает один или более заместителей.

"Алкил" относится к насыщенному, одновалентному алифатическому углеводородному радикалу, включая группы с прямой цепью и группы с разветвленной цепью, имеющие конкретное количество атомов углерода. Алкильные заместители обычно содержат от 1 до 20 атомов углерода ("C₁-C₂₀алкил"), предпочтительно от 1 до 12 атомов углерода ("C₁-C₁₂алкил"), более предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода ("C₁-C₈алкил") или от 1 до 6 атомов углерода ("C₁-C₆алкил"), или от 1 до 4 атомов углерода ("C₁-C₄алкил"). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и тому подобные. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В частности, если не указано иное, алкильные группы могут быть замещены одной или более галогеновыми группами, вплоть до общего количества атомов водорода, присутствующих в алкильной группировке. Таким образом, C₁-C₄алкил включает галогенированные алкильные группы, например трифторметил или дифторэтил (то есть CF₃ и -CH₂CHF₂).

Используемый в настоящем описании термин "C₁-C₆алкил" означает группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Его также можно применять, если у них есть заместители или они встречаются в качестве заместителей в других радикалах, например в радикалах O-(C₁-C₆)алкил. Примерами подходящих C₁-C₆алкильных радикалов являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, неопентил, н-гексил, втор-гексил и тому подобные. Примерами подходящих радикалов O-(C₁-C₆)алкил являются метокси, этокси, н-пропилокси, изопропилокси, н-бутилокси, изобутилокси, втор-бутилокси и трет-бутилокси, н-пентилокси, неопентилокси, гексилокси и тому подобные.

Алкильные группы, охарактеризованные в настоящем описании как возможно замещенные, могут быть замещены одной или более группами-заместителями, которые выбраны независимо, если не указано иное. Общее количество групп-заместителей может быть равно общему количеству атомов водорода в алкильной группировке, если такое замещение имеет химический смысл. Возможно замещенные алкильные группы обычно содержат от 1 до 6 возможных заместителей, иногда от 1 до 5 возможных заместителей, предпочтительно от 1 до 4 возможных заместителей или более предпочтительно от 1 до 3 возможных заместителей.

Возможные группы-заместители, подходящие для алкила, включают, но не ограничиваются ими, C₃-C₈циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆-C₁₂арил и 5-12-членный гетероарил, галоген, =O (оксо), =S (тионо), =N-CN, =N-OR^x, =NR^x, -CN, -C(O)R^x, -CO₂R^x, -C(O)NR^xR^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OR^x, -OC(O)R^x и -OC(O)NR^xR^y; где каждый R^x и R^y независимо представляет собой H, C₁-C₈алкил, C₁-C₈ацил, C₂-C₈алкенил, C₂-C₈алкинил, C₃-C₈циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆-C₁₂арил или 5-12-членный гетероарил, или R^x и R^y могут быть взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 3-12-членного гетероциклила или 5-12-членного гетероарила, каждый из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из O, N и S; каждый R^x и R^y возможно замещен заместителями в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'₂, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂NR'₂, -NO₂, -NR'₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'₂, -NR'C(O)OR', -NR'SO₂R', -NR'SO₂NR'₂, -OR', -OC(O)R' и -OC(O)NR'₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₈алкил, C₁-C₈ацил, C₂-C₈алкенил, C₂-C₈алкинил, C₃-C₈циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆-C₁₂арил или C₅-C₁₂гетероарил; и где каждый указанный C₃-C₈циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆-C₁₂арил и 5-12-членный гетероарил возможно замещен, как в дальнейшем определено в настоящем описании.

Типичные группы-заместители в алкиле включают галоген, -OH, C₁-C₄алкокси, -O-C₆-C₁₂арил, -CN, =O, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xR^y, C₃-C₈циклоалкил, C₆-C₁₂арил, 5-12-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил; где каждый R^x и R^y независимо представляет собой H или C₁-C₄алкил, или R^x и R^y могут быть взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием 3-12-членного гетероциклильного или 5-12-членного гетероарильного кольца, каждое из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из O, N и S; где каждый указанный C₃-C₈циклоалкил, C₆-C₁₂арил, 5-12-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил возможно замещен заместителями в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH,

=O, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆гидроксиалкила, группы C₁-C₄алкокси-C₁-C₆алкил, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄алкил) и -N(C₁-C₄алкил)₂.

В некоторых воплощениях алкил возможно замещен одним или более заместителями, предпочтительно заместителями в количестве от 1 до 3, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, -OH, C₁-C₄алкокси, -O-C₆-C₁₂арил, -CN, =O, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xR^y, C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₂арила, 5-12-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила; где каждый R^x и R^y независимо представляет собой H или C₁-C₄алкил, или R^x и R^y могут быть взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием 3-12-членного гетероциклического или 5-12-членного гетероарильного кольца, каждое из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из O, N и S; и каждый указанный C₃-C₈циклоалкил, C₆-C₁₂арил, 5-12-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил возможно замещен заместителями в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, =O, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆гидроксиалкила, группы C₁-C₄алкокси-C₁-C₆алкил, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄алкил) и -N(C₁-C₄алкил)₂.

В других воплощениях алкил возможно замещен одним или более заместителями, предпочтительно заместителями в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, C₁-C₄алкокси, -CN, -NR^xR^y, C₃-C₈циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆-C₁₂арила и 5-12-членного гетероарила; где каждый R^x и R^y независимо представляет собой H или C₁-C₄алкил, или R^x и R^y могут быть взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием 3-12-членного гетероциклического или 5-12-членного гетероарильного кольца, каждое из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из O, N и S; и где каждый указанный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил возможно замещен заместителями в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, =O, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆гидроксиалкила, группы C₁-C₄алкокси-C₁-C₆алкил, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄алкил) и -N(C₁-C₄алкил)₂.

В некоторых случаях замещенные алкильные группы могут быть названы конкретно со ссылкой на группу-заместитель. Например, "галогеналкил" относится к алкильной группе, имеющей конкретное количество атомов углерода, которая замещена одним или более галогеновыми заместителями и обычно содержит 1-6 атомов углерода и 1, 2 или 3 атомов галогена (то есть "C₁-C₆галогеналкил"). Таким образом, C₁-C₆галогеналкильная группа включает трифторметил (-CF₃) и дифторметил (-CF₂H).

Аналогично, "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, имеющей конкретное количество атомов углерода, которая замещена одним или более гидроксильными заместителями и обычно содержит 1-6 атомов углерода и 1, 2 или 3 гидроксильных заместителя (то есть "C₁-C₆гидроксиалкил"). Таким образом, C₁-C₆гидроксиалкил включает гидроксиметил (-CH₂OH) и 2-гидроксиэтил (-CH₂CH₂OH).

"Алкоксиалкил" относится к алкильной группе, имеющей конкретное количество атомов углерода, которая замещена одним или более алкоксильными заместителями. Алкоксиалкильные группы обычно содержат 1-6 атомов углерода в алкильной части и замещены 1, 2 или 3 заместителями C₁-C₄алкилокси. Такие группы иногда определены в настоящем описании как C₁-C₄алкилокси-C₁-C₆алкил.

"Аминоалкил" относится к алкильной группе, имеющей конкретное количество атомов углерода, которая замещена одной или более чем одной замещенной или незамещенной аминогруппой, такими как группы, которые в дальнейшем определены в настоящем описании. Аминоалкильные группы обычно содержат 1-6 атомов углерода в алкильной части и замещены 1, 2 или 3 заместителями amino. Таким образом, C₁-C₆аминоалкильная группа включает, например, аминметил (-CH₂NH₂), N,N-диметиламиноэтил (-CH₂CH₂N(CH₃)₂), 3-(N-циклопропиламино)пропил (-CH₂CH₂CH₂NH-^cPr) и N-пирролидинилэтил (-CH₂CH₂-N-пирролидинил).

"Алкенил" относится к алкильной группе, как она определена в настоящем описании, состоящей из по меньшей мере двух атомов углерода и по меньшей мере одной двойной связи углерод-углерод. Обычно алкенильные группы имеют от 2 до 20 атомов углерода ("C₂-C₂₀алкенил"), предпочтительно от 2 до 12 атомов углерода ("C₂-C₁₂алкенил"), более предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода ("C₂-C₈алкенил") или от 2 до 6 атомов углерода ("C₂-C₆алкенил"), или от 2 до 4 атомов углерода ("C₂-C₄алкенил"). Репрезентативные примеры включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-, 2- или 3-бутенил и тому подобные, но не ограничиваются ими. Термин "C₂-C₆алкенил" означает группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь между двумя sp²-гибридизованными атомами углерода. Его также можно применять, если у них есть заместители или они встречаются в качестве заместителей в других радикалах, например в радикалах O-(C₁-C₆)алкенил. Примерами подходящих C₁-C₆алкильных радикалов являются н-пропенил, изопропенил, н-бутенил, изобутенил, н-пентенил, втор-пентенил, н-гексенил, втор-гексенил и тому подобные. Алкенильные группы могут быть незамещенными или замещены такими же группами, которые раскрыты в настоящем описании в качестве подходящих для алкила.

"Алкинил" относится к алкильной группе, как она определена в настоящем описании, состоящей по меньшей мере из двух атомов углерода и по меньшей мере одной тройной связи углерод-углерод. Алкинильные группы имеют от 2 до 20 атомов углерода ("C₂-C₂₀алкинил"), предпочтительно от 2 до 12 атомов углерода ("C₂-C₁₂алкинил"), более предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода ("C₂-C₈алкинил") или от 2 до 6 атомов углерода ("C₂-C₆алкинил"), или от 2 до 4 атомов углерода ("C₂-C₄алкинил"). Репре-

зентативные примеры включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-, 2- или 3-бутинил и тому подобные, но не ограничиваются ими. Алкинильные группы могут быть незамещенными или замещены такими же группами, которые раскрыты в настоящем описании в качестве подходящих для алкила. Термин " C_2 - C_6 алкинил" означает группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь между двумя sp -гибридизованными атомами углерода. Его также можно применять, если у них есть заместители или они встречаются в качестве заместителей в других радикалах, например в радикалах $O-(C_1-C_6)$ алкинил. Примерами подходящих C_1 - C_6 алкинильных радикалов являются пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и тому подобные.

Используемый в настоящем описании термин "алкилен" относится к двухвалентной гидрокарбильной группе, имеющей конкретное количество атомов углерода, которая может связывать вместе две другие группы. Иногда он относится к $-(CH_2)_n$ -, где n равен 1-8, и предпочтительно n равен 1-4. В тех случаях, когда уточнено, алкилен также может быть замещен другими группами и может иметь одну или более степеней ненасыщенности (то есть алкениленовую или алкиниленовую группировку) или колец. Не обязательно, чтобы открытые валентности алкилена находились у противоположных концов цепи. Таким образом, $-CH(Me)$ - и $-C(Me)_2$ - также включены в объем, охватываемый термином "алкилены", также как и циклические группы, такие как циклопропан-1,1-диил, и ненасыщенные группы, такие как этилен ($-CH=CH-$) или пропилен ($-CH_2-CH=CH-$). Если алкиленовая группа описана как возможно замещенная, то заместители включают заместители, обычно присутствующие в алкильных группах, как раскрыто в настоящем описании.

"Гетероалкилен" относится к алкиленовой группе, как она описана выше, где один или более не являющихся соседними атомов углерода алкиленовой цепи заменены $-N(R)$ -, $-O$ - или $-S(O)_q$ -, где R представляет собой H или C_1 - C_4 алкил и q равен 0-2. Например, группа $-O-(CH_2)_{1-4}$ - представляет собой " C_2 - C_5 "-гетероалкиленовую группу, где один из атомов углерода соответствующего алкилена заменен O .

"Алкокси" относится к одновалентной группе $-O$ -алкил, где алкильная часть имеет конкретное количество атомов углерода. Группы алкокси обычно содержат от 1 до 8 атомов углерода (" C_1 - C_8 алкокси") или от 1 до 6 атомов углерода (" C_1 - C_6 алкокси"), или от 1 до 4 атомов углерода (" C_1 - C_4 алкокси"). Например, C_1 - C_4 алкокси включает $-OCH_3$ -, $-OCH_2CH_3$ -, $-OCH(CH_3)_2$ -, $-OC(CH_3)_3$ и тому подобные. Такие группы также могут быть названы в настоящем описании как метокси, этокси, изопропокси, трет-бутилокси и так далее. Группы алкокси могут быть незамещенными или замещены в алкильной части такими же группами, которые раскрыты в настоящем описании в качестве подходящих для алкила. В частности, группы алкокси могут быть замещены одной или более галогеновыми группами, вплоть до общего количества атомов водорода, присутствующих в алкильной части. Таким образом, C_1 - C_4 алкокси включает галогенированные группы алкокси, например трифторметокси и 2,2-дифторэтокси (то есть $-OCF_3$ и $-OCH_2CHF_2$).

Аналогично, "тиоалкокси" относится к одновалентной группе $-S$ -алкил, где алкильная часть имеет конкретное количество атомов углерода и может быть возможно замещена в алкильной части такими же группами, которые раскрыты в настоящем описании в качестве подходящих для алкила. Например, C_1 - C_4 тиоалкокси включает $-SCH_3$ и $-SCH_2CH_3$.

"Галоген" или "галогено" относится к фтору, хлору, бром и йоду (F , Cl , Br , I).

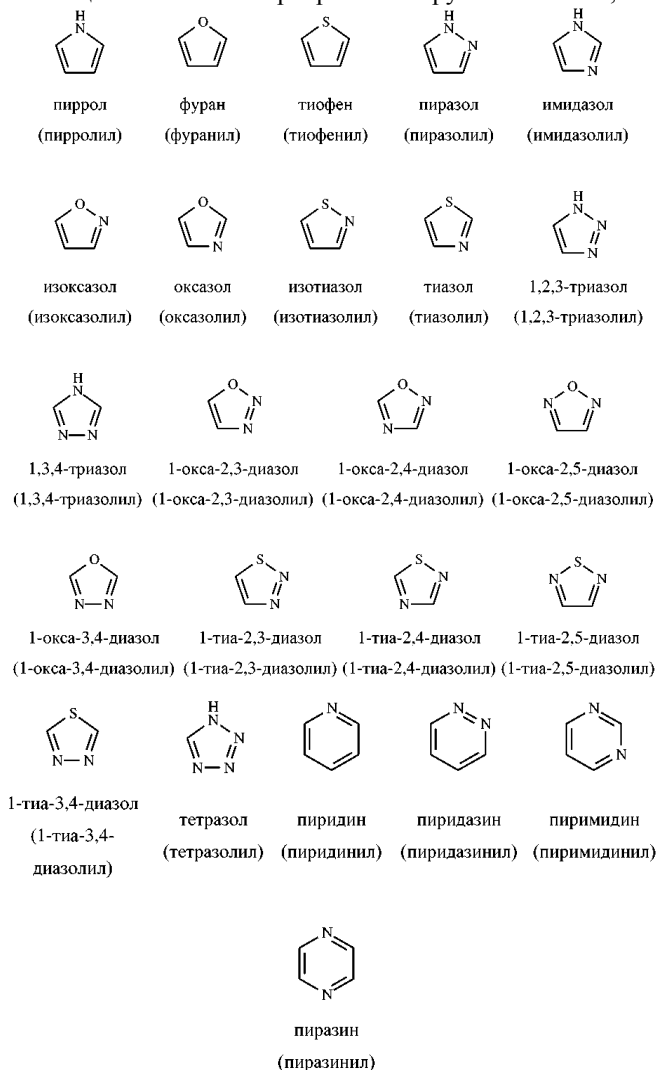
Предпочтительно галоген относится к фтору или хлору (F или Cl).

"Гетероарил" или "гетероароматический" относятся к моноциклическим или конденсированным бициклическим или полициклическим кольцевым системам, обладающим хорошо известными характеристиками ароматичности, которые содержат конкретное количество кольцевых атомов и включают по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N , O и S , в качестве кольцевого члена в ароматическом кольце. Ароматичность 5-членных колец, также как и 6-членных колец, допускает включение гетероатома. Обычно гетероарильные группы содержат от 5 до 20 кольцевых атомов (" 5 - 20 -членный гетероарил"), предпочтительно от 5 до 14 кольцевых атомов (" 5 - 14 -членный гетероарил") и более предпочтительно от 5 до 12 кольцевых атомов (" 5 - 12 -членный гетероарил") или от 5 до 6 кольцевых атомов (" 5 - 6 -членный гетероарил"). Гетероарильные кольца присоединены к основе молекулы посредством кольцевого атома гетероароматического кольца, так что ароматичность сохраняется. Таким образом, 6-членные гетероарильные кольца могут быть присоединены к основе молекулы посредством кольцевого атома C , тогда как 5-членные гетероарильные кольца могут быть присоединены к основе молекулы посредством кольцевого атома C или N . Гетероарильная группа может быть незамещенной или замещена, как в дальнейшем раскрыто в настоящем описании. Используемый в настоящем описании " 5 - 6 -членный гетероарил" относится к моноциклической группе из 5 или 6 кольцевых атомов, содержащей один, два или три кольцевых гетероатома, выбранных из N , O , и S , при этом остальные кольцевые атомы представляют собой C , и, кроме этого, имеющей полностью конъюгированную π -электронную систему. Заместители на расположенных рядом кольцевых атомах 5- или 6-членного гетероарила могут быть объединены с образованием конденсированного 5- или 6-членного карбоциклического кольца, возможно замещенного одним или более заместителями, такими как оксо, C_1 - C_6 алкил, гидроксил, amino и галоген, или конденсированного 5- или 6-членного гетероциклического кольца, содержащего один, два или три кольцевых гетероатома, выбранных из N , O и $S(O)_p$ (где p равен 0, 1 или 2), возможно замещенного одним или более замес-

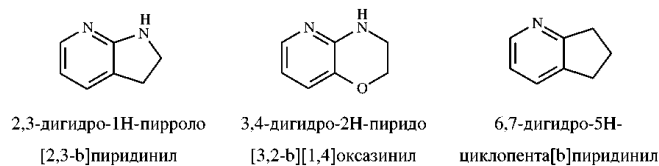
тителями, такими как оксо, C_1 - C_6 алкил, гидроксил, amino и галоген. Фармацевтически приемлемый гетероарил является таким, который достаточно стабилен, чтобы быть привязанным к соединению по изобретению, изготовленному в фармацевтической композиции, а впоследствии введенному пациенту, нуждающемуся в этом.

Примеры 5-членных гетероарильных колец, содержащих 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, включают пирролил, тиенил, фуранил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Предпочтительные 6-членные гетероарильные кольца содержат 1 или 2 атома азота. Примерами 6-членного гетероарила являются пиридил, пиридазинил, пиримидинил и пиазинил. Примеры конденсированных гетероарильных колец включают бензофуран, бензотиофен, индол, бензимидазол, индазол, хинолин, изохинолин, пурин, триазин, нафтиридин и карбазол.

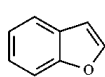
Примеры типичных моноциклических гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими



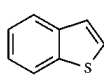
Примеры 6-членных гетероарильных групп, имеющих расположенные рядом кольцевые атомы, которые образуют конденсированное гетероциклическое кольцо или карбоциклическое кольцо, включают, но не ограничиваются ими



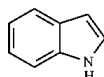
Иллюстративные примеры конденсированных кольцевых гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими



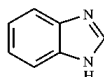
бензофуран
(бензофуранил)



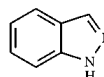
бензотиофен
(бензотиофенил)



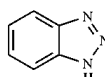
индол
(индолил)



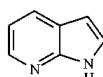
бензимидазол
(бензимидазолл)



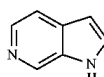
индазол
(индазолил)



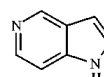
бензотриазол
(бензотриазолил)



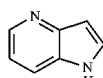
пирроло[2,3-
b]пиридин
(пирроло[2,3-
b]пиридирил)



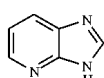
пирроло[2,3-
c]пиридин
(пирроло[2,3-
c]пиридирил)



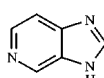
пирроло[3,2-
c]пиридин
(пирроло[3,2-
c]пиридирил)



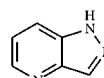
пирроло[3,2-
b]пиридин
(пирроло[3,2-
b]пиридирил)



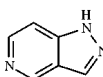
имидазо[4,5-
b]пиридин
(имидазо[4,5-
b]пиридирил)



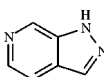
имидазо[4,5-
c]пиридин
(имидазо[4,5-
c]пиридирил)



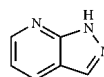
пиразоло[4,3-
d]пиридин
(пиразоло[4,3-
d]пиридирил)



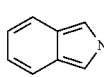
пиразоло[4,3-
c]пиридин
(пиразоло[4,3-
c]пиридирил)



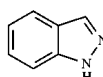
пиразоло[3,4-
c]пиридин
(пиразоло[3,4-
c]пиридирил)



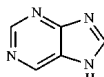
пиразоло[3,4-
b]пиридин
(пиразоло[3,4-
b]пиридирил)



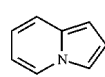
изоиндол
(изоиндолил)



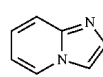
индазол
(индазолил)



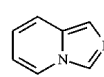
пурин
(пуринил)



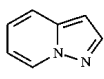
индолизин
(индолизинил)



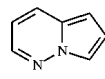
имидазо[1,2-
a]пиридин
(имидазо[1,2-
a]пиридирил)



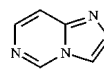
имидазо[1,5-
a]пиридин
(имидазо[1,5-
a]пиридирил)



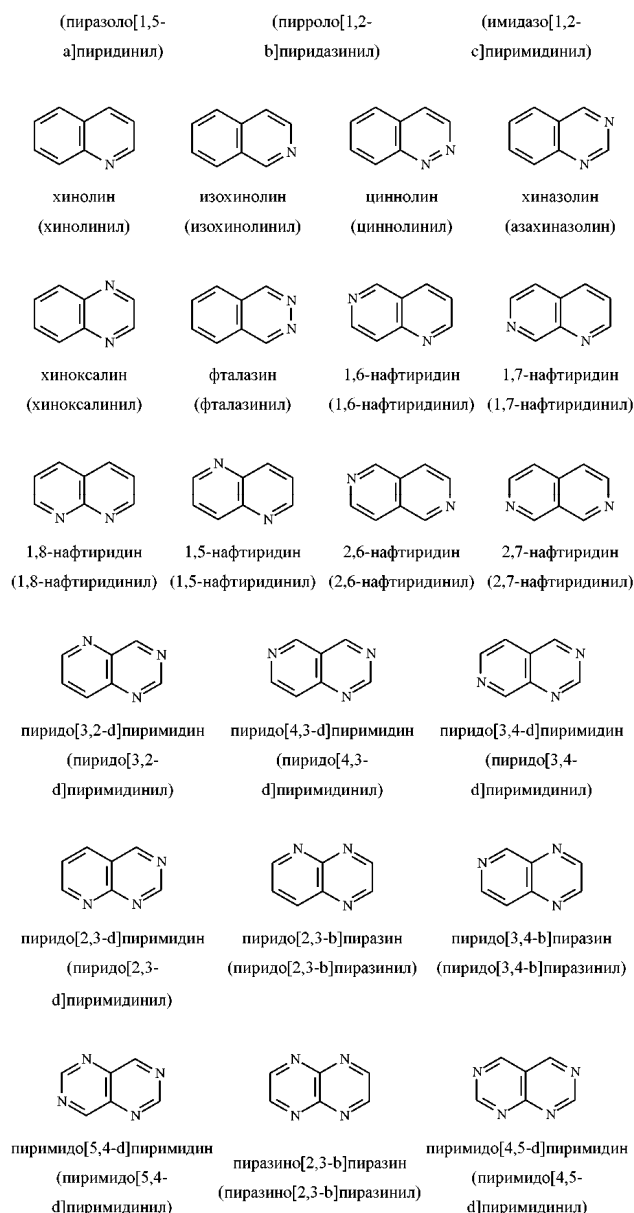
пиразоло[1,5-a]пиридин



пирроло[1,2-b]пиридазин



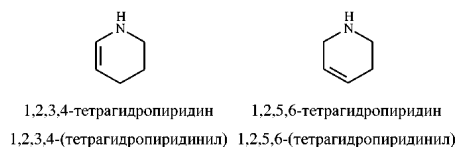
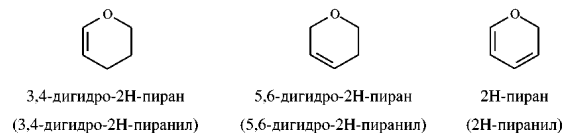
имидазо[1,2-c]пириимидин



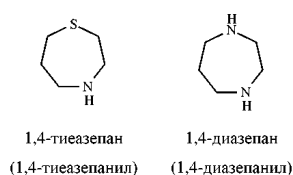
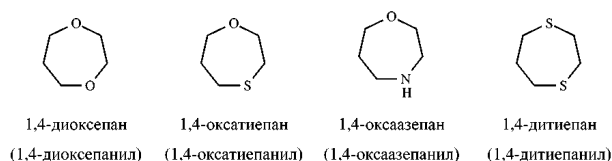
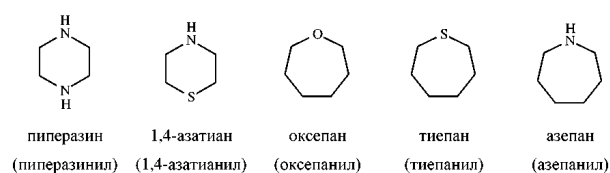
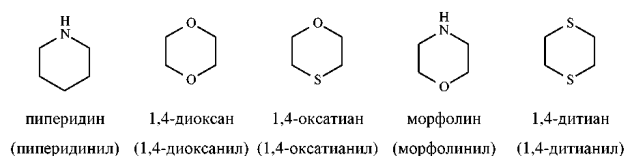
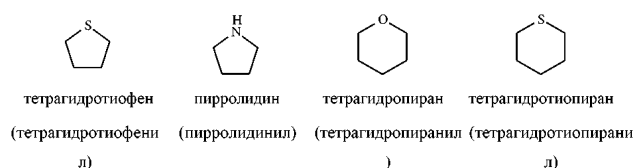
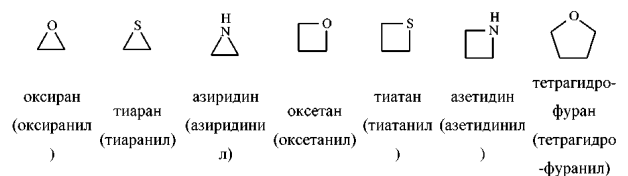
Термины "гетероалицикл", "гетероцикл" или "гетероциклический" могут быть использованы в настоящем описании взаимозаменяемо как относящиеся к неароматической, насыщенной или частично ненасыщенной кольцевой системе, содержащей конкретное количество кольцевых атомов, включая по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S в качестве кольцевого члена, где гетероциклическое кольцо связано с основой молекулы посредством кольцевого атома, которым может быть C или N. Гетероалициклические кольца могут быть конденсированы с одним или более другими гетероалициклическими или карбоциклическими кольцами, при этом конденсированные кольца могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими. Предпочтительно гетероалициклические кольца содержат от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, и более предпочтительно от 1 до 2 кольцевых гетероатомов, при условии, что такие гетероалициклические кольца не содержат двух расположенных рядом атомов кислорода. Гетероалициклические группы могут быть незамещенными или замещены такими же группами, которые раскрыты в настоящем описании в качестве подходящих для алкила, арила или гетероарила. Кроме того, кольцевые атомы N могут быть возможно замещены группами, подходящими для амина, например алкильным, ацильным, карбамоильным, сульфониальным и так далее заместителями, а кольцевые атомы S могут быть возможно замещены одной или двумя группами оксо (то есть S(O)_p, где p равен 0, 1 или 2). Предпочтительные гетероалициклические группы включают 3-12-членные гетероалициклические группы в соответствии с определением, приведенным в настоящем описании. Используемый в настоящем описании "3-12-членный гетероалициклический" относится к моноциклической или бициклической группе, имеющей от 3 до 12 кольцевых атомов, в которой один, два, три или четыре кольцевых атома представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S(O)_p (где p равен 0, 1, 2), при этом остальные кольцевые атомы представляют собой C. Кольцо также может иметь одну или более двойных связей. Однако кольцо не обладает полностью конъюгирован-

ной π -электронной системой. Заместители на двух кольцевых атомах углерода могут быть объединены с образованием 5- или 6-членного мостикового кольца, которое является или карбоциклическим, или гетероалициклическим, содержащим один, два или три кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p (где p равен 0, 1 или 2). Гетероалициклическая группа возможно замещена оксо, гидроксилом, амино, C₁-C₆-алкилом и тому подобными.

Примеры подходящих частично ненасыщенных гетероалициклических групп включают, но не ограничиваются ими



Примеры подходящих насыщенных гетероалициклических групп включают, но не ограничиваются ими:



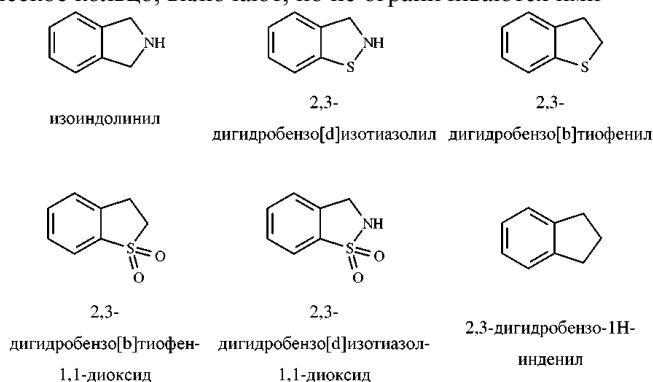
В обычных воплощениях гетероалициклические группы содержат 3-12 кольцевых членов, в том числе как атомы углерода, так и неуглеродные гетероатомы, и предпочтительно 4-6 кольцевых членов. В некоторых предпочтительных воплощениях группы-заместители, содержащие 3-12-членные гетероалициклические группы, выбраны из азетидинильного, пирролидинильного, пиперидинильного, пиперази-

нильного, морфолинильного и тиоморфолинильного колец, каждое из которых может быть возможно замещено в такой степени, при которой такое замещение имеет химический смысл.

Следует понимать, что не более двух атомов N, O или S обычно соединены последовательно, за исключением случая, когда оксогруппа присоединена к N или S с образованием нитро или сульфонильной группы, или в случае некоторых гетероароматических колец, таких как триазин, триазол, тетразол, оксадиазол, тиadiaзол и тому подобные.

Термин "гетероциклилалкил" может быть использован для описания гетероциклической группы конкретного размера, которая соединена с основой молекулы посредством алкиленового линкера конкретной длины. Обычно такие группы содержат возможно замещенный 3-12-членный гетероцикл, присоединенный к основе молекулы посредством C₁-C₄алкиленового линкера. В тех случаях, когда указано, такие группы могут быть возможно замещены в алкиленовой части такими же группами, которые раскрыты в настоящем описании в качестве подходящих для алкильных групп, а в гетероциклической части группами, описанными в качестве подходящих для гетероциклических колец.

Используемый в настоящем описании "C₆-C₁₂арил" относится к полностью углеродным моноциклическим или состоящим из конденсированных колец полициклическим группам из 6-12 атомов углерода, имеющим полностью конъюгированную пи-электронную систему. Примерами арильных групп являются фенил и нафталинил. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной. Заместители на расположенных рядом кольцевых атомах углерода в C₆-C₁₂ариле могут быть объединены с образованием 5- или 6-членного карбоциклического кольца, возможно замещенного одним или более заместителями, такими как оксо, C₁-C₆алкил, гидроксил, amino и галоген, или 5- или 6-членного гетероциклического кольца, содержащего один, два или три кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p (где p равен 0, 1 или 2), возможно замещенного одним или более заместителями, такими как оксо, C₁-C₆алкил, гидроксил, amino и галоген. Примеры, без ограничения, арильной группы включают фенил, бифенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и тетрагидронафтил. Арильная группа может быть незамещенной или замещена, как в дальнейшем раскрыто в настоящем описании. Дополнительные примеры C₆-C₁₀арила, имеющего два кольцевых атома углерода, которые образуют конденсированное гетероциклическое или карбоциклическое кольцо, включают, но не ограничиваются ими



Арильные, гетероарильные и гетероалициклические группировки, охарактеризованные в настоящем описании как возможно замещенные, могут быть замещены одной или более группами-заместителями, которые выбраны независимо, если не указано иное. Общее количество групп-заместителей может быть равно общему количеству атомов водорода в арильной, гетероарильной или гетероциклической группировке, если такое замещение имеет химический смысл и в случае арильного и гетероарильного колец сохраняется ароматичность. Возможно замещенные арильные, гетероарильные или гетероциклические группы обычно содержат от 1 до 5 возможных заместителей, иногда от 1 до 4 возможных заместителей, предпочтительно от 1 до 3 возможных заместителей, или более предпочтительно от 1 до 2 возможных заместителей.

Используемый в настоящем описании "арилен" относится к двухвалентному радикалу, полученному из ароматического углеводорода путем удаления атома водорода от каждого из двух атомов углерода ядра. В обычных воплощениях ариленовое кольцо представляет собой 1,2-дизамещенный или 1,3-дизамещенный арилен. Арильное кольцо ариленовой группировки может быть возможно замещенным по открытым валентным положениям группами, подходящими для арильного кольца, в такой степени, при которой такое замещение показано. Предпочтительно ариленовое кольцо представляет собой C₆-C₁₂ариленовое кольцо, например 1,2-фениленовую или 1,3-фениленовую группировку.

Аналогично, используемый в настоящем описании "гетероарилен" относится к двухвалентному радикалу, полученному из гетероароматического кольца путем удаления атома водорода от каждого из двух атомов углерода или азота ядра. В обычных воплощениях гетероариленовое кольцо представляет собой 1,2-дизамещенный или 1,3-дизамещенный гетероарилен. Гетероарильное кольцо гетероариленовой группировки возможно замещено группами, подходящими для гетероарильного кольца, в такой степени, при которой такое замещение показано. Предпочтительно гетероариленовое кольцо представляет собой

5-12-членное гетероариленовое кольцо, более предпочтительно 5-6-членное гетероариленовое кольцо, каждое из которых может быть возможно замещено.

Возможные группы-заместители, подходящие для арильного, гетероарильного и гетероалициклического колец, включают, но не ограничиваются ими: C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, C_6 - C_{12} арил и 5-12-членный гетероарил; и галоген, $=O$, $-CN$, $-C(O)R^x$, $-CO_2R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, $-SO_2NR^xR^y$, $-NO_2$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xSO_2R^y$, $-NR^xSO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OC(O)R^x$ и $-OC(O)NR^xR^y$; где каждый R^x и R^y независимо представляет собой H , C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_8 ацил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, C_6 - C_{12} арил или 5-12-членный гетероарил, или R^x и R^y могут быть взяты вместе с атомом N , к которому они присоединены, с образованием 3-12-членного гетероцикла или 5-12-членного гетероарила, каждый из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из O , N и S ; каждый R^x и R^y возможно замещен заместителями в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $=O$, $=S$, $=N-CN$, $=N-OR'$, $=NR'$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-C(O)NR'_2$, $-SR'$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'_2$, $-NO_2$, $-NR'_2$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'C(O)NR'_2$, $-NR'C(O)OR'$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2NR'_2$, $-OR'$, $-OC(O)R'$ и $-OC(O)NR'_2$, где каждый R' независимо представляет собой H , C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_8 ацил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, C_6 - C_{12} арил или 5-12-членный гетероарил; и каждый указанный C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, C_6 - C_{12} арил и 5-12-членный гетероарил возможно замещен, как в дальнейшем определено в настоящем описании.

В типичных воплощениях возможное замещение арильного, гетероарильного и гетероалициклического колец включает замещение одним или более заместителями, и предпочтительно заместителями в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_8 алкила, $-OH$, C_1 - C_8 алкокси, $-CN$, $=O$, $-C(O)R^x$, $-COOR^x$, $-OC(O)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, $-SO_2NR^xR^y$, $-NO_2$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xSO_2R^y$, $-NR^xSO_2NR^xR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, C_3 - C_8 циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, C_6 - C_{12} арила, 5-12-членного гетероарила, $-O$ -(C_3 - C_8 циклоалкил), $-O$ -(3-12-членный гетероцикл), $-O$ -(C_6 - C_{12} арил) и $-O$ -(5-12-членный гетероарил); где каждый R^x и R^y независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил, или R^x и R^y могут быть взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием 3-12-членного гетероциклического или 5-12-членного гетероарильного кольца, каждое из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из O , N и S ; и где каждый указанный C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_8 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, C_6 - C_{12} арил, 5-12-членный гетероарил, $-O$ -(C_3 - C_8 циклоалкил), $-O$ -(3-12-членный гетероцикл), $-O$ -(C_6 - C_{12} арил) и $-O$ -(5-12-членный гетероарил), который описан как возможный заместитель или является частью R^x или R^y , возможно замещен заместителями в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $=O$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гидроксилалкила, C_1 - C_4 алкокси- C_1 - C_6 алкила, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$ и N -пирролидинил.

"Циклоалкил" относится к неароматической, насыщенной или частично ненасыщенной карбоциклической кольцевой системе, содержащей конкретное количество атомов углерода, которая может быть моноциклической, мостиковой или конденсированной бициклической или полициклической кольцевой системой, которая связана с основой молекулы посредством атома углерода циклоалкильного кольца. Обычно циклоалкильные группы по изобретению содержат от 3 до 12 атомов углерода (" C_3 - C_{12} циклоалкил"), предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода (" C_3 - C_8 циклоалкил"). Репрезентативные примеры включают, например, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен, циклогексадиен, циклогептан, циклогептатриен, адамантан и тому подобные. Циклоалкильные группы могут быть незамещенными или замещены такими же группами, которые раскрыты в настоящем описании в качестве подходящих для алкила. Используемый в настоящем описании " C_3 - C_6 циклоалкил" относится к полностью углеродным моноциклическим или состоящим из конденсированных колец полициклическим группам из 3-6 атомов углерода.

"Циклоалкилалкил" может быть использован для описания циклоалкильного кольца, обычно C_3 - C_8 циклоалкильного, которое соединено с основой молекулы посредством алкиленового линкера, обычно C_1 - C_4 алкилена. Циклоалкилалкильные группы описаны через общее количество атомов углерода в карбоциклическом кольце и линкере и обычно содержат 4-12 атомов углерода (" C_4 - C_{12} циклоалкилалкил"). Таким образом, циклопропилметильная группа представляет собой C_4 -циклоалкилалкильную группу, а циклогексилэтил представляет собой C_8 -циклоалкилалкил. Циклоалкилалкильные группы могут быть незамещенными или замещены в циклоалкильной и/или алкиленовой частях такими же группами, которые раскрыты в настоящем описании в качестве подходящих для алкильных групп.

"Арилалкильная" группа относится к арильной группе, как она раскрыта в настоящем описании, которая соединена с основой молекулы посредством алкиленового или аналогичного линкера. Арилалкильные группы описаны через общее количество атомов углерода в кольце и линкере. Таким образом, бензильная группа представляет собой C_7 -арилалкильную группу, а фенилэтил представляет собой C_8 -арилалкил. Обычно арилалкильные группы содержат 7-16 атомов углерода (" C_7 - C_{16} арилалкил"), где арильная часть содержит 6-12 атомов углерода, а алкиленовая часть содержит 1-4 атомов углерода. Такие

группы также могут быть представлены как $-C_1-C_4$ алкилен- C_6-C_{12} арил.

"Гетероарилалкил" относится к гетероарильной группе, как она описана выше, которая присоединена к основе молекулы посредством алкиленового линкера и отличается от "арилалкила" тем, что по меньшей мере один кольцевой атом ароматической группировки представляет собой гетероатом, выбранный из N, O и S. Гетероарилалкильные группы иногда определены в настоящем описании в соответствии с общим количеством неводородных атомов (то есть атомов C, N, S и O) в объединенных кольце и линкере за исключением групп-заместителей. Таким образом, например, пиридинилметил может иметь название "C₇"-гетероарилалкил. Обычно незамещенные гетероарилалкильные группы содержат 6-20 неводородных атомов (включая атомы C, N, S и O), где гетероарильная часть обычно содержит 5-12 атомов, а алкиленовая часть обычно содержит 1-4 атомов углерода. Такие группы также могут быть представлены как $-C_1-C_4$ алкилен-5-12-членный гетероарил.

Аналогично, "арилалкокси" и "гетероарилалкокси" относятся к арильным и гетероарильным группам, присоединенным к основе молекулы посредством гетероалкиленового линкера (то есть линкера -O-алкилен-), где группы описаны в соответствии с общим количеством неводородных атомов (то есть атомов C, N, S и O) в объединенных кольце и линкере. Таким образом, группы -O-CH₂-фенил и -O-CH₂-пиридинил могут иметь названия группа C₈-арилалкокси и группа C₈-гетероарилалкокси соответственно.

В тех случаях, когда арилалкильная, арилалкоксиальная, гетероарилалкильная или гетероарилалкоксиальная группа описана как возможно замещенная, заместители могут присутствовать или в двухвалентной линкерной части, или в арильной или гетероарильной части группы. Заместители, возможно присутствующие в алкиленовой или гетероалкиленовой части, являются такими же, как заместители, в целом описанные выше для алкильной или алкокси групп, а заместители, возможно присутствующие в арильной или гетероарильной части, являются такими же, как заместители, в целом описанные выше для арильной или гетероарильной групп.

"Гидроксид" относится к группе -ОН.

"Ацилокси" относится к одновалентной группе -OC(O)алкил, где алкильная часть имеет конкретное количество атомов углерода (обычно C₁-C₈, предпочтительно C₁-C₆ или C₁-C₄) и может быть возможно замещена группами, подходящими для алкила. Таким образом, C₁-C₄ацилокси включает заместитель -OC(O)C₁-C₄алкил, например -OC(O)CH₃.

"Ациламино" относится к одновалентной группе -NHC(O)алкил или -NRC(O)алкил, где алкильная часть имеет конкретное количество атомов углерода (обычно C₁-C₈, предпочтительно C₁-C₆ или C₁-C₄) и может быть возможно замещена группами, подходящими для алкила. Таким образом, C₁-C₄ациламино включает заместитель -NHC(O)C₁-C₄алкил, например -NHC(O)CH₃.

"Арилокси" или "гетероарилокси" относятся к возможно замещенной группе -O-арил или -O-гетероарил, где в каждом случае арил и гетероарил являются такими, как в дальнейшем определено в настоящем описании.

"Ариламино" или "гетероариламино" относятся к возможно замещенным группам -NH-арил, -NR-арил, -NH-гетероарил или -NR-гетероарил, где в каждом случае арил и гетероарил являются такими, как в дальнейшем определено в настоящем описании, а R представляет собой заместитель, подходящий для амина, например алкильную, ацильную, карбамоильную или сульфонильную группу, или тому подобные.

"Циано" относится к группе -C≡N.

"Незамещенный амино" относится к группе -NH₂. Если амино описан как замещенный или возможно замещенный, то термин включает группы вида -NR^xR^y, где каждый из R^x и R^y независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, ацил, тиацил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил, имеющий в каждом случае конкретное количество атомов и возможно замещенный, как раскрыто в настоящем описании. Например, "алкиламино" относится к группе -NR^xR^y, где один из R^x и R^y представляет собой алкильную группировку, а другой представляет собой H, а "диалкиламино" относится к -NR^xR^y, где оба из R^x и R^y представляют собой алкильные группировки, где алкильные группировки имеют конкретное количество атомов углерода (например, -NH-C₁-C₄алкил или -N(C₁-C₄алкил)₂). Обычно алкильные заместители в аминах содержат от 1 до 8 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода, или более предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. Этот термин также включает формы, где R^x и R^y взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 3-12-членного гетероциклического или 5-12-членного гетероарильного кольца, каждое из которых само может быть возможно замещено, как раскрыто в настоящем описании для гетероциклического или гетероарильного колец, и которые могут содержать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S в качестве кольцевых членов, при условии, что такие кольца не содержат двух расположенных рядом атомов кислорода.

"Возможный" или "возможно" означает, что событие или условие, описанные потом, не обязательно могут происходить, и описание включает случаи, когда событие или условие происходит, и случаи, когда оно не происходит.

Термины "возможно замещенный" и "замещенный или незамещенный" могут быть использованы взаимозаменяемо для указания на то, что конкретная описываемая группа может не иметь неводородных

заместителей (то есть незамещенная), или эта группа может иметь один или более неводородных заместителей (то есть замещенная). Если не указано иное, общее количество заместителей, которые могут присутствовать, равно количеству атомов Н, присутствующих в незамещенной форме описываемой группы, если такое замещение имеет химический смысл. Если возможный заместитель присоединен посредством двойной связи, такой как заместитель оксо ($=O$), то группа занимает две доступные валентности, так что суммарное количество других заместителей, которые могут быть включены, уменьшается на два. В случае, когда возможные заместители независимо выбраны из списка альтернатив, выбранные группы могут быть одинаковыми или разными.

"Фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более чем одного соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента. Цель фармацевтической композиции заключается в облегчении введения соединения млекопитающему.

В одном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение одной из формул, охарактеризованных в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителя и/или эксципиента.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный противораковый терапевтический агент или паллиативный агент. В некоторых таких воплощениях по меньшей мере один дополнительный медицинский или фармацевтический агент представляет собой противораковый агент, описанный ниже. В некоторых таких воплощениях комбинации обеспечивают аддитивный, более чем аддитивный или синергетический противораковый эффект. В некоторых таких воплощениях один или более чем один дополнительный противораковый терапевтический агент выбран из группы, состоящей из противоопухолевых агентов, антиангиогенных агентов, ингибиторов сигнальной трансдукции и антипролиферативных агентов.

В одном аспекте изобретения предложен способ лечения аномального клеточного роста у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения аномального клеточного роста у млекопитающего, включающий введение млекопитающему некоторого количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с некоторым количеством противоопухолевого агента, где эти количества совместно являются эффективными при лечении указанного аномального клеточного роста. В некоторых воплощениях противоопухолевый агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов митоза, алкилирующих агентов, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, радиации, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомераз, модификаторов биологического ответа, антител, цитотоксических агентов, антигормонов и антиандрогенов.

В обычных воплощениях предложенных способов аномальным клеточным ростом является рак. В некоторых воплощениях предложенные способы приводят к одному или более следующим эффектам: (1) ингибированию пролиферации раковых клеток; (2) ингибированию инвазивности раковых клеток; (3) индуцированию апоптоза раковых клеток; (4) ингибированию метастазирования раковых клеток или (5) ингибированию ангиогенеза.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ лечения опосредованного ALK или слитым белком EML4-ALK расстройства, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, которое является эффективным для лечения указанного расстройства. В некоторых таких воплощениях слитый белок EML4-ALK имеет по меньшей мере одну мутацию.

Используемый в настоящем описании термин "млекопитающее" относится к человеку или животному, не являющемуся человеком, классифицированному как млекопитающее. Более конкретно, термин млекопитающее включает людей, домашних и сельскохозяйственных животных и животных для проведения исследований, животных в зоопарках, животных для занятий спортом и животных-компаньонов, таких как содержащиеся в доме животные и другие одомашненные животные, включая, без ограничения ими, крупный рогатый скот, овец, хорьков, свиней, лошадей, кроликов, козлов, собак, кошек и тому подобных. В обычных воплощениях млекопитающим является человек. В некоторых воплощениях термин "субъект" может быть использован по отношению к человеку. В некоторых других воплощениях млекопитающим является собака или кошка.

Слитыми белками ALK, представляющими особый интерес для настоящего изобретения, являются мутированные формы EML4-ALK. Представляющими особый интерес являются соединения, способные ингибировать слитый белок EML4-ALK с мутацией L1196M и слитый белок EML4-ALK с мутацией C1156Y.

Соединения, композиции и способы, предложенные в настоящем изобретении, полезны для лечения видов рака, включая, но не ограничиваясь ими, рак сердечно-сосудистой системы, дыхательных путей,

желудочно-кишечной системы, мочеполового тракта, печени, кости, нервной системы, репродуктивной системы, гематологической системы, полости рта, кожи, надпочечных желез и других тканей, включая соединительную и мягкую ткань, забрюшинного пространства и брюшины, глаза, внутриглазную меланому и смежных органов, молочной железы, головы или/и шеи, анальной области, щитовидной железы, паращитовидной железы, надпочечника и других эндокринных желез и родственных структур, вторичной и неспецифической злокачественной неоплазмы лимфатических узлов, вторичной злокачественной неоплазмы дыхательной и пищеварительной систем и вторичной злокачественной неоплазмы в других местах.

Более конкретно, примеры рака, когда он использован в связи с настоящим изобретением, включают рак, выбранный из рака легкого, предпочтительно немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), лимфомы, предпочтительно анапластической крупноклеточной лимфомы, нейробластомы или рака мягких тканей, такого как воспалительная миофибробластическая опухоль.

Если не указано иное, все ссылки, сделанные в настоящем описании на соединения по изобретению, включают ссылки на их соли, сольваты, гидраты и комплексы и на сольваты, гидраты и комплексы их солей, включая полиморфы, стереоизомеры и их меченные изотопом варианты.

Соединения по изобретению могут существовать в форме фармацевтически приемлемых солей, таких как, например, соли присоединения кислоты и соли присоединения основания для соединений одной из формул, предложенных в настоящем изобретении. Используемый в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства родительского соединения. Используемая в настоящем описании фраза "фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)", если не указано иное, включает соли кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях формул, раскрытых в настоящем описании.

Например, соединения по изобретению, которые являются основными по своей природе, способны к образованию большого множества солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Несмотря на то что такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения млекопитающим, часто на практике желательно сначала выделить соединение по настоящему изобретению из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли, а затем легко превратить последнюю обратно в соединение в виде свободного основания путем обработки щелочным реагентом, а впоследствии превратить это свободное основание в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. Соли присоединения кислоты к основным соединениям по этому изобретению могут быть получены путем обработки основного соединения по существу эквивалентным количеством выбранной неорганической или органической кислоты в водной среде-растворителе или в подходящем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. После выпаривания растворителя получают желаемую твердую соль. Желаемую соль кислоты также можно осадить из раствора свободного основания в органическом растворителе путем добавления к раствору подходящей неорганической или органической кислоты.

Кислотами, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты к таким основным соединениям, являются такие, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, то есть соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как соли, представляющие собой гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат [то есть 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)].

Примеры солей включают, но не ограничиваются ими, соли, представляющие собой ацетат, акрилат, бензолсульфонат, бензоат (такой как хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат и метоксибензоат), бикарбонат, бисульфат, бисульфит, битартрат, борат, бромид, бутин-1,4-диоат, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, капроат, каприлат, клавуланат, цитрат, деканоат, дигидрохлорид, дигидрофосфат, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, этилсукцинат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллаат, гликоллиларсанилат, гептаноат, гексин-1,6-диоат, гексилрезорцинат, гидраба-мин, гидробромид, гидрохлорид, γ -гидроксibутират, йодид, изобутират, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метафосфат, метан-сульфонат, метилсульфат, моно-гидрофосфат, мукат, напзилат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, нитрат, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фенилацетаты, фенилбутират, фенилпропионат, фталат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, пропансульфонат, пропионат, пропионат, пироглюконат, пироглюконат, салицилат, стеарат, субацетат, суберат, сукцинат, сульфат, сульфонат, сульфит, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтидийодид и валерат.

Иллюстративные примеры подходящих солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиака, первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Соединения по изобретению, которые содержат основную группировку, такую как аминокислотная группа, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами, помимо упомя-

нутых выше кислот.

Соединения по изобретению, которые являются кислотными по своей природе, способны к образованию солей присоединения основания с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных металлов или щелочно-земельных металлов, в частности соли натрия и калия. Все эти соли получают по традиционным методикам. Химическими основаниями, которые используют в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения основания по этому изобретению, являются основания, которые образуют нетоксичные соли основания с кислотными соединениями. Эти соли могут быть получены любым подходящим способом, например путем обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочно-земельного металла, или тому подобные. Эти соли также могут быть получены путем обработки соответствующих кислотных соединений водным раствором, содержащим желаемые фармакологически приемлемые катионы, а затем упаривания полученного раствора досуха предпочтительно при пониженном давлении. Альтернативно, они также могут быть получены путем смешивания вместе растворов кислотных соединений в низших спиртах и желаемого алкоксида щелочного металла, а затем упаривания полученного раствора досуха таким же способом, как описано раньше. В любом случае для обеспечения полноты реакции и максимальных выходов целевого конечного продукта предпочтительно используют стехиометрические количества реагентов.

Химическими основаниями, которые могут быть использованы в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения основания к соединениям по изобретению, являющимся кислотными по своей природе, являются такие, которые образуют нетоксичные соли присоединения основания с такими соединениями. Такие нетоксичные соли присоединения основания включают, но не ограничиваются ими, соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, как катионы щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионы щелочно-земельных металлов (например, кальция и магния), соли аммония или водорастворимые соли присоединения амина, такого как N-метилглюкамин (меглумин), и низшего алканоламмония и другие соли присоединения фармацевтически приемлемых органических аминов.

Также могут быть образованы гемисоли кислот и оснований, например гемисульфат и гемикальциевые соли.

Обзор подходящих солей - в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Соли по настоящему изобретению могут быть получены способами, известными специалистам в области техники. Фармацевтически приемлемая соль соединений по изобретению может быть легко получена путем смешивания вместе растворов соединения и желаемой кислоты или желаемого основания, в зависимости от конкретного случая. Соль может выпадать в осадок из раствора и ее можно собрать фильтрованием или можно извлечь путем выпаривания растворителя. Степень ионизации в соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Специалистам в области техники будет понятно, что соединения по изобретению в форме свободного основания, имеющие основную функциональную группу, могут быть превращены в соли присоединения кислоты путем обработки стехиометрическим избытком подходящей кислоты. Соли присоединения кислоты к соединениям по изобретению можно снова превратить в соответствующее свободное основание путем обработки стехиометрическим избытком подходящего основания, такого как карбонат калия или гидроксид натрия, обычно в присутствии водного растворителя и при температуре между примерно 0 и 100°C. Форму свободного основания можно выделить традиционными способами, такими как экстракция органическим растворителем. Кроме того, соли присоединения кислоты к соединениям по изобретению можно подвергать взаимному обмену, используя преимущества, заключающиеся в разности растворимостей солей, летучестей или кислотностей кислот, или путем обработки подходящим образом нагруженной ионообменной смолой. Например, взаимный обмен можно осуществить путем взаимодействия соли соединений по изобретению со слегка стехиометрическим избытком кислоты при более низком рК, чем у кислотного компонента исходной соли. Это превращение обычно проводят при температуре от примерно 0°C до точки кипения растворителя, используемого в качестве среды для осуществления методики. Аналогичного типа замены возможны для солей присоединения основания, обычно путем посредничества формы свободного основания.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению могут быть получены одним или более чем одним из следующих способов:

- (1) путем взаимодействия соединения по изобретению с желаемой кислотой или желаемым основанием;
- (2) путем удаления из подходящего предшественника соединения по изобретению защитной группы, неустойчивой к действию кислоты или основания, или путем раскрытия кольца в подходящем циклическом предшественнике, например лактоне или лактаме, с использованием желаемой кислоты или основания; или

(3) путем превращения одной соли соединения по изобретению в другую посредством взаимодействия с подходящей кислотой или основанием или с помощью подходящей ионообменной колонки.

Все три реакции обычно проводят в растворе. Полученная соль может выпадать в осадок и ее можно собрать фильтрованием или можно извлечь путем выпаривания растворителя. Степень ионизации в полученной соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Соединения по изобретению могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах. Если растворитель или вода связан(а) крепко, то комплекс будет иметь вполне определенную стехиометрию независимо от влажности. Однако, если растворитель или вода связан(а) слабо, как в канальных сольватах и гигроскопичных соединениях, то содержание воды/растворителя будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях нормой будут нестехиометрические количества. Термин "сольват" используют в настоящем описании для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и одну или более чем одну молекулу фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. Термин "гидрат" используют в тех случаях, когда растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты по этому изобретению включают гидраты и сольваты, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещенным, например D₂O, d₆-ацетон, d₆-DMSO.

Также включены в объем изобретения такие комплексы, как клатраты, комплексы включения лекарство-хозяин, где в отличие от вышеупомянутых сольватов, лекарство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Также включены комплексы лекарства, содержащие два или более чем два органических и/или неорганических компонента, которые могут быть в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. Обзор таких солей - в Haleblan, J. Pharm. Sci., 1975, 64 (8): 1269-1288, описание которого включено в настоящее описание путем ссылки во всей своей полноте.

Все ссылки на соединения по изобретению, сделанные выше, включают ссылки на их соли, сольваты и комплексы и на сольваты и комплексы их солей.

Соединения по изобретению включают соединения по изобретению, как они определены выше, в том числе все их полиморфы и кристаллические формы, их пролекарства и изомеры (включая оптические, геометрические изомеры и таутомеры), как они определены ниже, и меченные изотопом соединения по изобретению.

Изобретение также относится к пролекарствам соединений формул, предложенных в настоящем изобретении. Таким образом, некоторые производные соединений по изобретению, которые сами могут иметь небольшую фармакологическую активность или не иметь ее, могут при введении пациенту, превращаться в соединения по изобретению, например, путем гидролитического расщепления. Такие производные называют "пролекарствами". Дополнительную информацию, касающуюся применения пролекарств, можно обнаружить в "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) и "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), описания которых включены в настоящее описание путем ссылок во всей своей полноте.

Пролекарства по изобретению могут, например, быть получены путем замены подходящих функциональных групп, присутствующих в соединениях по изобретению, некоторыми группировками, которые известны специалистам в области техники в качестве "про-группировок", как описано, например, в "Design of Prodrugs", H. Bundgaard (Elsevier, 1985), описание которого включено в настоящее описание путем ссылки во всей своей полноте.

Некоторые неограничивающие примеры пролекарств по изобретению включают:

(1) если соединение содержит функциональную группу карбоновой кислоты (-COOH), то его сложный эфир, например, с заменой водорода (C₁-C₈)алкилом;

(2) если соединение содержит спиртовую функциональную группу (-OH), то его эфир, например, с заменой водорода (C₁-C₆)алканоилоксиметилом;

(3) если соединение содержит первичную или вторичную функциональную аминогруппу (-NH₂ или -NHR, где R не является H), то его амид, например, с заменой одного или обоих атомов водорода подходящей метаболически неустойчивой группой, такой как амидная, карбаматная, мочевиная, фосфонатная, сульфонатная и так далее.

Дополнительные примеры групп-заменителей согласно предшествующим примерам и примеры других типов пролекарств можно обнаружить в вышеупомянутых ссылках.

Наконец, некоторые соединения по изобретению сами могут вести себя как пролекарства других соединений по изобретению.

Также включены в объем изобретения метаболиты соединений по изобретению, то есть соединения, образованные *in vivo* после введения лекарственного средства. Некоторые примеры метаболитов по изобретению включают:

(1) в случаях, когда соединение по изобретению содержит метильную группу, его гидроксиметильное производное (-CH₃ → -CH₂OH);

(2) в случаях, когда соединение по изобретению содержит группу алкокси, его гидроксильное производное ($-OR \rightarrow -OH$);

(3) в случаях, когда соединение по изобретению содержит третичную аминогруппу, его производное, представляющее собой вторичный амин ($-NR^1R^2 \rightarrow -NHR^1$ или $-NHR^2$);

(4) в случаях, когда соединение по изобретению содержит вторичную аминогруппу, его производное, представляющее собой первичный амин ($-NHR^1 \rightarrow -NH_2$);

(5) в случаях, когда соединение по изобретению содержит фенильную группировку, его фенольное производное ($-Ph \rightarrow -PhOH$);

(6) в случаях, когда соединение по изобретению содержит амидную группу, его производное, представляющее собой карбоновую кислоту ($-CONH_2 \rightarrow COOH$).

Соединения формул, предложенных в настоящем изобретении, могут иметь асимметрические атомы углерода. Углерод-углеродные связи соединений по изобретению могут быть изображены в настоящем описании с использованием сплошной линии (—), сплошной клиновидной линии (—) или штриховой клиновидной линии (---). Использование сплошной линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода предназначено для обозначения того, что включены все возможные стереоизомеры (например, конкретные энантиомеры, рацемические смеси и так далее) при таком атоме углерода. Использование или сплошной, или штриховой клиновидной линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода предназначено для обозначения того, что только лишь указанный стереоизомер предполагается для включения. Возможно, что соединения по изобретению могут содержать более одного асимметрического атома углерода. В этих соединениях использование сплошной линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода предназначено для обозначения того, что все возможные стереоизомеры предполагаются для включения. Например, если не указано иное, то подразумевается, что соединения по изобретению могут существовать в виде энантиомеров и диастереомеров или в виде их рацематов и смесей. Использование сплошной линии для изображения связей с одним или более с асимметрическими атомами углерода в соединении по изобретению и использование сплошной или штриховой клиновидной линии для изображения связей с другими асимметрическими атомами углерода в том же самом соединении предназначено для обозначения того, что присутствует смесь диастереомеров.

Соединения по изобретению, содержащие один или более асимметрических атомов углерода, могут существовать в виде двух или более стереоизомеров, таких как рацематы, энантиомеры или диастереомеры. Стереизомеры соединений формул, изображенных в настоящем описании, могут включать цис- и транс-изомеры, оптические изомеры, такие как (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры, поворотные изомеры, атропизомеры, конформационные изомеры и таутомеры соединений по изобретению, в том числе соединения, проявляющие более одного вида изомерии; и их смеси (такие как рацематы и пары диастереомеров). Также включены соли присоединения кислоты или присоединения основания, где противоион является оптически активным, например d-лактат или l-лизин, или рацемический, например dl-тарtrat или dl-аргинин.

Если какой-либо рацемат кристаллизуется, то возможны кристаллы двух разных типов. Первым типом является вышеуказанное рацемическое соединение (истинный рацемат), где получена одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимоллярных количествах. Вторым типом является рацемическая смесь или конгломерат, где получены две формы кристалла в эквимоллярных количествах, каждая из которых содержит одиночный энантиомер.

Соединения по изобретению могут демонстрировать таутомерные эффекты и обладать структурной изомерией. Например, соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную и иминную форму, и кето и енаминную форму, и геометрических изомерах и их смесях. Все такие таутомерные формы включены в объем, охватываемый соединениями по изобретению. Таутомеры существуют в виде смесей группы таутомеров в растворе. В твердой форме обычно преобладает один таутомер. Настоящее изобретение включает все таутомеры соединений формул, предложенных в настоящем изобретении, даже если один таутомер может быть описан.

Кроме того, некоторые соединения по изобретению могут образовывать атропизомеры (например, замещенные биарилы). Атропизомеры представляют собой конформационные стереоизомеры, которые встречаются, когда не допускается вращение вокруг одинарной связи в молекуле, или оно сильно замедлено в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы и заместители на обоих концах этой одинарной связи являются несимметричными. Взаимное превращение атропизомеров является достаточно слабым, чтобы предоставить возможность для разделения и выделения в заранее определенных условиях. Энергетический барьер термической рацемизации может быть определен по стерическому затруднению в отношении свободного вращения одной или более связей, образующих хиральную ось.

Если соединение по изобретению содержит алкенильную или алкениленовую группу, то возможны геометрические цис/транс (или Z/E) изомеры. Цис-/транс-изомеры могут быть разделены посредством традиционных методик, хорошо известных специалистам в области техники, например хроматографией

и фракционной кристаллизацией.

Традиционные методики получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или расщепление рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД).

Альтернативно, рацемат (или предшественник рацемата) может быть подвергнут взаимодействию с подходящим оптически активным соединением, например спиртом, или в случае, когда соединение содержит кислотную или основную группировку, с кислотой или основанием, такими как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена хроматографией и/или фракционной кристаллизацией, и один или оба диастереоизомера могут быть превращены в соответствующий(е) чистый(е) энантиомер(ы) методами, хорошо известными специалисту в области техники.

Хиральные соединения по изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно-обогащенной форме с использованием хроматографии, обычно ЖХВД, на асимметричной смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата приводит к обогащенной смеси.

Стереоизомерные конгломераты могут быть разделены посредством традиционных методик, известным специалистам в области техники; см., например, "Stereochemistry of Organic Compounds", E.L. Eliel (Wiley, New York, 1994), описание которого включено в настоящее описание путем ссылки во всей своей полноте.

Используемый в настоящем описании термин "энантиомерно чистое" описывает соединение, которое присутствует в виде одиночного энантиомера и которое охарактеризовано единицами энантиомерного избытка (e.e.). Предпочтительно, когда соединение присутствует в виде энантиомера, тогда энантиомер присутствует в энантиомерном избытке более чем или равном примерно 80%; более предпочтительно в энантиомерном избытке более чем или равном примерно 90%; еще более предпочтительно в энантиомерном избытке более чем или равном примерно 95%; еще более предпочтительно в энантиомерном избытке более чем или равном примерно 98%; наиболее предпочтительно в энантиомерном избытке более чем или равном примерно 99%. Аналогично, используемый в настоящем описании термин "диастереомерно чистое" описывает соединение, которое присутствует в виде диастереомера и которое охарактеризовано единицами диастереомерного избытка (d.e.). Предпочтительно, когда соединение присутствует в виде диастереомера, тогда диастереомер присутствует в диастереомерном избытке более чем или равном примерно 80%; более предпочтительно в диастереомерном избытке более чем или равном примерно 90%; еще более предпочтительно в диастереомерном избытке более чем или равном примерно 95%; еще более предпочтительно в диастереомерном избытке более чем или равном примерно 98%; наиболее предпочтительно в диастереомерном избытке более чем или равном примерно 99%.

Настоящее изобретение также включает меченные изотопом соединения, которые идентичны соединениям, изложенным в одной из предложенных формул, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе.

Меченные изотопом соединения по изобретению обычно могут быть получены по традиционным методикам, известным специалистам в области техники, или способами, аналогичными способам, раскрытым в настоящем описании, с использованием подходящего меченного изотопом реагента вместо реагента, не меченного изотопом, используемого в других случаях.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , но не ограничиваются ими. Некоторые меченные изотопом соединения по изобретению, например такие, в которые включены такие радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , полезны в анализах распределения лекарства и/или субстрата в ткани. Изотопы трития, то есть ^3H , и углерода-14, то есть ^{14}C , особенно предпочтительны вследствие легкости их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть ^2H , может предоставить некоторые терапевтические преимущества, получаемые вследствие более высокой метаболической стабильности, например повышенный период полураспада *in vivo* или пониженные требования к дозировкам, и, следовательно, могут быть предпочтительными в некоторых случаях. Меченные изотопом соединения по изобретению в основном могут быть получены посредством осуществления методик, раскрытых на Схемах и/или в "Примерах" и "Подготовительных примерах", путем замены реагента, не меченного изотопом, на меченный изотопом реагент. Фармацевтически приемлемые сольваты по этому изобретению включают такие, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещенным, например D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO.

Соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов или их смесей. Они могут быть получены, например, в виде твердых пробок, порошков или пленок такими способами, как осаждение, кристаллизация, лиофильная сушка, сушка распылением или сушка выпариванием. Микроволновая или радиочастотная суш-

ка могут быть использованы для этой цели.

Терапевтические способы и применения

Кроме того, согласно изобретению предложены терапевтические способы и применения, включающие введение соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемых солей как таковых или в комбинации с другими терапевтическими агентами или паллиативными агентами.

В одном аспекте изобретения предложен способ лечения аномального клеточного роста у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения аномального клеточного роста у млекопитающего, включающий введение млекопитающему некоторого количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с некоторым количеством противоопухолевого агента, где эти количества совместно являются эффективными при лечении указанного аномального клеточного роста. В некоторых таких воплощениях противоопухолевый агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов митоза, алкилирующих агентов, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, радиации, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомераз, модификаторов биологического ответа, антител, цитотоксических агентов, антигормонов и антиандрогенов.

Соединения по изобретению включают соединения любой из формул, охарактеризованных в настоящем описании, в том числе формул (Ф) и (I)-(XXX), или их фармацевтически приемлемые соли.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ лечения аномального клеточного роста у млекопитающего, включающий введение млекопитающему количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным при лечении аномального клеточного роста.

В еще одном другом аспекте изобретения предложен способ ингибирования пролиферации раковых клеток у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для ингибирования клеточной пролиферации.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ ингибирования инвазивности раковых клеток у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для ингибирования инвазивности клеток.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ индуцирования апоптоза в раковых клетках млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для индуцирования апоптоза.

В дополнительном аспекте изобретения предложен способ индуцирования апоптоза у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения одной из формул, охарактеризованных в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли.

В обычных воплощениях предложенных способов аномальным клеточным ростом является рак, где указанный рак выбран из группы, состоящей из базально-клеточного рака, медуллобластомного рака, рака печени, рабдомиосаркомы, рака легкого, рака кости, рак поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака ободочной кишки, рака молочной железы, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягкой ткани, рака уретры, рака пениса, рака предстательной железы, хронической или острой лейкемии, лимфоцитарных лимфом, рака пузыря, рака почки или мочеточника, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки, неоплазм центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, глиомы ствола мозга, гипофизарной аденомы или комбинации одного или более чем одного из вышеупомянутых видов рака.

Соединения по изобретению, их фармацевтически приемлемые соли и/или производные формы или композиция представляют собой полезные фармацевтически активные соединения, которые подходят для терапии многочисленных расстройств, в которые вовлечен рецептор ALK и/или слитый белок ALK, например EML4-ALK, или при которых ингибирование активности ALK может принести пользу, в частности рака.

Дополнительный аспект изобретения относится к соединению по изобретению или его фармацевтически приемлемым солям, производным формам или композициям для применения в качестве лекарственного средства, в частности для применения в лечении заболеваний, где ингибирование активности ALK и/или слитого белка ALK, например EML4-ALK, может принести пользу, таких как рак.

Еще один дополнительный аспект настоящего изобретения также относится к применению соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемых солей, производных форм или композиций для изготовления лекарственного средства, обладающего ингибиторной активностью в отношении ALK,

для лечения ALK-опосредованных заболеваний и/или состояний, в частности заболеваний и/или состояний, перечисленных выше.

Еще один аспект настоящего изобретения также относится к применению соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемых солей, производных форм или композиций для изготовления лекарственного средства, обладающего ингибиторной активностью в отношении EML4-ALK, для лечения EML4-ALK-опосредованных заболеваний и/или состояний, в частности заболеваний и/или состояний, перечисленных выше.

Соединения по изобретению, их фармацевтически приемлемые соли и/или производные формы или композиция представляют собой полезные фармацевтически активные соединения, которые подходят для лечения боли, включая острую боль; хроническую боль; невропатическую боль; воспалительную боль (в том числе, например, боль при остеоартрите, боль при ревматоидном артрите); висцеральную боль; ноцицептивную боль, в том числе боль после операции; и смешанные типы боли, в которые вовлечены внутренние органы, желудочно-кишечный тракт, черепные структуры, костно-мышечная система, позвоночник, мочеполовая система, сердечно-сосудистая система и ЦНС, включая раковую боль, боль в спине и рото-лицевую боль.

Дополнительный аспект изобретения относится к соединению по изобретению или его фармацевтически приемлемым солям, производным формам или композициям для применения в качестве лекарственного средства, в частности для применения в лечении боли, включая острую боль; хроническую боль; невропатическую боль; воспалительную боль (в том числе, например, боль при остеоартрите, боль при ревматоидном артрите); висцеральную боль; ноцицептивную боль, в том числе боль после операции; и смешанные типы боли, в которые вовлечены внутренние органы, желудочно-кишечный тракт, черепные структуры, костно-мышечная система, позвоночник, мочеполовая система, сердечно-сосудистая система и ЦНС, включая раковую боль, боль в спине и рото-лицевую боль.

Еще один дополнительный аспект настоящего изобретения также относится к применению соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемых солей, производных форм или композиций для изготовления лекарственного средства для лечения заболеваний и/или состояний, перечисленных выше.

Как следствие, согласно настоящему изобретению предложен способ лечения млекопитающего, в том числе человека, терапевтически эффективным количеством соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, производной формы или фармацевтической композиции. Более точно, согласно настоящему изобретению предложен способ лечения ALK-опосредованных видов рака у млекопитающего, в том числе у человека, в частности видов рака, перечисленных выше, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемых солей и/или производных форм или его фармацевтической композиции.

Еще одно воплощение настоящего изобретения, представляющее особый интерес, относится к способу лечения рака легкого у человека, нуждающегося в таком лечении, включающему введение указанному человеку некоторого количества соединения по изобретению в комбинации с одним или более (предпочтительно одним-трем) противораковыми агентами, выбранными из группы, состоящей из капецитабина, бевацизумаба, гемцитабина, доцетаксела, паклитаксела, преметрекседа динатрия, эрлотиниба, gefитиниба, винорелбина, иринотекана, этопозиды, винбластина и карбоплатина, где количества активного агента совместно с количествами противораковых агентов, присутствующих в комбинации, являются эффективными при лечении рака легкого.

Предпочтительно соединения по изобретению представляют собой селективные ингибиторы ALK. Предпочтительно соединения по изобретению представляют собой селективные ингибиторы EML4-ALK с мутацией L1196M. Предпочтительно соединения по изобретению представляют собой селективные ингибиторы EML4-ALK с мутацией C1156Y.

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в настоящем описании, относится к такому количеству вводимого соединения, которое будет ослаблять в некоторой степени один или более симптомов расстройства, которое лечат. При ссылке на лечение рака терапевтически эффективное количество относится к такому количеству, которое обладает эффектом (1) уменьшения размера опухоли, (2) ингибирования (то есть замедления в некоторой степени, предпочтительно останавливания) метастазирования опухоли, (3) ингибирования в некоторой степени (то есть замедления в некоторой степени, предпочтительно останавливания) роста опухоли или инвазивности опухоли, и/или (4) ослабления в некоторой степени (или предпочтительно устранения) одного или более признаков или симптомов, ассоциированных с раком.

Термин "процесс лечения" ("treating"), используемый в настоящем описании, если не указано иное, означает изменение направления протекания на обратное, облегчение, ингибирование прогрессирования или предупреждение расстройства или состояния, в отношении которого такой термин применяется, или одного или более симптомов такого расстройства или состояния. Термин "лечение", используемый в настоящем описании, если не указано иное, относится к акту процесса лечения как "процесса лечения", как он определен непосредственно выше. Термин "процесс лечения" также включает адъювантное и нео-

адьювантное лечение млекопитающего.

Термины "аномальный клеточный рост" и "гиперпролиферативное расстройство" используются в этой заявке взаимозаменяемо.

"Аномальный клеточный рост", используемый в настоящем описании, если не указано иное, относится к клеточному росту, который не зависит от нормальных регуляторных механизмов (например, потере контактного ингибирования). Аномальный клеточный рост может быть доброкачественным (нераковым) или злокачественным (раковым). Он включает аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), которые пролиферируют вследствие экспрессии ALK или слитого белка ALK, например EML4-ALK; (2) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, при которых имеет место ALK или слитый белок ALK; (3) любых опухолей, которые пролиферируют вследствие аберрантной активации ALK или слитого белка ALK; и (4) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, при которых имеет место аберрантная активация ALK или слитого белка ALK.

Используемый в настоящем описании термин "рак" относится к любому злокачественному и/или инвазивному росту или опухоли, вызванной аномальным клеточным ростом, включая солидные опухоли, названные по типу клеток, которые их формируют, рак крови, костного мозга или лимфатической системы. Примеры солидных опухолей включают, но не ограничиваются ими, саркомы и карциномы. Примеры видов рака крови включают, но не ограничиваются ими, лейкемии, лимфомы и миелому. Термин "рак" включает, но не ограничивается ими, первичный рак, который происходит в конкретном участке организма, метастатический рак, который распространяется из места, в котором он начался, в другие части организма, рецидив первоначального первичного рака после ремиссии, и второй первичный рак, который представляет собой новый первичный рак у пациента, обладающего историей предыдущего рака с типом, отличным от последнего рака.

Соединения по изобретению ингибируют ALK и, таким образом, все они адаптированы для терапевтического применения в качестве антипролиферативных агентов (например, в отношении рака) или противоопухолевого агента (например, эффект против солидных опухолей) у млекопитающих, в частности у людей. В частности, соединения по изобретению полезны в предупреждении и лечении множества гиперпролиферативных расстройств человека, включая как злокачественный, так и доброкачественный аномальный клеточный рост.

Соединения, композиции и способы, предложенные в настоящем изобретении, полезны для лечения видов рака, включая, но неограничиваясь ими, следующие виды рака:

рак сердечно-сосудистой системы, например сердца (саркома [ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома], миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома), средостения и плевры и других внутригрудных органов, опухоли сосудов и тканей сосудов, ассоциированных с опухолью;

рак дыхательных путей, например полости носа и среднего уха, придаточных пазух, гортани, трахеи, бронха и легкого, такой как мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома;

рак желудочно-кишечной системы, например пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), желудочный рак, поджелудочной железы (проточная аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкой кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстой кишки (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома);

рак мочеполового тракта, например почки (аденокарцинома, опухоль Вильмса [нефробластома], лимфома, лейкемия), пузыря и/или мочеиспускательного канала (плоскоклеточная карцинома, переходноклеточная карцинома, аденокарцинома), предстательной железы (аденокарцинома, саркома), яичка (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома);

рак печени, например гепатома (гепатоклеточная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоклеточная аденома, гемангиома, эндокринные опухоли поджелудочной железы (такие как феохромоцитома, инсулинома, опухоль вазоактивного кишечного пептида, опухоль инсулярных клеток и глюкагонома);

рак кости, например остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистiocитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулярноклеточная саркома), множественная миелома, злокачественная опухоль гигантских клеток хондрома, остеохондрома (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеонидная остеомы и опухоли гигантских клеток;

рак нервной системы, например неоплазмы центральной нервной системы (ЦНС), первичная лимфома ЦНС, рак черепа (остеома, гемангиома, гранулома, ксантома, деформирующий остоз), оболочек головного мозга (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), рак головного мозга (астроцитома, медул-

лобластома, глиома, эпендимома, герминома [пинеаломы], мультиформа глиобластомы, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома);

рак репродуктивной системы, например гинекологический, матки (эндометриальная карцинома), шейки матки (цервикальная карцинома, предопухолевая цервикальная дисплазия), яичников (овариальная карцинома [серозная цистаденокарцинома, слизеобразующая цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома], гранулезо-текально-клеточные опухоли, опухоли из Сертоли-Лейдиговских клеток, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), фаллопиевых труб (карцинома) и других участков, ассоциированных с женскими половыми органами; плаценты, пениса, предстательной железы, яичка и других участков, ассоциированных с мужскими половыми органами;

рак гематологической системы, например крови (миелоидная лейкемия [острая и хроническая], острая лимфобластная лейкемия, хроническая лимфоцитарная лейкемия, миелопротрофиеративные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома [злокачественная лимфома];

рак полости рта, например губы, языка, десны, дна полости рта, неба и других частей полости, околоушной слюнной железы и других частей слюнных желез, миндалина, ротоглотки, носоглотки, гортанного кармана, подглоточника и других участков на губе, в полости рта и глотке;

рак кожи, например злокачественная меланома, кожная меланома, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, невоидные опухоли диспластические невусы, липома, ангиома, дерматофиброма и келоиды;

рак надпочечных желез: нейробластома;

рак других тканей, включая соединительную и мягкую ткань, забрюшинного пространства и брюшины, глаза, внутриглазная меланома и смежных органов, головы или/и шеи, анальной области, щитовидной железы, паращитовидной железы, надпочечника и других эндокринных желез и родственных структур, вторичная и неспецифическая злокачественная неоплазма лимфатических узлов, вторичная злокачественная неоплазма дыхательной и пищеварительной систем и вторичная злокачественная неоплазма в других местах.

Более конкретно, примеры рака, когда он использован в связи с настоящим изобретением, включают рак, выбранный из рака легкого (NSCLC и SCLC), рака головы или шеи, рака яичников, рака ободочной кишки, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака молочной железы, рака почки или мочеточника, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки, неоплазм центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, неходжкинской лимфомы, опухолей оси позвоночника или комбинации одного или более чем одного из вышеупомянутых видов рака.

Еще более конкретно, примеры рака, когда он использован в связи с настоящим изобретением, включают рак, выбранный из рака легкого (NSCLC и SCLC), рака молочной железы, рака яичников, рака ободочной кишки, рака прямой кишки, рака анальной области или комбинации одного или более чем одного из вышеупомянутых видов рака.

В одном воплощении настоящего изобретения нераковые состояния включают такие гиперпластические состояния, как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (например, BPH).

В другом аспекте изобретения предложен способ ингибирования пролиферации клеток, включающий приведение клеток в контакт с соединением по изобретению или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации клеток.

В еще одном аспекте изобретения предложены способы индуцирования клеточного апоптоза, включающие приведение клеток в контакт с соединением, раскрытом в настоящем описании, в количестве, эффективном для индуцирования апоптоза клеток.

"Приведение в контакт" относится к сведению вместе соединения или фармацевтически приемлемой соли по изобретению и клетки, экспрессирующей ALK, таким образом, что соединение может оказывать влияние на активность ALK или непосредственно, или косвенно. "Приведение в контакт" можно осуществить *in vitro* (то есть в искусственной среде, такой как, например, без ограничения, в тестовой пробирке или культуральной среде) или *in vivo* (то есть в живом организме, таком как, без ограничения, мышь, крыса или кролик).

В некоторых воплощениях клетки присутствуют в клеточной линии, такой как линия раковых клеток. В других воплощениях клетки находятся в ткани или опухоли, и ткань или опухоль могут быть у млекопитающего, включая человека.

Лекарственные формы и режимы.

Введение соединений по изобретению можно осуществить любым способом, который делает возможной доставку соединений к месту действия. Эти способы включают пероральные пути, интратрудеальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутримышечную, внут-

рисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение.

Режимы дозирования можно скорректировать для обеспечения оптимального желаемого ответа. Например, можно вводить разовый болюс, можно вводить несколько доз, разделенных по времени, или дозу можно пропорциональным образом уменьшить или увеличить, как предписывает терапевтическая ситуация. Особенно полезно изготавливать парентеральные композиции в стандартной лекарственной форме для легкости введения и единообразия дозы. Используемый в настоящем описании термин "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных доз млекопитающим, которых следует лечить; причем каждая единица содержит предварительно определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта вместе с желаемым фармацевтическим носителем. Подробное определение стандартных лекарственных форм по изобретению продиктовано и непосредственно зависит от (а) уникальных характеристик химиотерапевтического агента и конкретного терапевтического или профилактического эффекта, который следует достичь, и (б) ограничений, присущих в области приготовления лекарственных средств, таких как активное соединение для лечения чувствительности у индивидуумов.

Таким образом, специалисту будет понятно, что дозу и режим дозирования можно корректировать на основе предложенного описания в соответствии со способами, хорошо известными в терапии. То есть, можно легко установить максимально приемлемую дозу, также как и можно определить эффективное количество, обеспечивающее обнаруживаемую терапевтическую пользу для пациента, а также временные требования по введению каждого агента с обеспечением обнаруживаемой терапевтической пользы у пациента. Соответственно, несмотря на то, что в настоящем описании для некоторых доз и режимов введения приведены примеры, эти примеры никоим образом не ограничивают дозу и режим введения, которые могут быть предложены пациенту при осуществлении настоящего изобретения на практике.

Следует отметить, что значения доз могут варьироваться в зависимости от типа и тяжести состояния, которое следует облегчить, и могут включать однократные или многократные дозы. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного млекопитающего конкретные режимы дозирования следует скорректировать в отношении времени в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным суждением личности, осуществляющей введение и наблюдающей за введением композиции, и что изложенные в настоящем описании диапазоны доз являются только лишь типичными и не предназначены ограничивать объем или практическое использование заявленной композиции. Например, дозы можно скорректировать, исходя из фармакокинетических или фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты, и/или лабораторные значения. Таким образом, настоящее изобретение охватывает расширение диапазона доз для пациента, определяемое квалифицированным специалистом. Определение подходящих доз и режимов введения химиотерапевтических агентов хорошо известно в релевантной области техники, и следует понимать, что оно должно осуществляться квалифицированным специалистом после получения информации, раскрытой в настоящем описании.

Количество вводимого соединения по изобретению будет зависеть от млекопитающего, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, возможности воспользоваться соединением и усмотрения лечащего врача. Однако эффективная доза обычно находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на 1 кг массы тела в сутки, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/сутки, в однократной или разделенных дозах. Для человека с массой 70 кг это количество могло бы составить от примерно 0,05 до примерно 7 г/сутки, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 2,5 г/сутки. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона могут быть более чем адекватными, тогда как в других случаях могут быть использованы даже большие дозы без вызывания какого-либо опасного побочного эффекта, где такие большие дозы обычно разделены на несколько меньших доз для введения в течение суток.

Препараты и пути введения.

Используемый в настоящем описании "фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю или разбавителю, который не приводит к существенному раздражению организма и не отменяет биологическую активность и свойства вводимого соединения.

Фармацевтически приемлемый носитель может включать любой традиционный носитель или эксципиент. Выбор носителя и/или эксципиента будет в большой степени зависеть от таких факторов, как конкретный путь введения, влияние эксципиента на растворимость и стабильность и природы лекарственной формы.

Подходящие фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители (например, гидраты и сольваты). Фармацевтические композиции могут, если желательно, содержать дополнительные ингредиенты, такие как корригенты, связующие вещества, эксципиенты и тому подобные. Таким образом, для перорального введения таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, можно применять вместе с различными разбавителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые комплексные силикаты, и со связующими веществами, такими как сахароза, желатин и гуммиарабик. Примеры, без ограничения, эксципиентов включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и виды крахмала, производные

целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли. Кроме того, для целей таблетирования часто полезны смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции подобного типа также можно применять в мягких и твердых наполненных желатиновых капсулах. Таким образом, неограничивающие примеры материалов включают лактозу или молочный сахар и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Если для перорального введения желательны водные суспензии или эликсир, то активное соединение в них может быть объединено с различными подсластителями или корригентами, красящими веществами или красками и, если желательно, эмульгаторами или суспендирующими веществами, вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

Фармацевтическая композиция может, например, находиться в форме, подходящей для перорального введения в виде таблетки, капсулы, пилюли порошка, препаратов замедленного высвобождения, раствора, суспензии; для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии; для местного введения в виде мази или крема или для ректального введения в виде суппозитория.

Типичные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активных соединений в стерильных водных растворах, например в водном пропиленгликолевом или декстрозном растворах. Если требуется, такие лекарственные формы могут быть подходящим образом буферизованы.

Фармацевтическая композиция может находиться в стандартных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных доз.

Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений по изобретению, и способы их изготовления будут очевидны специалистам в области техники. Такие композиции и способы их изготовления можно обнаружить, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), описание которого включено в настоящее описание путем ссылки во всей своей полноте.

Соединения по изобретению можно вводить перорально. Пероральное введение может включать глотание, так что соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, или может быть использовано трансбуккальное или подязычное введение, посредством которых соединение попадает в кровоток непосредственно изо рта.

Препараты, подходящие для перорального введения, включают твердые препараты, такие как таблетки, содержащие макрочастицы капсулы, жидкости или порошки, лепешки (включая заполненные жидкостью), жвачки, мульти- и нано-частицы, гели, твердый раствор, липосому, пленки (включая мукоадгезивные), овули, спреи и жидкие композиции.

Жидкие композиции включают суспензии, растворы, сиропы и эликсир. Такие композиции могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах и обычно содержат носитель, например воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, и один или более эмульгаторов и/или суспендирующих веществ. Жидкие композиции также могут быть приготовлены путем восстановления влагосодержания твердого вещества, например, из саше.

Соединения по изобретению также можно применять в быстрорастворимых, быстрорастворяющихся лекарственных формах, таких как описанные в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, Liang and Chen (2001), описание которого включено в настоящее описание путем ссылки во всей своей полноте.

Для таблетированных лекарственных форм лекарство в зависимости от дозы может составлять от 1 до 80 мас.% лекарственной формы, более типично от 5 до 60 мас.% лекарственной формы. Кроме лекарства таблетки обычно содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают натрийкрахмалгликолат, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, кроскармеллозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, низший алкилзамещенный гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, пептизированный крахмал и альгинат натрия. Обычно разрыхлитель будет содержать от 1 до 25 мас.%, предпочтительно от 5 до 20 мас.% лекарственной формы.

Связующие вещества обычно используют для придания таблетированному препарату когезионных свойств. Подходящие связующие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, природные и синтетические смолы, поливинилпирролидон, пептизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки также могут содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводный и тому подобные), маннит, ксилит, декстрозу, сахарозу, сорбит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал и дигидрат двухосновного фосфата кальция.

Таблетки также возможно могут содержать поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и скользящие вещества, такие как диоксид кремния и тальк. Когда они присутствуют, поверхностно-активные вещества обычно находятся в количествах от 0,2 до 5% от массы таблетки, а скользящие вещества обычно от 0,2 до 1% от массы таблетки.

Таблетки также обычно содержат смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества обычно присутствуют в количествах от 0,25 до 10%, предпочтительно от 0,5 до 3% от

массы таблетки.

Другие общепринятые ингредиенты включают антиоксиданты, красители, корригенты, консерванты и вещества, маскирующие вкус.

Типичные таблетки содержат вплоть до примерно 80 мас.% лекарства, от примерно 10 до примерно 90 мас.% связующего вещества, от примерно 0 до примерно 85 мас.% разбавителя, от примерно 2 до примерно 10 мас.% разрыхлителя и от примерно 0,25 до примерно 10 мас.% смазывающего вещества.

Таблеточные смеси могут быть подвергнуты непосредственному прессованию или прессованию с помощью вращающегося цилиндра с формированием таблеток. Альтернативно, таблеточные смеси или части смесей могут быть подвергнуты влажному, сухому гранулированию или гранулированию из расплава, застыванию расплава или экструзии перед таблетированием. Конечный препарат может содержать один или более слоев и может быть покрытым или непокрытым, или инкапсулированным.

Изготовление таблеток подробно рассмотрено в "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), описание которого включено в настоящее описание путем ссылки во всей своей полноте.

Твердые препараты для перорального введения могут быть изготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

Подходящие препараты модифицированного высвобождения описаны в патенте США 6106864. Подробности других подходящих технологий высвобождения, таких как высокоэнергетические дисперсии и осмотические и покрытые частицы, можно обнаружить в Verma et al., *Pharmaceutical Technology Online*, 25(2), 1-14 (2001). Использование жевательной резинки для достижения контролируемого высвобождения описано в WO 00/35298. Описания этих ссылок включены в настоящее описание путем ссылок во всей их полноте.

Парентеральное введение.

Соединения по изобретению также можно вводить непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, интратекальное, внутрижелудочковое, интрауретральное, интрастернальное, интракраниальное, внутримышечное и подкожное. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольчатые (в том числе микроигольчатые) инжекторы, безыгольчатые инжекторы и оборудование для инфузии.

Парентеральные композиции обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные вещества (предпочтительно до pH от 3 до 9), но в некоторых случаях они могут быть более подходящим образом изготовлены в виде стерильного неводного раствора или в виде сухой формы, которую следует использовать совместно с подходящим наполнителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Приготовление парентеральных композиций в стерильных условиях, например, путем лиофилизации, может быть легко осуществлено с использованием стандартных фармацевтических методик, хорошо известных специалистам в области техники.

Растворимость соединений по изобретению, используемых при приготовлении парентеральных растворов, можно увеличить с помощью подходящих методик приготовления, таких как включение веществ, улучшающих растворимость.

Препараты для парентерального введения могут быть изготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение. Таким образом, соединения по изобретению могут быть изготовлены в виде твердого вещества, полутвердого вещества или тиксотропной жидкости для введения в качестве имплантируемого депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких препаратов включают покрытые лекарством стенты и микросферы из PGLA (сополимера гликолевой и молочной кислот).

Соединения по изобретению также можно вводить местно на кожу или слизистую оболочку, то есть дермально или трансдермально. Типичные препараты для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, перевязочные материалы, пены, пленки, кожные пластыри, пластины, имплантаты, губки, волокна, повязки и микроэмульсии. Также могут быть использованы липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, вазелиновое масло, медицинский вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены усилители проникновения; см., например, *J. Pharm Sci*, 88 (10), 955-958, Finnin and Morgan (October 1999). Другие средства для местного введения включают доставку электропорацией, ионтофорезом, фонофорезом, сонофорезом и микроигольчатой или безыгольчатой (например, Powderject™, Bioject™ и так далее) инъекцией. Описания этих ссылок включены в настоящее описание путем ссылок во всей их полноте.

Препараты для местного введения могут быть изготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

Соединения по изобретению также можно вводить интраназально или ингаляцией, обычно в форме

сухого порошка (либо в одиночку в виде, например, сухой смеси с лактозой, или в виде частицы из смешанных компонентов, например в смеси с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухого порошка или в виде аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера, насоса, разбрызгивателя, пульверизатора (предпочтительно пульверизатора, использующего электрогидродинамику для получения мелкодисперсного тумана) или небулайзера с использованием подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан, или без его использования. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивные вещества, например хитозан или циклодекстрин.

Находящийся под давлением контейнер, насос, разбрызгиватель, пульверизатор или небулайзер содержит раствор или суспензию соединения(й) по изобретению, содержащую, например, этанол, водный этанол или подходящее альтернативное вещество для диспергирования, солюбилизации или удлинения высвобождения активного вещества, пропеллент(ы) в качестве растворителя и возможное поверхностно-активное вещество, такое как сорбитантриолеат, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Лекарственный продукт перед применением в препарате сухого порошка или суспензионном препарате подвергают микронизации до размера, подходящего для доставки ингаляцией (обычно менее чем 5 мкм). Этого можно достичь любым подходящим способом измельчения, таким как размол на спиральной струйной мельнице, размол на струйной мельнице с кипящим слоем, сверхкритической флюидной обработкой с образованием наночастиц, гомогенизацией при высоком давлении или сухой распылени-ем.

Капсулы (сделанные, например, из желатина или НРМС), блистеры и картриджи для применения в ингалятора или инсуффляторы могут быть изготовлены таким образом, чтобы содержать порошковую смесь соединения по изобретению, подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал, и модификатора характеристик, такого как 1-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в форме моногидрата, предпочтительно в форме последнего. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Подходящие композиции в форме раствора для применения в пульверизаторе, использующем электрогидродинамику для получения мелкодисперсного тумана, могут содержать от 1 мкг до 20 мг соединения по изобретению на акт приведения в действие, а приводимый в действие объем может варьироваться от 1 до 100 мкл. Типичная композиция содержит соединение по изобретению, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые могут быть использованы вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

Подходящие корригенты, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или натрия сахарин, могут быть добавлены к таким композициям по изобретению, предназначенным для ингаляционного/интраназального введения.

Препараты для ингаляционного/интраназального введения могут быть изготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения с использованием, например, поли(DL-молочная-со-гликолевая кислота) (PGLA). Препараты модифицированного высвобождения включают отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

В случае ингаляторов сухого порошка и аэрозолей стандартную дозу определяют с помощью клапана, который доставляет отмеренное количество. Устройства в соответствии с изобретением типично оборудованы для введения отмеренной дозы или "вдоха", содержащего желаемое количество соединения по изобретению. Общую суточную дозу можно вводить в однократной дозе или чаще всего в виде разделенных доз на протяжении суток.

Соединения по изобретению можно вводить ректально или вагинально, например, в форме суппозитория, пессария или клизмы. Масло какао является традиционной основой для суппозиторий, но можно использовать различные альтернативы как пригодные.

Препараты для ингаляционного/интраназального введения могут быть изготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

Соединения по изобретению также можно вводить непосредственно в глаз или в ухо, типично в форме капель состоящей из микрочастиц суспензии или раствора в изотоническом стерильном солевом растворе с установленным pH. Другие препараты, подходящие для глазного и ушного введения, включают мази, гели, биоразрушаемые (например, гемостатические губки, коллаген) и бионеразрушаемые (например, силиконовые) имплантаты, пластины, линзы и системы, состоящие из частиц или везикул, таких как нисомы или липосомы. Полимер, такой как поперечно-сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например гелановую камедь, можно включать вместе с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Такие препараты можно также доставлять ионтофорезом.

Препараты для глазного/ушного введения могут быть изготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают отсроченное,

замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

Другие технологии.

Соединения по изобретению можно объединять с растворимыми макромолекулярными единицами, такими как циклодекстрин и его подходящие производные или полимеры, содержащие полиэтиленгликоль, в целях улучшения их растворимости, скорости растворения, маскирования вкуса, биодоступности и/или стабильности для применения при любом из вышеупомянутых путей введения.

Например, обнаружено, что комплексы лекарство-циклодекстрин, в целом полезны для большинства лекарственных форм и путей введения. Могут быть использованы как комплексы включения, так и комплексы невключения. В качестве альтернативы непосредственному комплексообразованию с лекарством циклодекстрин можно использовать в качестве вспомогательной добавки, то есть в качестве носителя, разбавителя или солюбилизатора. Чаще всего для этих целей используют альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых можно обнаружить в РСТ публикациях WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148, описания которых включены в настоящее описание путем ссылок во всей их полноте.

Дозировка.

Количество вводимого активного соединения будет зависеть от млекопитающего, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, возможности воспользоваться соединением и усмотрения лечащего врача. Однако эффективная дозировка обычно находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на 1 кг массы тела в сутки, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 35 мг/кг/сутки, в однократной или разделенных дозах. Для человека с массой 70 кг это количество могло бы составить от примерно 0,07 до примерно 7000 мг/сутки, предпочтительно от примерно 0,7 до примерно 2500 мг/сутки. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона могут быть более чем адекватными, тогда как в других случаях могут быть использованы даже большие дозы без вызывания какого-либо опасного побочного эффекта, где такие большие дозы обычно разделены на несколько меньших доз для введения в течение суток. Общую суточную дозу можно вводить в однократной или разделенных дозах, и она может, исходя из усмотрения врача, выходить за рамки типичного диапазона, приведенного здесь. Эти дозировки основаны на том, что средний субъект-человек имеет массу от примерно 65 до 70 кг. Врач легко сможет определить дозы для субъектов, чья масса выходит за рамки этого диапазона, таких как дети и пожилые люди.

Поскольку может быть желательным введение комбинации активных соединений, например, с целью лечения конкретного заболевания или состояния, то в пределах объема настоящего изобретения находится то, что две или более чем две фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, можно удобно объединять в форме набора, подходящего для совместного введения композиций. Таким образом, набор по изобретению содержит две или более чем две отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, и средства для отдельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, секционная бутылка или секционный пакет из фольги. Примером такого набора является знакомая блистерная упаковка, используемая для упаковки таблеток, капсул и тому подобного.

Набор по изобретению является особенно подходящим для введения различных лекарственных форм, например пероральной и парентеральной, для введения отдельных композиций при различных интервалах дозирования или для титрования отдельных композиций друг против друга. Чтобы способствовать соблюдению пациентом режима и схемы лечения, набор обычно содержит инструкции по введению и может быть снабжен так называемой памяткой.

Комбинированная терапия.

Используемый в настоящем описании термин "комбинированная терапия" относится к введению соединения по изобретению вместе по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтическим или медицинским агентом (например, противораковым агентом) или последовательно, или одновременно.

Как отмечено выше, соединения по изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или более дополнительными противораковыми агентами, которые описаны ниже. В тех случаях, когда применяют комбинированную терапию, один или более дополнительных противораковых агентов можно вводить последовательно или одновременно с соединением по изобретению. В одном воплощении дополнительный противораковый агент вводят млекопитающему (например, человеку) до введения соединения по изобретению. В другом воплощении дополнительный противораковый агент вводят млекопитающему после введения соединения по изобретению. В еще одном воплощении дополнительный противораковый агент вводят млекопитающему (например, человеку) одновременно с введением соединения по изобретению.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения аномального клеточного роста у млекопитающего, включая человека, содержащей некоторое количество соединения по изобретению, определенного выше (включая гидраты, сольваты и полиморфы указанного соединения или его фармацевтически приемлемые соли), в комбинации с одним или более (предпочтительно одним-трем) противораковыми агентами, выбранными из группы, состоящей из антиангиогенных агентов и ингибиторов сигнальной трансдукции, и фармацевтически приемлемый носитель, где количества активного агента и присутствующих в комбинации противораковых агентов, когда они берутся в целом, явля-

ются терапевтически эффективными для лечения указанного аномального клеточного роста.

В одном воплощении настоящего изобретения противораковый агент, используемый совместно с соединением по изобретению и фармацевтическими композициями, раскрытыми в настоящем описании, представляет собой антиангиогенный агент (например, агент, который останавливает опухоли от разрастания в новые кровеносные сосуды). Примеры антиангиогенных агентов включают, например, ингибиторы VEGF (фактора роста эндотелия сосудов), ингибиторы VEGFR (рецепторов фактора роста эндотелия сосудов), ингибиторы TIE-2, ингибиторы PDGFR (рецепторов фактора роста тромбоцитов), ингибиторы ангиопоетина, ингибиторы РКСβ, ингибиторы COX-2 (циклооксигеназы II), интегрины (альфа-в/бета-3), ингибиторы MMP-2 (матриксной металлопротеиназы 2) и ингибиторы MMP-9 (матриксной металлопротеиназы 9).

Предпочтительные антиангиогенные агенты включают сунитиниб (Sutent™), бевацизумаб (Avastin™), акситиниб (AG 13736), SU 14813 (Pfizer) и AG 13958 (Pfizer).

Дополнительные антиангиогенные агенты включают ваталаниб (CGP 79787), сорафениб (Nexavar™), пегаптаниб октанатрия (Macugen™), вандетаниб (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ранибизумаб (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), тетратиомолибдату (Coprexa™), AMG 706 (Amgen), "ловушку VEGF" (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Elexis), телатиниб (BAY 57-9352) и CP-868,596 (Pfizer).

Другие антиангиогенные агенты включают энзастаурин (LY 317615), мидостаурин (CGP 41251), перифозин (KRX 0401), тепренон (Selbex™) и UCN 01 (Kyowa Hakko).

Другие примеры антиангиогенных агентов, которые могут быть использованы совместно с соединением по изобретению и фармацевтическими композициями, раскрытыми в настоящем описании, включают целекоксиб (Celebrex™), парекоксиб (Dynastat™), деракоксиб (SC 59046), лумиракоксиб (Preige™), валдекоксиб (Bextra™), рофекоксиб (Vioxx™), игуратимод (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) и эторикоксиб (Arcoxia™).

Другие антиангиогенные агенты включают экзисулинд (Aptosyn™), салсалат (Amigesic™), дифлунизал (Dolobid™), ибупрофен (Motrin™), кетопрофен (Orudis™), набуметон (Relafen™), пироксикам (Feldene™), напроксен (Aleve™, Naprosyn™), диклофенак (Voltaren™), индометацин (Indocin™), сулиндак (Clinoril™), толметин (Tolectin™), этодолак (Lodine™), кеторолак (Toradol™) и оксапрозин (Daypro™).

Другие антиангиогенные агенты включают ABT 510 (Abbott), апратастат (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), инциклинид (Metastat™) и PCK 3145 (Procyon).

Другие антиангиогенные агенты включают ацитретин (Neotigason™), плитидепсин (aplidine™), циленгитид (EMD 121974), комбретастатин A4 (CA4P), фенретинид (4 HPR), галофугинон (Tempostat™), Panzem™ (2-метоксиэстрадиол), PF-03446962 (Pfizer), ребимастан (BMS 275291), катумаксомаб (Removab™), леналидомид (Revlimid™), скваламин (EVIZON™), талидомид (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522) и золендроновую кислоту (Zometa™).

В другом воплощении противораковый агент представляет собой так называемый ингибитор сигнальной трансдукции (например, ингибирующее средство, с помощью которых регуляторные молекулы, управляющие фундаментальными процессами клеточного роста, дифференциации и выживания, обмениваются информацией в клетке). Ингибиторы сигнальной трансдукции включают небольшие молекулы, антитела и антисмысловые молекулы. Ингибиторы сигнальной трансдукции включают, например, ингибиторы киназ (например, ингибиторы тирозинкиназы или ингибиторы серин/треонин-киназы) и ингибиторы клеточного цикла. Более конкретно, ингибиторы сигнальной трансдукции включают, например, ингибиторы фARNзилпротеинтрансферазы, EGF-ингибитор, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, IGF1R ингибиторы, MEK, c-Kit ингибиторы, ингибиторы FLT-3, ингибиторы K-Ras, ингибиторы PI3 киназы, ингибиторы JAK, ингибиторы STAT, ингибиторы Raf киназы, ингибиторы Akt, ингибитор mTOR, ингибиторы P70S6 киназы, ингибиторы WNT пути и так называемые нацеленные на множество киназ ингибиторы.

Предпочтительные ингибиторы сигнальной трансдукции включают гефитиниб (Iressa™), цетуксимаб (Erbix™), эрлотиниб (Tarceva™), трастузумаб (Herceptin™), сунитиниб (Sutent™), иматиниб (Gleevec™) и PD325901 (Pfizer).

Дополнительные примеры ингибиторов сигнальной трансдукции, которые могут быть использованы совместно с соединением по изобретению и фармацевтическими композициями, раскрытыми в настоящем описании, включают BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), лонафарниб (Sarasar™), пелитрексол (AG 2037), матузумаб (EMD 7200), нимотузумаб (TheraCIM h-R3™), панитумумаб (Vectibix™), вандетаниб (Zactima™), пазопаниб (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) и Cervene™ (TP 38).

Другие примеры ингибиторов сигнальной трансдукции включают PF-2341066 (Pfizer), PF-299804 (Pfizer), канертиниб (CI 1033), пертузумаб (Omnitarg™), лапатиниб (Tyscerb™), пелитиниб (EKB 569), милтефозин (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), лапулейцел-Т (Neuvenge™), NeuVax™ (E75

противораковая вакцина), OsidemTM (IDM 1), мубритиниб (ТАК-165), CP-724,714 (Pfizer), панитумумаб (VectibixTM), лапатиниб (TycerbTM), PF-299804 (Pfizer), пелитиниб (ЕКВ 569) и пертузумаб (OmnitargTM).

Другие примеры ингибиторов сигнальной трансдукции включают ARRY 142886 (Array Biopharm), эверолимус (CerticanTM), зотаролимус (EndeavorTM), темзиролимус (ToriselTM), AP 23573 (ARIAD) и VX 680 (Vertex).

Другие ингибиторы сигнальной трансдукции также включают XL 647 (Exelixis), сорафениб (NexavarTM), LE-AON (Georgetown University) и GI-4000 (Globelimmune).

Другие ингибиторы сигнальной трансдукции включают ABT 751 (Abbott), алвоцидид (флавопиридол), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), индисулан (E 7070), селициклиб (CYC 200), BIO 112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), PD 0332991 (Pfizer) и AG 024322 (Pfizer).

В настоящем изобретении предусмотрено применение соединений по изобретению вместе с классическими антинеопластическими агентами. Классические антинеопластические агенты включают, но не ограничиваются ими, гормональные модуляторы, такие как гормональные, антигормональные, андрогенные агонисты, андрогенные антагонисты и антиэстрогеновые терапевтические средства, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), подавляющие генную экспрессию средства или активирующие гены средства, рибонуклеазы, протеосомные, ингибиторы топоизомеразы I, производные камптотецина, ингибиторы топоизомеразы II, алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибиторы поли(ADP-рибоза)-полимеразы-1 (PARP-1), ингибиторы микротубулина, антибиотики, ингибиторы веретена растительного происхождения, платина-координационные соединения, ген-терапевтические агенты, антисмысловые олигонуклеотиды, направленные на сосуды средства (VTAs) и статины.

Примеры классических антинеопластических агентов, используемых в комбинированной терапии с соединением по изобретению, возможно с одним или более другими агентами, включают, но не ограничиваются ими, глюкокортикоиды, такие как дексаметазон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, и прогестины, такие как медроксипрогестерон, мегестролацетат (Мегейс), мифепристон (RU-486), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM; такие как тамоксифен, ралоксифен, лазофоксифен, афимоксифен, арзоксифен, базедоксифен, фиспемифен, ормелоксифен, оспемифен, тесмилифен, торемифен, трилостан и CHF 4227 (Cheisi)), селективные негативные регуляторы эстрогеновых рецепторов (SERD; такие как фулвестрант), экземестан (Аромазин), анастрозол (Аримидекс), атаместан, фадрозол, летрозол (Фемара), агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH; также общеизвестного как лютеинизирующий гормон высвобождающий гормон [LHRH]), такие как бусерелин (Супрефакт), гозерелин (Золадекс), лейпрорелин (Лупрон) и трипторелин (Трелстар), абареликс (Пленаксис), бикалутамид (Касодекс), ципротерон, флутамид (Эулексин), мегестрол, нилутамид (Ниландрон) и осатерон, дугастерид, эпристерид, финастерид, Serenoa repens (Сереноа репенс), PHL 00801, абареликс, гозерелин, лейпрорелин, трипторелин, бикалутамид, тамоксифен, экземестан, анастрозол, фадрозол, форместан, летрозол и их комбинации.

Другие примеры классических антинеопластических агентов, используемых в комбинации с соединениями по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, субероланилид-гидроксамовая кислота (SANA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), депсипептид (FR901228 или FK228), G2M-777, MC-275, пивалоилоксиметилбутират и PXD-101; Онкопаз (ранпирназ), PS-341 (MLN-341), Велкад (бортезомиб), 9-аминокамптотецин, белотекан, BN-80915 (Roche), камптотецин, дифломотекан, эдотекарин, экзатекан (Daiichi), гиматекан, 10-гидроксикамптотецин, иринотекан HCl (Камптосар), луртотекан, Оратецин (рубитекан, Supergen), SN-38, топопекан, камптотецин, 10-гидроксикамптотецин, 9-аминокамптотецин, иринотекан, SN-38, эдотекарин, топотекан, аklarубицин, адриамицин, амонафид, амрубицин, аннамицин, даунорубицин, доксорубицин, элсамитруцин, эпирубицин, этопозид, идарубицин, галарубицин, гидроксикарбамид, неморубицин, новантрон (митоксантрон), пирарубицин, пиксантрон, прокарбазин, ребеккамицин, собузоксан, тафлупозид, валрубицин, Зинекард (дексразоксан), N-оксид азотистого иприта, циклофосфамид, AMD-473, алтретамин, AP-5280, апазиковон, бросталлицин, бендамустин, бусульфамид, карбоквон, кармустин, хлорамбуцил, дакарбазин, эстрамустин, фотемустин, глюфосфамид, ифосфамид, KW-2170, ломустин, мафосфамид, мехлоретамин, мелфалан, митобронитол, митолактол, митомицин C, митоксантрон, нимустин, ранимустин, темозоломид, тиотепа и платина-координационные алкилирующие соединения, такие как цисплатин, Параплатин (карбоплатин), эптаплатин, лобаплатин, недаплатин, Элоксатин (оксалиплатин, Sanofi), стрептозоцин, сатрплатин и их комбинации.

В изобретении также предусмотрено применение соединения по изобретению вместе с ингибиторами дигидрофолатредуктазы (такими как метотрексат и НьюТрексин NeuTrexin (триметресатглюкуронат)), пуриновыми антагонистами (такими как 6-меркаптопуририбозид, меркаптопурин, 6-тиогуанин, кладрибин, клофарабин (Клолар), флударабин, неларабин и ралтитрексед), пиримидиновыми антагонистами (такими как 5-фторурацил (5-FU), Алимта (преметрексед династрия, LY231514, МТА), капецитабин (XelodaTM), цитозинарабинозид, GemzarTM (гемцитабин, Eli Lilly), Тегафур (UFT Orzel или Uforal и том числе TS-1 комбинация тегафура, гиместата и отостата), доксифлуридин, кармофур, цитарабин (в том числе окфосфат, фосфат стеарат, формы замедленного высвобождения и липосомальные формы), эноцитабин, 5-азацитидин (Видаза), децитабин и этинилцитидин) и другими антиметаболитами, такими как

эфлорнитин, гидроксимочевина, лейковорин, нолатрексед (Тимитак), триапин, триметрексат, N-(5-[N-(3,4-дигидро-2-метил-4-оксохинолин-6-илметил)-N-метиламино]-2-теноил)-L-глутаминовая кислота, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) и GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) и их комбинациями.

Другие примеры классических антинеопластических цитотоксических агентов, используемых в комбинированной терапии с соединением по изобретению, возможно с одним или более другими агентами, включают, но не ограничиваются ими, Абраксан (Abraxis BioScience, Inc.), Батабулин (Amgen), EPO 906 (Novartis), Винфлунин (Bristol-Myers Squibb Company), актиномицин D, блеомицин, митомицин С, неокарзиностин (Зиностин), винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин (Навелбин), доцетаксел (Таксотер), Ортатаксел, паклитаксел (в том числе Таксопрексин ДНА/паклитаксел конъюгат), цисплатин, карбоплатин, Недаплатин, оксалиплатин (Элоксатин), Сатраплатин, Камптосар, капецитабин (Кселода), оксалиплатин (Элоксатин), Таксотер алитретиноин, Канфосфамид (Telcyta™), DMXAA (Антисома), ибандроновую кислоту, L-аспарагиназу, пегаспаргазу (Oncaspar™), Эфапроксирал (Efaпрохун™ радиотерапия), бексаротен (Targretin™), Тесмилифен (DPPE - улучшает эффективность цитотоксических агентов), Theratope™ (Biomira), Третиноин (Vesanoid™), тирапазамин (Trizaone™), мотексафин гадолиния (Хцытрин™) Cotara™ (mAb), и NBI-3001 (Protox Therapeutics), полиглутамат-паклитаксел (Хуотакс™) и их комбинации.

Дополнительные примеры классических антинеопластических агентов, используемых в комбинированной терапии с соединением по изобретению, возможно с одним или более другими агентами, включают, но не ограничиваются ими, Адвексин (ING 201), TNFerade (GeneVec, соединение, которое экспрессирует TNF-альфа в ответ на радиотерапию), RB94 (Baylor College of Medicine), Генасенс (Облимерсен, Genta), Комбрестатин A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, Аторвастатин (Липитор, Pfizer Inc.), Провастатин (Правахол, Bristol-Myers Squibb), Ловастатин (Мевакор, Merck Inc.), Симвастатин (Зокор, Merck Inc.), Флувастатин (Лескол, Novartis), Церивастатин (Байкол, Bayer), Розувастатин (Крестор, AstraZeneca), Ловостатин, Ниацин (Адвикор, Kos Pharmaceuticals), Кадуэт, Липитор, торцетрапид и их комбинации.

Еще одно воплощение настоящего изобретения, представляющее особый интерес, относится к способу лечения рака молочной железы у человека, нуждающегося в таком лечении, включающему введение указанному человеку количества соединения по изобретению в комбинации с одним или более (предпочтительно одним-тремя) противораковыми агентами, выбранными из группы, состоящей из трастузумаба, тамоксифена, доцетаксела, паклитаксела, капецитабина, гемцитабина, винорелбина, элеместана, летроззола и анастроззола.

В одном воплощении изобретения предложен способ лечения колоректального рака у млекопитающего, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, путем введения количества соединения по изобретению в комбинации с одним или более (предпочтительно одним-тремя) противораковыми агентами. Примеры конкретных противораковых агентов включают агенты, обычно используемые в адъювантной химиотерапии, такие как FOLFOX, комбинация 5-фторурацила (5-FU) или капецитабина (Кселода), лейковорина и оксалиплатина (Элоксатин). Дополнительные примеры конкретных противораковых агентов включают агенты, обычно используемые в химиотерапии метастатического заболевания, такие как FOLFOX или FOLFIRI в комбинации с бевацизумабом (Авастин); и FOLFIRI, комбинация 5-FU или капецитабина, лейковорина и иринотекана (Камптосар). Дополнительные примеры включают 17-DMAG, ABX-EFR, AMG-706, AMT-2003, ANX-510 (CoFactor), аплидин (плитедесин, Аплидин), Ароплатин, акзитиниб (AG-13736), AZD-0530, AZD-2171, бациллу Кальметта-Герена (BCG), бевацизумаб (Авастин), BIO-117, BIO-145, BMS-184476, BMS-275183, BMS-528664, бортезомиб (Велкад), C-1311 (Сумадекс), кантузумаб мертанзин, капецитабин (Кселода), цетуксимаб (Эрбитус), клофарабин (Клофарекс), CMD-193, комбрестатин, Котара, CT-2106, CV-247, децитабин (Дакоген), E-7070, E-7820, эдотекарин, EMD-273066, энзастаурин (LY-317615), эпотилон В (ЕРО-906), эрлотиниб (Тарцева), флавопиридол, GCAN-101, гефитиниб (Иресса), huA33, huC242-DM4, иматиниб (Гливек), индисулам, ING-1, иринотекан (CPT-11, Камптосар) ISIS 2503, иксабепилон, лапатиниб (Тукерб), мапатумумаб (HGS-ETR1), MBT-0206, MEDI-522 (Абрегрин), Митомицин, MK-0457 (VX-680), MLN-8054, NB-1011, NGR-TNF, NV-1020, облимерсен (Генасенс, G3139), ОнкоВекс, ONYX 015 (CI-1042), оксалиплатин (Элоксатин), панитумумаб (ABX-EGF, Вектибикс), пелитиниб (ЕКВ-569), пеметрексед (Алимта), PD-325901, PF-0337210, PF-2341066, RAD-001 (Эверолимус), RAV-12, Резвератрол, Рексин-G, S-1 (TS-1), селициклиб, SN-38 липосому, натрия стибоглюконат (SSG), сорафениб (Нексавар), SU-14813, сунитиниб (Сутент), темзирилимус (CCI 779), тетратиомолибдат, таломид, TLK-286 (Телцита), топотекан (Гикамтин), трабектедин (Yondelis), ваталаниб (PTK-787), вориностат (SAHA, Золинза), WX-UK1, и ZYC300, где количества активного агента совместно с количествами противораковых агентов, присутствующих в комбинации, являются эффективным при лечении колоректального рака.

Еще одно воплощение настоящего изобретения, представляющее особый интерес, относится к способу лечения почечно-клеточной карциномы у человека, нуждающегося в таком лечении, включающему введение указанному человеку количества соединения по изобретению в комбинации с одним или более

(предпочтительно одним-тремя) противораковыми агентами, выбранными из группы, состоящей из акзитиниба (AG 13736), капецитабина (Кселоды), интерферона альфа, интерлейкина-2, бевацизумаба (Авастина), гемцитабина (Гемзара), талидомида, цетуксимаба (Эрбитукса), ваталаниба (РТК-787), сунитиниба (Sutent™), AG-13736, SU-11248, Тарцевы, Ирессы, Лапатиниба и Гливек, где количества активного агента совместно с количествами противораковых агентов, присутствующих в комбинации, являются эффективным при лечении почечно-клеточной карциномы.

Еще одно воплощение настоящего изобретения, представляющее особый интерес, относится к способу лечения меланомы у человека, нуждающегося в таком лечении, включающему введение указанному человеку количества соединения по изобретению в комбинации с одним или более (предпочтительно одним-тремя) противораковыми агентами, выбранными из группы, состоящей из интерферона альфа, интерлейкина-2, темозоломида (Темодара), доцетаксела (Таксотера), паклитаксела, Дакарбазина (DTIC), кармустина (также известного как BCNU), Цисплатина, винбластина, тамоксифена, PD-325,901, акзитиниба (AG 13736), бевацизумаба (Авастина), талидомида, сорафаниба, ваталаниба (РТК-787), сунитиниба (Sutent™), CpG-7909, AG-13736, Ирессы, Лапатиниба и Гливек, где количества активного агента совместно с количествами противораковых агентов, присутствующих в комбинации, являются эффективным при лечении меланомы.

Еще одно воплощение настоящего изобретения, представляющее особый интерес, относится к способу лечения рака легкого у человека, нуждающегося в таком лечении, включающему введение указанному человеку количества соединения по изобретению в комбинации с одним или более (предпочтительно одним-тремя) противораковыми агентами, выбранными из группы, состоящей из капецитабина (Кселоды), акзитиниба (AG 13736), бевацизумаба (Авастина), гемцитабина (Гемзара), доцетаксела (Таксотера), паклитаксела, преметрекседа динатрия (Алимты), Тарцевы, Ирессы, винорелбина, иринотекана, этопозид, винбластина, сунитиниба (Sutent™) и параплатина (карбоплатина), где количества активного агента совместно с количествами противораковых агентов, присутствующих в комбинации, являются эффективным при лечении рака легкого.

В еще одном воплощении настоящего изобретения соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, производные формы или композиции также можно применять в виде комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами для совместного введения пациенту для получения некоторого особенно желаемого терапевтического конечного результата, такого как лечение заболеваний центральной нервной системы, рак и рак. Второй и более дополнительные терапевтические агенты также могут представлять собой соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемую соль, производные формы или композиции, или могут быть выбраны из разных классов терапевтических агентов.

Используемые в настоящем описании термины "совместное введение", "совместно вводимые" и "в комбинации с", ссылающиеся на соединения по изобретению и один или более других терапевтических агентов, предназначены для обозначения следующего, ссылки на следующее и включения следующего:

1) одновременное введение такой комбинации соединения(й) по изобретению и терапевтического(их) агента(ов) пациенту, нуждающемуся в лечении, когда такие компоненты изготовлены вместе в единичной лекарственной форме, из которой указанные компоненты высвобождаются указанному пациенту по существу в одно и то же время;

2) по существу одновременное введение такой комбинации соединения(й) по изобретению и терапевтического(их) агента(ов) пациенту, нуждающемуся в лечении, когда такие компоненты изготовлены отдельно друг от друга в отдельных лекарственных формах, которые указанный пациент принимает по существу в одно и то же время, после чего указанные компоненты высвобождаются указанному пациенту по существу в одно и то же время;

3) последовательное введение такой комбинации соединения(й) по изобретению и терапевтического(их) агента(ов) пациенту, нуждающемуся в лечении, когда такие компоненты изготовлены отдельно друг от друга в отдельных лекарственных формах, которые указанный пациент принимает в следующие друг за другом периоды времени со значительным временным интервалом между каждым введением, после чего указанные компоненты высвобождаются указанному пациенту, по существу, в разные периоды времени; и

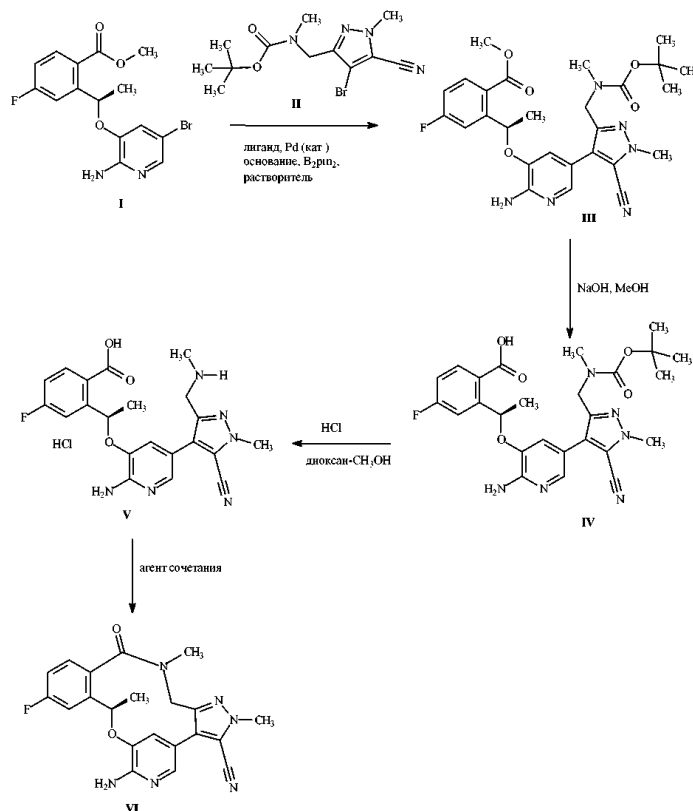
4) последовательное введение такой комбинации соединения(й) по изобретению и терапевтического(их) агента(ов) пациенту, нуждающемуся в лечении, когда такие компоненты изготовлены вместе в единичной лекарственной форме, из которой указанные компоненты высвобождаются контролируемым образом, после чего их вводят указанному пациенту одновременно, последовательно и/или перекрывающимся образом в одно и то же время и/или в разные периоды времени, где каждую часть можно вводить либо одним и тем же путем, либо разными путями.

Способы синтеза.

Соединения по изобретению могут быть получены разными способами синтеза, как дополнительно описано и проиллюстрировано ниже. Специалистам в данной области техники понятно, что следующие ниже общие способы синтеза являются иллюстративными и не предназначены ограничивать объем защиты.

Способ А.

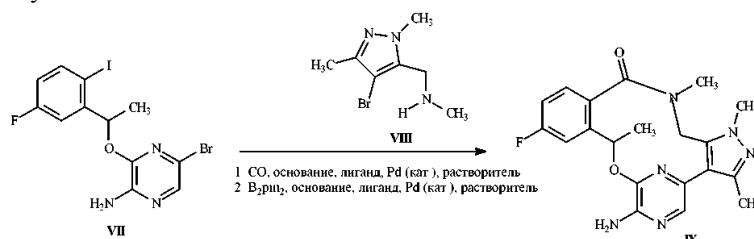
В общем способе синтеза соединения общей структуры, представленной соединением VI, получают согласно способу А.



Арилгалогенид (I) может быть подвергнут сочетанию с арилгалогенидом (II) с использованием условий сочетания Сузуки, где *in situ* образованная бороновая кислота взаимодействует с арилгалогенидом с получением соединения (III). Сложноэфирная группа соединения (III) может быть гидролизована с использованием соответствующего основания, такого как гидроксид натрия, с получением соединения (IV), и защитная группа ВОС может быть удалена с использованием HCl или TFA с получением соединения (V). Наконец, образование лактама может быть достигнуто с использованием соответствующего агента сочетания, такого как HATU, с получением соединения (VI).

Способ В.

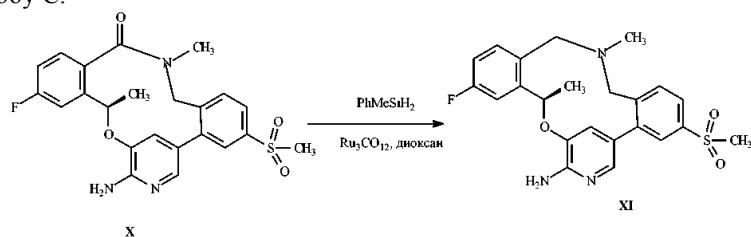
В общем способе синтеза соединения общей структуры, представленной соединением (IX), получают согласно способу В.



На первой стадии двухстадийного процесса региоселективное карбоамидирование арилдигалогенида (VII) может быть осуществлено с помощью амина (VIII) в присутствии монооксида углерода и подходящего палладиевого катализатора и основания. На второй стадии сочетание Сузуки неочищенного амида может быть завершено с использованием пинаколатового эфира дибора и подходящего палладиевого катализатора и основания с образованием макроцикла (IX).

Способ С.

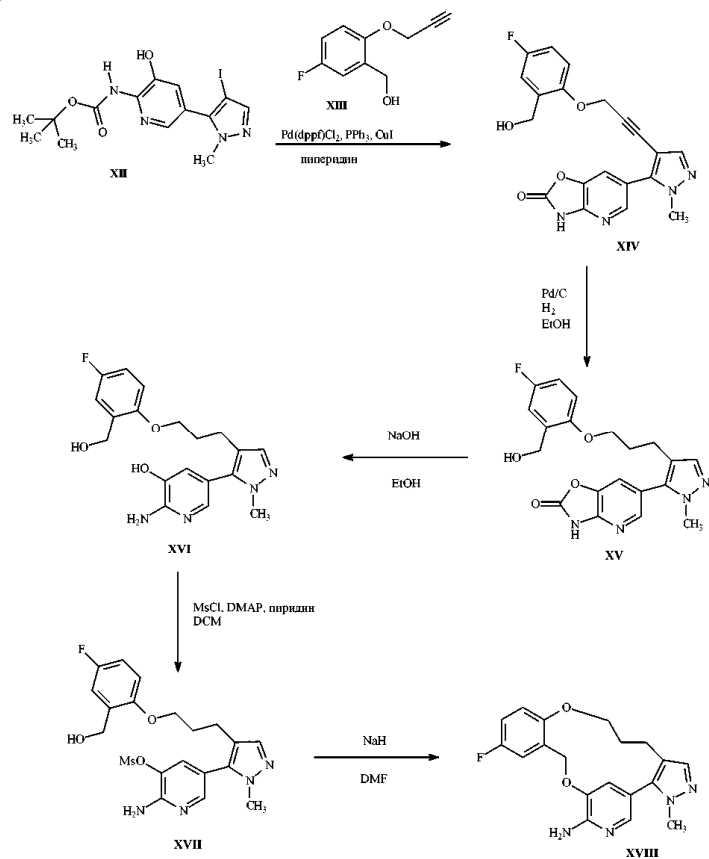
В общем способе синтеза соединения общей структуры, представленной соединением (XI), получают согласно способу С.



Амид (X) восстанавливают подходящим восстановителем, таким как PhMeSiH_2 , в присутствии рутениевого катализатора с получением соединения (XI).

Способ D.

В общем способе синтеза соединения общей структуры, представленной соединением (XII), получают согласно способу D.

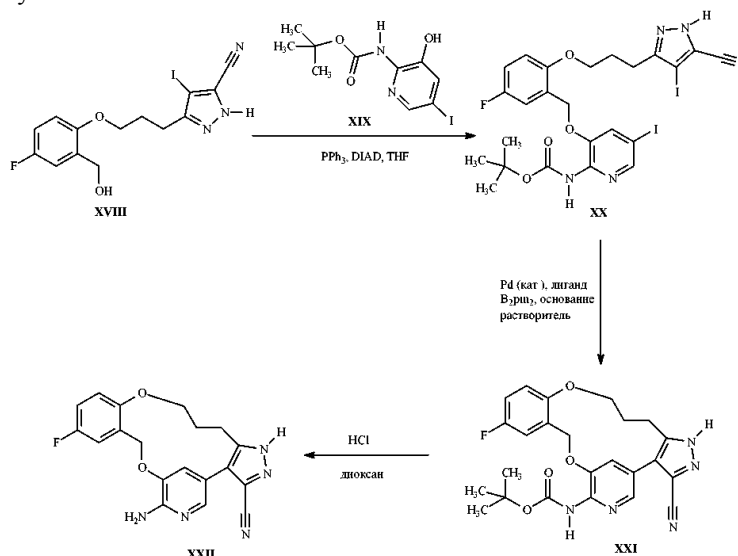


Реакцию перекрестного сочетания Соногаширы между арилгалогенидом (XII) и алкином (XIII) осуществляли в присутствии подходящего палладиевого и медного катализаторов и основания с получением соединения (XIV). Алкин (XIV) может быть восстановлен в атмосфере водорода в присутствии подходящего палладиевого катализатора с получением соединения (XV). Соединение (XV) может быть подвергнуто снятию защиты с использованием подходящего основания, такого как гидроксид натрия, с получением соединения (XVI). Гидроксильная группа соединения

(XVI) может быть превращена в реакционноспособный агент с последующим внутримолекулярным замещением феноксида на образованный макроцикл (XVIII). Таким образом, соединение (XVI) может быть обработано мезилхлоридом в присутствии основания с получением соединения (XVII). Добавление подходящего основания, такого как гидрид натрия, к соединению (XVII), дает макроцикл (XVIII).

Способ Е.

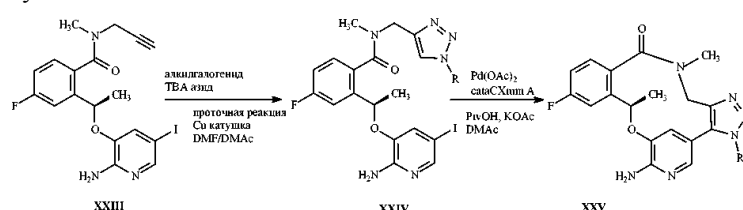
В общем способе синтеза соединения общей структуры, представленной соединением (XXI), получают согласно способу Е.



Фенол (XIX) может быть подвергнут сочетанию с соединением (XVIII) с использованием условий Мицунобу с получением соединения (XX). На второй стадии внутримолекулярное сочетание Сузуки соединения (XX) может быть осуществлено с использованием пинаколового эфира дибора и подходящего палладиевого катализатора и основания с образованием макроцикла (XXI). ВОС-защитная группа соединения (XXI) может быть удалена с использованием HCl с получением соединения (XXII).

Способ F.

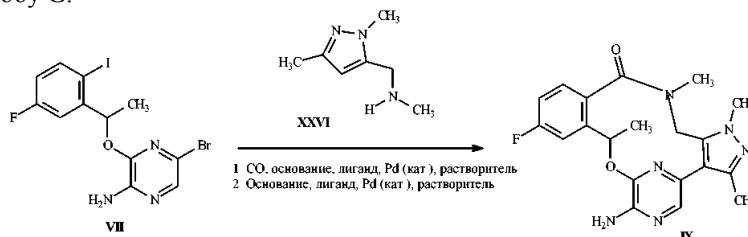
В общем способе синтеза соединения общей структуры, представленной соединением (XXV), получают согласно способу F.



Алкилгалогенид может быть превращен в алкилазид с последующим добавлением алкина (XXIII) и меди с получением соединения (XXIV). 1,4-Дизамещенный триазол (XXIV) может быть обработан палладиевым катализатором с образованием макроцикла (XXV).

Способ G.

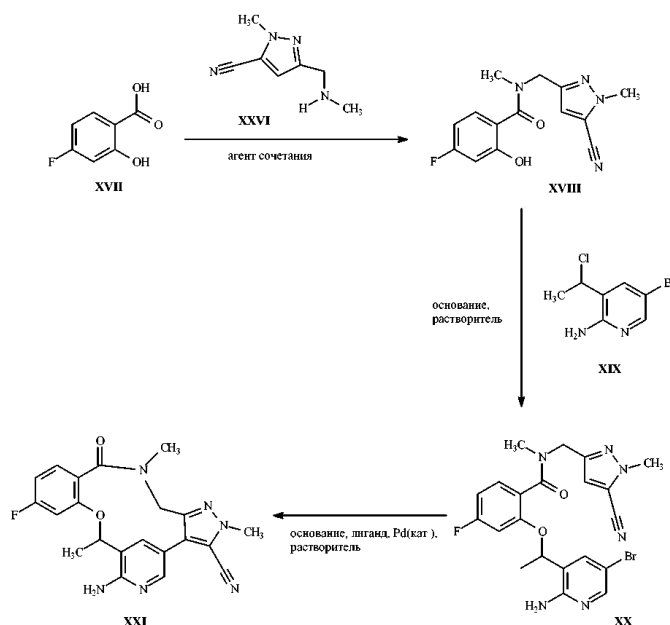
В общем способе синтеза соединения общей структуры, представленной соединением (IX), получают согласно способу G.



На первой стадии двухстадийного процесса региоселективное карбоамидирование арилдигалогенида (VII) может быть осуществлено с помощью амина (XXVI) в присутствии монооксида углерода и подходящего палладиевого катализатора и основания. На второй стадии реакция C-H активации на амиде (неочищенном или очищенном) может быть осуществлена с использованием подходящего палладиевого катализатора и основания с образованием макроцикла (IX).

Способ Н.

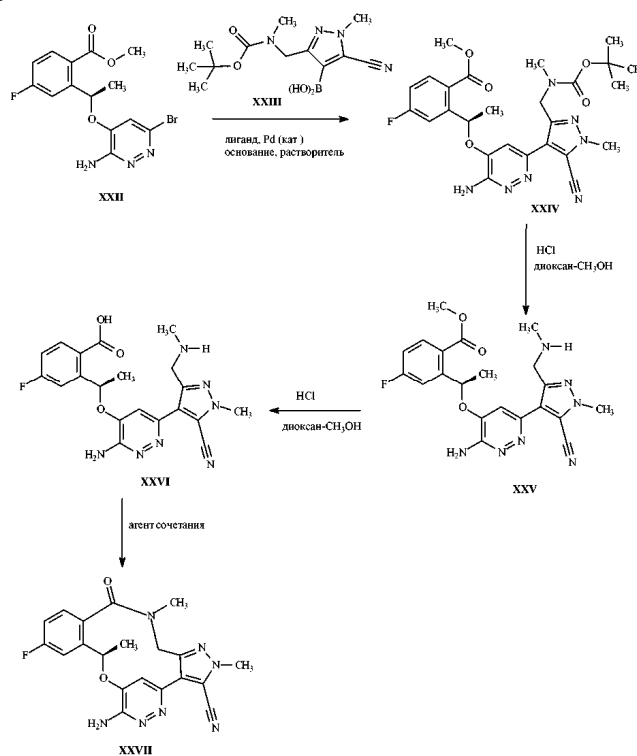
В общем способе синтеза соединения общей структуры, представленной соединением (XXI), получают согласно способу Н.



На первой стадии трехстадийного процесса образование амидной связи кислоты (XVII) и амина (XVI) может быть осуществлено с использованием подходящего агента сочетания, такого как HATU, с получением соединения (XVIII). Нуклеофильное замещение (XVIII) соединением (XIX) с получением соединения (XX) может быть осуществлено в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия. На конечной стадии реакция C-H активации на амиде (XX) может быть осуществлена с использованием подходящего палладиевого катализатора и основания с образованием макроцикла (XXI).

Способ I.

В общем способе синтеза соединения общей структуры, представленной соединением (XXVII), получают согласно способу I.

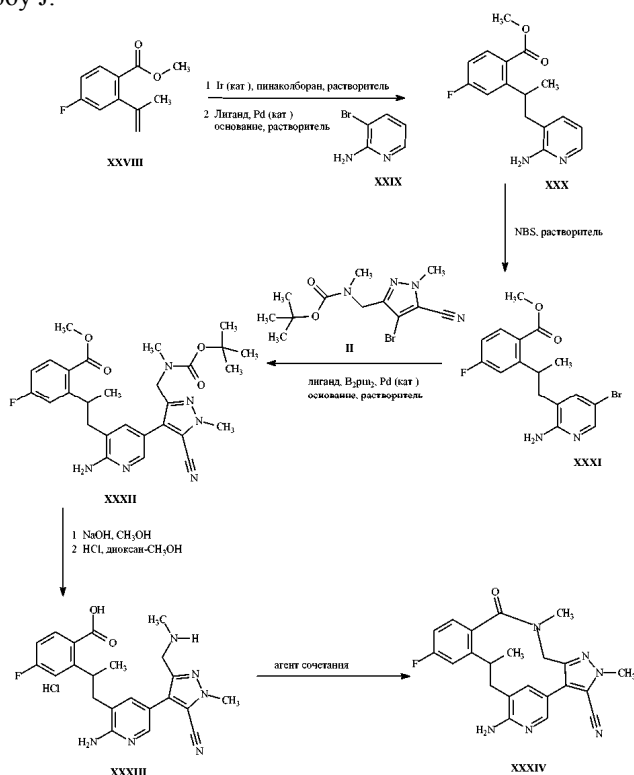


Арилгалогенид (XXII) может быть подвергнут сочетанию с бороновой кислотой (XXIII) с использованием условий сочетания Сузуки с получением соединения (XXIV). ВОС-защитная группа может быть удалена с использованием HCl или TFA с получением соединения (XXV), и сложноэфирная группа соединения (XXV) может быть гидролизована с использованием подходящего основания, такого как

гидроксид натрия, с получением соединения (XXVI). Наконец, образование лактама может быть достигнуто с использованием подходящего агента сочетания, такого как HATU, с получением соединения (XXVII).

Способ J.

В общем способе синтеза соединения общей структуры, представленной соединением (XXXIV), получают согласно способу J.

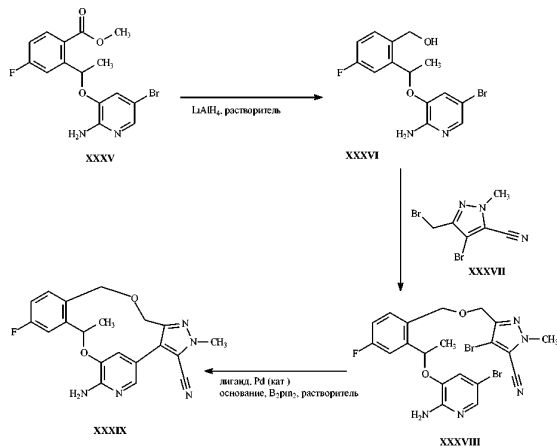


Региоселективное боргидрирование алкена (XXVIII) может быть достигнуто с использованием пинаколборана и подходящего катализатора. Образованные боратные соединения могут быть непосредственно подвергнуты сочетанию с арилгалогенидом (XXIX) с использованием условий сочетания Сузуки с получением соединения (XXX).

Региоселективное галогенирование соединения (XXX) может быть осуществлено с использованием реагента, такого как NBS, с получением соединения (XXXI). Арилгалогенид (XXXI) может быть подвергнут сочетанию с арилгалогенидом (II) с использованием условий сочетания Сузуки, где *in situ* образованная бороновая кислота взаимодействует с арилгалогенидом с получением соединения (XXXII). Сложноэфирная группа соединения (XXXII) может быть гидролизована с использованием подходящего основания, такого как гидроксид натрия, и затем, без очистки, ВОС-защитная группа может быть удалена с использованием HCl или TFA с получением соединения (XXXIII). Наконец, образование лактама может быть достигнуто с использованием подходящего агента сочетания, такого как HATU, с получением соединения (XXXIV).

Способ K.

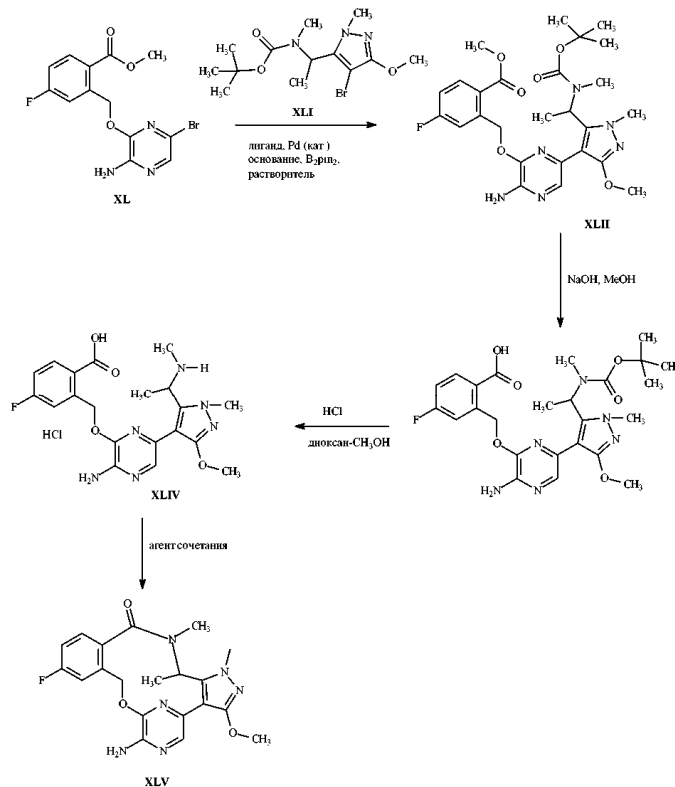
В общем способе синтеза соединения общей структуры, представленной соединением (XXXIX), получают согласно способу K.



Восстановление сложного эфира (XXXV) в спирт (XXXVI) может быть осуществлено с помощью восстановителя, такого как ЛАН. Образование эфирной связи между спиртом (XXXVI) и арилгалогенидом (XXXVII) может быть осуществлено опосредованно через основание, такое как NaH. Арилдигалогенид (XXXVIII) может быть подвергнут сочетанию внутримолекулярным образом с использованием условий сочетания Сузуки, где *in situ* образованная бороновая кислота, генерированная по одному галогениду, взаимодействует с другим галогенидом в молекуле с получением соединения (XXXIX).

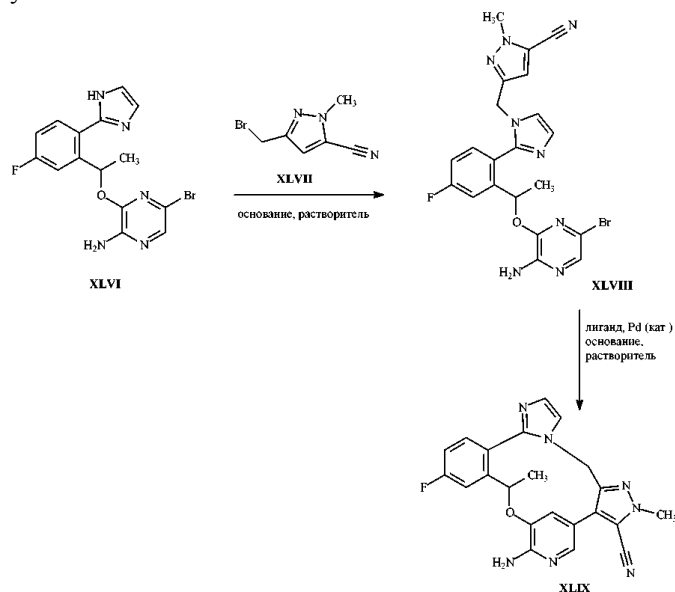
Способ L.

В общем способе синтеза соединения общей структуры, представленной соединением (XLV), получают согласно способу L.



Способ М.

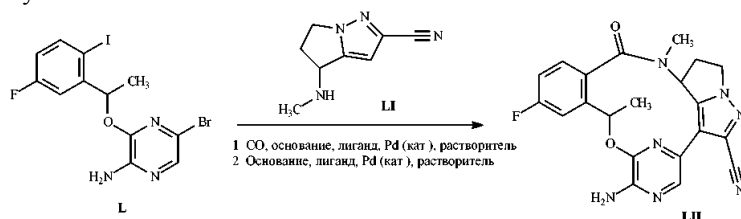
В общем способе синтеза соединения общей структуры, представленной соединением (XLIX), получают согласно способу М.



Симметричный имидазол (XLVI) может быть алкилирован бензилгалогенидом (XLVII) в присутствии подходящего основания, такого как K₂CO₃. На конечной стадии реакция C-H активации на амиде (XLVIII) может быть осуществлена с использованием подходящего палладиевого катализатора и основания с образованием макроцикла (XLIX).

Способ N.

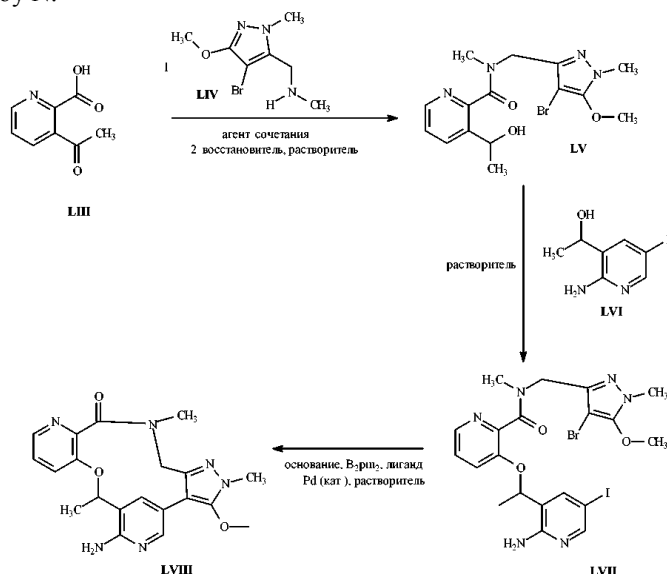
В общем способе синтеза соединения общей структуры, представленной соединением (LII), получают согласно способу N.



На первой стадии двухстадийного процесса региоселективное карбоамидирование арилдигалогенида (L) может быть осуществлено с бициклическим амином (LI) в присутствии монооксида углерода и подходящего палладиевого катализатора и основания. На второй стадии реакция C-H активации на амиде (неочищенном или очищенном) может быть осуществлена с использованием подходящего палладиевого катализатора и основания с образованием макроцикла (LII).

Способ O.

В общем способе синтеза соединения общей структуры, представленной соединением (LVIII), получают согласно способу N.



Образование амидной связи между кислотой (LVII) и амином (LV) может быть осуществлено с использованием подходящего агента сочетания, такого как HATU. Последующее восстановление ацетофеноновой функциональной группы спирта (LV) может быть осуществлено с использованием реагента, такого как NaBH₄. Образование эфирной связи между (LV) и спиртом (LVI) может быть осуществлено с использованием методики, такой как реакция Мицунобу, с получением соединения (LVII). Арилдигалогенид (LVII) может быть подвергнут сочетанию внутримолекулярным образом с использованием условий сочетания Сузуки, где *in situ* образованная бороновая кислота, генерированная по одному галогениду, взаимодействует с другим галогенидом в молекуле с получением соединения (LVIII).

Для некоторых стадий описанного здесь способа получения соединений по изобретению могут быть необходимы защита потенциальных реакционноспособных функциональных групп, взаимодействие которых нежелательно, и последующее отщепление указанных защитных групп. В таком случае может быть использован любой совместимый защитный радикал. В конкретных способах защиты и снятия защиты могут быть использованы любые из описанных в T.W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) или P.J. Kocienski (Protective groups, Georg Thieme Verlag, 1994).

Все вышеуказанные взаимодействия и получения новых исходных материалов, используемые в предшествующих способах, которые являются общепринятыми и подходящими реагентами и условиями реакций для их осуществления или получения, а также методиками выделения целевых продуктов, хорошо известны специалистам в данной области техники со ссылкой на описанные в литературе и приведенные примеры и получения. Соединения по изобретению, а также промежуточные соединения для их получения могут быть очищены согласно разнообразным хорошо известным способам, таким как, например, кристаллизация или хроматография.

Примеры

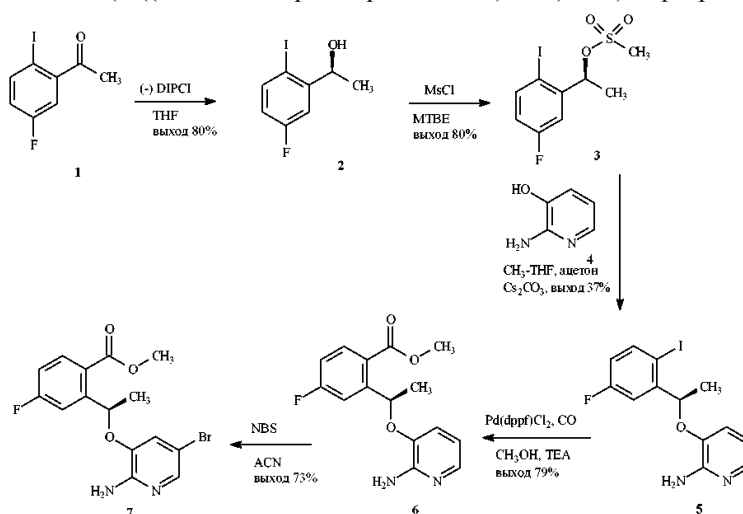
Подготовительные примеры и примеры следуют ниже для иллюстрации изобретения, но не ограничивают изобретение. Все исходные материалы имеются в продаже или описаны в литературе. Все температуры приведены в градусах по Цельсию (°C). Флэш-колоночную хроматографию осуществляли с использованием силикагеля 60 Merck (9385). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) осуществляли на пластинках силикагеля 60 Merck (5729). "Rf" означает собой расстояние, проходимое соединением, разделенное на расстояние, проходимое фронтом растворителя на пластине ТСХ. Точки плавления определяли с использованием прибора Gallenkamp MPD350 и не корректировали. ЯМР осуществляли с использованием ЯМР-спектрометра Varian-Unity Inova 400 МГц или ЯМР-спектрометра Varian Mercury 400 МГц. Масс-спектроскопию осуществляли с использованием одноквадрупольного масс-спектрометра с электрораспылением Finnigan Navigator или ХИАД масс-спектрометра Finnigan aQa.

Когда указано, что соединения были получены способом, описанным для ранее приведенного Подготовительного примера или примера, специалисту будет понятно, что время проведения реакции, количество эквивалентов реагентов и температуры реакций могут изменяться для каждой конкретной реакции, и что может тем не менее быть необходимо или желательно применить другие условия обработки или очистки.

Изобретение проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами, в которых использованы следующие сокращения и определения: "Et" означает этил, "Ac" означает ацетил, "Me" означает метил, "Ph" означает фенил, "Boc", "BOC", "t-Boc" или "t-BOC" означает трет-бутоксикарбонил, "EtOAc" означает этилацетат, "TEA", "NEt₃" или "Et₃N" означает триэтиламин, "THF" означает тетрагидрофуран, "MeTHF" означает метилтетрагидрофуран, "MeOH" означает метанол, "DMSO" означает диметилсульфоксид, "CDCl₃" означает дейтерированный хлороформ, "TBME" или "MTBE" означает метил-трет-бутиловый эфир, "DMF" означает диметилформамид, "DMAP" означает 4-диметиламинопиридин, "dppf" означает дифенилфосфиноферроцен, "DME" означает диметиловый эфир этиленгликоля, "ТСХ" означает тонкослойную хроматографию, "СФХ" означает сверхкритическую флюидную хроматографию, "ч" или "час" означает часы, "мин" или "минут" означает минуты, "DCM" или "CH₂Cl₂" означает метиленхлорид, "Et₂O" означает диэтиловый эфир, "ЖХ-МС" или "ЖХМС" означает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию, "МС" означает масс-спектрометрию, "кт" или "КТ" означает комнатную температуру, "NBS" означает N-бромсукцинимид, "MeCN" или "CH₃CN" означает ацетонитрил, "рассол" означает насыщенный водный хлорид натрия, "НАТУ" означает гексафторфосфат 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония, "ХИАД" означает химическую ионизацию при атмосферном давлении, "CD₃OD" означает дейтерированный метанол, "(CD₃)₂SO" означает дейтерированный диметилсульфоксид, "δ" означает химический сдвиг, "d" означает дублет, "ДМД" означает диодно-матричный детектор, г означает граммы, "ЭР-ХИ" означает химическую ионизацию и электрораспыление, "ЖХВД" означает жидкостную хроматографию высокого давления, "MCHP" означает масс-спектр низкого разрешения, "М" означает молярный, "m" означает мультиплет, "мг" означает миллиграммы, "МГц" означает мегагерцы, "мл" означает миллилитры, "мкл" означает микролитры, "ммоль" означает миллимоли, "моль" означает моли, "ЯМР" означает ядерный магнитный резонанс, "q" означает квартет, "Rt" означает время удерживания, "s" означает синглет, "t" означает триплет, "TFA" означает трифторуксусную кислоту, "СФХ" означает сверхкритическую флюидную хроматографию, "MeMgBr" означает бромид метилмагния, "DMSO-d₆" означает дейтерированный диметилсульфоксид, "DiBAL" или "DIBAL-H" означает диизобутилалюмогидрид, "CH₃I" означает метилйодид, "м.д." означает миллионные доли, "mCPBA" означает мета-хлорпероксибензойную кислоту, "DIPCl" означает β-хлордиизопинокамфенилборан (DIP-Chloride®), "N₂" означает газообразный азот, "MeI" означает метилйодид, "NBS" означает N-бромсукцинимид, "NIS" означает N-йодсукцинимид, "DIAD" означает диизопропилазодикарбоксилат, "DCE" означает 1,2-дихлорэтан, "HOBT" означает гидроксibenзотриазол, "EDCI" означает 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, "CDI" означает 1,1'-карбонилдиимидазол, "DMS" означает диметилсульфид, "DIEA", "DIPEA" или "основание Хюнига" означает N,N-диизопропилэтиламин, "MsCl" означает метансульфонилхлорид, "AIBN" означает азобисизобутиронитрил, "cataCXium" означает ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин, "НАТУ" означает гексафторфосфат 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония, "AgOTf" означает соль трифторметансульфоновой кислоты с серебром, "TFAA" означает трифторуксусную кислоту, "SCX картридж" означает картридж с колонкой с сильным катионообменником, и "DMAc" означает диметилацетамид.

Синтез промежуточных соединений.

Получение (R)-метил-2-(1-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторбензоата (7)



Стадия 1.

Раствор (-)-DIPCI (57,1 г, 178 ммоль) в THF (100 мл) охлаждали до температуры от -20 до -30°C. Затем добавляли по каплям раствор соединения 1 (31,3 г, 119 ммоль) в THF (100 мл) через капельную воронку (добавление 30 мин). Реакционную смесь оставляли нагреваться вплоть до КТ. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до -30°C и добавляли еще одну порцию (-)-DIPCI (38,0 г, 119 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ и через 1 ч растворители удаляли в вакууме и остаток снова растворяли в MTBE (200 мл). К этой реакционной смеси на ледяной бане добавляли через капельную воронку раствор диэтанолamina (31 г, 296 ммоль) в смеси этанол/THF (15/30 мл). Наблюдалось образование белого осадка. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и маточные жидкости концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в смеси гептан/ЕtОAc (7:3, 200 мл) и снова фильтровали. Эту процедуру повторяли до тех пор, пока никаких твердых веществ не наблюдалось, после чего жидкости концентрировали. Конечное желтое масло очищали колоночной хроматографией (элюент: циклогексан/ЕtОAc от 99:1 до 96:4). Полученное бесцветное масло дополнительно очищали перекристаллизацией из гептанов с получением спиртового соединения 2 (25 г, 80%-ный выход, 99%-ная чистота и 96%-ный энантиомерный избыток (эи)) в виде белых кристаллов. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.73 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.74 (ddd, 1H), 4.99-5.04 (m, 1H), 2.01 (d, 1H), 1.44 (d, 3H). ЖХ-МС-ЭР (электрораспыление): без ионизации, чистота 99%. Хиральная ГХ (колонокка CP-Chirasil-DexnCB): 96%-ный эи; Rt (неосновной) 17,7 мин и Rt (основной) 19,4 мин.

Стадия 2.

Раствор соединения 2 (22 г, 83 ммоль) в MTBE (350 мл) охлаждали на ледяной бане и добавляли по каплям триэтиламин (23 мл, 166 ммоль) с последующим добавлением мезилхлорида (9,6 мл, 124 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали ЕtОAc. Маточные жидкости концентрировали в вакууме с получением соединения 3 (35 г, 80%-ный выход) в виде бледно-желтого масла. Этот материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.78 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.82 (ddd, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.64 (d, 3H). ЖХ-МС-ЭР без ионизации.

Стадия 3.

Суспензию CS₂CO₃ (65 г, 201 ммоль) и соединение 4 (13,3 г, 121 ммоль) в CH₃-THF (600 мл) и ацетоне (300 мл) перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем нагревали при 40°C и добавляли по каплям раствор соединения 3 (34,4 г, 80 ммоль) в CH₃-THF (300 мл) через капельную воронку. Полученную смесь оставляли перемешиваться при 75-80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через целит с использованием MTBE, растворители удаляли в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью циклогексан/ЕtОAc (от 9:1 до 1:1) с получением соединения 5 (14,3 г, 39%-ный выход, 90%-ный эи) в виде белого твердого вещества. Твердые вещества затем перекристаллизовывали из смеси гептан/ЕtОAc с получением соединения 5 (10,8 г, 37%-ный выход, 95%-ный эи). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.38 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.75 (ddd, 1H), 6.44-6.51 (m, 2H), 5.34-5.39 (m, 1H), 4.73 (br s, 2H), 1.61 (d, 3H). ЖХ-МС-ЭР m/z 359 [M+H]⁺. ЖХВД (Chiralpak IC 4,6×250 мм): 95%-ный эи; Rt (неосновной) 10,4 мин; Rt (основной) 14,7 мин; элюент: гептан 80%/IPA 20% с 0,2% DEA, 0,7 мл/мин.

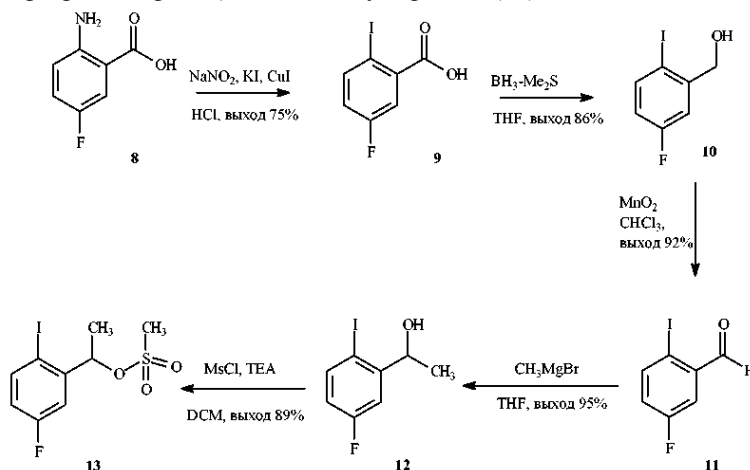
Стадия 4.

Соединение 5 (20 г, 57 ммоль) растворяли в метаноле (300 мл) и последовательно обрабатывали триэтиламино (15,4 мл, 113 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (4,1 г, 5,7 ммоль). Эту смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере монооксида углерода 100 фунт/кв.дюйм. ЖХ-МС показала израсходование исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и фильтрат упаривали до коричневого масла. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали от 50 до 75% этилацетата в циклогексане с получением чистого продукта 6 в виде кирпично-красного твердого вещества (13,0 г, 79%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1.65 (d, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.75 (br s, 2H), 6.32 (q, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.00 (ddd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H). ЖХ-МС ЭР m/z 291 для $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5.

Соединение 6 (13,0 г, 45 ммоль) растворяли в ацетонитриле (195 мл) и охлаждали до температуры ниже 10°C в бане лед/вода. К охлажденной реакционной смеси добавляли по каплям NBS (7,9 г, 45 ммоль) в виде раствора в ацетонитриле (195 мл), контролируя внутреннюю температуру для обеспечения того, чтобы она не поднималась выше 10°C . По окончании добавления смесь перемешивали в течение 15 мин. ТСХ (1:1 циклогексан/этилацетат) показала израсходование исходного материала. Реакционную смесь упаривали и остаток снова растворяли в этилацетате (400 мл) и промывали 2 М водным NaOH (2×300 мл) и 10%-ным водным раствором тиосульфата натрия (300 мл). Органические экстракты сушили над MgSO_4 и упаривали до красного масла (17,6 г). Неочищенный продукт очищали на силикагеле, который элюировали от 10 до 50% этилацетата в циклогексане с получением соединения 7 (12,0 г, 73%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1.65 (d, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.74-4.81 (br s, 2H), 6.33 (q, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H). ЖХ-МС ЭР m/z 369/371 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Колонку Chiralpak AD-H ($4,6 \times 100$ мм, 5 мкм) элюировали 10% MeOH (0,1% DEA) в CO_2 при 120 бар. Скорость потока 5,0 мл/мин дала неосновной изомер с Rt 0,6 мин и основной изомер с Rt 0,8 мин (99%-ный эи). Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{20}$ равно -92,4 град (с равно 1,5, MeOH).

Получение 1-(5-фтор-2-йодфенил)этил-метансульфоната (11)



Стадия 1.

К раствору соединения 8 (25 г, 0,162 моль) в 2н. растворе HCl (350 мл) добавляли по каплям раствор нитрита натрия (11,2 г, 0,16 моль) в H_2O (150 мл), поддерживая температуру между 0 – 5°C . По окончании добавления смесь перемешивали при температуре примерно от 0 до 5°C в течение 90 мин. Затем эту смесь добавляли по каплям к раствору йодида калия (53 г, 0,32 моль) и йодида меди(I) (15,2 г, 0,081 моль) в H_2O (150 мл), поддерживая температуру при приблизительно 5°C . По окончании добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, по завершении которых ТСХ (EtOAc) показала окончание реакции. Смесь фильтровали и осадок сушили. Остаток разбавляли MTBE (500 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 20 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения 9 в виде желтого твердого вещества (30 г, 75%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.04-8.00 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H).

Стадия 2.

К раствору соединения 9 (67 г, 0,26 моль) в безводном THF (500 мл) добавляли по каплям при 0°C под N_2 раствор $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (50,9 мл, 0,51 моль, 1,0 М) в безводном THF (150 мл). По окончании добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. ТСХ (петroleumный эфир/EtOAc 1/1) показала завершение реакции. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (300 мл). Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток экстрагировали EtOAc ($200 \text{ мл} \times 3$). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью

петролейный эфир:EtOAc (от 50/1 до 25/1) с получением соединения 10 в виде белого твердого вещества (55 г, 86%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.69-7.66 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 4.57 (d, 2H), 1.98 (t, 1H).

Стадия 3.

К смеси соединения 10 (55 г, 221 ммоль) в CHCl_3 (500 мл) добавляли MnO_2 (115 г, 1,33 моль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. ТСХ (петролейный эфир:EtOAc 10:1) показала окончание реакции. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением соединения 11 в виде желтого твердого вещества (50 г, 97%-ный выход).

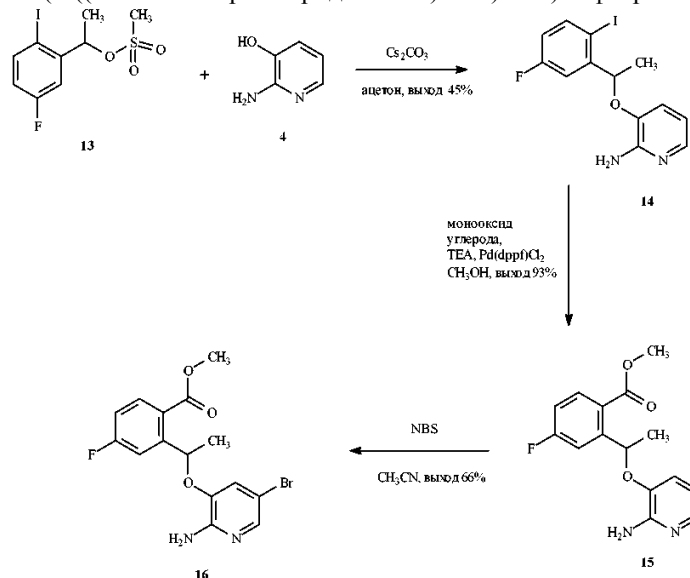
Стадия 4.

К раствору соединения 11 (50 г, 200 ммоль) в безводном THF (500 мл) добавляли по каплям CH_3MgBr (200 мл, 600 ммоль, 3 М в диэтиловом эфире) при -60°C под N_2 . По окончании добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. ТСХ (петролейный эфир:EtOAc 10:1) показала окончание реакции. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (300 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл $\times$ 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения 12 в виде желтого твердого вещества (50 г, 95%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.69-7.64 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 1.38 (d, 3H).

Стадия 5.

К перемешиваемому раствору соединения 12 (57 г, 0,213 моль) и TEA (38,5 мл, 0,277 моль) в безводном DCM (1 л) добавляли по каплям MsCl (35,7 г, 0,213 моль) при температуре, поддерживаемой при 0°C . По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин и затем смесь оставляли нагреваться и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ (петролейный эфир:EtOAc 10:1) показала окончание реакции. Реакционную смесь промывали последовательно 1н. HCl (200 мл $\times$ 3), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (200 мл $\times$ 3) и рассолом (100 мл $\times$ 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения 13 в виде желтого масла (65 г, 89%-ный выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.79 (1H, dd), 7.24 (1H, dd), 6.82 (1H, td), 5.88 (1H, q), 2.92 (3H, s), 1.64 (3H, d).

Получение метил-2-(1-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторбензоата (16)



Стадия 1.

К перемешиваемой суспензии соединения 13 (57 г, 0,16 моль) и соединения 4 (18,1 г, 0,16 моль) в ацетоне (1 л) добавляли порциями при комнатной температуре Cs_2CO_3 (70 г, 0,21 моль). По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем перемешивали при 45°C в течение 18 ч. ТСХ (петролейный эфир:EtOAc 3:1) показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир:EtOAc (от 10:1 до 3:1) с получением соединения 14 в виде коричневого твердого вещества (47 г, 65%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.73-7.69 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 6.44-6.37 (m, 2H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.68 (br s, 2H), 1.54 (d, 3H).

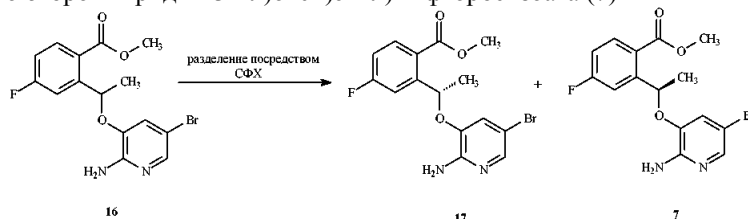
Стадия 2.

Методику, описанную на стадии 4 для соединения 6, использовали для получения соединения 15 (35,5 г, 93%-ный выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.77 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 7.10 (1H, dd), 6.75 (1H, td), 6.51-6.44 (2H, m), 5.36 (1H, q), 4.75 (2H, brs), 1.61 (3H, d).

Стадия 3.

Методику, описанную на стадии 5 для соединения 7, использовали для получения соединения 16 (29 г, 66%-ный выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.06 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.25 (1H, dd), 7.03 (1H, td), 6.75 (1H, d), 6.33 (1H, q), 4.76 (2H, br s), 3.96 (3H, s), 1.65 (3H, d). ЖХ-МС m/z 181 (стиреновый фрагмент в результате расщепления по эфирной связи).

Получение (S)-метил-2-(1-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторбензоата (17) и (R)-метил-2-(1-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)-4-фторбензоата (7)

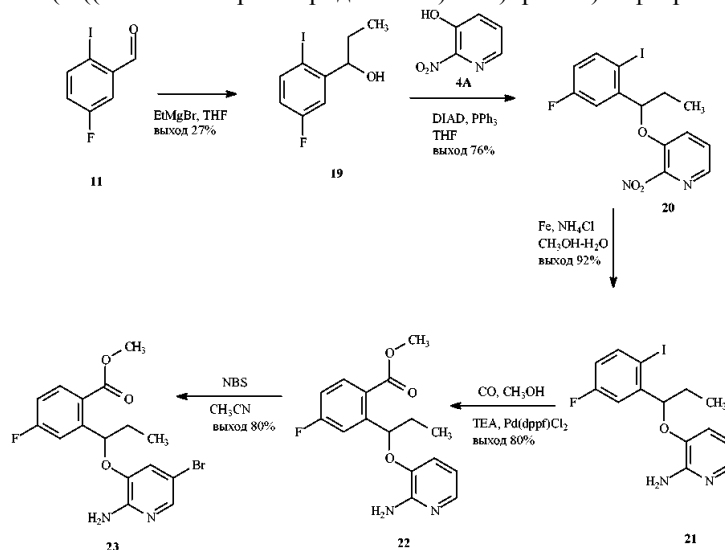


Соединение 16 (24 г) разделяли посредством СФХ с получением соединения 17 (пик 1) (10,6 г, 88%-ный выход) и соединения 7 (пик 2) (10,2 г, 85%-ный выход) в виде желтых твердых веществ. Колонку Chiralpak AD-H (250 x 4,6 мм внутренний диаметр (I.D.), размер частиц 5 мкм) элюировали от 5 до 40% этанола (0,05% DEA) в CO_2 при скорости потока 2,3 мл/мин с получением пика 1, время удерживания 4,1 мин, и пика 2, время удерживания 5,8 мин.

Соединение 17 (пик 1): 99%-ный эи. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.99 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.28-6.24 (dd, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.58 (d, 3H). ЖХ-МС m/z 369/371 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $[\alpha]_D$ равно +108,0 град, (с равно 0,5, MeOH).

Соединение 7 (пик 2): 100%-ный эи. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.99 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.24 (dd, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.58 (d, 3H). ЖХ-МС m/z 369/371 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $[\alpha]_D$ равно -100,0 град, (с равно 0,5, MeOH).

Получение метил-2-(1-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)пропил)-4-фторбензоата (23)



Стадия 1.

К раствору соединения 11 (40 г, 0,16 моль) в безводном THF (400 мл) добавляли по каплям EtMgBr (320 мл, 1 М в THF) при 0°C. По окончании добавления полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 10:1) показала окончание реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (200 мл) при 0°C и смесь экстрагировали EtOAc (300 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл×2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью Biotage (петролейный эфир/EtOAc от 20:1 до 10:1) с получением соединения 19 в виде светло-желтого масла (12 г, 27%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.67-7.64 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.66 (t, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Стадия 2.

К перемешиваемому раствору соединения 19 (11 г, 0,039 моль), соединения 4A (5,5 г, 0,039 моль) и PPh_3 (14 г, 0,055 моль) в безводном THF (200 мл) добавляли по каплям DIAD (11 г, 0,055 моль) при 0°C. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 10:1) показала окончание реакции. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc от 10:1 до 3:1) с получением соединения 20 в виде желтого твердого вещества (12 г, 76%-ный выход). ^1H

ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.11 (d, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.09 (t, 3H).

Стадия 3.

Суспензию соединения 20 (12 г, 0,029 моль) и Fe (10 г, 0,18 моль) в метаноле (100 мл) и насыщенном водном NH_4Cl (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением водного раствора, который экстрагировали EtOAc (150 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения 21 в виде бледно-коричневого твердого вещества (10 г, 92%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.96-7.93 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.59-6.57 (m, 1H), 6.41-6.40 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.24 (t, 1H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.08 (t, 3H).

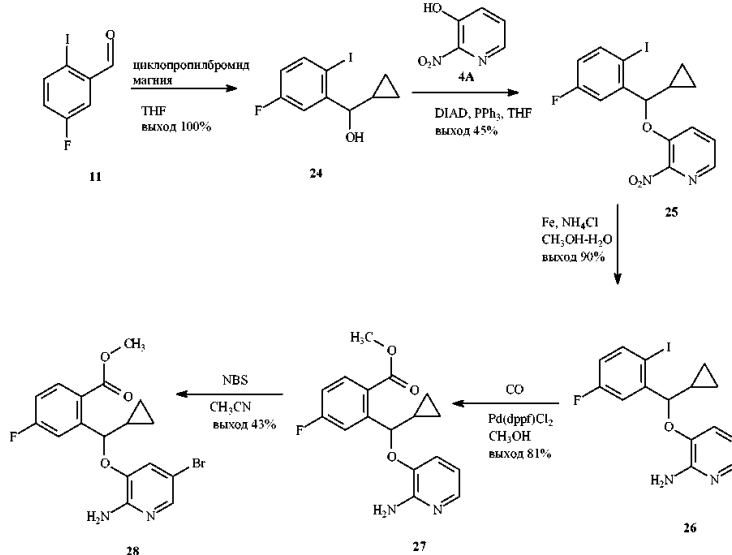
Стадия 4.

Смесь соединения 21 (10 г, 0,027 моль), Pd(dppf)Cl_2 (2,6 г, 0,0027 моль) и TEA (10 мл, 0,08 моль) в метаноле (250 мл) герметично закрывали под CO (2 МПа) при 100°C на 16 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала окончание реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc от 5:1 до 2:1) с получением соединения 22 в виде бледно-желтого твердого вещества (6,5 г, 80%-ный выход).

Стадия 5.

К перемешиваемому раствору соединения 22 (6,5 г, 0,02 моль) в CH_3CN (50 мл) добавляли по каплям раствор NBS (3,8 г, 0,02 моль) в CH_3CN (40 мл) при 0°C в течение периода времени 30 мин. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала завершение реакции. Смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали насыщенным NaHCO_3 (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc (от 10:1 до 3:1) с получением соединения 23 в виде бледно-желтого твердого вещества (5,8 г, 76%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.01-7.98 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.09-6.06 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.02-0.96 (m, 3H). ЖХ-МС m/z 383/385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение метил-2-(((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)(циклопропил)метил)-4-фторбензоата (28)



Стадия 1.

Методику, описанную на стадии 1 для соединения 23, использовали для получения соединения 24 в виде светло-желтого масла (29 г, 100%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.68 (dt, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.68 (dt, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.20-1.11 (m, 1H), 0.56-0.36 (m, 4H).

Стадия 2.

Методику, описанную на стадии 2 для соединения 23, использовали для получения соединения 25 в виде желтого твердого вещества (18 г, 44%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.96 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 6.76-6.68 (m, 1H), 5.22 (d, 1H), 1.38-1.19 (m, 1H), 0.71-0.56 (m, 4H).

Стадия 3.

Методику, описанную на стадии 3 для соединения 23, использовали для получения соединения 26 в виде бледно-коричневого твердого вещества (15 г, 90%-ный выход).

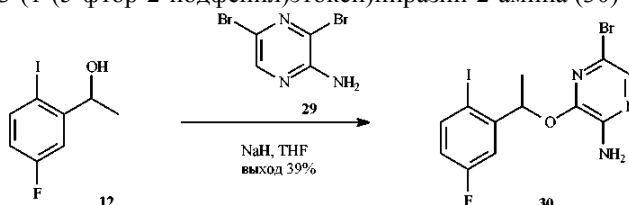
Стадия 4.

Методику, описанную на стадии 4 для соединения 23, использовали для получения соединения 27 в виде желтого твердого вещества (10 г, 81%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.98 (q, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.44-6.40 (m, 1H), 6.04 (d, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.35-1.28 (m, 1H), 0.62-0.52 (m, 4H).

Стадия 5.

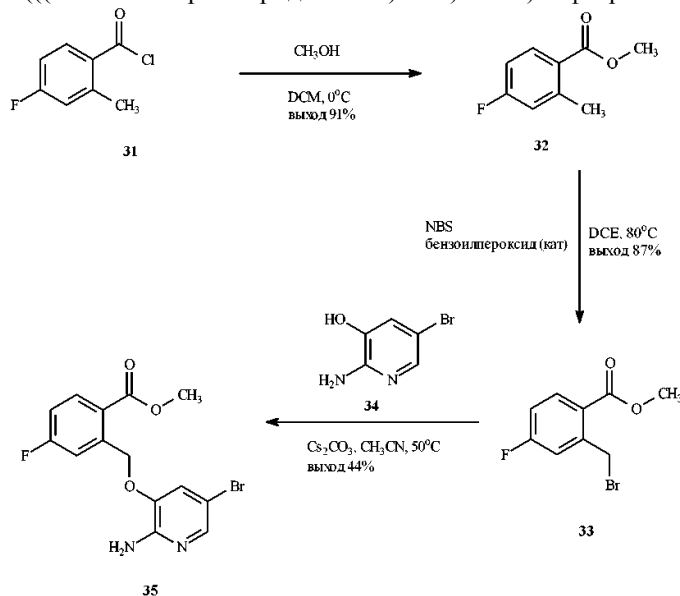
Методику, описанную на стадии 5 для соединения 23, использовали для получения соединения 28 в виде бледно-желтого твердого вещества (5,3 г, 43%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.01-7.98 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.90 (q, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.42-1.41 (m, 1H), 0.69-0.68 (m, 1H), 0.56-0.49 (m, 3H). ЖХ-МС m/z 395/397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 5-бром-3-(1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси)пиразин-2-амина (30)



К раствору соединения 12 (17,8 г, 67,9 ммоль) в безводном THF (350 мл) добавляли NaH (2,7 г, 67,9 ммоль, 60% в масле) при 0°C под азотом. Смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. К вышеуказанной смеси при 0°C добавляли раствор соединения 29 (17,1 г, 67,9 ммоль) в безводном THF (150 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. ЖХМС показала, что 90% исходного спирта было израсходовано. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли смесью H_2O (100 мл) и EtOAc (100 мл). Смесь фильтровали, органический слой удаляли и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью петролейный эфир:EtOAc (от 30/1 до 20/1) с получением соединения 30 в виде желтого твердого вещества (11,5 г, 39%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.69-7.73 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.04 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 6.65-6.71 (m, 1H), 6.10 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 4.81 (br s, 2H), 1.55 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 438/440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение метил-2-(((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)метил)-4-фторбензоата (35)



Стадия 1.

К охлажденному на льду раствору соединения 31 (24,3 г, 141 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли по каплям в течение 20 мин метанол (100 мл). Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме и остаток растворяли в DCM (200 мл) и затем промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (150 мл). Органические фазы затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения 32 в виде бесцветного масла (19,5 г, 91%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.95 (1H, m), 6.95-6.85 (2H, m), 3.90 (3H, s), 2.60 (3H, s). ЖХ-МС ЭР без ионизации.

Стадия 2.

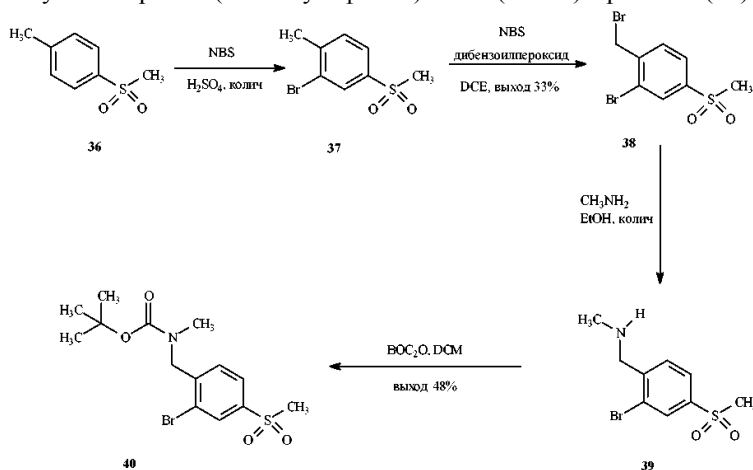
К раствору соединения 32 (6,3 г, 41,4 ммоль) в DCE (100 мл) добавляли NBS (8,1 г, 46 ммоль) с по-

следующим добавлением каталитического количества бензоилпероксида (200 мг, 0,82 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпавшее в осадок твердое вещество удаляли фильтрованием и промывали МТБЕ. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток распределяли между 2н. NaOH (150 мл) и МТБЕ (150 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения 33 (8,9 г, 87%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.05 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.10 (1H, m), 4.90 (2H, s), 3.95 (3H, s).

Стадия 3.

К соединению 33 (15,0 г, 61 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) при комнатной температуре добавляли соединение 34 (10,9 г, 58 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (23 г, 69 ммоль). Смесь затем нагревали при 50°C в течение 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь затем концентрировали в вакууме для удаления примерно 80% ацетонитрила, затем остаток распределяли между водой (400 мл) и этилацетатом (400 мл). Два слоя разделяли и водный слой снова экстрагировали этилацетатом (400 мл). Объединенные органические фазы затем концентрировали в вакууме с получением темно-коричневого твердого вещества. (Следует отметить, что водный слой был все еще очень темным и содержал нерастворимые твердые вещества; выход, вероятно, снижается из-за отсутствия растворимости продукта в органическом растворителе). Твердый остаток затем суспендировали в МТБЕ (300 мл) в течение 20 мин и соединение 35 собирали в виде темно-серого твердого вещества (11,5 г, 52%-ный выход). Этот продукт затем дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом и циклогексаном (от 33% EtOAc до чистого EtOAc) с получением соединения 35 (9,5 г, 44%-ный выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.10 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.35 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.05 (1H, s), 5.50 (2H, s), 4.75 (1H, br s), 3.90 (3H, s). ЖХ-МС ЭР m/z 355/357 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение трет-бутил-2-бром-4-(метилсульфонил)бензил(метил)карбамата (40)



Стадия 1.

К перемешиваемой смеси NBS (12,0 г, 68 ммоль) и соединения 36 (10,0 г, 58 ммоль) добавляли концентрированную серную кислоту (50 мл). Раствор сначала окрашивался в зеленый цвет, после чего приобретал бледно-желтую окраску. Этот раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь осторожно вливали на лед (400 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (500 мл). Органический слой промывали 2 М водным гидроксидом натрия (2×300 мл), затем сушили над сульфатом магния и упаривали с получением соединения 37 в виде белого твердого вещества (14,7 г, количественный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.48 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H).

Стадия 2.

Соединение 37 (10,0 г, 40 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (250 мл) с последующим добавлением NBS (7,1 г, 40 ммоль) и дибензоилпероксида (970 мг, 4,0 ммоль) малыми порциями. После перемешивания при 85°C в течение 2 ч ТСХ (8:2 циклогексан/этилацетат) показала почти полное израсходование исходного материала и появление минорного пятна дибромированного материала. Смесь оставляли охлаждаться, разбавляли до 500 мл дихлорметаном и промывали водой (2×250 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 и упаривали до желтого масла. Вязкое масло охлаждали в ледяной бане с образованием твердого вещества. В результате растирания этого твердого вещества с диэтиловым эфиром получили соединение 38 (4,4 г, 33%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.05 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H). ЖХ-МС ЭР никакой ионизации соединения 11 не наблюдалось.

Стадия 3.

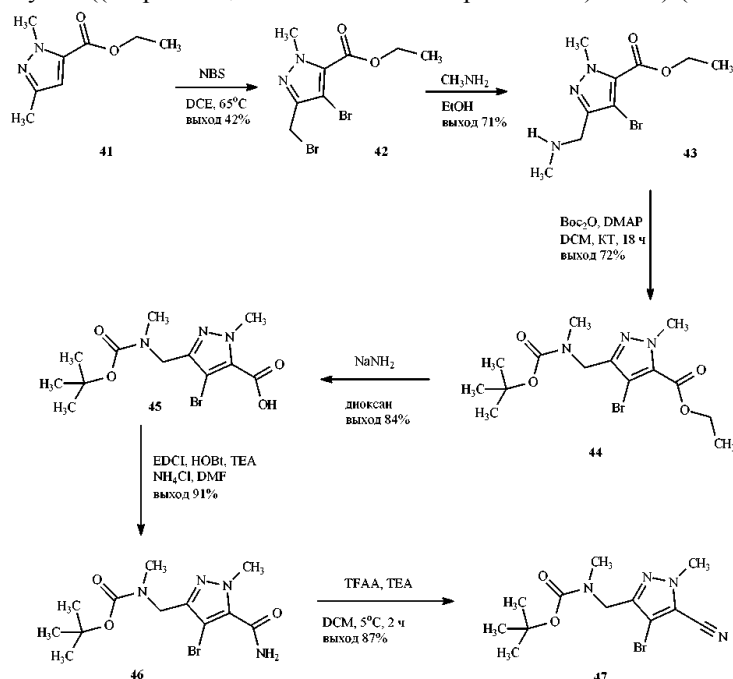
Соединение 38 (4,3 г, 13 ммоль) растворяли в растворе метиламина (33%-ный раствор в этаноле, 100 мл) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. ТСХ (этилацетат) и ЖХМС показали израсходование исходного материала и основной пик для продукта. Смесь упаривали с получением соединения 39 в виде

белого твердого вещества (3,7 г, количественный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 2.49 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H). ЖХ-МС m/z 278/280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

Соединение 39 (3,7 г, 13 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл) и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям раствор ди(трет-бутил)дикарбоната (3,5 г, 16 ммоль) в дихлорметане (35 мл). Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. ЖХМС и ТСХ (циклогексан/этилацетат 1:1) показали израсходование соединения 12, поэтому реакционную смесь разбавляли до 150 мл дихлорметаном и промывали водой (2×100 мл). Органические экстракты сушили над сульфатом магния и упаривали до бледно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали на силикагеле, который элюировали градиентом от 10 до 20% этилацетата в циклогексане с получением соединения 40 (2,4 г, 48%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1.36-1.52 (br, 9H, t-Bu ротамеры), 2.95 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.15 (d, 1H). ЖХ-МС ЭР m/z 378/380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение трет-бутил-((4-бром-5-циано-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-(метил)карбамата (47)



Стадия 1.

Методику, описанную на стадии 2 для соединения 40, использовали для получения соединения 42 (4,1 г, 42%-ный выход). ТСХ (EtOAc/циклогексан; 1:10; KMnO_4): R_f приблизительно 0,3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.47 (s, 2H), 4.41 (q, 2H), 4.15 (s, 3H), 1.42 (t, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 324/326/328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Методику, описанную на стадии 3 для соединения 40, использовали для получения соединения 43 (1,8 г, 71%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.39 (q, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 2.62 (d, 3H), 1.41 (t, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 276/278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.

Методику, описанную на стадии 4 для соединения 40, использовали для получения соединения 44 (1,8 г, 72%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.48-4.44 (m, 2H), 4.41 (q, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.82-2.79 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.41 (t, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 376/378 $[\text{M}+\text{H}]^+$ и 276/278 $[\text{M}-\text{BOC}]^+$.

Стадия 4.

Соединение 44 (4 г, 11 ммоль) растворяли в диоксане (43 мл). Добавляли одной порцией амид натрия (1 г, 27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. По окончании этого времени растворитель удаляли при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Материал суспендировали в EtOAc (100 мл) и промывали 5%-ным раствором лимонной кислоты (100 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой (100 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением соединения 45 в виде желтой смолы (3,1 г, 84%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.27 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 348/350 $[\text{M}+\text{H}]^+$ и 248/250 $[\text{M}-\text{BOC}]^+$.

Стадия 5.

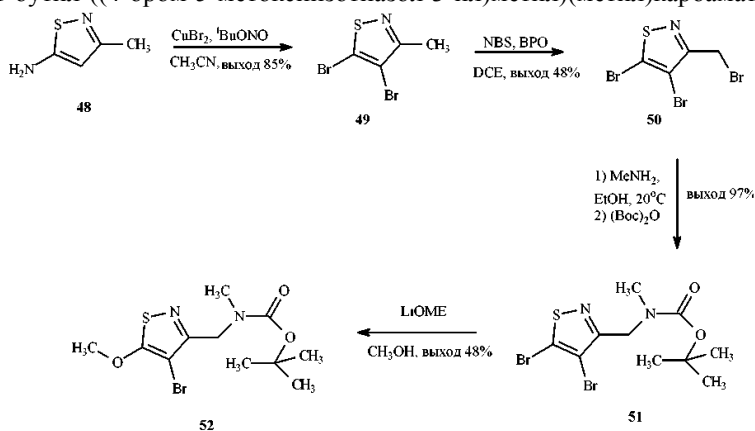
Соединение 45 (3 г, 8,6 ммоль) растворяли в DMF (43 мл, 0,2 М). Добавляли HOBT (1,2 г, 8,6 ммоль) с последующим добавлением хлорида аммония (0,9 г, 17,2 ммоль). Затем добавляли EDCI (2,5 г, 13 ммоль) с последующим добавлением TEA (2,4 мл, 17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 18 ч растворитель удаляли при пониженном давлении с получением жел-

того масла (8,0 г). Остаток растворяли в EtOAc (75 мл). Органическую фазу промывали NaHCO_3 (насыщ. раствор, 70 мл) и затем рассолом (100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и растворитель удаляли в вакууме с получением соединения 46 в виде темно-желтого масла (2,7 г, 91%-ный выход). Этот материал использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.74 (br s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.16 (s, 3H), 2.81 (br s, 3H), 1.47 (s, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 347/349 $[\text{M}+\text{H}]^+$ и 247/249 $[\text{M}-\text{BOC}]^+$.

Стадия 6.

Соединение 46 (2,7 г, 7,9 ммоль) растворяли в DCM (80 мл, 0,1 М), затем добавляли TEA (3,3 мл, 23,8 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до -5°C . Добавляли по каплям в течение 30 мин трифторуксусный ангидрид (2,2 мл, 15,8 ммоль) в DCM (15 мл). По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. По окончании этого времени растворители удаляли при пониженном давлении с получением темно-желтого масла. Этот остаток разбавляли в DCM (100 мл), промывали 5%-ной лимонной кислотой, насыщ. NaHCO_3 и рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворители удаляли в вакууме с получением темно-желтого масла (2,6 г) Неочищенный продукт очищали хроматографией с обращенной фазой с получением соединения 47 в виде желтого масла (2,3 г, 87%-ный выход) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.46 (br s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.83 (br s, 3H), 1.47 (s, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 331/329 $[\text{M}+\text{H}]^+$ и 229/231 $[\text{M}-\text{BOC}]^+$ в виде основного иона.

Получение трет-бутил-((4-бром-5-метоксиизотиазол-3-ил)метил)(метил)карбамата (52)



Стадия 1.

трет-Бутилнитрит (47,4 г, 0,46 моль) медленно добавляли к перемешиваемой смеси CuBr_2 (103 г, 0,46 моль) и CH_3CN (900 мл) при 0°C в течение 2 мин. После перемешивания в течение 5 мин добавляли HCl соль соединения 48 (35 г, 0,23 моль) порциями в виде твердого вещества в течение 20 мин. Во время добавления отмечался легкий экзотермический эффект 10°C , который по окончании добавления соединения 48 быстро убывал. По окончании добавления соединения 48 реакционную смесь перемешивали при одновременном медленном нагревании до комнатной температуры в течение 20 мин. Медленно добавляли HCl (водн, 1 М, 2,5 л) при перемешивании (наблюдалось некоторое вспенивание и выделение газа NO_2). Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×800 мл). Объединенные органические фазы промывали HCl (водн, 1 М, 2×1 л), затем рассолом (1 л), сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединения 49 в виде желтого/оранжевого твердого вещества (45 г, 76%-ный выход) ТСХ: R_f равно 0,75 (10% EtOAc в гептанах) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.46 (s, 3H). ЖХ-МС ЭР без ионизации.

Стадия 2.

Смесь соединения 49 (45 г, 175 ммоль), NBS (47 г, 265 ммоль) и ди-бензоилпероксида (70% в H_2O , 9,7 г, 40 ммоль) в DCE (400 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. ТСХ (10% DCM в гептанах) показала приблизительно 50% исходного материала (R_f равно 0,50) и 50% продукта (R_f равно 0,55). Добавляли дополнительную порцию NBS (10 г, 56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения смесь фильтровали с удалением сукцинимиды и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали 5% EtOAc в гептанах с получением 50 г неразделяемой смеси, состоящей из исходного материала 49 и продукта 50, и дибромметилового побочного продукта, в примерном соотношении 1:2,7:1 соответственно. Соединение 50 было получено с 48%-ным выходом. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 6.77 (s, 1H, соответствует дибромметилового побочному продукту); 4.59 (s, 2H, соответствует соединению 31); 2.55 (s, 3H, соответствует исходному материалу 30). ЖХ-МС ЭР без ионизации.

Стадия 3.

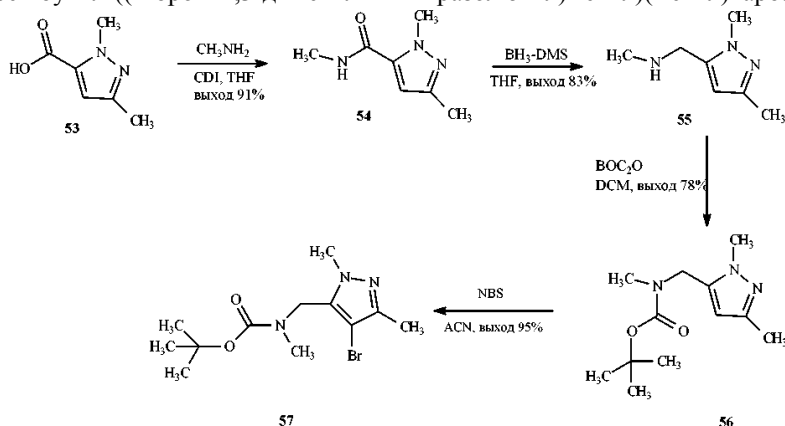
Раствор смеси, полученной на стадии 2 (50 г, в расчете на содержание 28 г, 83 ммоль, чистого соединения 31), в THF (20 мл) медленно добавляли к раствору CH_3NH_2 (33% в EtOH, 200 мл, 2,1 моль), раз-

бавленному дополнительным количеством EtOH (200 мл), при 0°C в течение 10 мин. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 25 мин. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме до приблизительно 300 мл по объему. Добавляли этанол (150 мл) и смесь снова концентрировали до приблизительно 300 мл по объему. Полученный раствор затем охлаждали до 0°C и добавляли (BOC)₂O (33 г, 150 ммоль) порциями в течение 5 мин (выделение CO₂). По окончании добавления смесь оставляли перемешиваться при 20°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали 10% EtOAc в гептанах с получением соединения 51 в виде твердого вещества кремовой окраски (32 г, 97%-ный выход). ТСХ (R_f равно 0,30, 10% EtOAc в гептанах). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.50-4.60 (m, 2H), 2.90-2.99 (m, 3H), 1.35-1.55 (m, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 287 ЭР [M-Boc]⁺.

Стадия 4.

Литий (40 мг, 5,7 ммоль) осторожно добавляли к метанолу (6 мл) при перемешивании в реакционной колбе, снабженной обратным холодильником. После растворения лития добавляли одной порцией соединение 51 (350 мг, 0,91 ммоль), растворенное в метаноле (2 мл), и полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 20 ч. ТСХ (10% EtOAc в гептанах) показала основное новое пятно (R_f равно 0,20) вместе с приблизительно 20% соединения 51 (R_f равно 0,30) и следами двух других продуктов (R_f равно 0,25 и базовая линия). После охлаждения реакционную смесь (в данный момент содержащую суспензию) добавляли к воде (30 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали 10% EtOAc в гептанах с получением соединения 52 в виде бледно-желтого масла (150 мг, 48%-ный выход). ТСХ: R_f равно 0,20 (10% EtOAc в гептанах). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.40-4.55 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 237/239 [M-Boc]⁺.

Получение трет-бутил-((4-бром-1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил)(метил)карбамата (57)



Стадия 1.

CDI (2,8 г, 17 ммоль) добавляли к суспензии соединения 53 (2,0 г, 14 ммоль) в THF (25 мл) при 20°C. Смесь затем нагревали до 50°C при перемешивании в течение 30 мин (выделение газа). Затем эту смесь охлаждали до -10°C и добавляли одной порцией MeNH₂ (2 М в THF, 20 мл, 40,0 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Смесь затем концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали 100% EtOAc с получением соединения 54 (2,0 г, 91%-ный выход) в виде прозрачного масла. ТСХ: R_f равно 0,60 (100% EtOAc). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2.23 (s, 3H), 2.93 (d, 3H), 4.09 (s, 3H), 6.00 (br s, 1H), 6.12 (s, 1H). ЖХ-МС ЭР m/z 154 [M+H]⁺.

Стадия 2.

BH₃DMS (8,0 г, 105 ммоль) медленно добавляли к раствору соединения 54 (2,0 г, 13,0 ммоль) в THF при -5°C. По окончании добавления смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч, затем охлаждали и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и медленно добавляли 6 М HCl (30 мл) (происходило вспенивание). По окончании добавления смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин, затем охлаждали до 0°C и подщелачивали NaOH (30%-ный водный раствор) до pH 13 (pH-индикаторная бумага). Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF и затем экстрагировали DCM (5×40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали с получением соединения 55 (1,5 г, 83%-ный выход). ТСХ: R_f равно 0,20 (98% EtOAc и 2% 7 М NH₃ в MeOH). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2.20 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.91 (s, 1H).

Стадия 3.

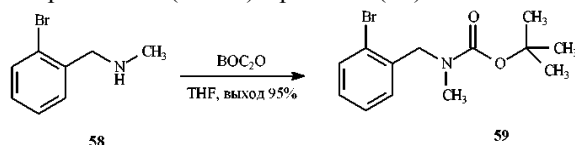
К раствору соединения 55 (1,5 г, 10,7 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли (BOC)₂O (3,27 г, 15 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали

флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали 30-50% EtOAc в циклогексане с получением соединения 56 (2,0 г, 78%-ный выход) в виде бесцветного масла TCX: Rf равно 0,50 (1:1 EtOAc/циклогексан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 5.94 (s, 1H).

Стадия 4.

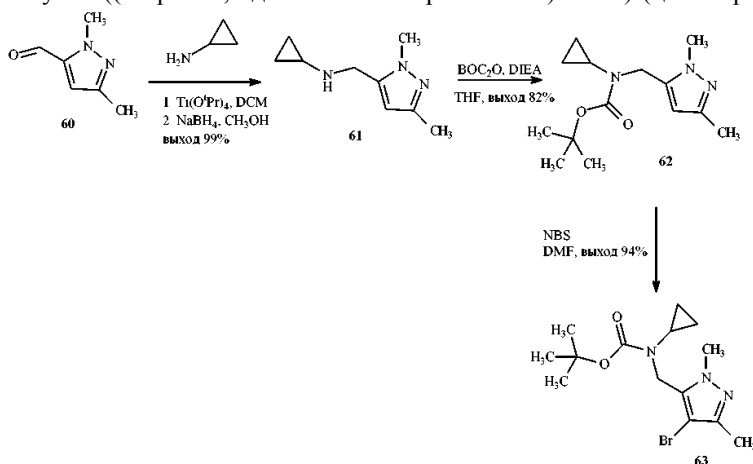
Соединение 56 (2,1 г, 8,8 ммоль) растворяли в ацетонитриле (31 мл), добавляли бикарбонат натрия (0,88 г, 10 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C . Добавляли NBS (1,6 г, 9,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при приблизительно 5°C . ЖХМС показала израсходование соединения 56. Реакционную смесь нагревали до КТ, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого масла. Добавляли МТВЕ, в результате чего образовалось белое твердое вещество, и фильтровали. Маточные жидкости концентрировали и снова добавляли МТВЕ. Образованное белое твердое вещество отфильтровывали и маточные жидкости промывали разбавленным водным раствором тиосульфата натрия, водой, затем рассолом. Раствор сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением соединения 57 в виде белого твердого вещества (2,7 г, 95%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.50 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 318/320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение трет-бутил-2-бромбензил(метил)карбамата (59)



Раствор соединения 58 (2,0 г, 10,0 ммоль) и Boc_2O (2,29 г, 10,5 ммоль) в THF (40 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Затем эту смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали 10% EtOAc в гептанах с получением соединения 59 в виде бесцветного масла (2,8 г, 95%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.54 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.13 (m, 2H), 4.53 (br d, 2H), 2.87 (br s, 3H), 1.46 (br d, 9H).

Получение трет-бутил-((4-бром-1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил)-(циклопропил)карбамата (63)



Стадия 1.

К раствору соединения 60 (1,00 г, 8,06 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли циклопропиламин (0,850 мл, 12 ммоль), затем $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (4,7 мл, 16 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли MeOH (20 мл) с последующим добавлением NaBH_4 (610 мг, 16 ммоль) порциями (выделялся газ). Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO_3 с образованием белых твердых веществ. Смесь фильтровали через целит, затем маточную жидкость экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения 61 (1,38 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 5.88 (s, 1H), 3.68-3.66 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.57 (br. s., 1H), 2.07 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 1H), 0.40-0.30 (m, 2H), 0.25-0.18 (m, 2H).

Стадия 2.

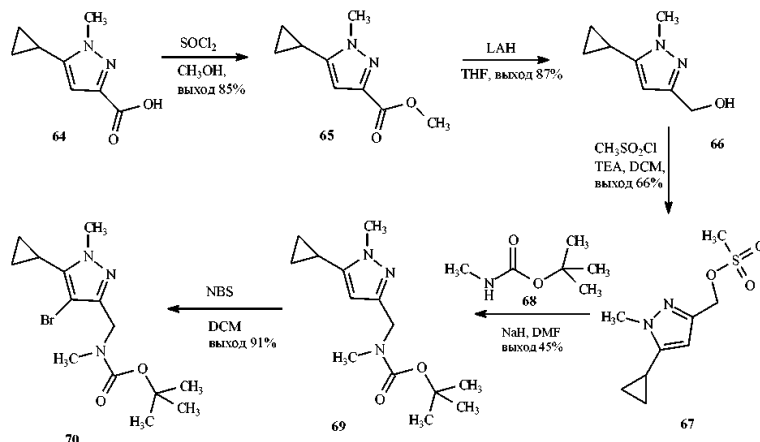
Раствор соединения 61 (1,33 г, 8,06 ммоль), DIEA (2,81 мл, 16,1 ммоль) и Boc_2O (2,64 г, 12,1 мл) в THF (27 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Раствор концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью гептаны/EtOAc (0-50%) с получением соединения 62 (1,75 г, 82%-ный выход за 2 стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 5.85 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.36 (br s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.68 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 0.61 (br s, 2H).

Стадия 3.

К раствору соединения 62 (1,75 г, 6,60 ммоль) в DMF (44 мл) добавляли NBS (1,2 г, 6,6 ммоль). Через 1 ч раствор разбавляли EtOAc, промывали 50%-ным насыщенным Na_2CO_3 (2×) и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением соединения 63 в виде желтой смолы (2,14 г,

94%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4.45 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.70-0.52 (m, 4H).

Получение трет-бутил-((4-бром-5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-(метил)карбамата (70)



Стадия 1.

К раствору соединения 64 (2,9 г, 17,4 ммоль) в безводном метаноле (100 мл) добавляли по каплям SOCl_2 (20 мл) при 0°C . По окончании добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. ТСХ (дихлорметан/метанол 10/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который растворяли с EtOAc (200 мл). Органический слой промывали насыщенным NaHCO_3 (100 мл $\times$ 3), рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения 65 в виде бледно-желтого масла (2,7 г, 85%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.63 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.94-0.91 (m, 2H).

Стадия 2.

К смеси LiAlH_4 (0,85 г, 22,5 ммоль) в безводном THF (40 мл) добавляли по каплям соединение 65 (2,7 г, 15 ммоль) в THF (10 мл) при температуре от -10 до приблизительно 0°C . По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 1/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь гасили 20%-ным водным NaOH (4 мл). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью петролейный эфир/ EtOAc (3/1) с получением соединения 66 в виде белого твердого вещества (2,3 г, 87%-ный выход).

Стадия 3.

К раствору соединения 66 (2,5 г, 16,4 ммоль) и Et_3N (2,48 г, 24,6 ммоль) в безводном DCM (100 мл) добавляли по каплям MsCl (2,13 г, 18,1 ммоль) при 0°C . По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 3/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь промывали водой (100 мл $\times$ 3), насыщенным NaHCO_3 (100 мл $\times$ 3), рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения 67 в виде красного масла (2,5 г, 66%-ный выход).

Стадия 4.

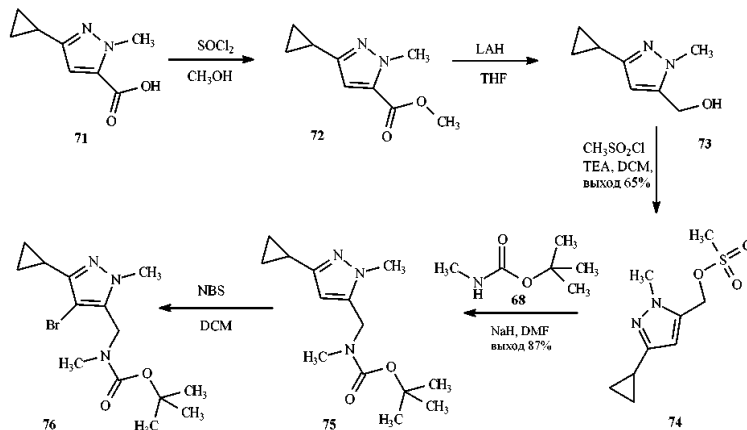
К раствору соединения 68 (2,8 г, 21,3 ммоль) в безводном DMF (40 мл) добавляли NaH (60% в масле, 0,96 г, 121 ммоль) при 0°C малыми порциями. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к аниону при 0°C добавляли по каплям соединение 67 (2,5 г, 10,8 ммоль) в DMF (10 мл). Полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Никакого соединения 67 не было обнаружено согласно ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 3/1). Реакционную смесь вливали в ледяную воду (100 мл). Смесь затем экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью петролейный эфир/ EtOAc (3/1) с получением соединения 69 в виде не совсем белого твердого вещества (1,3 г, 45%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.32 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.96-0.94 (m, 2H), 0.64-0.63 (m, 2H).

Стадия 5.

К раствору соединения 69 (1,2 г, 4,14 ммоль) в DCM (50 мл) постепенно добавляли NBS (0,77 г, 4,35 ммоль) при 0°C . По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Никакого соединения 69 не было обнаружено согласно ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 3/1). Реакционную смесь промывали насыщенным NaHCO_3 (50 мл $\times$ 3), рассолом (100 мл),

сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью петролейный эфир/ EtOAc (4/1) с получением соединения 70 в виде бледно-желтого масла (1,3 г, 91%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.35-4.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.96-0.94 (m, 2H), 0.80-0.78 (m, 2H).

Получение трет-бутил-((4-бром-3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)(метил)карбамата (76)



Стадия 1.

Методику, описанную на стадии 1 для соединения 70, использовали для получения соединения 72. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.43 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.83-1.81 (m, 1H), 0.87-0.83 (m, 2H), 0.65-0.62 (m, 2H).

Стадия 2.

Методику, описанную на стадии 2 для соединения 70, использовали для получения соединения 73. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.87-5.77 (d, 1H), 4.53 (s, 3H), 3.74-3.71 (t, 3H), 1.83-1.77 (m, 3H), 1.60 (s, 1H), 0.84-0.80 (m, 2H), 0.61-0.57 (m, 2H).

Стадия 3.

Методику, описанную на стадии 2 для соединения 70, использовали для получения соединения 74 (1,7 г, 65%-ный выход).

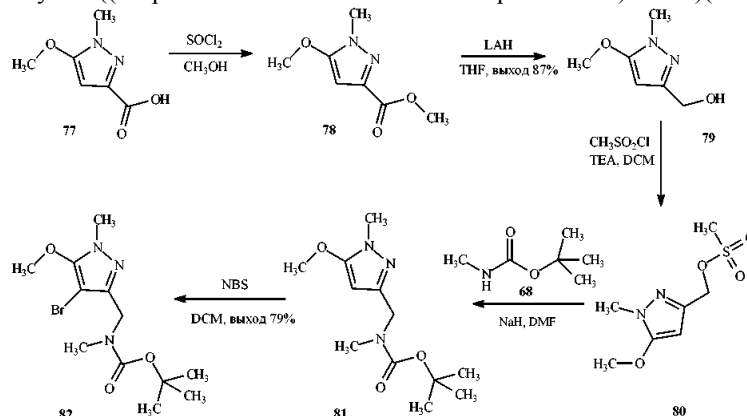
Стадия 4.

Методику, описанную на стадии 4 для соединения 70, использовали для получения соединения 75 (1,6 г, 87%-ный выход).

Стадия 5.

Методику, описанную на стадии 5 для соединения 70, использовали для получения соединения 76. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.43 (s, 2H), 4.06-4.04 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.77-1.76 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.83-0.79 (m, 4H).

Получение трет-бутил-((4-бром-5-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)(метил)карбамата (82)



Стадия 1.

Методику, описанную на стадии 1 для соединения 70, использовали для получения соединения 78. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.08 (s, 1H), 3.94-3.92 (m, 6H), 3.75-3.72 (m, 3H).

Стадия 2.

Методику, описанную на стадии 2 для соединения 70, использовали для получения соединения 79 (0,6 г, 87%-ный выход).

Стадия 3.

Методику, описанную на стадии 3 для соединения 70, использовали для получения соединения 80.

Стадия 4.

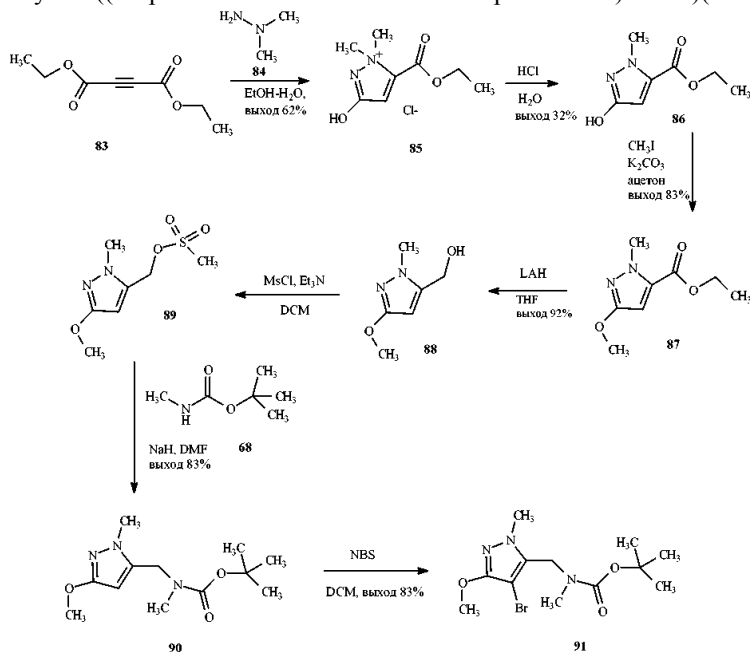
Методику, описанную на стадии 4 для соединения 70, использовали для получения соединения 81.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.47 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

Стадия 5.

Методику, описанную на стадии 5 для соединения 70, использовали для получения соединения 82 (3,9 г, 79%-ный выход). ЖХ-МС m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение трет-бутил-((4-бром-3-метокси-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)(метил)карбамата (91)



Стадия 1.

К смеси соединения 83 (10,7 мл, 0,067 моль) в $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (120 мл) медленно добавляли при 0°C раствор соединения 84 (7,72 г, 0,08 моль) и NaOH (3,2 г, 0,08 моль) в $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (40 мл). Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток распределяли между водой (100 мл) и EtOAc (100 мл). Водный слой концентрировали с получением соединения 85 в виде коричневого масла (7,6 г, 62%-ный выход).

Стадия 2.

Смесь соединения 85 (7,6 г, 41 ммоль) в 1н. HCl (75 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь экстрагировали DCM (50 мл), водный слой концентрировали с получением остатка. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью петролейный эфир/ EtOAc 6:1 с получением соединения 86 в виде белого твердого вещества (2,2 г, 32%-ный выход).

Стадия 3.

Смесь соединения 86 (1,6 г, 9,1 ммоль), K_2CO_3 (3,7 г, 27,5 ммоль) и метилиодида (6,5 г, 46 ммоль) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 6:1) показала завершение реакции. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью петролейный эфир/ EtOAc (20:1) с получением соединения 87 в виде желтого масла (1,4 г, 83%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.18 (s, 1H), 4.30 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.36 (t, 3H).

Стадия 4.

Методику, описанную на стадии 2 для соединения 70, использовали для получения соединения 88 (1,0 г, 92%-ный выход).

Стадия 5.

Методику, описанную на стадии 3 для соединения 70, использовали для получения соединения 89.

Стадия 6.

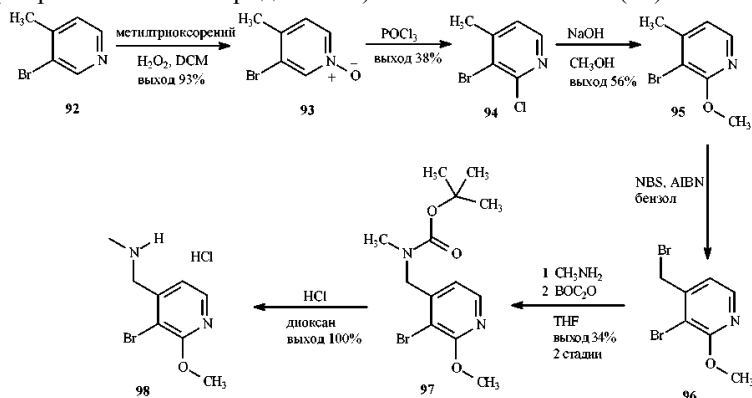
Методику, описанную на стадии 4 для соединения 70, использовали для получения соединения 90 (1,5 г, 83%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.57 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Стадия 7.

Методику, описанную на стадии 5 для соединения 70, использовали для получения соединения 91 (1,3 г, 83%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.47 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.73 (s, 3H),

1.32 (s, 9H). ЖХ-МС m/z 335 $[M+H]^+$.

Получение 1-(3-бром-2-метоксипиридин-4-ил)-N-метилметанамина (98)



Стадия 1.

К раствору соединения 92 (5,0 г, 29 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли метилтриоксорений (73 мг, 0,29 ммоль) с последующим добавлением H₂O₂ (50% в воде, 3,6 мл, 58 ммоль). Желтую двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (2×). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения 93 в виде белого твердого вещества (5,1 г, 93%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.15 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7.40 (d, J=6,5 Гц, 1H), 2.35-2.27 (m, 3H).

Стадия 2.

Соединение 93 (4,0 г, 21 ммоль) добавляли порциями к чистому POCl₃ (14 мл) при 0°C, получая в виде суспензии. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Большую часть POCl₃ удаляли в вакууме. К остатку медленно добавляли лед с последующим добавлением 1н. Na₂CO₃. Как только высвобождение CO₂ завершилось, раствор экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью гептаны/EtOAc (0-20%) с получением соединения 94 в виде белого твердого вещества (1,65 г, 38%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.27 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7.42 (d, J=4,8 Гц, 1H), 2.48-2.38 (m, 3H).

Стадия 3.

В герметично закрываемую пробирку к раствору соединения 94 (1,8 г, 8,7 ммоль) в MeOH (17 мл) добавляли NaOMe (25% в MeOH, 3,1 мл, 13 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 3 суток. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NH₄Cl и рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью гептаны/EtOAc (0-15%) с получением соединения 95 в виде прозрачного масла (991 мг, 56%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6.98 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

Стадия 4.

К раствору соединения 95 (990 мг, 4,9 ммоль) в бензоле (33 мл) добавляли NBS (870 мг, 4,9 ммоль) с последующим добавлением AIBN (40 мг, 0,25 ммоль). Смесь помещали в масляную баню 80°C. Через 6 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали 1 M Na₂CO₃ и рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью гептаны/EtOAc (0-10%) с получением соединения 96 в виде масла (669 мг, 70%-ная чистота согласно ЯМР). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7.22 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

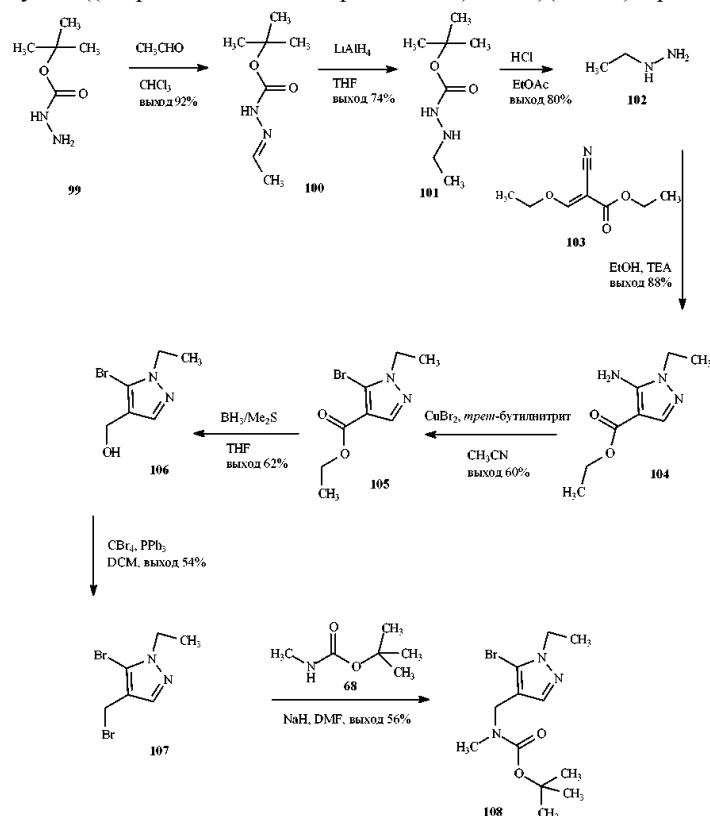
Стадия 5.

К раствору соединения 96 (665 мг, 70%-ная чистота) в THF (12 мл) добавляли метиламин (2M в THF, 3,5 мл, 6,9 ммоль). Через 2 ч добавляли Boc₂O (1,5 г, 6,9 ммоль). Еще через 2 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью гептаны/EtOAc (0-20%) с получением соединения 97 в виде прозрачной смолы (552 мг, 34% за 2 стадии). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.13 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6.71 (br s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.56-1.16 (m, 9H).

Стадия 6.

К охлажденному (0°C) раствору соединения 97 (530 мг, 1,6 ммоль) в DCM (8,0 мл) добавляли HCl (4н. в дioxане, 8 мл). Ледяную баню удаляли, и образовался белый осадок. По окончании процесса согласно ЖХМС смесь концентрировали с получением соединения 98 в виде белого твердого вещества (количественный выход).

Получение трет-бутил-((5-бром-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)(метил)карбамата (108)



Стадия 1.

К перемешиваемому раствору соединения 99 (145 г, 1,1 моль) в CHCl_3 (1,4 л) добавляли по каплям MeCHO (40% в воде, 500 г, 4,5 моль) при комнатной температуре. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 1/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 100 в виде светло-желтого масла (160 г, 92%-ный выход).

Стадия 2.

К перемешиваемой суспензии LiAlH_4 (22,5 г, 0,505 моль) в безводном THF (1 л) добавляли по каплям раствор соединения 100 (80 г, 0,505 моль) при -10°C . По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 3/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (100 мл) при температуре ниже 0°C , в указанную выше смесь вливали EtOAc (500 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат промывали рассолом (100 мл $\times$ 3), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc , приблизительно от 20/1 до 10/1) с получением соединения 101 в виде бесцветного масла (60 г, 74%-ный выход).

Стадия 3.

К перемешиваемому раствору соединения 101 (60 г, 0,375 моль) в EtOAc (100 мл) добавляли по каплям 4н. HCl в EtOAc (200 мл) при 0°C . По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 3/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали, осадок собирали и сушили при пониженном давлении с получением соединения 102 в виде белого твердого вещества (40 г, 80%-ный выход).

Стадия 4.

Смесь соединения 102 (40 г, 0,3 моль) и соединения 103 (56 г, 0,33 моль) и TEA (105 мл, 0,76 моль) в EtOH (500 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 3/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который разбавляли EtOAc (500 мл). Раствор промывали рассолом (100 мл $\times$ 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью петролейный эфир/ EtOAc (приблизительно от 10/1 до 3/1) с получением соединения 104 в виде белого твердого вещества (48 г, 88%-ный выход).

Стадия 5.

К перемешиваемому раствору трет-бутилнитрита (35 мл, 0,31 моль) и CuBr_2 (56,3 г, 0,252 моль) в CH_3CN (1 л) добавляли по каплям раствор соединения 104 (38 г, 0,21 моль) при 0°C. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 3/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь вливали в бн. водн. HCl (400 мл) и экстрагировали DCM (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл×3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc (приблизительно от 20/1 до 1/1) с получением соединения 105 в виде светло-желтого масла (35 г, 60%-ный выход).

Стадия 6.

К перемешиваемому раствору соединения 105 (20 г, 81 ммоль) в безводном THF (200 мл) добавляли по каплям $\text{BH}_3/\text{Me}_2\text{S}$ (1н., 81 мл, 0,81 моль) при 0°C. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 3/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (100 мл) при 0°C. Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл×3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc (приблизительно от 6/1 до 3/1) с получением соединения 106 в виде светло-желтого масла (10 г, 62%-ный выход).

Стадия 7.

К перемешиваемому раствору соединения 106 (10 г, 48,8 ммоль) и PPh_3 (15,4 г, 58,5 ммоль) в безводном DCM (200 мл) добавляли по каплям раствор CBr_4 (19,3 г, 58,8 ммоль) в DCM при 0°C. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 3/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc (приблизительно от 50/1 до 10/1) с получением соединения 107 в виде белого твердого вещества (7,0 г, 54%-ный выход).

Стадия 8.

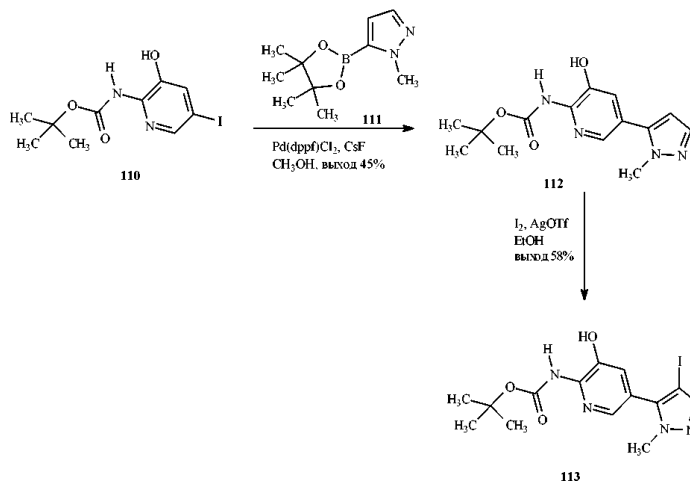
Методику, описанную на стадии 4 для соединения 70, использовали для получения соединения 108 в виде бесцветного масла (4,8 г, 56%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 4.28-4.25 (m, 2H), 4.23 (d, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.44-1.38 (m, 3H). ЖХ-МС m/z 318/320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 4-бром-1-метил-3-[(метиламино)метил]-1H-пиразол-5-карбонитрила (109)



К раствору соединения 47 (1,0 г, 3,0 ммоль) при 0°C в DCM (15 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (3,8 мл, 15 ммоль). Оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали под вакуумом с получением соединения 109 (810 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества.

Получение трет-бутил-(3-гидрокси-5-(4-йод-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамата (113)



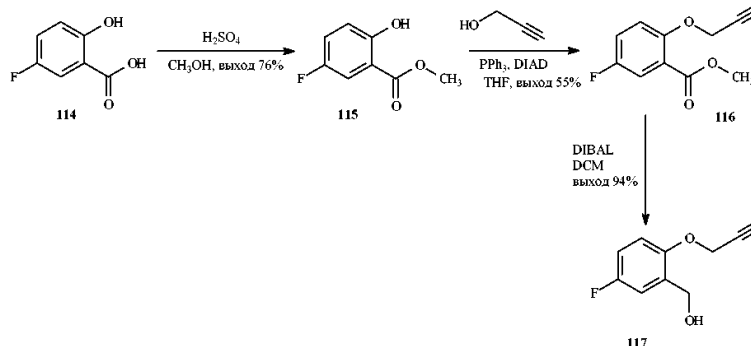
Стадия 1.

К смеси соединения 110 и соединения 111 в MeOH добавляли 2 М CsF в воде. Смесь барботировали азотом в течение 5 мин, затем добавляли PdCl₂dppf 1:1 с CH₂Cl₂. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи, затем разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью гептаны/EtOAc (0-75%). Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали и продукт выделяли с использованием DCM/Et₂O с получением соединения 112 (960 мг, 45%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1.46 (s, 9H) 3.85 (s, 3H) 6.44 (s, 1H) 7.31 (s, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 9.02 (s, 1H) 10.12 (s, 1H).

Стадия 2.

К смеси соединения 112 (960 мг, 3,3 ммоль) и AgOTf (850 мг, 3,3 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли раствор I₂ (0,25 М в EtOH, 13 мл, 3,31 ммоль). Через 1 ч добавляли дополнительное количество AgOTf (425 мг, 1,66 ммоль) и I₂ (0,25 М в EtOH, 6,6 мл, 1,66 ммоль). Как только ЖХМС показала завершение реакции, смесь фильтровали и маточную жидкость разбавляли EtOAc, промывали 1н. Na₂CO₃, насыщенным Na₂S₂O₃/водой и рассолом. Объединенные водные слои нейтрализовали 4н. HCl и экстрагировали DCM (2×). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью гептаны/EtOAc (0-100%) с получением соединения 113 в виде твердого вещества кремовой окраски (800 мг, 58%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1.47 (s, 9H), 3.80 (s, 3H), 7.25 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.89 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.28 (br s, 1H).

Получение (5-фтор-2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)метанола (117)



Стадия 1.

К раствору соединения 114 (2,5 г, 16 ммоль) в метаноле (32 мл) добавляли серную кислоту (2,0 мл, 21 ммоль). Раствор кипятили с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc, промывали насыщенным NaHCO₃ (3×), рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением соединения 115 в виде кремового твердого вещества (2,1 г, 76%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.89 (s, 3H), 7.01 (dd, J=9,1, 4,5 Гц, 1H), 7.40 (td, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 7.45-7.54 (m, 1H), 10.28 (s, 1H).

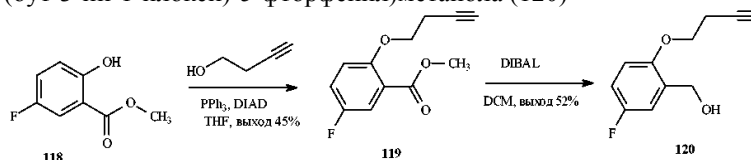
Стадия 2.

К раствору соединения 115 (2,1 г, 12 ммоль), пропаргилового спирта (830 мкл, 14 ммоль) и трифенилфосфина (4,8 г, 18 ммоль) в THF (31 мл) добавляли TEA (1,7 мл, 12 ммоль) с последующим добавлением DIAD (3,7 мл, 18 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью гептаны/EtOAc (0-30%) с получением соединения 116 в виде игловидного твердого вещества (1,4 г, 55%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.51-3.64 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.86 (d, J=2,3 Гц, 2H), 7.25 (dd, J=9,1, 4,3 Гц, 1H), 7.38-7.55 (m, 2H).

Стадия 3.

К охлажденному (-78°C) раствору соединения 116 (1,4 г, 6,7 ммоль) в DCM (34 мл) добавляли по каплям через шприцевой насос со скоростью 1 мл/мин DiBAL (1Мв гексанах, 18,5 мл, 18,5 ммоль). Реакционную смесь гасили MeOH (10 мл) при -78°C. Сухую ледяную баню удаляли, затем добавляли насыщенный тартрат натрия/калия (40 мл) и реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли EtOAc, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения 117 в виде прозрачного масла (1,1 г, 94%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.55 (t, J=2,4 Гц, 1H), 4.48 (d, J=5,8 Гц, 2H), 4.79 (d, J=2,3 Гц, 2H), 5.20 (t, J=5,7 Гц, 1H), 7.03 (dd, J=6,2, 1,6 Гц, 2H), 7.13-7.21 (m, 1H).

Получение (2-(бут-3-ин-1-илокси)-5-фторфенил)метанола (120)



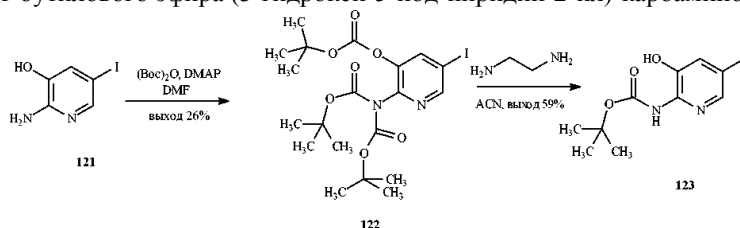
Стадия 1.

Методику, описанную на стадии 2 для соединения 117, использовали для получения соединения 119 (13 г, 45%-ный выход).

Стадия 2.

Методику, описанную на стадии 3 для соединения 117, использовали для получения соединения 120 (13 г, 52%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.20-7.17 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 5.20 (t, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 2.90 (t, 1H), 2.66-2.62 (m, 2H). ЖХ-МС m/z 176 $[\text{M-OH}]^+$.

Получение трет-бутилового эфира (3-гидрокси-5-йод-пиридин-2-ил)-карбаминовой кислоты (123)



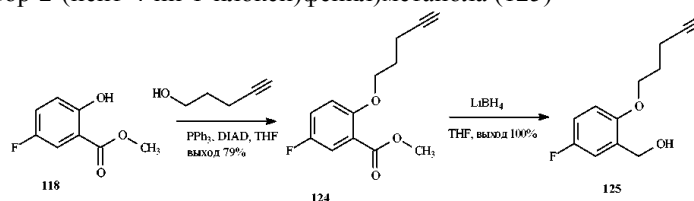
Стадия 1.

Смесь 2-амино-5-йодпиридин-3-олового соединения 121 (623 мг, 2,64 ммоль), 4-диметиламинопиридина (64,5 мг, 0,528 ммоль) и ди-трет-бутил-дикарбоната (1,73 г, 7,92 ммоль) в DMF (7,5 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным бикарбонатом (2×), рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией (картридж ISCO 40g), используя градиент до 0-35% EtOAc/гептана в качестве элюента с получением соединения 122 (372 мг, 26,3%) в виде смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8.62 (d, $J=1,77$ Гц, 1H) 8.36 (d, $J=1,77$ Гц, 1H), 1.48 (2, 9H), 1.39 (s, 18H).

Стадия 2.

Смесь соединения 122 (106 мг, 0,98 ммоль) и N,N-диэтилендиамина (30,6 мкл, 0,218 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) перемешивали при КТ в течение 5 ч. Исходный материал все еще оставался согласно ЖХМС. Добавляли дополнительное количество N,N-диэтилендиамина (28 мкл, 0,198 ммоль). После перемешивания при КТ в течение еще 1 ч ЖХМС показала окончание реакции. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали флэш-хроматографией, используя градиент 0-50% дихлорметана/гептана в качестве элюента с получением соединения 123 в виде белого твердого вещества с 59%-ным выходом. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10.29 (br. s., 1H), 8.83 (s, 1H), 8.00 (d, $J=1,52$ Гц, 1H), 7.48 (d, $J=1,77$ Гц, 1H), 1.43 (s, 9H).

Получение (5-фтор-2-(пент-4-ин-1-илокси)фенил)метанола (125)



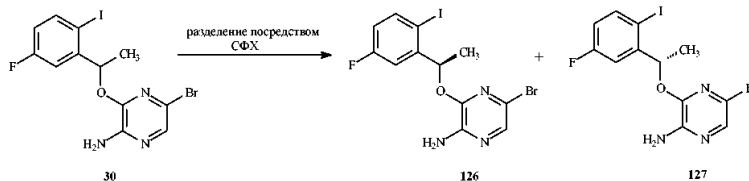
Стадия 1.

Методику, описанную на стадии 2 для соединения 117, использовали для получения соединения 124 (10,0 г, 79%-ный выход).

Стадия 2.

К перемешиваемому раствору соединения 124 (9,0 г, 38,1 ммоль) в безводном THF (180 мл) добавляли порциями LiBH_4 (2,1 г, 95,2 ммоль) при 0°C под азотом. По окончании добавления смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. ТСХ (петroleumный эфир/EtOAc 6:1) показала окончание реакции. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям воду (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (150 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (150 мл×2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петroleumный эфир/EtOAc 15:1) с получением соединения 125 в виде желтого масла (9,0 г, 100%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.22-7.19 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 5.23 (t, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 2.88 (t, 1H), 2.40-2.38 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H). ЖХ-МС m/z 191 $[\text{M-OH}]^+$.

СФХ-разделение 5-бром-3-[1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси]пирозин-2-амин (30) на 5-бром-3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси]пирозин-2-амин (126) и 5-бром-3-[(1S)-1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси]пирозин-2-амин (127)

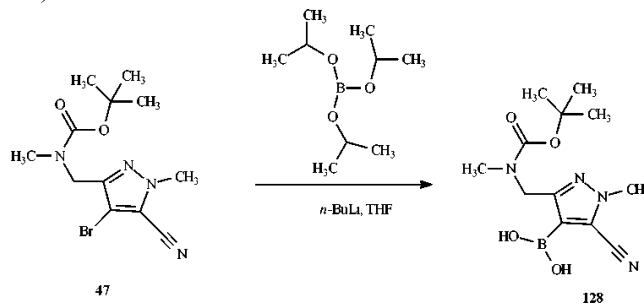


Соединение 30 (18 г) разделяли посредством СФХ с получением соединения 126 (пик 1) (7,75 г, 86%) и соединения 127 (пик 2) (7,72 г, 85%) в виде желтых твердых веществ. Колонку Chiralpak AD-H (250×4,6 мм I.D., размер частиц 5 мкм) элюировали 15% метанола в CO₂ при давлении 140 бар со скоростью потока 3 мл/мин с получением пика 1, время удерживания 3,76 мин, и пика 2, время удерживания 4,51 мин.

Соединение 126 (пик 1): 99%-ный эи. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.87 (dd, J=5,8, 8,8 Гц, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 6.98 (dt, J=3,0, 8,6 Гц, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.18-6.04 (m, 1H), 1.53 (d, J=6,3 Гц, 1H). ЖХ-МС m/z 437/439 [M+H]⁺.

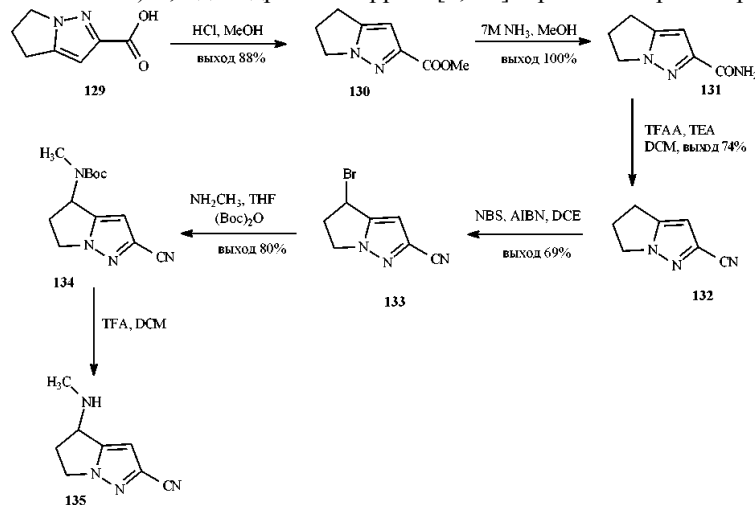
Соединение 127 (пик 2): более чем 98%-ный эи. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.86 (dd, J=5,8, 8,8 Гц, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 6.97 (dt, J=3,1, 8,5 Гц, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.17-6.04 (m, 1H), 1.52 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 437/439 [M+H]⁺.

Получение (3-{[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]метил}-5-циано-1-метил-1H-пирозол-4-ил)бороновой кислоты (128)



К раствору соединения 47 (800 мг, 2,43 ммоль) в безводном THF (30 мл) при -78°C добавляли по каплям через шприц n-BuLi (1,2 мл, 2,5 М в гексанах, 3,2 ммоль). Смесь окрашивалась в оранжевый цвет, и ее перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Добавляли по каплям через капельную воронку раствор триизопробората (0,85 мл, 3,64 ммоль) в THF (5 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Добавляли по каплям 1н. HCl (6 мл) и охлаждающую баню удаляли. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь распределяли между EtOAc/рассолом и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и концентрировали до минимального объема с получением 738 мг остатка, который переносили в MeOH (17,2 мл) с получением 0,14 М раствора соединения 128, которое использовали без дополнительной очистки.

Получение 4-(метиламино)-5,6-дигидро-4H-пироло[1,2-b]пирозол-2-карбонитрила (135)



Стадия 1.

Раствор соединения 129 (284 мг, 1,87 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали 4 каплями конц. HCl. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали и распре-

деляли между EtOAc и насыщенным водным NaHCO_3 . Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением соединения 130 (273 мг, 88%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС ЭР m/z 167 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Смесь соединения 130 (273 мг, 1,64 ммоль) в 7 М NH_3 в MeOH (5 мл) нагревали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали до получения не совсем белого твердого вещества, которое снова растворяли в 7 М NH_3 в MeOH (5 мл) и нагревали в течение дополнительных 60 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения 131 (276 мг, 100%) в виде коричневатого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС ЭР m/z 152 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.

К суспензии соединения 131 (248 мг, 1,64 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (0,686 мл, 4,92 ммоль). Полученную смесь охлаждали до 0°C и добавляли TFAA (0,456 мл, 3,28 ммоль). Через 1,5 ч ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/гептан) с получением 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-2-карбонитрила, соединения 132 (168 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.70 (s, 1H) 4.13-4.21 (m, 2H) 2.89 (t, $J=7,33$ Гц, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H).

Стадия 4.

Соединение 132 (165 мг, 1,24 ммоль), NBS (451 мг, 2,51 ммоль) и AIBN (10,2 мг, 0,062 ммоль) объединяли в DCE (8 мл) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 60 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением кремового твердого вещества. Добавляли воду (10 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×). Органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc/гептаны) с получением соединения 133 (182 мг, 69%) в виде густого оранжевого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.59 (s, 1H), 5.35 (dd, $J=6,82$, 1,77 Гц, 1H), 4.35-4.46 (m, 1H), 4.21-4.29 (m, 1H), 3.28 (ddt, $J=14,81$, 8,32, 8,32 Гц, 1H), 2.95 (ddt, $J=14,59$, 6,76, 1,96 Гц, 1H).

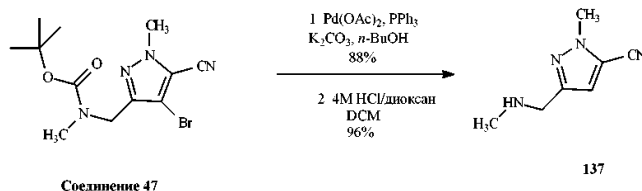
Стадия 5.

К охлажденному раствору соединения 133 (182 мг, 0,858 ммоль) в THF (8 мл) добавляли 2 М NH_2CH_3 в THF (1,27 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 14 ч. ЖХМС показала приблизительно 50%-ное завершение реакции. Добавляли дополнительно 4 мл 2 М NH_2CH_3 в THF и полученную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, добавляли $(\text{Voc})_2\text{O}$ (281 мг, 1,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между водой и EtOAc. Органическую фазу отделяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением коричневого остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/гептан) с получением соединения 134 (180 мг, 80%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.44 (d, $J=0,76$ Гц, 1H), 5.53-5.82 (m, 1H), 4.33 (ddd, $J=11,68$, 9,28, 4,55 Гц, 1H), 4.13 (ddd, $J=11,75$, 8,72, 6,82 Гц, 1H), 2.98 (dtd, $J=13,58$, 8,94, 4,67 Гц, 1H), 2.64 (br. s., 3H), 2.49 (d, $J=5,56$ Гц, 1H), 1.43 (s, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6.

К раствору соединения 134 (180 мг, 0,686 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл). Реакция завершилась через 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения 135 (237 мг) в виде густого желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС ЭР m/z 163 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 1-метил-3-((метиламино)метил)-1Н-пиразол-5-карбонитрила (137)



Стадия 1.

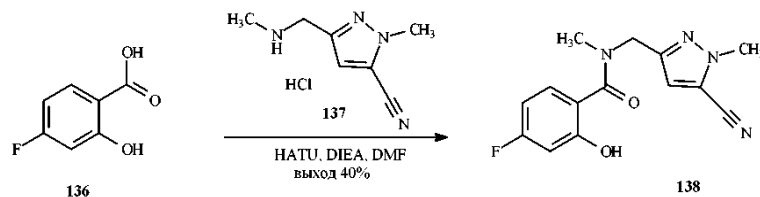
Суспензию соединения 47 (118 г, 358 ммоль) в *n*-бутаноле (1,20 л) дегазировали и помещали под азот. Затем добавляли K_2CO_3 (99,0 г, 716 ммоль), трифенилфосфин (18,7 г, 71,3 ммоль) и ацетат палладия(II) (4,00 г, 17,8 ммоль) и смесь нагревали в течение 4 ч, достигая 80°C через 1 ч и достигая дефлегмации через 3 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc (1 л) и промывали водой (1 л) и рассолом (1 л). Органический слой сушили (MgSO_4) и фильтровали. При стоянии в течение ночи образовалось небольшое количество осадка, и поэтому смесь фильтровали и затем концентрировали в вакууме с получением 117,4 г коричневого масла. В результате очистки колоночной хроматографией на силикагеле (10-30% EtOAc/гептан) получили Вос-защищенное промежуточное соединение 137А в виде желтого масла (74,8 г, 83,5%). Неочищенные фракции объединяли с получением 5,98 г желтого масла, которое очищали дополнительно колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя от 10% EtOAc в гептане повышающейся полярности до чистого EtOAc. В результате получили еще

3,92 г соединения 137А в виде желтого масла (4,4%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.68 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

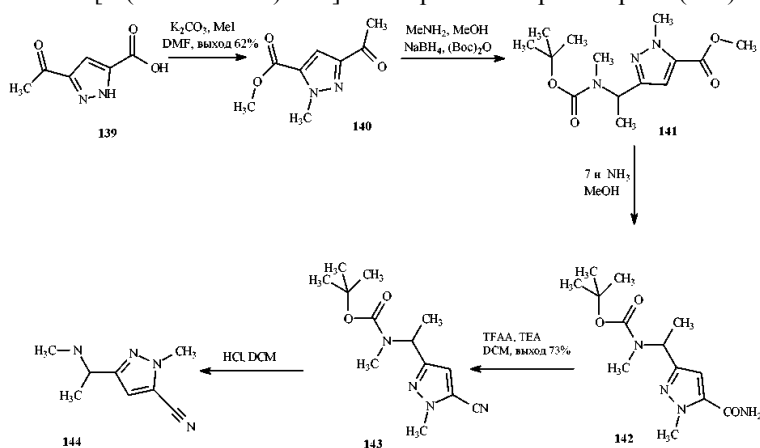
Раствор соединения 137 (78,7 г, 314 ммоль) в дихлорметане (400 мл) охлаждали до 0°C под азотом и добавляли в течение 5 мин 4 М раствор HCl в диоксане (400 мл, 1,6 моль). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь концентрировали до приблизительно 150 мл, охлаждали и фильтровали, промывая TBME (100 мл). Остаток сушили на воздухе с получением соединения 137 в виде бесцветного кристаллического твердого вещества (56,12 г, 96%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.50 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 151 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение N-[(5-циано-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил]-4-фтор-2-гидрокси-N-метилбензамида (138)



К раствору 4-фтор-2-гидроксibenзой кислоты 136 (500 мг, 3,2 ммоль), хлорида (5-циано-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-N-метилметанаминия 137 (600 мг, 3,2 ммоль) и HATU (1,4 г, 3,5 ммоль) в DMF (21 мл) добавляли DIEA (2,8 мл, 16 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 14 ч раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гептан/этилацетат (0-75%) с получением соединения 138 (370 мг, 40%) в виде полутвердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, 80°C , $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.08 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.70-6.59 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.98 (d, $J=0,8$ Гц, 3H), 2.86 (s, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 1-метил-3-[1-(метиламино)этил]-1Н-пиразол-5-карбонитрила (144)



Стадия 1.

К перемешиваемой суспензии соединения 139 (200 мг, 1,3 ммоль), карбоната калия (450 мг, 3,26 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли по каплям метилиодид (456 мг, 3,21 ммоль) при комнатной температуре. Сосуд герметично закрывали и смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. ЖХМС показала полное израсходование исходного материала и 2 продукта в соотношении приблизительно 3:1. Смесь распределяли между EtOAc/рассолом. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой (2×), рассолом (1×), сушили над MgSO_4 и концентрировали до минимального объема. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента 10-75% EtOAc/гептан в качестве элюента. Два изомера было выделено, причем основной изомер представлял собой соединение 140 (146 мг белого твердого вещества, 62%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.32 (s, 1H) 4.25 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 2.59 (s, 3H). Неосновной региоизомер (49 мг, 21%) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

Стадия 2.

К раствору соединения 140 (1,13 г, 6,2 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли раствор метиламина (3,8 мл, 2 М в THF, 7,6 ммоль) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 20 ч. К реакционной смеси добавляли NaBH_4 (235 мг, 6,21 ммоль). Сначала наблюдалось интенсивное выделение газа, которое прекращалось примерно через 30 мин. ЖХМС показала полное превращение в амин. К полученной смеси добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2 г, 9,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента 10-75% EtOAc/гептан в качестве элюента. Целевые фракции объединя-

ли и концентрировали с получением соединения 141 (1,6 г, примерно 85%-ная чистота) в виде масла. Этот материал переносили непосредственно на следующую стадию без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, 80°C, DMSO- d_6) δ 6.67 (s, 1H), 5.26 (q, J=7,05 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, J=7,30 Гц, 12H).

Стадия 3.

Соединение 141 (1,6 г, 5,4 ммоль) растворяли в 7 М аммиаке в метаноле (20 мл). Сосуд герметично закрывали и смесь нагревали при 50°C в течение 5 суток. ЖХМС показала полное превращение в целевой продукт. Смесь концентрировали с получением соединения 142 (1,496 г, примерно 85%-ная чистота) в виде смолы. Этот материал переносили непосредственно на следующую стадию без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, 80°C, DMSO- d_6) δ 7.38 (br. s., 2H), 6.69 (s, 1H), 5.26 (q, J=6,97 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.41 (d, J=7,05 Гц, 3H).

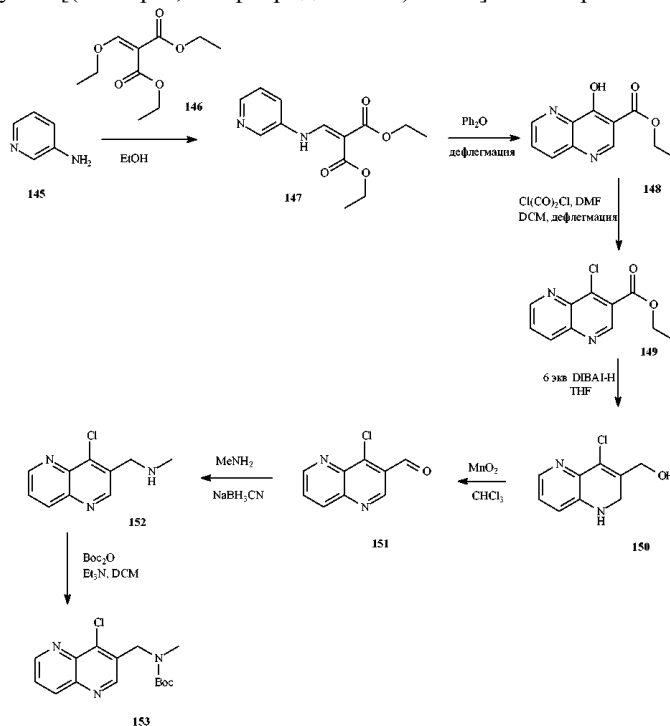
Стадия 4.

К суспензии соединения 142 (1,496 г, 5,3 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли триэтиламин (2,2 мл, 15,9 ммоль). Полученную суспензию охлаждали при температуре -10°C и добавляли по каплям в течение 20 мин раствор трифторуксусного ангидрида (1,5 мл, 10,6 ммоль) в дихлорметане (10 мл). По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь распределяли между дихлорметаном и водным NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением темно-желтого масла. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента 10-75% EtOAc/гептан в качестве элюента. Целевые фракции концентрировали с получением соединения 143 (1,026 г, 73%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, 80°C, DMSO- d_6) δ 6.90 (s, 1H), 5.27 (q, J=7,13 Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.37-1.51 (m, 12H).

Стадия 5.

К раствору соединения 143 (300 мг, 1,14 ммоль) в дихлорметане (4,5 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (4 М, 4,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч полученный раствор концентрировали до минимального объема. Остаток концентрировали из толуола и сушили при 50°C в вакуумной печи в течение 1,5 ч с получением соединения 144 (228 мг, колич.) в виде белого твердого вещества. Материал переносили непосредственно на следующую стадию без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, 80°C, DMSO- d_6) δ 9.39 (br. s., 2H), 7.30 (s, 1H), 4.42 (q, J=6,88 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.59 (d, J=6,80 Гц, 3H).

Получение трет-бутил-[(4-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)метил]метилкарбамата (153)



Стадия 1.

Смесь соединения 145 (35 г, 0,372 моль) и соединения 146 (96,5 г, 0,447 моль) в EtOH (300 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. ТСХ (PE/EtOAc 1/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Добавляли петролейный эфир (200 мл) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь фильтровали с получением соединения 147 (95 г, 97%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3) δ 11.03-11.00 (d, 1H), 8.50-8.41 (m, 3H), 7.49-7.47 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 4H), 1.62-1.18 (m, 6H).

Стадия 2.

К кипящему растворителю Ph_2O (200 мл) добавляли порциями соединение 147 (30 г, 0,113 моль). По окончании добавления полученную смесь перемешивали при температуре приблизительно между 250-260°C в течение 30 мин. ТСХ (PE/EtOAc 1/1) показал полное израсходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем вливали в EtOAc (200 мл). Смесь фильтровали и влажный осадок промывали EtOH (50 мл), EtOAc (50 мл) и петролейным эфиром (50 мл) с получением соединения 148 (11 г, 45%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 3.

К суспензии соединения 148 (12 г, 55 ммоль) и DMF (5 мл) в DCM (200 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (20 мл) при температуре ниже 0°C. По окончании добавления полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. ТСХ (PE/EtOAc 3/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь осторожно вливали в смесь лед-вода. Смесь концентрировали в вакууме для удаления DCM. Смесь экстрагировали MTBE (500 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл $\times$ 2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, PE/EtOAc 5/1) с получением соединения 149 (6 г, 46%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.26 (s, 1H), 9.17-9.16 (d, 1H), 8.49-8.16 (d, 1H), 7.81-7.78 (t, 1H), 4.56-4.51 (q, 2H), 1.50-1.47 (m, 3H).

Стадия 4.

К раствору соединения 149 (4 г, 16,9 ммоль) в безводном THF (100 мл) добавляли по каплям DI-BAL-H (101,4 мл, 101,4 ммоль, 1 М в толуоле) при температуре ниже 0°C. По окончании добавления полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. ТСХ (PE/EtOAc 1/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным водным Na_2SO_4 (100 мл) при температуре ниже 0°C и перемешивали при этой температуре еще 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь фильтровали. Влажный осадок промывали EtOAc (100 мл $\times$ 5). Объединенные фильтраты промывали рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством кристаллизации из DCM (10 мл) с получением соединения 150 (2,5 г, 75,1%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.96-7.95 (d, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.75-6.68 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79-3.71 (brs, 1H), 1.70-1.63 (brs, 1H).

Стадия 5.

Смесь соединения 150 (2,5 г, 12,7 ммоль) и MnO_2 (10 г, 115 ммоль) в CHCl_3 (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. ТСХ (PE/EtOAc 1/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и влажный осадок промывали DCM (20 мл $\times$ 5). Объединенные фильтраты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения 151 (2,1 г, 86%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.80 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.19-9.11 (m, 1H), 8.51-8.44 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H).

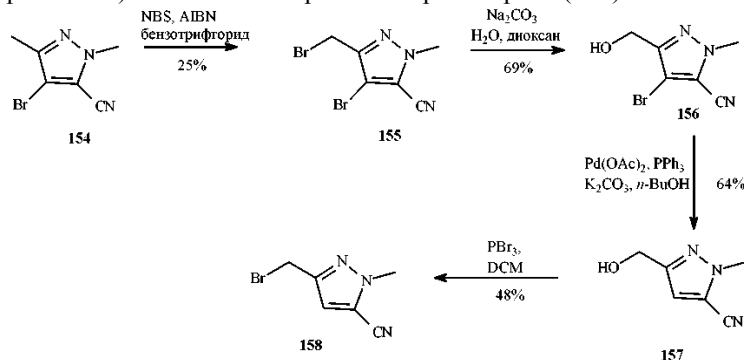
Стадия 6.

Смесь соединения 151 (2,7 г, 14,02 ммоль), $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (1,9 г, 28,04 ммоль), MgSO_4 (5 г) и Et_3N (2,83 г, 15,804 ммоль) в метаноле (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к вышеуказанной смеси добавляли NaBH_3CN (2,5 г, 42,06 ммоль) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. ТСХ (PE/EtOAc 1/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 152, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.11-9.10 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.46-8.44 (d, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.55 (s, 3H).

Стадия 7.

К раствору неочищенного соединения 152 (приблизительно 14,02 ммоль) и $(\text{Vos})_2\text{O}$ (6,1 г, 28,06 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли по каплям Et_3N (2,86 г, 28,04 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. По окончании добавления полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ (PE/EtOAc 3/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc 3/1, Rf 0,15) с получением соединения 153 (1,7 г, 36% за две стадии) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.10-9.09 (d, 1H), 8.88-8.86 (d, 1H), 8.45-8.43 (d, 1H), 7.72-7.71 (m, 1H), 4.87-4.83 (d, 2H), 2.99-2.93 (d, 3H), 1.51-1.47 (d, 9H). ЖХ-МС m/z 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 3-(бромметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонитрила (158)



Стадия 1.

Соединение 154 (25,0 г, 124,9 ммоль) растворяли в бензотрифториде (300 мл) и добавляли при 45°C NBS (31,1 г, 174,9 ммоль) и AIBN (0,25 г, 1,53 ммоль). Температуру затем повышали до 80°C и нагревали в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество AIBN (0,25 г, 1,53 ммоль) и нагревание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли под вакуумом с получением желтой смолы. Эту смолу переносили в DCM (300 мл) и оставшиеся твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали и к желтому маслу добавляли охлажденный MeOH. После стояния при 0°C в течение 2 ч полученное бесцветное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали охлажденным MeOH (2×20 мл). Твердое вещество затем перекристаллизовывали из метилциклогексана с получением соединения 155 в виде бесцветного твердого вещества (9,4 г, 25%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.42 (s, 2H), 4.05 (s, 3H).

Стадия 2.

Соединение 155 (16,0 г, 57,36 ммоль) растворяли в диоксане (200 мл) и добавляли раствор Na₂CO₃ (30,4 г, 286,8 ммоль) в H₂O (200 мл) и двухфазную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и диоксан удаляли под вакуумом. Остаток распределяли между DCM (150 мл) и рассолом (100 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали DCM (3×50 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением желтого масла. Неочищенное масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 1:3 EtOAc: гептан до 1:1 EtOAc: гептан) с получением соединения 156 в виде бесцветного твердого вещества (8,60 г, 69%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.68 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.99 (t, J=6,1 Гц, 1H).

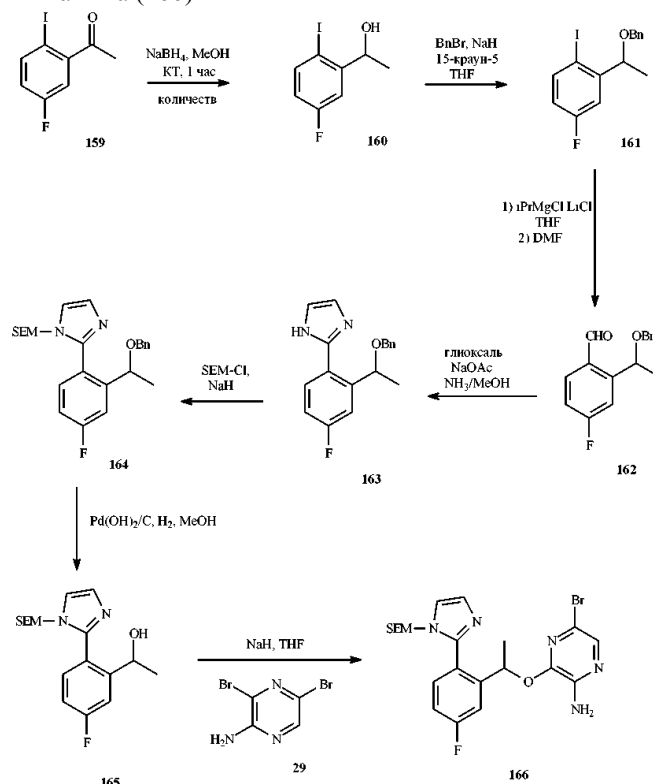
Стадия 3.

Соединение 156 (8,60 г, 39,81 ммоль) растворяли в н-бутаноле (90 мл) и добавляли PPh₃ (2,09 г, 7,97 ммоль), Pd(OAc)₂ (440 мг, 1,96 моль) и K₂CO₃ (11,0 г, 79,6 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл) и рассолом (100 мл). Органическую фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением желтого масла. Неочищенное масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1:1 EtOAc: гептан) с получением соединения 157 в виде бесцветного твердого вещества (3,49 г, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.68 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.99 (t, J=6,1 Гц, 1H).

Стадия 4.

Соединение 157 (3,47 г, 25,30 ммоль) растворяли в DCM (50 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям PBr₃ (3,12 мл, 32,89 ммоль) с получением белой суспензии, которую перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный раствор, содержащий бледно-желтую смолу, разбавляли DCM (30 мл) и гасили осторожным добавлением H₂O (20 мл) и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали DCM (2×60 мл). Объединенные DCM экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением желтого масла. Неочищенное масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1:1 DCM:гептан) с получением соединения 158 в виде бесцветного масла (2,43 г, 48%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.82 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (s, 3H).

Получение 5-бром-3-{1-[5-фтор-2-(1-{2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-2-ил)фенил]этокси}пиразин-2-амин (166)



Стадия 1.

Реакцию осуществляли в двух партиях по 50 г каждая (для порционного добавления NaBH_4). К охлажденному (ледяная баня) раствору соединения 159 (100 г, 379 ммоль) в THF (800 мл) и MeOH (400 мл) добавляли NaBH_4 (28,7 г, 757 ммоль) порциями (по 2 г каждая) в течение 2-часового периода (наблюдалось сильное выделение газа). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ-анализ показал завершение реакции. Реакционную смесь гасили водным NH_4Cl (300 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (500 мл) органические фазы разделяли и снова промывали NH_4Cl (300 мл), водой (1×300 мл), затем рассолом (1×400 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4 и растворители удаляли в вакууме с получением соединения 160 (104,1 г, колич.) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.80 (dd, $J=8,6, 5,7$ Гц, 1H), 7.31 (dd, $J=10,4, 3,2$ Гц, 1H), 6.92 (td, $J=8,4, 3,2$ Гц, 1H), 5.55 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 4.71-4.76 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6,3$ Гц, 3H).

Стадия 2.

Раствор соединения 160 (119,7 г, 450 ммоль) в THF (300 мл) добавляли через капельную воронку к охлажденной на льду суспензии NaH (60 мас.%, 19,8 г, 495 ммоль) в THF (500 мл) (время добавления примерно 1 ч). Добавляли 15-краун-5r (13,3 мл, 67,5 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч добавляли раствор BnBr (51 мл, 427 ммоль) в THF (300 мл) (приблизительно 20 мин, небольшой экзотермический эффект, наблюдаемый вплоть до приблизительно 40°C). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили NH_4Cl (200 мл). Смесь разбавляли EtOAc (200 мл), органические фазы отделяли, затем снова промывали NH_4Cl (200 мл), водой (300 мл), затем рассолом (2×300 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), растворители удаляли в вакууме с получением оранжевого масла, которое очищали колоночной хроматографией (элюент: смесь гептан/EtOAc от 99:1 до 8:2) с получением соединения 161 (144,3 г, 90%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.87 (dd, $J=8,7, 5,7$ Гц, 1H), 7.53-7.24 (m, 6H), 7.00 (td, $J=8,5, 3,1$ Гц, 1H), 4.63 (qd, $J=6,4, 1,5$ Гц, 1H), 4.40 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4.32 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 1.34 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

Стадия 3.

Раствор соединения 161 (50 г, 140 ммоль) в THF (500 мл) охлаждали до -45°C (внутренняя T). Раствор $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,3 M в THF, 121 мл, 160 ммоль) добавляли через капельную воронку (примерно 20-минутный дополнительный период), поддерживая внутреннюю температуру реакции между -40 и -50°C . После перемешивания в течение 1 ч образовалась белая суспензия. Через еще 1 ч добавляли раствор DMF (15,5 мл, 201 ммоль) в THF (100 мл) (примерно 30-минутное добавление). Полученную прозрачную реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали NH_4Cl (3×300 мл), затем рассолом (2×400 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием MgSO_4 и растворители удаляли в вакууме с по-

лучением 2-(1-(бензилокси)этил)-4-фторбензальдегидного соединения 162 (37,9 г, колич.) в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.02 (dd, $J=8,6$, 5,9 Гц, 1H), 7.62-7.16 (m, 8H), 5.61-5.38 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 1.42 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

Стадия 4.

Глиоксаль (88,2 мл, 771,6 мл), а затем NaOAc (95,5 г, 701,5 ммоль) добавляли к охлажденному (ледяная баня) раствору соединения 162 (38,22 г, 140,3 ммоль) в MeOH (100 мл). После перемешивания в течение 5 мин добавляли 7н. раствор NH_3 в MeOH (425 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 10 мин, затем герметично закрывали в автоклаве и нагревали при 120°C в течение 5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, растворители удаляли в вакууме с получением черной пасты, которую перерастворяли в DCM (600 мл), затем промывали водным раствором 1:1 $\text{NH}_4\text{Cl}/1 \text{ M HCl}$ (2×500 мл), затем рассолом (1×500 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), растворители удаляли в вакууме и остаток (адсорбированный на целите) очищали колоночной хроматографией (элюент: смесь гептан/EtOAc от 9:1 до 1:1). Выделенные коричневые твердые вещества дополнительно очищали опусканием в минимальное количество EtOAc с последующим фильтрованием. После сушки в вакууме соединение 163 (16,2 г, 39%) выделили в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40 (dd, $J=10,4$, 2,7 Гц, 1H), 7.35-7.19 (m, 8H), 5.47 (s, 1H), 4.43-4.12 (m, 2H), 1.40 (d, $J=5,1$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5.

NaN (60 мас.%, 2,23 г, 55,7 ммоль) добавляли порциями к охлажденному (ледяная баня) раствору соединения 163 (14 г, 47,2 ммоль) в THF (250 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли по каплям SEM-Cl (9,28 мл, 55,7 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 6 ч реакционную смесь помещали на ледяную баню, затем гасили медленным добавлением воды (150 мл), затем разбавляли EtOAc. Фазы отделяли и водный слой снова экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4) и растворители удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (элюент: гептан/EtOAc от 7:3 до 1:1) с получением соединения 164 (32 г, 70%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.36-7.49 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 7H), 7.04 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 5.22-5.05 (m, 2H), 4.57 (qd, $J=6,4$, 1,6 Гц, 1H), 4.37-4.12 (m, 2H), 3.54-3.38 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0.85-0.63 (m, 2H), -0.08 (s, 9H). ЖХ-МС ХИАД m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

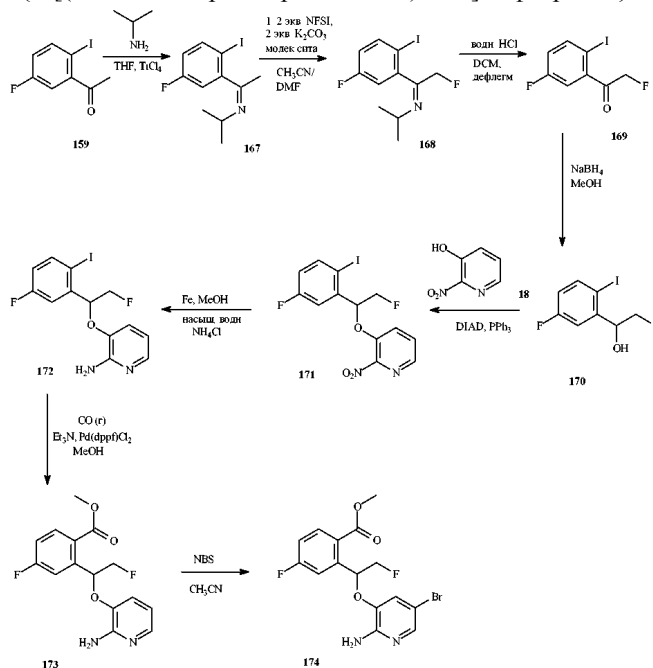
Стадия 6.

К перемешиваемому раствору соединения 164 (24 г, 56,3 ммоль) в MeOH (375 мл) добавляли 20 мас.% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (5 г) и полученную смесь нагревали при 50°C в атмосфере H_2 (30 фунт/кв.дюйм) в течение 6 ч, затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита, промывая фильтраты MeOH. Маточные жидкости концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: смесь гептан/EtOAc от 3:1 до 1:1) с получением соединения 165 (18,19 г, 96%) в виде бледно-желтого масла. Этот материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.45 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.16 (td, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1H), 7.05 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 5.40 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4.68-4.74 (m, 1H), 3.41 (dd, $J=9,0$, 7,3 Гц, 2H), 1.15 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0.83-0.73 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). ЖХ-МС ХИАД m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7.

Раствор соединения 165 (18,19 г, 54,06) в THF (200 мл) охлаждали на ледяной бане, затем добавляли (в 3 порциях) NaN (60 мас.%, 2,59 г, 64,87 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Раствор соединения 29 (16,4 г, 64,87 ммоль) в THF (50 мл) добавляли через капельную воронку. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc (300 мл), затем промывали водой (2×300 мл). Органические фазы сушили (MgSO_4) и растворители удаляли в вакууме с получением неочищенных темных твердых веществ. Их очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гептан/EtOAc от 9:1 до 1:1) с получением соединения 166 (19,36 г, 70%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.71 (dd, $J=10,3$, 2,8 Гц, 1H), 7.63-7.49 (m, 3H), 7.29 (td, $J=8,5$, 2,8 Гц, 1H), 7.15 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.08-5.89 (m, 1H), 5.32 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 5.16 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 3.66-3.48 (m, 2H), 1.65 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0.85 (ddd, $J=10,1$, 6,2, 2,5 Гц, 2H), -0.00 (s, 9H). ЖХ-МС ХИАД m/z 508/509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение метил-2-{1-[(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси]-2-фторэтил}-4-фторбензоата (174)



Стадия 1.

К раствору соединения 159 (40 г, 0,153 моль) и изопропиламина (36,2 г, 0,613 моль) в безводном THF (500 мл) добавляли по каплям при 0°C TiCl₄ (10 мл). По окончании добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 10/1) показала завершение реакции. Смесь фильтровали. Фильтрат вливали в 0,5 М раствор NaOH (500 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением соединения 167 (43 г, 93,5%) в виде желтого масла.

Стадия 2.

К смеси NFSI (25 г, 79,4 ммоль), K₂CO₃ (18,4 г, 132,4 ммоль) и молекулярных сит 4Å (25 г) в безводном CH₃CN/DMF (250/50 мл) перемешивали при 0°C под азотом в течение 15 мин. К этой смеси добавляли соединение 167 (20 г, 66,2 ммоль). По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух суток. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 10: 1) показала, что 90% соединения 167 было израсходовано. Et₃N (5 мл) добавляли к реакционной смеси при 0°C и эту смесь перемешивали в течение еще 15 мин. Смесь фильтровали. Фильтрат вливали в 0,5 М раствор NaOH (300 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением соединения 168 (20 г, 95%) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 3.

К раствору соединения 168 (27,8 г, 86,3 ммоль) в CH₂Cl₂/H₂O (250/200 мл) добавляли концентрированную HCl (50 мл). По окончании добавления смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. ТСХ (петролейный эфир:EtOAc 50:1) показала завершение реакции. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой с получением соединения 169 (13 г, 54%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4.

К раствору соединения 169 (13 г, 45,9 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли NaBH₄ (3,4 г, 91,9 ммоль) порциями при 0°C. По окончании добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир:EtOAc 10:1) показала завершение реакции. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением соединения 170 (13 г, 100%) в виде желтого масла.

Стадия 5.

К перемешиваемому раствору соединения 170 (4,5 г, 15,8 ммоль), соединения 18 (2,23 г, 15,8 ммоль) и PPh₃ (5,59 г, 22 ммоль) в безводном THF (80 мл) добавляли по каплям DIAD (4,4 г, 0,22 ммоль) при 0°C. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в те-

чение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 3:1) показала окончание реакции. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc от 20:1 до 10:1) с получением соединения 171 (5 г, 78%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6.

Суспензию соединения 171 (6 г, 14,7 ммоль) и Fe (3,3 г, 59 ммоль) в MeOH (80 мл) и насыщенном водном NH_4Cl (80 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 2:1) показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением водного раствора, который экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc приблизительно от 6/1 до 3/1 с получением соединения 172 (5 г, 91%) в виде желтого твердого вещества.

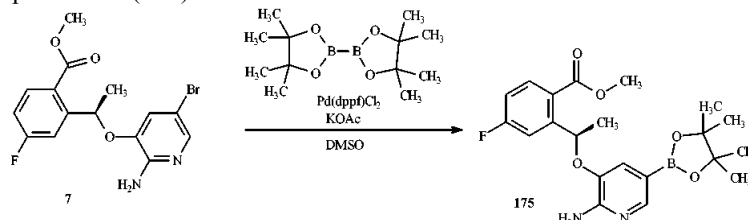
Стадия 7.

Смесь соединения 172 (5 г, 13,3 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,15 г, 1,33 ммоль) и TEA (2,65 г, 26,5 ммоль) в метаноле (100 мл) герметично закрывали под CO (4 бар) при 100°C на 16 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала окончание реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc от 8:1 до 6:1) с получением соединения 173 (3,5 г, 84%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Стадия 8.

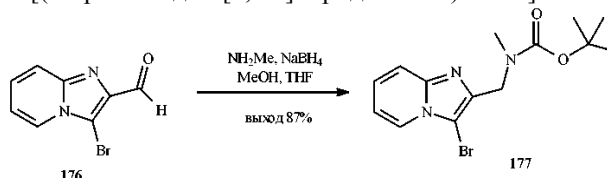
К перемешиваемому раствору соединения 173 (3,5 г, 11,3 ммоль) в CH_3CN (50 мл) добавляли по каплям раствор NBS (2 г, 11,3 ммоль) в CH_3CN (30 мл) при 0°C. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала завершение реакции. Смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 3:1) с получением соединения 174 (3,5 г, 79%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.17-8.22 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.37-7.40 (d, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.45-6.51 (m, 1H), 4.85-4.9 (s, 2H), 4.59-4.76 (m, 2H), 4.01 (s, 3H). ЖХ-МС m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение метил-2-[(1R)-1-{[2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил]окси}этил]-4-фторбензоата (175)



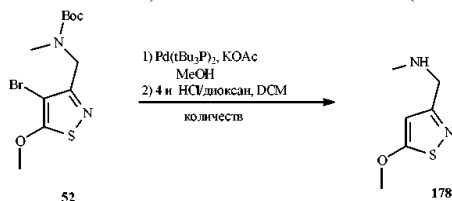
Методику, описанную на стадии 1 для примера 45, использовали для получения соединения 175. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94 (dd, $J=8,80, 5,87$ Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=10,56, 2,35$ Гц, 1H), 7.25 (td, $J=8,36, 2,64$ Гц, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.26 (q, $J=6,46$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.57 (d, $J=5,87$ Гц, 3H), 1.21 (d, $J=5,87$ Гц, 12H).

Получение трет-бутил-[(3-бромимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метил]метилкарbamата (177)



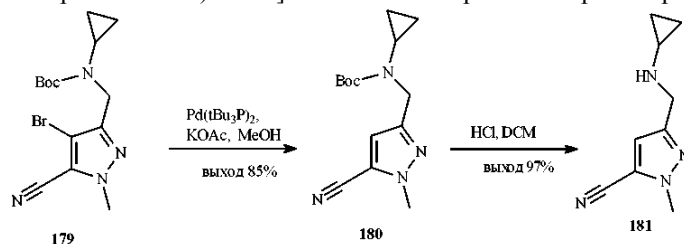
К раствору соединения 176 (0,5 г, 2,22 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли раствор метиламина (2 М в THF, 1,33 мл, 2,67 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли NaBH_4 (84 мг, 2,22 ммоль). Наблюдалось интенсивное выделение газа, которое прекращалось через 30 мин. ЖХМС показала полное превращение в амин. Добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (735 мг, 3,33 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. ЖХМС показала полное превращение в целевой продукт. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью Biotage (40+S картридж), используя градиент 10-75% EtOAc/гептан в качестве элюента с получением соединения 177 (654 мг, 86,5%) в виде масла. НЯМР проводили при 80°C. ^1H ЯМР (400 МГц, 80°C, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8.21-8.44 (m, 1H), 7.50-7.64 (m, 1H), 7.27-7.43 (m, 1H), 6.96-7.14 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.42 (s, 8H).

Получение 1-(5-метокси-1,2-тиазол-3-ил)-N-метилметанамина (178)



В герметично закрытом флаконе объемом 20 мл для микроволновой обработки раствор соединения 52 (340 мг, 1,01 ммоль), KOAc (297 мг, 3,02 ммоль) и $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ (52,7 мг, 0,101 ммоль) в MeOH (5 мл) нагревали в микроволновой печи в течение 45 мин при 100°C. Разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в DCM (2,50 мл), затем добавляли 4н. HCl в диоксане (2,52 мл, 10,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом с получением соединения 178 (196 мг, количественный) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.46 (br. s., 2H), 6.92 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

Получение 3-[(циклопропиламино)метил]-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрила (181)



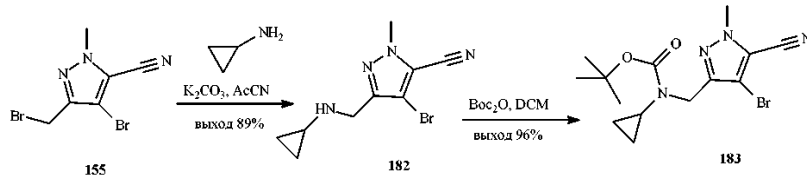
Стадия 1.

К раствору соединения 179 (1,50 г, 4,22 ммоль) в дегазированном MeOH добавляли KOAc (1,24 г, 3,00 ммоль) и $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ (220 мг, 0,10 ммоль). Нагревали до 120°C в микроволновой печи в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-40% EtOAc/гептаны) с получением соединения 180 (990 мг, 85%) в виде прозрачного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6.91 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.49-2.43 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.72-0.53 (m, 4H).

Стадия 2.

К раствору соединения 180 (990 мг, 3,58 ммоль) в DCM (9 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (8,96 мл, 35,8 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем реакцию концентрировали под вакуумом с получением соединения 181 (739 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.72 (br. s., 2H), 7.33 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.66 (tt, $J=3,8, 7,4$ Гц, 1H), 0.95-0.83 (m, 2H), 0.77-0.66 (m, 2H).

Получение трет-бутил-[(4-бром-5-циано-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]циклопропилкарбамата (183)



Стадия 1.

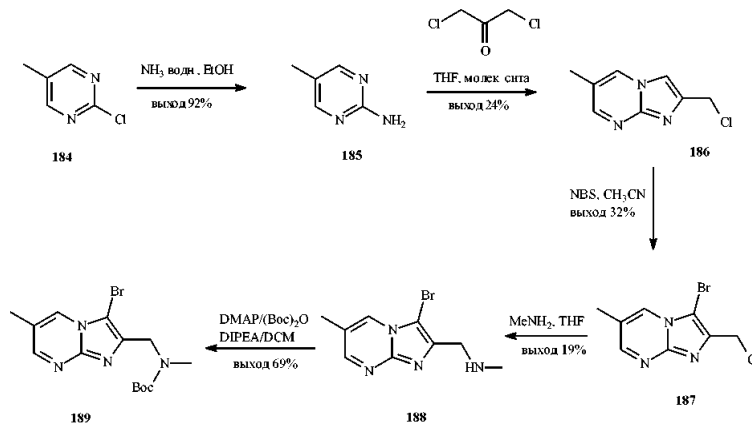
Циклопропиламин (31,07 г, 544 ммоль) разбавляли в ацетонитриле (30 мл), затем добавляли карбонат калия (8,4 г, 61 ммоль), а затем соединение 155 (8,5 г, 279 ммоль), растворенное в ацетонитриле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли EtOAc (400 мл) и воду (80 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу упаривали для удаления избытка циклопропиламина. К неочищенному соединению добавляли EtOAc (400 мл) и водный раствор 1 М HCl (80 мл). Водную фазу доводили до pH 7 водным раствором 1 М NaOH и экстрагировали EtOAc (3×400 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворители удаляли при пониженном давлении с получением соединения 182 в виде бледно-желтого твердого вещества (6,95 г, 89%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3.99 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.05 (tt, 1H, $J=6,65, 3,53$ Гц), 0.34 (td, 2H, $J=4,06, 6,43$ Гц), 0.23-0.19 (m, 2H), $[\text{M}+\text{H}]^+$ равно 257,06-258,14 (1/1).

Стадия 2.

Соединение 182 (6,95 г, 27,2 ммоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (90 мл, 0,3 М), затем добавляли небольшую порцию Вос-ангидрида (5,94 г, 27,2 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Растворители удаляли в вакууме. Неочищенный материал объединяли с материалом, полученным в результате реакции меньшего масштаба (792 мг) и очищали

флэш-хроматографией с получением соединения 183 в виде белого твердого вещества (10,29 г, 96%-ный выход, 97%-ная чистота согласно ЖХ-МС). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4.35 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.42 (tt, $J=6,6, 4,0$ Гц, 1H), 1.37 (s, 8H), 0.63 (ddt, $J=5,1, 3,4, 2,1$ Гц, 4H). $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]$ равно 255,01-256,99 (1/1).

Получение трет-бутил-((3-бром-6-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)метил)(метил)карбамата (189)



Стадия 1.

К раствору соединения 184 (10,0 г, 77,79 ммоль) в IMS (100 мл) добавляли водный аммиак (35%, 100 мл). Реакционную смесь переносили в герметично закрытый сосуд и нагревали при 200°C в течение 4 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали для удаления большей части растворителя и добавляли воду (25 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и сушили под вакуумом с получением целевого соединения 185 в виде не совсем белого твердого вещества (7,85 г, 92%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 2.03 (s, 3H). ЖХ-МС m/z 110 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Реакционную смесь готовили в двух партиях, используя 1 г и 9,36 г соединения 185, и неочищенный материал, полученный от обеих партий, объединяли для очистки. К суспензии соединения 185 (9,36 г, 85,82 ммоль) в безводном THF (250 мл) добавляли дихлорацетон (21,80 г, 171,64 ммоль) и молекулярные сита $4\text{\AA}$ (25 г). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 суток, затем эту реакционную смесь концентрировали и полученный остаток растворяли в воде (200 мл). Раствор обрабатывали твердым K_2CO_3 (10 г) и перемешивали в течение 10 мин, затем проводили экстракцию этилацетатом (3×400 мл). Объединенные этилацетатные экстракты промывали рассолом (100 мл) и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде густого коричневого масла. Водную фазу подвергали экстракции жидкость-жидкость с DCM (500 мл) и полученный продукт объединяли с неочищенным маслом, полученным из этилацетатных экстрактов для очистки. В результате очистки хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 0,5-1% MeOH в DCM получили соединение 186 в виде не совсем белого твердого вещества (4,2 г, 24%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.44 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8.23 (dd, $J=2,4, 1,2$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 4.79 (d, $J=0,8$ Гц, 2H), 2.37 (d, $J=1,1$ Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.

Реакционную смесь готовили в двух партиях, используя 2,0 г и 2,2 г соединения 186, и неочищенный материал, полученный от обеих партий, объединяли для очистки. К раствору соединения 186 (2,0 г, 11,01 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли NBS (2,14 г, 12,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом и объединенный неочищенный продукт растворяли в EtOAc (100 мл). Твердое вещество, которое выпадало в осадок, удаляли фильтрованием и фильтрат упаривали с получением неочищенного продукта в виде светло-желтой смолы. В результате очистки неочищенного продукта хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 0,5% MeOH в DCM получили чистое соединение 187 в виде не совсем белого твердого вещества (1,9 г, 32%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.47 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8.14 (dd, $J=2,4, 1,2$ Гц, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). ЖХ-МС m/z 260/262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

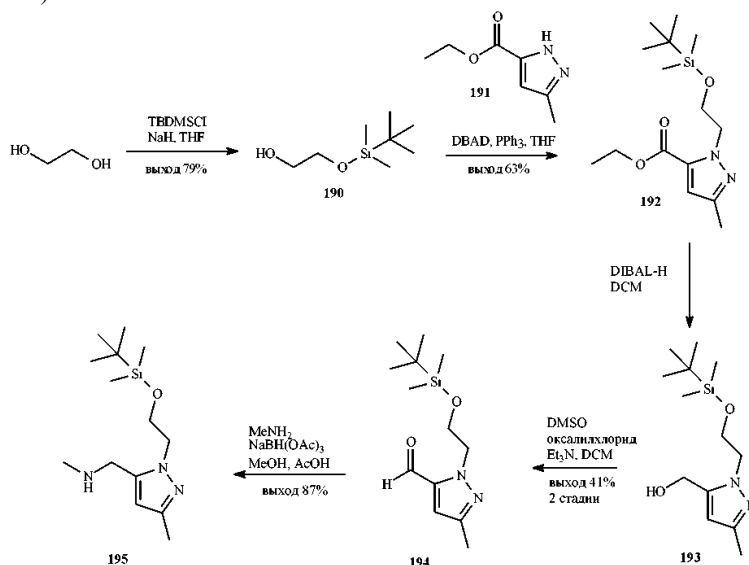
К суспензии соединения 187 (1,68 г, 6,45 ммоль) в THF (20 мл), нагреваемой при 60°C , медленно добавляли раствор метиламина в THF (2М, 53,2 мл, 96,75 ммоль) в течение периода 30 мин с использованием шприцевого насоса. По окончании добавления реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. Неочищенный продукт, полученный после концентрирования реакционной смеси, очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя 10% MeOH в DCM вместе с 0,1% 35%-ного водного аммиака. Было обнаружено, что полученный продукт содержит небольшое количество нежелательного димера, и поэтому его дополнительно очищали хроматографией с обращенной фазой с использовани-

ем градиента растворителей $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$. Продукт, полученный таким образом, был загрязнен следами примесей, и его снова очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя 4% MeOH в DCM (содержащем 7н. аммиак) с получением соединения 188 в виде желтого твердого вещества (254 мг, 15%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.89-8.22 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.45 (d, $J=1,1$ Гц, 3H), 2.42 (s, 3H). ЖХ-МС m/z 255/257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5.

К раствору соединения 188 (250 мг, 0,980 ммоль), DIEA (0,512 мл, 2,94 ммоль) и DMAP (23,9 мг, 0,196 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (856 мг, 3,92 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Ее концентрировали и очищали посредством ISCO (24 г) с использованием смеси EtOAc /гептаны 0-75% с получением соединения 189 в виде смолы (241 мг, 69%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.85 (br. s., 3H), 2.37 (s, 3H), 1.39 (d, $J=15,9$ Гц, 9H). ЖХ-МС m/z 355/357 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 1-[1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-N-метилметанамина (195)



Стадия 1.

В атмосфере инертного газа при 0°C (баня лед/вода) к суспензии NaH (60%-ная в минеральном масле, 6,44 г, 0,161 моль) (внутренняя Т равна 4°C) добавляли этиленгликоль (10,0 г, 0,161 моль). Внутренняя температура после добавления составляла 6°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин в бане лед/вода (внутренняя Т равна 4°C). Порциями в течение 15 мин добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (29,121 г, 0,161 моль), поддерживая температуру ниже 10°C . После добавления трет-бутилхлордиметилсилана реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь затем гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (250 мл) и воды (100 мл). Смесь экстрагировали TBME (250 мл $\times$ 2), объединенные органические фазы промывали рассолом (250 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением желтого масла. Неочищенный материал очищали фильтрованием на диоксиде кремния с использованием гептанов/ EtOAc (градиентное элюирование 95/5, затем 9/1, 8/2, 7/3). Нужные фракции объединяли и концентрировали досуха с получением соединения 190 в виде бесцветного масла (22,5 г, 79%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0.00 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 2.00 (t, 1H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.62-3.64 (m, 2H).

Стадия 2.

В атмосфере инертного газа к раствору соединения 191 (20,00 г, 129,7 ммоль), 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этанола 190 (27,45 г, 155,7 ммоль) и трифенилфосфина (40,83 г, 155,7 ммоль) в THF (400 мл), охлажденному до 0°C , добавляли по каплям раствор DBAD (35,85 г, 155,7 ммоль) в THF (200 мл) в течение 1 ч. После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре добавляли 0,1 экв. 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этанола (2,2 г, 12,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 18 ч, затем концентрировали. Полученное желтое масло растирали с гептаном (1 л) с образованием белого твердого вещества, которое удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали и маслянистый остаток очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, от 2% до 6% EtOAc в гептане) с получением соединения 192 в виде бледно-желтого масла (25,47 г, 63%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0.11 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 1.33 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 4.63 (t, 2H), 6.57 (s, 1H), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313.

Стадия 3.

К раствору соединения 192 (24,8 г, 79,4 ммоль) в атмосфере инертного газа в DCM (600 мл), охлажденному до -78°C , добавляли по каплям DIBAL-H (1 М раствор в DCM, 250 мл, 250 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при -78°C реакционную смесь гасили метанолом (60 мл), затем нагревали до комнатной температуры. Добавляли воду и рассол с образованием серого осадка. Попытка осуществить экстракцию оказалась неудачной, так как обе фазы было трудно визуализировать. Реакционную смесь затем фильтровали через целит и промывали большим количеством DCM (4 л). Водный слой отделяли и органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением соединения 193 в виде масла (20 г), которое использовали в таком виде на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0.04 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 3.96 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 4.55 (d, 2H), 5.97 (s, 1H), $[\text{MH}]^+$ 271.

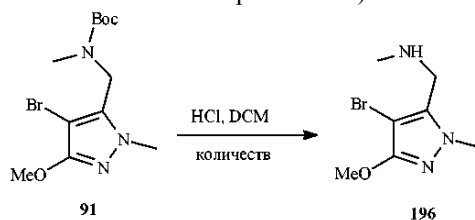
Стадия 4.

К раствору оксалилхлорида (8,70 мл, 103 ммоль) в атмосфере инертного газа в DCM (188 мл), охлажденном до -78°C , добавляли в течение 30 мин раствор DMSO (14,4 мл, 205 ммоль) в DCM (75 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C , затем добавляли по каплям раствор соединения 193 (20 г) в DCM (188 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,25 ч при -78°C с последующим добавлением по каплям триэтиламина (66,0 мл, 474 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и добавляли воду (600 мл). Фазы отделяли и водный слой экстрагировали DCM (3×500 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Полученный маслянистый остаток очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, от 0% до 2% EtOAc в DCM) с получением соединения 194 в виде бледно-желтого масла (8,75 г, 41% за две стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0.11 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 6.63 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), $[\text{MH}]^+$ 269.

Стадия 5.

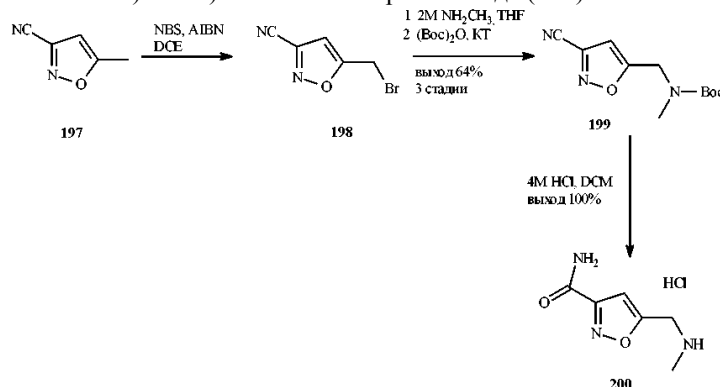
К раствору соединения 194 (11,15 г, 41,54 ммоль) в атмосфере инертного газа и метиламина (33% мас./мас., в EtOH, 14,77 г, 157,22 ммоль) в метаноле (280 мл) добавляли по каплям уксусную кислоту (2,50 мл, 41,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,3 ч, охлаждали до 0°C , обрабатывали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (13,2 г, 62,31 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. По окончании этого времени добавляли некоторое количество амина (3,90 мг, 41,92 ммоль) с последующим добавлением через 30 мин $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (8,80 г, 41,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 40 мин, концентрировали, переносили в EtOAc (375 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO_3 (275 мл) и рассолом (200 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Полученный маслянистый остаток очищали колоночной хроматографией (нейтрализованный диоксид кремния, от 0 до 6% 7н. NH_3/MeOH в DCM) с получением соединения 195 (10,3 г, 87%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0.10 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 1.60 (br, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 5.88 (s, 1H), $[\text{MH}]^+$ 284.

Получение 1-(4-бром-3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-метилметанамина (196)



К раствору соединения 91 (1613 мг, 4,826 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (10 мл). Раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч, затем реакционную смесь концентрировали с получением соединения 196 (1357 мг, 104%) в виде желтого твердого вещества.

Получение 5-((метиламино)метил)изоксазол-3-карбоксамида (200)



Стадия 1.

К раствору соединения 197 (800 мг, 7,40 ммоль) в DCE (30 мл) добавляли NBS (2,79 г, 15,5 ммоль) и AIBN (60,8 мг, 0,375 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Концентрировали с получением кремового твердого вещества. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением соединения 198 (1,44 г, 2,90 ммоль) в виде не совсем белого полутвердого вещества, которое переносили на следующую стадию без очистки.

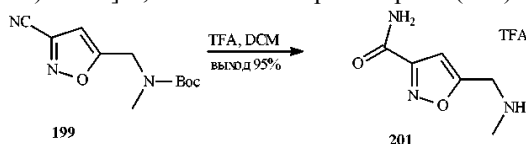
Стадия 2.

К раствору соединения 198 (1,44 г, 2,90 ммоль) в THF (15 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 2 М NH₂CH₃ в THF (4,36 мл, 8,73 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 ч. Добавляли (Boc)₂O (635 мг, 2,91 ммоль). Оставляли на ночь при КТ. ЖХМС показала новый пик и исходный материал. Добавляли 380 мг (Boc)₂O. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. ЖХМС показала, что новый пик растет. Через еще 2 ч не наблюдалось никакого роста согласно ЖХ-МС. Добавляли 283 мг (Boc)₂O. Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc (50/50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Ее очищали посредством ISCO со смесью EtOAc/Гептан 0-40% с получением соединения 199 в виде бесцветного масла (445 мг, 64%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1.47 (br. s., 9H), 2.98 (s, 3H), 4.60 (br. s., 2H), 6.56 (br. s., 1H).

Стадия 3.

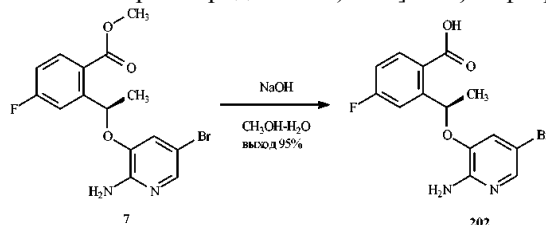
К раствору соединения 199 (445 мг, 1,88 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (5 мл). Реакция завершилась через 2 ч согласно ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакуумной печи при 60°C в течение ночи с получением HCl соли соединения 200 в виде белого твердого вещества (333 мг, 100%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2.59 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 9.77 (br. s., 2H). ЖХ-МС m/z 156 [M+H]⁺.

Получение 5-[(метиламино)метил]-1,2-оксазол-3-карбонитрила (201)



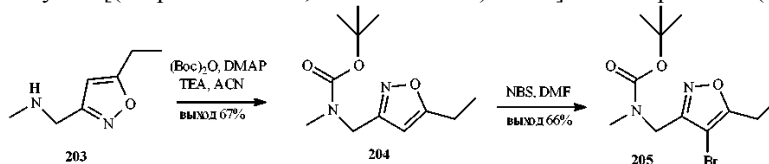
К раствору соединения 199 (850 мг, 2,90 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли по каплям TFA (3 мл, 38,9 ммоль). Реакция завершилась через 1,5 ч согласно ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакуумной печи при 60°C в течение ночи с получением соединения 201 в виде коричневой смолы (686 мг, 95%-ный выход).

Получение 2-[(1R)-1-[(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси]этил]-4-фторбензойной кислоты (202)



Методику, описанную на стадии 2 для примера 41, использовали для получения соединения 202 (731 мг, 95%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.43 (br. s., 1H), 7.97 (dd, J=8,59, 6,06 Гц, 1H), 7.47-7.64 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.20-6.48 (m, 3H), 1.58 (d, J=6,32 Гц, 3H).

Получение трет-бутил-[(4-бром-5-этил-1,2-оксазол-3-ил)метил]метилкарбамата (205)



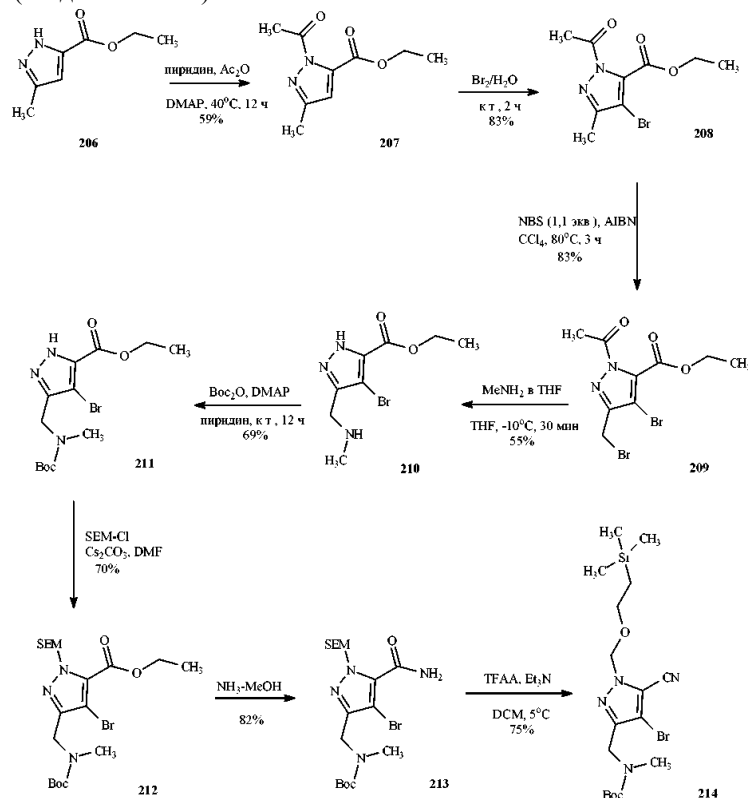
Стадия 1.

К суспензии соединения 203 (1,81 г, 12,9 ммоль) при 0°C, TEA (9,10 мл, 64,6 ммоль) и DMAP (0,315 г, 2,58 ммоль) в ACN (50 мл) добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (3,38 г, 15,5 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду и EtOAc. Водный слой экстрагировали 2× EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (от 2 до 30% EtOAc/гептан) с получением соединения 204 (2,09 г, 67%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1.28 (t, J=7,58 Гц, 3H), 1.47 (br. s., 9H), 2.77 (q, J=7,58 Гц, 2H), 2.88 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.04 (s, 1H).

Стадия 2.

К раствору соединения 204 (500 мг, 2,08 ммоль) в DMF (2,2 мл) добавляли N-бромсукцинимид (444 мг, 2,50 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. К этой реакционной смеси добавляли EtOAc (22 мл), затем промывали водой (1×22 мл) и рассолом (22 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (от 3% до 30% EtOAc/гептан) с получением соединения 205 (441 мг, 66%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1.28 (t, J=7,71 Гц, 3H), 1.48 (s, 4H), 1.43 (s, 5H), 2.82 (q, J=7,66 Гц, 2H), 2.89 (s, 3H), 4.50 (s, 2H).

Синтез трет-бутил-((4-бром-5-циано-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метил)карбамата (соединение 214)



Стадия 1.

К раствору соединения 206 (120 г, 0,779 моль) в пиридине (800 мл) добавляли Ac₂O (400 мл) и затем каталитическое количество DMAP (13 г, 0,106 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 3:1) показала завершение реакции. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который распределяли между CH₂Cl₂ (1 л) и H₂O (200 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (100 мл) и сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 10:1) с получением соединения 207 (90 г, 59%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.57 (s, 1H), 4.40-4.35 (q, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.39-1.35 (t, 3H).

Стадия 2.

К суспензии соединения 207 (50 г, 0,255 моль) в H₂O (1,5 л) добавляли по каплям Br₂ (44 г, 0,281 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 5:1) показала завершение реакции. Смесь экстрагировали EtOAc (500 мл×3). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (200 мл), H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали перекристаллизацией из смеси петролейный эфир/EtOAc (5:1, 120 мл) с получением соединения 208 (58 г, 83%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.47-4.42 (q, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.44-1.40 (t, 3H).

Стадия 3.

К суспензии соединения 208 (56 г, 0,204 моль) в CCl₄ (800 мл) добавляли NBS (40 г, 0,225 моль) и AIBN (9,6 г) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 3:1) показала завершение реакции. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали и твердые вещества промывали CH₂Cl₂ (200 мл). Фильтрат промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл×2), H₂O (100 мл) и рассолом

(100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который перекристаллизовывали из смеси петролейный эфир/ EtOAc (5:1, 120 мл) с получением соединения 209 (60 г, 83%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.88 (s, 2H), 4.48-4.42 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.45-1.41 (t, 3H).

Стадия 4.

К раствору соединения 209 (59 г, 0,167 моль) в THF (300 мл) добавляли по каплям CH_3NH_2 в THF (2н., 419 мл, 0,835 моль) при -10°C . Полученную смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 3:1) показала завершение реакции. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме при 25°C в течение 20 мин и затем при повышенной температуре с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ от 100:1 до приблизительно 20:1, R_f равно 0,3 в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) с получением соединения 210 (24 г, 55%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.90-7.55 (br, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.29 (s, 0.62H, остаточный CH_2Cl_2), 4.36-4.31 (q, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.49 (s, 1.56H, остаточный MeOH), 2.68 (s, 3H), 1.37-1.24 (1, 3H).

Стадия 5.

К раствору соединения 210 (24 г, 0,092 моль) в пиридине (300 мл) добавляли DMAP (5,66 г, 0,046 моль) и Vos_2O (29,81 г, 0,138 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 3:1) показала завершение реакции. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc от 10:1 до приблизительно 2:1) с получением соединения 211 (23 г, 69%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.44-4.38 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.25-1.24 (t, 3H).

Стадия 6.

К суспензии соединения 211 (23 г, 0,0637 моль) в безводном DMF (400 мл) добавляли Cs_2CO_3 (46,8 г, 0,14 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Через 30 мин к этой смеси добавляли SEM-Cl (24,39 г, 0,146 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 3:1) показала завершение реакции. Смесь разбавляли EtOAc (1 л) и рассолом (200 мл). Органический слой отделяли и промывали H_2O (200 мл×2), рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc 10:1) с получением соединения 212 (22 г, 70%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.90-5.76 (s, 1H), 4.72-4.65 (m, 2H), 4.47-4.40 (q, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.43-1.39 (t, 3H), 0.96-0.85 (m, 2H), 0-0.05 (m, 9H).

Стадия 7.

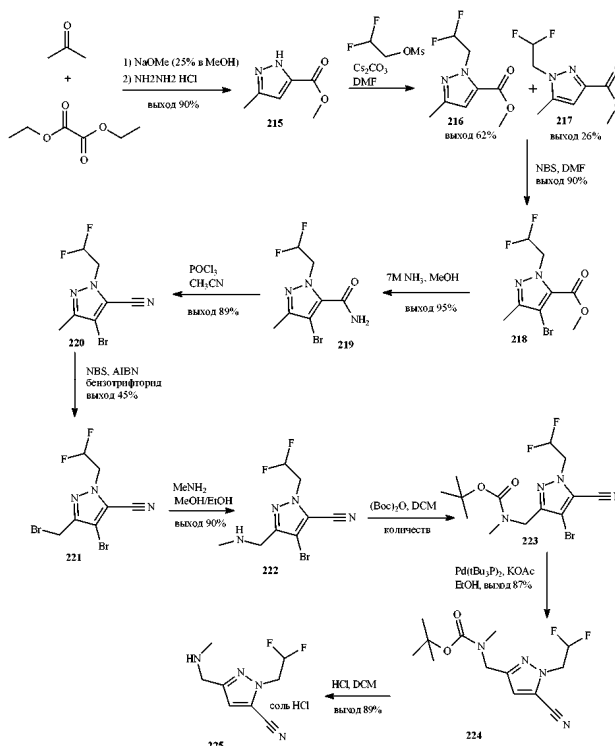
Раствор соединения 212 (22 г, 0,0448 моль) в NH_3 -MeOH (5н., 350 мл) нагревали при 60°C в течение 12 ч в герметично закрытой пробирке. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 1:1) показала завершение реакции. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который распределяли между CH_2Cl_2 (200 мл) и лимонной кислотой (2н., 30 мл). Органический слой отделяли и промывали водным NaHCO_3 (2н., 30 мл), рассолом (20 мл) и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc от 5:1 до приблизительно 3:1) с получением соединения 213 (17 г, 82%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.89 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0 (s, 9H).

Стадия 8.

К раствору соединения 213 (16 г, 0,0346 моль) в безводном CH_2Cl_2 (250 мл) добавляли Et_3N (14,4 мл, 0,104 моль) и затем TFAA (9,6 мл) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 3:1) показала завершение реакции. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который распределяли между CH_2Cl_2 (150 мл) и лимонной кислотой (40 мл, 2н.). Органический слой отделяли, промывали водным NaHCO_3 (2н., 50 мл), рассолом (20 мл) и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc 50:1) с получением соединения 214 (11,5 г, 74,8%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.52 (s, 2H), 4.61-4.42 (m, 2H), 3.63-3.51 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.95-0.86 (m, 2H), 0 (s, 9H). ЖХ-МС m/z 468 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Получение
бамата (225)

трет-бутил-{{[4-бром-5-циано-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил]метил}метилкар-



Стадия 1.

В 5-литровую колбу, оснащенную верхней мешалкой, добавляли раствор NaOMe (25% в MeOH, 500 мл, 2,31 моль) под атмосферой N₂. В нее добавляли MeOH (1,50 л), а затем медленно в течение 50 мин раствор диэтилоксалата (337 г, 2,31 моль) в ацетоне (168 мл, 2,31 моль) (через 35 мин реакции образовывалось твердое вещество, так что добавляли дополнительные 500 мл MeOH). По завершении добавления густую бледно-желтую реакционную смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение 2 суток под N₂. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C при перемешивании и медленно добавляли конц. 37% водн. HCl (190 мл, 2,31 моль), а затем медленно в течение 60 мин добавляли моногидрат гидразина (112 мл, 2,31 моль), поддерживая внутреннюю температуру менее 20°C. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали через целит, промывая MeOH (200 мл). Растворитель удаляли до оставления очень малого объема и остаток распределяли между EtOAc (2,5 л) и смесью вода/рассол (2,0 л, 1:1). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (500 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом 1,0 л, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха с получением соединения 215 (226 г, 70%) в виде твердого вещества кремовой окраски. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11.64 (s, 1H), 6.58 (d, J=0,8 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.37 (d, J=0,7 Гц, 3H), [MH]⁺ 140,99.

Стадия 2.

Смесь соединения 215 (30,8 г, 0,22 моль), 2,2-дифторэтилметансульфоната (38,0 г, 0,24 моль) и Cs₂CO₃ (94,3 г, 0,29 моль) в DMF (150 мл) перемешивали при 80°C в течение 3,5 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и водой (800 мл). Органические фазы собирали и водную экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (500 мл), рассолом (500 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали. В результате очистки флэш-хроматографией (от 20 до 50% EtOAc в гептанах) получили соединение 216 (28 г, 62%) и соединение 217 (12 г, 26%).

Соединение 216: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.64 (s, 1H), 6.09 (tt, J=55,9, 4,5 Гц, 1H), 4.87 (td, J=13,1, 4,5 Гц, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

Соединение 217: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.55 (s, 1H), 6.09 (tt, J=55,5, 4,5 Гц, 1H), 4.41 (td, J=13,1, 4,5 Гц, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), [MH]⁺ 205,06.

Стадия 3.

NBS (32,0 г, 180 ммоль) добавляли к раствору соединения 216 (35,0 г, 172 ммоль) в DMF (100 мл) и перемешивали при 20°C в течение 20 ч. Добавляли воду (200 мл) и 2% водн. NaHSO₄ (150 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин, затем экстрагировали смесью EtOAc/гептаны (2:1, 400 мл). Органический слой отделяли и промывали рассолом (200 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали с получением соединения 218 (41 г, 90%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6.36 (tt, J=55,0, 3,8 Гц, 1H), 4.90 (td, J=14,6, 3,8 Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), [MH]⁺ 283 и 285 (100%).

Стадия 4.

Смесь соединения 218 (41 г, 0,145 моль) и 7 М NH_3 в MeOH (500 мл) перемешивали при 25°C в течение 5 суток. Реакционную смесь затем упаривали с получением соединения 219 (37 г, 95%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.31 (tt, $J=55,1$, 3,7 Гц, 1H), 4.74 (td, $J=15,0$, 3,7 Гц, 2H), 2.16 (s, 3H), $[\text{MH}]^+$ 268 и 270 (100%).

Стадия 5.

POCl_3 (74 г, 0,483 моль) добавляли к раствору соединения 219 (37 г, 0,138 моль) в ацетонитриле (250 мл) при 25°C. Реакционную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения реакционную смесь медленно вливали в воду (1000 мл), одновременно контролируя экзотермический эффект путем поддержания температуры смеси ниже 40°C добавлением льда в водную фазу при необходимости. После перемешивания в течение 5 мин и при отсутствии дополнительного экзотермического эффекта смесь экстрагировали смесью EtOAc /гептаны (1:1, 500 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным NaHCO_3 (200 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали с получением соединения 220 (27 г, 78%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6.43 (tt, $J=53,9$, 2,9 Гц, 1H), 4.81 (td, $J=15,9$, 2,8 Гц, 2H), 2.23 (s, 3H).

Стадия 6.

Смесь соединения 220 (15 г, 60 ммоль), NBS (14,95 г, 84 ммоль) и AIBN (492 мг, 3,0 ммоль) в бензотрифтормиде (200 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После охлаждения смесь фильтровали через короткую набивку силикагеля и осадок на фильтре промывали толуолом (20 мл). Фильтрат упаривали с получением соединения 221 (9,0 г, 45%-ный выход) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6.72-6.21 (m, 1H), 5.03-4.72 (m, 2H), 4.64 (s, 2H).

Стадия 7.

Раствор соединения 221 (18 г, 27,4 ммоль) в EtOH (50 мл) медленно добавляли к раствору MeNH_2 (40% в MeOH , 56 мл, 0,55 моль) в дополнительном количестве EtOH (50 мл) при 0°C в течение 15 мин. По завершении добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме до приблизительно 50 мл по объему. Добавляли EtOH (50 мл) и смесь снова концентрировали в вакууме до приблизительно 40 мл по объему. Добавляли 1 М водн. HCl (90 мл) с последующим добавлением TBME (150 мл) и смесь интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Водный слой собирали и промывали еще TBME (100 мл). Водный слой собирали и подщелачивали до значения pH приблизительно 12-13 (pH-индикаторная бумага) с использованием конц. водн. NH_3 . Полученную смесь экстрагировали DCM (3×150 мл). Органические фазы сушили (Na_2SO_4) и упаривали с получением соединения 222 (6,8 г, 90%) в виде бледно-коричневого масла, которое затвердевало при стоянии. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6.44 (tt, $J=53,8$, 2,8 Гц, 1H), 4.84 (td, $J=15,9$, 2,8 Гц, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), $[\text{MH}]^+$ 279,0 и 281,0 (60%).

Стадия 8.

Ди-трет-бутилдикарбонат (5,6 г, 25,6 ммоль) добавляли порциями (твердое вещество) к раствору соединения 222 (6,8 г, 24,4 ммоль) в DCM (100 мл) при 20°C в течение 5 мин. Смесь затем концентрировали в вакууме и остаток очищали флэш-хроматографией (20% EtOAc в гептане) с получением соединения 223 (9,24 г, колич.) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6.44 (tt, $J=53,7$, 2,7 Гц, 1H), 4.86 (td, $J=16,0$, 2,7 Гц, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.47-1.28 (m, 9H), $[\text{MH-Boc}]^+$ 268 и 270 (40%).

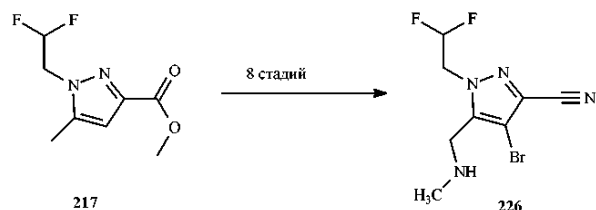
Стадия 9.

$\text{Pd}(\text{трет-Bu}_3\text{P})_2$ (240 мг) добавляли одной порцией к смеси соединения 223 (1,80 г, 4,75 ммоль), KOAc (1,39 г, 14,3 ммоль) и дегазированного IMS (95% EtOH , 18,0 мл). Смесь затем перемешивали под микроволновым излучением (120°C) в течение 60 мин. После охлаждения смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (30% EtOAc в гептанах) с получением соединения 224 (1,25 г, 87%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.08 (s, 1H), 6.42 (tt, $J=54,0$, 2,9 Гц, 1H), 4.80 (td, $J=15,8$, 2,9 Гц, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), $[\text{MH-Boc}]^+$ 201,06.

Стадия 10.

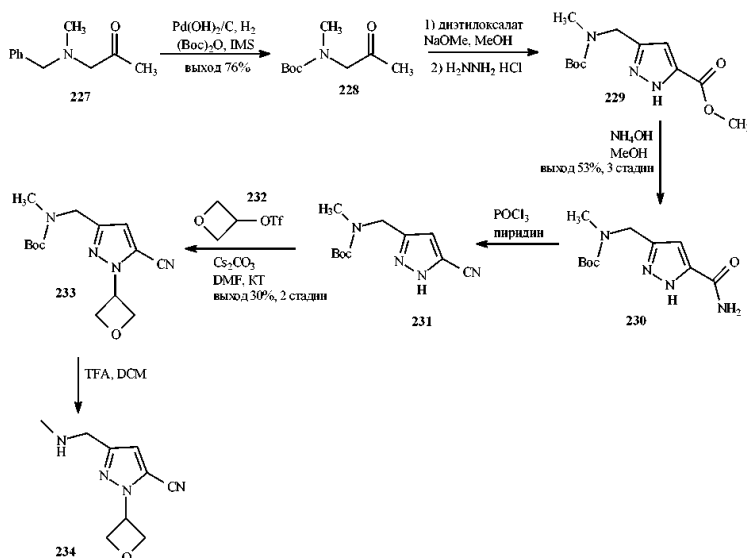
HCl (4 М в диоксане, 5,0 мл) добавляли к раствору соединения 224 (1,40 г, 4,66 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом и остаток суспендировали с EtOAc (10 мл) и собирали фильтрованием. Соединение 225 (980 мг, 89%) получили в виде соли гидрохлорида (твердое вещество кремовой окраски). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.46 (tt, $J=53,8$, 2,8 Гц, 1H), 4.88 (td, $J=16,0$, 2,7 Гц, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), $[\text{MH}]^+$ 201,11.

Получение трет-бутил-{{[4-бром-5-циано-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил]метил}метилкарбамата (226)



Методики, описанные на стадиях 3-10 для соединения 225, использовали для получения соединения 226 (30%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.47 (tt, $J=54,2$, 3,4 Гц, 1H), 4.96 (td, $J=15,2$, 3,4 Гц, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), $[\text{MH} + \text{CH}_3\text{CN}]^+ 242,04$.

Синтез трет-бутил-((5-циано-1-оксетан-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил(метил)карбамата (соединение 234)



Стадия 1.

Соединение 227 (45,3 г, 0,256 моль) растворяли в IMS (475 мл) и добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (58,6 г, 0,269 моль) и $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (4,0 г, 9 мас.%). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм) в течение 3 ч, затем нагревали при 50°C в течение дополнительных 2 ч.

После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через целит, элюируя дополнительным количеством IMS и фильтрат концентрировали с получением коричневого масла. Основную часть неочищенного материала (43,2 г) очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от 10% до 30% EtOAc в гептанах) с получением соединения 228 в виде желтого масла (29,5 г, 76%-ный выход, более чем 95%-ная чистота согласно ^1H ЯМР). ^1H ЯМР показал смесь таутомеров приблизительно 1:1,1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.01 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

Стадия 2.

Раствор 5,4 М NaOMe в MeOH (29,2 мл, 0,157 моль) разбавляли дополнительным количеством MeOH (150 мл) и перемешивали при комнатной температуре под азотом. Раствор соединения 228 (29,5 г, 0,157 моль) и диэтилоксалата (21,3 мл, 0,157 моль) в MeOH (40 мл) добавляли из капельной воронки в течение 10 мин и полученную желтую реакционную смесь нагревали до 50°C . Через 3 ч добавляли дополнительное количество диэтилоксалата (2 мл, 0,015 моль) и раствора NaOMe (2 мл, 0,011 моль) и нагревание продолжали в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до $5-10^\circ\text{C}$ и добавляли порциями в течение 10 мин моногидрохлорид гидразина (10,7 г, 0,157 моль), поддерживая температуру в этом диапазоне. Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 60 ч. К реакционной смеси добавляли H_2O (200 мл) и рассол (100 мл), затем экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 229 в виде желтого масла, которое использовали без очистки (43,2 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.72 (s, 1H), 4.47-4.32 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.

Соединение 229 (21,1 г, 78,3 ммоль) растворяли в MeOH (60 мл) и добавляли 33%-ный водный раствор NH_3 (100 мл), после чего реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение

ночи. Объем MeOH уменьшали под вакуумом до тех пор, пока не начал образовываться осадок. Смесь оставляли кристаллизоваться и осадок собирали фильтрованием, промывали H₂O (2×30 мл) и осторожно сушили в вакуумной печи (40°C, в течение ночи) с получением таутомерной смеси (приблизительно 1:1) соединения 230 в виде не совсем белого твердого вещества (10,4 г, 53%-ный выход за две стадии). ¹H ЯМР показал смесь таутомеров приблизительно 1:1,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.27 (s, 1H), 13.11 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55-7.33 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.68 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6.43 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.41 (s, 18H). ЖХ-МС ЭР m/z 252 [M+H]⁺.

Стадия 4.

Соединение 230 (10,5 г, 41,3 ммоль) растворяли в пиридине (105 мл) и медленно из капельной воронки добавляли POCl₃ (9,6 мл, 103,2 ммоль), поддерживая температуру около 15°C с использованием охлаждающей бани лед/H₂O. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин, во время которых она становилась желтого и затем темно-коричневого цвета. Затем эту смесь порциями вливали в H₂O (250 мл), поддерживая температуру около 30°C добавлением льда. Как только проходил гидролиз, смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (150 мл), затем сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3×100 мл) и затем гептанами (3×100 мл) для удаления остаточного пиридина с получением соединения 231 в виде коричневой смолы, которую использовали без очистки (9,1 г, более чем 85%-ная чистота согласно ¹H ЯМР). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.56 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 235 [M+H]⁺.

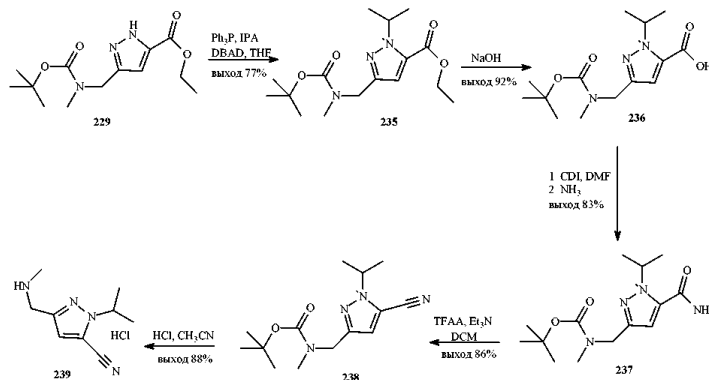
Стадия 5.

Неочищенное соединение 231 (9,1 г) растворяли в DMF (85 мл) под азотом и добавляли Cs₂CO₃ (37,6 г). Затем медленно из капельной воронки добавляли раствор оксетан-3-ил-трифторметансульфоната 232 (9,5 г) в DMF (15 мл), поддерживая температуру между 15-20°C. По завершении добавления реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин, затем разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением коричневого остатка. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле (1:2 EtOAc:гептаны, затем 1:1 EtOAc:гептаны) с получением соединения 233 в виде желтого масла (4,00 г, 30%-ный выход за две стадии). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.14-6.89 (m, 1H), 5.71 (tt, J=7,6, 6,0 Гц, 1H), 4.96 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4.88 (t, J=6,5 Гц, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.47-1.34 (m, 9H). В результате дополнительного элюирования получили региоизомерный пиразол в виде бесцветного твердого вещества (3,28 г, 25%-ный выход за две стадии). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6.93 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.91-4.81 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

Стадия 6.

Соединение 233 (0,50 г, 1,71 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и охлаждали на бане лед-вода под азотом. Затем добавляли TFA (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, во время которых она нагревалась до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали и остаточную TFA удаляли из остатка совместным выпариванием с DCM (2×10 мл) и затем толуолом (2×10 мл). TFA соль соединения 234 получили в виде желтой смолы (0,85 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.78 (tt, J=7,6, 5,9 Гц, 1H), 5.00 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4.89 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4.27 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2.61 (t, J=5,2 Гц, 3H).

Получение гидрохлорида 3-[(метиламино)метил]-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-карбонитрила (1:1) (239)



Стадия 1.

Ди-трет-бутилазодикарбоксилат (6,5 г, 28,2 ммоль) добавляли порциями (твердое вещество) к раствору соединения 229 (8,0 г, 28,2 ммоль), Ph₃P (7,4 г, 28,2 ммоль) и изопропанола (2,55 г, 42,5 ммоль) в THF (80 мл) при 0°C в течение 5 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при температуре от 0°C до 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (от 10% до 40% EtOAc в гептанах) с получением соединения 235 (7,1 г, 77%). ¹H ЯМР

(400 МГц, DMSO-d₆) δ 6.63 (d, J=15,6 Гц, 1H), 5.36 (hept, J=6,6 Гц, 1H), 4.37-4.23 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 1.39 (t, J=5,6 Гц, 15H), 1.29 (t, J=7,1 Гц, 3H), [MH]⁺ 326,12.

Стадия 2.

NaOH (3,4 г, 87,3 ммоль) растворяли в воде (6,0 мл) и этот раствор добавляли к раствору соединения 235 в MeOH и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь затем разбавляли водой (250 мл) и подкисляли до приблизительно pH 2 (pH-индикаторная бумага) с использованием 5%-ного водного NaHSO₄. Смесь затем экстрагировали EtOAc (2×120 мл). Органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали с получением соединения 236 (6,0 г, 92%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.26 (s, 1H), 6.58 (d, J=11,4 Гц, 1H), 5.42 (hept, J=6,6 Гц, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.38 (m, 15H), [MH]⁺ 298,07.

Стадия 3.

Карбонилдиимидазол (3,56 г, 22,0 ммоль) добавляли к раствору соединения 236 в DMF (35 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 45 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C и через эту смесь в течение 10 мин барботировали газообразный аммиак. Реакционную смесь затем оставляли перемешиваться в течение 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли воду (250 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (200 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали с получением соединения 237 (4,9 г, 83%) в виде масла, которое затвердевало при стоянии. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.51 (hept, J=6,6 Гц, 1H), 4.38-4.24 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.40 (d, J=4,1 Гц, 9H), 1.34 (d, J=6,6 Гц, 6H), [MH]⁺ 297,11.

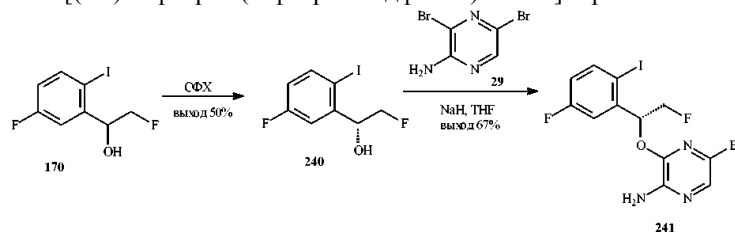
Стадия 4.

Раствор трифторуксусного ангидрида в DCM (50 мл) медленно добавляли к раствору соединения 237 (4,90 г, 16,55 ммоль) и Et₃N (5,10 г, 50,0 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин, затем добавляли воду (100 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (20% EtOAc в гептанах) с получением соединения 238 (3,95 г, 86%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6.95 (d, J=15,2 Гц, 1H), 4.72 (hept, J=6,6 Гц, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.45 (d, J=6,6 Гц, 6H), 1.43-1.34 (m, 9H), [MH-Boc]⁺ 179,14.

Стадия 5.

HCl (4 M в диоксане, 5,0 мл) добавляли к раствору соединения 238 (3,90 г, 14,0 ммоль) в CH₃CN и перемешивали при 50°C в течение 60 мин. После охлаждения реакционную смесь концентрировали, затем добавляли EtOAc (35 мл) и смесь фильтровали, собирая соединение 239 (2,20 г, 88%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.79 (hept, J=6,6 Гц, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.47 (d, J=6,6 Гц, 6H), [MH]⁺ 179,14.

Получение 5-бром-3-[(1R)-2-фтор-1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси]пиразин-2-амин (241)



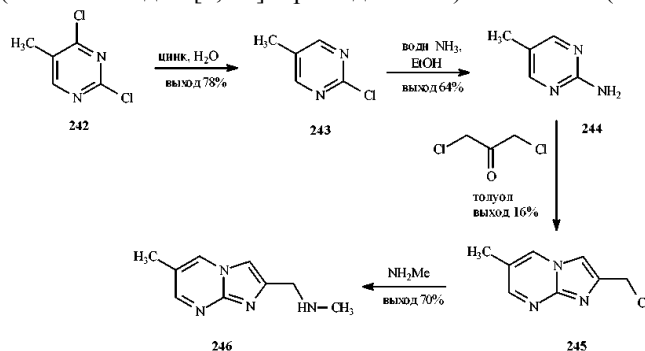
Стадия 1.

Соединение 170 выделяли препаративной СФХ с получением чистого соединения 240 (4 г, 50%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.75-7.78 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 6.79-6.84 (m, 1H), 5.17-5.24 (m, 1H), 4.57-4.70 (m, 1H), 4.17-4.34 (m, 1H), 2.652-2.658 (s, 1H).

Стадия 2.

К раствору соединения 240 (3 г, 10,6 ммоль) в безводном THF (100 мл) добавляли NaH (464 мг, 11,6 ммоль, 60% в масле) при 0°C под N₂ и смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Раствор соединения 12 (2,141 г, 8,5 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли к вышеуказанной смеси при 0°C и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. THF удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли смесью H₂O (100 мл)/EtOAc (100 мл). Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью петролейный эфир:EtOAc приблизительно от 60/1 до 10/1 с получением соединения 241 (2,6 г, 67%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.81-7.84 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.09-7.12 (d, 1H), 6.79-6.84 (t, 1H), 6.35-6.42 (q, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.59-4.81 (m, 2H), [M+H]⁺ 457,8.

Синтез N-метил-1-(6-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)метанамина (соединение 246)



Стадия 1.

Суспензию соединения 242 (50,0 г, 307 ммоль) и свежеективированного (промытого кислотой) Zn (59,8 г, 920 ммоль) в воде (500 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. ТСХ показала израсходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через набивку целита и промывали CH_2Cl_2 (500 мл). Фазы фильтрата разделяли и органическую фазу промывали рассолом (300 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и осторожно концентрировали под вакуумом с получением соединения 243 в виде бежевого порошка (30,6 г, 78%-ный выход, 95%-ная чистота согласно ^1H ЯМР). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, $J=0,9$ Гц, 2H), 2.27 (t, $J=0,8$ Гц, 3H).

Стадия 2.

Соединение 243 (30,6 г, 239 ммоль) растворяли в этаноле (300 мл) и водном аммиаке (35%, 300 мл). Раствор переносили в реакционный сосуд и нагревали при 200°C в течение 6 ч, охлаждали при комнатной температуре, затем оставляли открытым при этой температуре в течение 72 ч. Этанол выпаривали и снова добавляли водный аммиак (35%, 200 мл). Раствор нагревали при 200°C в течение 22 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали под вакуумом, затем добавляли воду (50 мл) и полученную суспензию фильтровали. Полученный бежевый порошок сушили в вакууме в течение 20 ч с получением чистого соединения 244 (16,7 г, 64%-ный выход, более чем 95%-ная чистота согласно ^1H ЯМР). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 2.03 (s, 3H). ЖХ-МС m/z 109 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

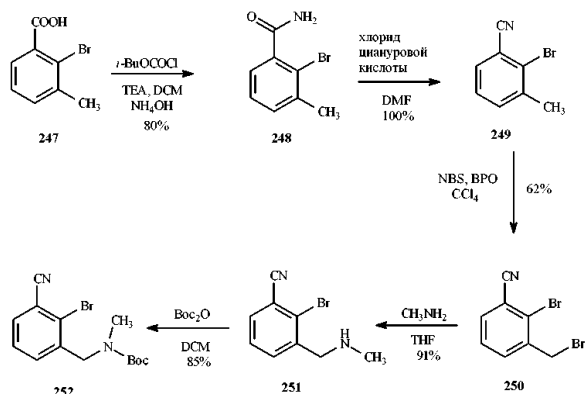
Стадия 3.

Соединение 244 (5,0 г, 45,9 ммоль) и дихлорацетон (29,1 г, 229,3 ммоль) смешивали с толуолом (1 л). Колбу оснащали аппаратом Дина-Старка и смесь нагревали при 155°C в течение 1 ч (как только наблюдалась дефлегмация толуола в верхней части аппарата Дина-Старка). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли CH_2Cl_2 (500 мл) и диоксид кремния. Полученную смесь наносили непосредственно на верхнюю часть хроматографической колонки и очищали таким образом (элюенты $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ от 100:0 до 80:20). Фракции, содержащие соединение 245, объединяли, концентрировали под вакуумом и очищали на колонке SCX-2. Фракции, содержащие ожидаемое соединение 245, снова очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюенты $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ от 100:0 до 95:5) с получением ожидаемого соединения 245 в виде бледно-желтого масла (1,4 г, 16%-ный выход, 95%-ная чистота согласно ЖХ-МС). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.76 (dq, $J=2,3$, 1,1 Гц, 1H), 8.45 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.85 (d, $J=0,6$ Гц, 2H), 2.29 (d, $J=1,1$ Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 182/184 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

Соединение 245 (1,4 г, 7,7 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (70 мл) и этот раствор добавляли к раствору N-метиламина в MeOH/THF (2 M, 145 мл, MeOH/THF 1:4). Колбу герметично закрывали и желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. ТСХ показала израсходование исходного материала. К этому раствору добавляли по каплям раствор HCl в диоксане (1 мл, 4 M). Смесь концентрировали, затем добавляли CH_2Cl_2 (10 мл). Полученную суспензию фильтровали с получением бежевого твердого вещества, содержащего соль гидрохлорид обоих ожидаемых амина и N-метиламина. Твердые вещества растворяли в MeOH (150 мл) и добавляли Amberlyst A-26 (40 мл). Смесь концентрировали в вакууме и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения 246 (500 мг, 37%-ный выход, 99%-ная чистота согласно ЖХ-МС). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.73 (dq, $J=2,3$, 1,1 Гц, 1H), 8.35 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.73 (d, $J=0,8$ Гц, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (d, $J=1,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 177 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение трет-бутил-2-бром-3-цианобензил(метил)карбамата (соединение 252)



Стадия 1.

К раствору соединения 247 (15 г, 69,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли TEA (7,76 г, 76,7 моль) и мзо-бутилхлорформиат (10,4 г, 76,7 ммоль) при 0°C . По окончании добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) показала завершение реакции. Затем к этой смеси при 0°C добавляли $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (27,9 г, 0,28 моль, 35% в H_2O). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 8:1) показала завершение реакции. Смесь вливали в ледяную воду (200 мл). Твердое вещество отфильтровывали и влажный осадок промывали H_2O (50 мл), сушили с получением соединения 248 (12 г, 80%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.70 (brs, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

Стадия 2.

К раствору соединения 248 (12 г, 56,1 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли раствор хлорида циануровой кислоты (15,47 г, 84,1 моль) в DMF (50 мл) при 0°C в атмосфере азота. По окончании добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 1:1) показала завершение реакции. Смесь вливали в воду (500 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (200 мл $\times$ 2), рассолом (200 мл $\times$ 4), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения 249 (11 г, 100%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.51-7.45 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

Стадия 3.

Смесь соединения 249 (11 г, 56,1 ммоль), NBS (10 г, 56,1 ммоль) и BPO (81 мг, 0,34 ммоль) в CCl_4 (150 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 5:1) показала завершение реакции. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc 20:1) с получением соединения 250 (9,6 г, 62%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.69-7.67 (d, 1H), 7.63-7.61 (d, 1H), 7.45-7.41 (t, 1H), 4.61 (s, 2H).

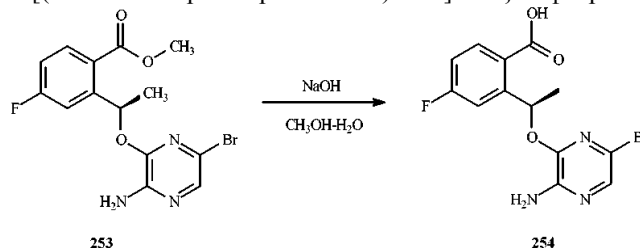
Стадия 4.

К раствору соединения 250 (11,9 г, 43,3 ммоль) в THF (100 мл) добавляли раствор метиламина (2 М в THF, 215 мл, 0,43 моль) при температуре от -10°C до приблизительно 0°C в атмосфере азота. По окончании добавления смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 5:1) показала завершение реакции. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения 251 (8,9 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.67-7.65 (d, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.43-7.39 (t, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

Стадия 5.

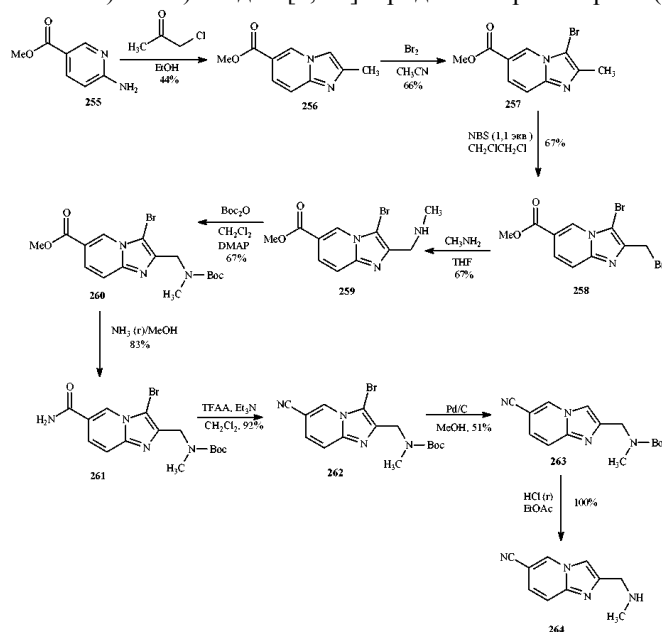
К раствору соединения 251 (8,7 г, 38,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли TEA (11,7 г, 0,11 моль) и Boc_2O (8,9 г, 40,5 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) показала завершение реакции. Смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc 40:1) с получением соединения 252 (10,71 г, 85%) в виде бесцветной смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.58 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 4.56-4.50 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 3H), 1.52-1.40 (m, 9H). МС m/z 347 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Получение 2-((1R)-1-[(3-амино-6-бромпиразин-2-ил)окси]этил)-4-фторбензойной кислоты (254)



Методику, описанную на стадии 2 для примера 41, использовали для получения соединения 254 (0,56 г, 89%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.92 (dd, $J=8,7$, 6,0 Гц, 1H), 7.67 (dd, $J=10,5$, 2,7 Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (td, $J=8,4$, 2,7 Гц, 1H), 6.88 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 6.68 (s, 2H), 1.57 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), $[\text{M}]^+$ 356,03 (8%) и 357,95 (8%).

Получение 2-((метиламино)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрила (264)



Стадия 1.

Смесь соединения 255 (50 г, 0,329 ммоль) и 1-хлорпропан-2-она (448,4 г, 4,87 моль) в EtOH (150 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала, что приблизительно половина соединения 255 осталась. Никаких изменений не наблюдалось после кипячения с обратным холодильником в течение дополнительных 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который растворяли в CH_2Cl_2 (200 мл), промывали водным раствором NaHCO_3 (2н., 50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc от 2:1 до приблизительно 1:1) с получением соединения 256 (18 г, 44%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.81-7.48 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.47 (s, 1H).

Стадия 2.

К раствору соединения 256 (16 г, 0,089 моль) в CH_3CN (400 мл) добавляли Br_2 (15,62 г, 0,098 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ (EtOAc) показала завершение реакции. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 (500 мл) и затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ CH_2Cl_2 приблизительно от 2:1 до 1:1) с получением соединения 257 (15 г, 66%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.37-8.34 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

Стадия 3.

К смеси соединения 257 (16 г, 0,0625 моль) и NBS (9,95 г, 0,05625 моль) в $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ (375 мл) добавляли AIBN (1,025 г, 0,00625 моль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 3:1) показала, что большая часть соединения 257 была израсходована. Смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл), рассолом (50 мл) и сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хромато-

графией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc приблизительно от 4:1 до 1:1) и затем перекристаллизовывали из смеси петролейный эфир/EtOAc (5:1, 30 мл) до соединения 258 (14 г, 67%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.85-8.75 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.00 (s, 3H).

Стадия 4.

К раствору соединения 258 (14 г, 41,92 ммоль) в безводном THF (200 мл) добавляли метиламин в THF (520 мл, 1,048 моль, 2M в THF) в течение 1 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 3:1) показала, что большая часть соединения 258 была израсходована. Смесь концентрировали в вакууме при 25°C в течение 20 мин и затем при повышенной температуре с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 1:1 приблизительно до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) с получением соединения 259 (8,4 г, 67%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.85 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 4.18-4.15 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

Стадия 5.

К суспензии соединения 259 (8,4 г, 28,28 ммоль) в CH_2Cl_2 (250 мл) добавляли Woc_2O (12,5 г, 56,56 ммоль) и DMAP (3,47 г, 28,28 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) показала завершение реакции. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc от 10:1 до приблизительно 5:1) с получением соединения 260 (7,5 г, 67%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.86 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

Стадия 6.

Реакционную смесь подвергали обработке в 3 партиях по 1 г: раствор соединения 260 (1 г, 2,519 ммоль) в $\text{NH}_3(\text{г})/\text{MeOH}$ (7н., 70 мл) герметично закрывали и нагревали при 80°C в течение 12 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала завершение реакции. Реакционные смеси объединяли и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc от 5:1 до приблизительно 1:1) с получением соединения 261 (2,4 г, 83%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.90 (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.95-2.84 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

Стадия 7.

К раствору соединения 261 (2,4 г, 6,28 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (50 мл) добавляли Et_3N (2,6 мл, 18,85 ммоль) и затем по каплям при 0°C TFAA (1,73 мл, 12,57 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала завершение реакции. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который распределяли между CH_2Cl_2 (100 мл) и рассолом (20 мл). Органический слой отделяли, промывали лимонной кислотой (1н., 10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc от 5:1 до приблизительно 1:1) с получением соединения 262 (2,1 г, 92%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). ЖХ-МС m/z 308 $[\text{M}-55]^+$.

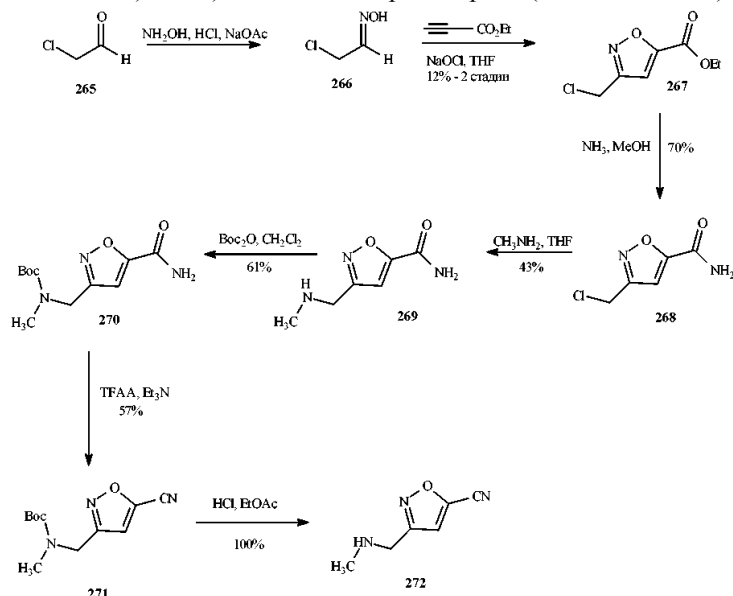
Стадия 8.

К раствору соединения 262 (0,45 г, 1,23 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли Pd/C (150 мг) при комнатной температуре. Полученную смесь продували H_2 три раза и перемешивали под давлением H_2 (15 фунт/кв.дюйм) при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 3:1) показала завершение реакции. Смесь фильтровали и промывали MeOH (30 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 5:1) с получением соединения 263 (0,18 г, 51%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

Стадия 9.

К раствору соединения 263 (0,18 г, 0,627 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли $\text{HCl}(\text{г})/\text{EtOAc}$ (7н., 20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением соединения 264 (0,15 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9.48 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 2.85 (s, 3H).

Получение 3-((метиламино)метил)изоксазол-5-карбонитрила (соединение 272)



Стадия 1.

К перемешиваемому раствору соединения 265 (52 г, 0,64 моль) в H_2O (830 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (50 г, 0,71 моль) и NaOAc (59 г, 0,71 моль) при комнатной температуре. По окончании добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем раствор экстрагировали MTBE (2×500 мл), объединенные органические слои промывали рассолом ($200 \text{ мл} \times 3$), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного соединения 266 (40 г) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2.

К перемешиваемому раствору соединения 266 (40 г, 0,437 моль) в THF (150 мл) добавляли по каплям этилпропионат (50 мл, 0,5 моль) при 0°C . К вышеуказанной смеси при 0°C добавляли по каплям NaOCl (10%, 1,5 л). По окончании добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали для удаления THF и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом ($200 \text{ мл} \times 3$), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (R_f приблизительно 0,5, петролейный эфир/EtOAc от 10:1 до 5:1) с получением соединения 267 (11 г, 12,2%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.05 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.49-4.41 (m, 2H), 11.46-1.43 (t, 3H).

Стадия 3.

К перемешиваемому раствору NH_3 (г) в MeOH (12н., 100 мл) добавляли соединение 267 (11 г, 0,058 моль) при 0°C . По окончании добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала окончание реакции. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (R_f равно 0,2, петролейный эфир/EtOAc от 1:1 до 2:1) с получением соединения 268 (6,5 г, 70%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.06 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.63 (s, 2H).

Стадия 4.

Эту реакционную смесь подвергали обработке в виде 3 партий по 2 г. Смесь соединения 268 (2 г, 13 ммоль) и метиламина (2 М в THF, 15 мл) нагревали в герметично закрытом сосуде при 110°C в течение 18 ч. ТСХ (EtOAc) показала окончание реакции. Реакционные смеси объединяли, фильтровали и фильтраты концентрировали с получением неочищенного соединения 269 (2,5 г, 43%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.00 (s, 1H), 3.89-3.88 (s, 1H), 2.44 (s, 3H).

Стадия 5.

К перемешиваемому раствору соединения 269 (2,5 г, 16 ммоль) и Boc_2O (5,2 г, 24 ммоль) в безводном THF (30 мл) добавляли TEA (3,2 г, 32 моль) при 0°C . По окончании добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала окончание реакции. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (R_f равно 0,46, петролейный эфир/EtOAc 3:1) с получением соединения 270 (2,5 г, 61%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.96 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.89-2.86 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

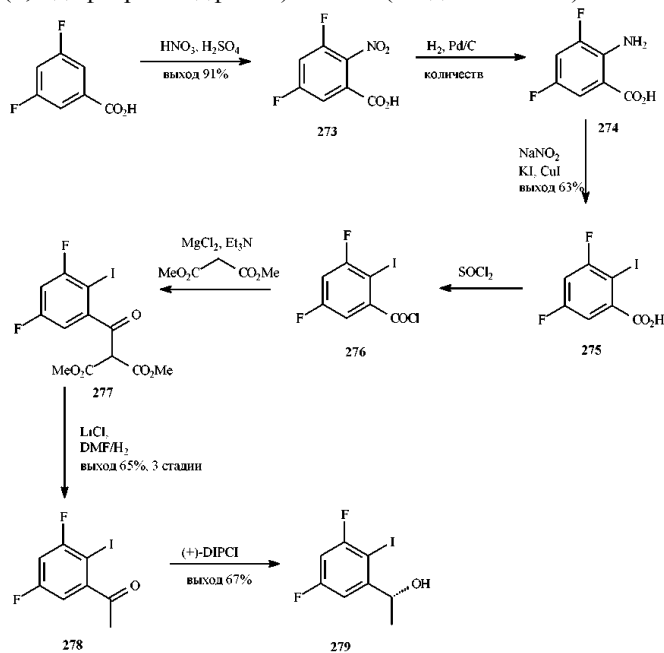
Стадия 6.

К перемешиваемому раствору соединения 270 (2,5 г, 10 ммоль) и TEA (4,2 мл, 30 ммоль) в безводном DCM (30 мл) добавляли TFAA (4,32 г, 20 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. По окончании добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 12 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 3:1) показала окончание реакции. Смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и рассолом (50 мл×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (R_f равно 0,4, петролейный эфир/EtOAc 10:1) с получением соединения 271 (1,3 г, 56,5%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.96 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Стадия 7.

К перемешиваемому раствору соединения 271 (1,3 г, 5,5 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли HCl(г)/EtOAc (6н., 10 мл) при комнатной температуре. По окончании добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала завершение реакции. Смесь концентрировали с получением соединения 272 (1 г, 100%) в виде соли гидрохлорида. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).

Получение (1R)-1-(3,5-дифтор-2-йодфенил)этанол (соединение 279)



Стадия 1.

3,5-Дифторбензойную кислоту (80 г, 506 ммоль) и серную кислоту (250 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли азотную кислоту (90 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 45°C с помощью водяной бани. Смесь оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь медленно вливали на лед и полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали холодной водой с получением соединения 273 в виде белого твердого вещества (93,0 г, 91%-ный выход). Этот материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.01 (ddd, J=10,9, 8,5, 2,8 Гц, 1H), 7.71 (dt, J=8,4, 2,2 Гц, 1H).

Стадия 2.

Соединение 273 (80 г, 394 ммоль) и палладий на углеводе (9 г, 10 мас.%) в EtOAc (900 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (50 бар) в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку диоксида кремния и целита и растворитель удаляли в вакууме с получением соединения 274 в виде бледно-желтого твердого вещества (67,39 г, 99%-ный выход, приблизительно 95%-ная чистота согласно ЯМР). Этот материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.39 (ddd, J=11,5, 8,4, 3,0 Гц, 1H), 7.3 (ddd, J=9,6, 3,0, 1,8 Гц, 1H).

Стадия 3.

Соединение 274 (53,8 г, 311 ммоль) растворяли в водном растворе HCl (2 М, 800 мл) и охлаждали до 0-5°C. Нитрит натрия (21,44 г, 311 ммоль) растворяли в воде (344 мл) и добавляли к предыдущему раствору в течение периода времени 15 мин. Эту смесь перемешивали при 0-5°C в течение 2 ч, затем переносили в конусообразную колбу и хранили охлажденной. В новую круглодонную колбу добавляли йодид калия (103,25 г, 622 ммоль) и йодид меди (29,61 г, 156 ммоль) в воде (344 мл). Эту смесь охлаждали при 0-5°C, затем медленно добавляли предыдущую смесь. По окончании добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Суспензию фильтровали и полученное твердое вещество суспендировали в этилацетате (860 мл) в течение 1 ч. Этот

раствор снова фильтровали и маточные жидкости промывали метабисульфатом натрия (10%, 4×600 мл) и рассолом (600 мл). После сушки на MgSO_4 и удаления растворителей в вакууме выделили Соединение 275 в виде бледно-желтого твердого вещества (55,35 г, 63%-ный выход, 90%-ная чистота согласно ЯМР). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.60 (ddd, $J=8,5, 2,9, 1,5$ Гц, 1H), 7.07 ($J=7,8, 2,8$ Гц, 1H), $[\text{M}+\text{H}]^+-282,74$.

Стадия 4.

Тионилхлорид (142 мл, 1940 ммоль) добавляли к соединению 275 (55,0 г, 194 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и тионилхлорид удаляли при пониженном давлении и затем подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Соединение 276 выделяли в виде оранжевого масла (56 г, количественный). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.6 (ddd, $J=8,4, 2,8, 1,4$ Гц, 1H), 7.09 (td, $J=7,7, 2,8$ Гц, 1H), $[\text{M}+\text{H}]^+-298$.

Стадия 5.

Эту реакционную смесь получали в 7 партиях, по 5 г каждая, соединения 276. Хлорид магния (2,35 г, 24,6 ммоль) и диэтилмалонат (3,95 г, 24,6 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (50 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C , затем добавляли по каплям при 0°C триэтиламин (3,42 мл, 24,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при 0°C . Раствор соединения 276 (5 г, 16,4 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) быстро добавляли к этой смеси при 0°C . Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли EtOAc (350 мл) и водным раствором HCl (1 М, 300 мл). Водную фазу промывали EtOAc (3×300 мл), затем органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворители удаляли при пониженном давлении с получением соединения 277 в виде оранжевого масла (неочищенного 68,9 г, всего). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.49-7.43 (m, 1H), 7.22 (ddd, $J=8,5, 2,7, 1,2$ Гц, 1H), 4.11-3.99 (m, 4H), 1.99 (s, 1H), 1.20 (m, 6H); $[\text{M}+\text{H}]^+=424,89, 426,14, 426,92$ (10/1).

Стадия 6.

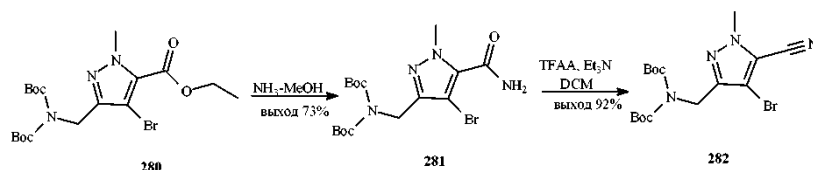
Эту реакционную смесь получали в 2 партиях, которые объединяли перед обработкой (37,6 г + 31,34 г).

Соединение 277 (37,6 г, 88,2 моль) и хлорид лития (3,74 г, 88,2 ммоль) растворяли в DMF (170 мл) и воде (17 мл) и нагревали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до КТ, затем добавляли воду (150 мл) и TBME (150 мл). Фазы разделяли и водный слой промывали TBME (3×150 мл). Органические фазы объединяли и промывали водой (500 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали безводной флэш-хроматографией (элюент: Hep/EtOAc от 98:2 до 9:1) с получением соединения 278 в виде оранжевого твердого вещества (21,34 г, 65%-ный выход за 3 стадии, 88%-ная чистота согласно ЖХ-МС). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.53-7.51 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), $[\text{M}+\text{F}+\text{MeCN}]$ равно 293,03, 293,79 (1/10).

Стадия 7.

Раствор (+)DIP-Cl (17,1 г, 53,2 ммоль) в THF (24 мл) охлаждали до -35°C . Затем добавляли по каплям раствор соединения 278 (7,5 г, 26,5 ммоль) в THF (20 мл), поддерживая внутреннюю температуру реакции между -35 и -30°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. ТСХ-анализ подтвердил завершение реакции. Растворители удаляли в вакууме и остаток разбавляли в TBME (64,5 мл). Добавляли диэтанолламин (9,16 г, 87,45 ммоль) в смеси этанол/THF (3,75/7,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при кипячении с обратным холодильником, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Маточные жидкости концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: Hep/EtOAc от 99:1 до 9:1). Полученное бесцветное масло дополнительно очищали перекристаллизацией из гептана с получением соединения 279 в виде белого твердого вещества (5,02 г, 67%-ный выход, 95%-ная чистота согласно ЯМР, 99%-ный эи, хиральный ГХ-анализ). ^1H ЯМР (400 МГц, $d_6\text{-DMSO}$) δ 7.28-7.12 (m, 2H), 5.64 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 4.86 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 1.27 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), $[\text{M}+\text{F}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+-279,12/280,92$ (1:1), ЖХВД (колошка CP-chiralsil-dex-CB): 99%-ный эи; R_t (неосновной) 18,23 мин; R_t (основной) 18,55 мин; от 40 до 225°C при 6°C в 1 мин.

Получение ди-трет-бутил-[(4-бром-5-циано-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]имидодикарбоната (соединение 282)



Стадия 1.

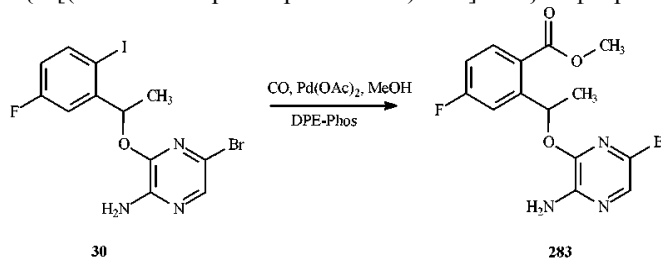
Раствор соединения 280 (10 г, 0,21 моль) в $\text{NH}_3(\text{г})/\text{MeOH}$ (150 мл) перемешивали при 45°C в течение ночи в герметично закрытой пробирке. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc 3:1) показала израсходование соединения 9. Реакционную смесь концентрировали. Остаток перекристаллизовывали из смеси CH_2Cl_2 /петролейный эфир с получением соединения 281 (6,6 г, 72,6%) в виде бледно-коричневого твер-

дого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.38 (s, 18H).

Стадия 2.

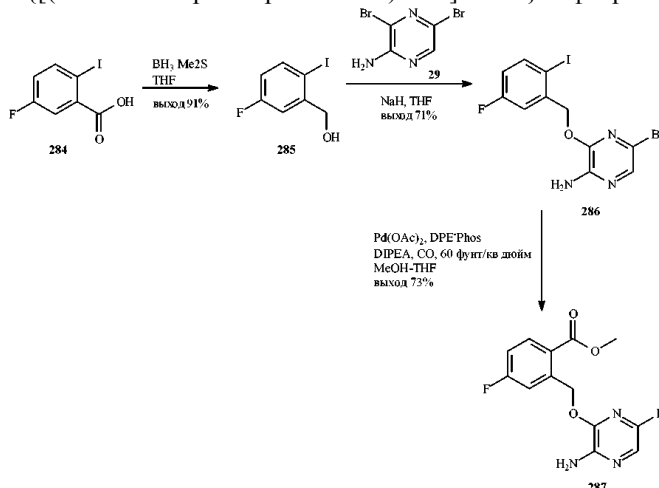
К смеси соединения 281 (58 г, 20,5 моль) и Et_3N (4,6 г, 45,6 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли по каплям при температуре приблизительно от 0 до -5°C TFAA (6,4 г, 30,5 моль). По окончании добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. ТСХ (петролейный эфир: EtOAc 1:1) показала завершение реакции. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл), промывали 5%-ной лимонной кислотой (50 мл), насыщ. NaHCO_3 (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью Biotage (петролейный эфир/EtOAc 6/1, Rf равно 0,5) с получением соединения 282 (5,8 г, 92,2%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.797 (s, 2H), 3.988 (s, 3H), 1.481 (s, 18H). ЖХ-МС: m/z для $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 439,2.

Получение метил-2- $\{1-[(3\text{-амино-6-бромпиразин-2-ил)окси}]этил\}$ -4-фторбензоата (283)



Методику, описанную на стадии 1 для примера 89, использовали для получения соединения 283.

Получение метил-2- $\{[(3\text{-амино-6-бромпиразин-2-ил)окси}]метил\}$ -4-фторбензоата (соединение 287)



Стадия 1.

Соединение 284 (5,00 г, 18,80 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и охлаждали до 0°C под азотом. Добавляли по каплям при перемешивании боран-диметилсульфид (3,57 мл, 37,60 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь осторожно гасили вливанием на лед и добавлением 10%-ного водного раствора K_2CO_3 (50 мл). Смесь экстрагировали DCM (2×50 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения 285 в виде бесцветного твердого вещества (4,80 г, 91%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.68 (dd, 1H, $J=\text{Гц}$), 7.19 (dd, 1H, $J=\text{Гц}$), 6.70 (td, 1H, $J=\text{Гц}$), 4.57 (d, 2H, $J=\text{Гц}$), 1.95 (t, 1H, $J=\text{Гц}$).

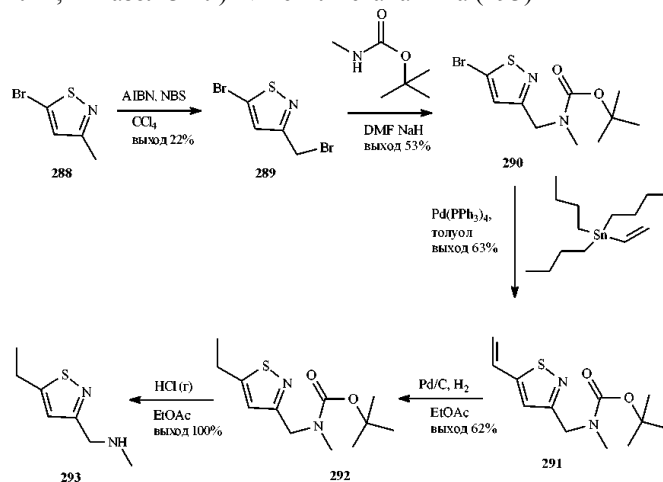
Стадия 2.

Соединение 285 (4,80 г, 19,05 ммоль) растворяли в безводном THF (80 мл) и охлаждали при 0°C под азотом. Добавляли порциями NaH (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 831 мг, 20,77 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Снова охлаждали до 0°C и добавляли раствор 3,5-дибромпиразин-2-амина (4,38 г, 17,31 ммоль) в THF (40 мл). Реакционную смесь затем кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали в вакууме с получением темно-коричневого масла. К этому маслу добавляли 10% водн. раствор K_2CO_3 (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл), сушили над MgSO_4 и упаривали в вакууме с получением желтовато-коричневого твердого вещества. Его очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью DCM:гептаны 3:1 и затем DCM с получением соединения 286 в виде бледно-желтого твердого вещества (5,80 г, 79%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.84 (dd, 1H, $J=8,7$, 5,5 Гц), 7.70 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H, $J=9,7$, 3,0 Гц), 6.84 (td, 1H, $J=8,3$, 3,0 Гц), 5.38 (s, 2H), 4.82 (br. s, 2H); $[\text{MH}^+]$ -425,80.

Стадия 3.

Соединение 286 (5,20 г, 12,26 ммоль) частично суспендировали в MeOH (50 мл) и добавляли THF (25 мл) для растворения в реакционном кубе. Добавляли DIPEA (10,61 мл, 61,30 ммоль), DPE-Phos (792 мг, 12 мол.%) и Pd(OAc)₂ (165 мг, 6 мол.%). Реакционный куб наполняли CO (60 фунт/кв.дюйм) и реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем упаривали в вакууме с получением розоватого твердого вещества. Это твердое вещество растирали в горячем DCM, затем охлаждали и отфильтровывали желтое твердое вещество по существу чистого соединения 4 (2,65 г, 61%-ный выход). Фильтрат очищали флэш-хроматографией, элюируя 25-33% EtOAc в гептанах с получением дополнительного количества соединения 287 в виде бледно-коричневого твердого вещества (540 мг, 12%-ный выход). Всего получено 3,19 г (73%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.06 (dd, 1H, J=8,7, 5,9 Гц), 7.69 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J=9,9, 2,6 Гц), 7.08 (ddd, 1H, J=8,7, 7,8, 2,7 Гц), 5.82 (s, 2H), 4.81 (br. s, 2H), 3.90 (s, 3H), [M⁺]-358,02.

Получение 1-(5-этил-1,2-тиазол-3-ил)-N-метилметанамина (293)



Стадия 1.

Смесь соединения 288 (13 г, 73 ммоль), AIBN (1,19 г, 7,3 ммоль) и NBS (32,5 г, 182,5 ммоль) в хлороформе (200 мл) кипятили с обратным холодильником под азотом в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc 200/1 с получением соединения 289 (4 г, 21,5%) в виде желтого масла.

Стадия 2.

К перемешиваемому раствору трет-бутилметилкарбамата (2,4 г, 18,7 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли NaH (0,75 г, 17,8 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C под азотом. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Соединение 289 (4 г, 15,6 ммоль) добавляли к смеси при 0°C и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc 20/1 с получением соединения 290 (2,5 г, 53,2%) в виде желтого масла.

Стадия 3.

Смесь соединения 290 (2,5 г, 8,2 ммоль), трибутил(этил)станнана (3,7 г, 12,3 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,474 г, 0,41 ммоль) в безводном толуоле (30 мл) кипятили с обратным холодильником под азотом в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc от 50/1 до приблизительно 10/1 с получением соединения 291 (1,6 г, 62,5%) в виде желтого масла.

Стадия 4.

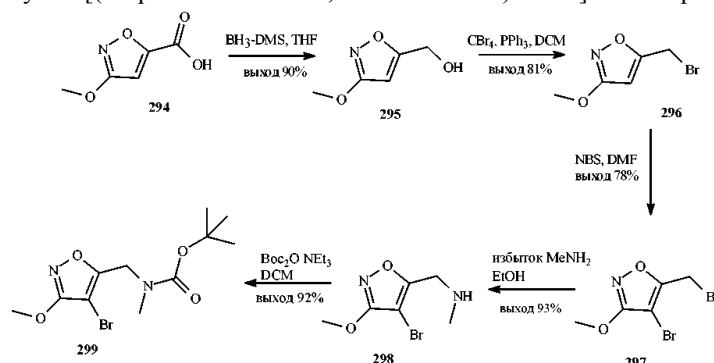
Смесь соединения 291 (1,6 г, 6,3 ммоль) и Pd/C (180 мг) в EtOAc (30 мл) перемешивали при 30°C под водородом в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc от 50/1 до приблизительно 10/1 с получением соединения 292 (1,0 г, 62,1%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 6.973 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.96-3.0 (q, 2H), 2.93-2.91 (t, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.35-1.28 (t, 3H) ЖХ-МС: 127144-146-P m/z для C₁₂H₂₀N₂O₂S [M-boc+H]⁺ 157.0

Стадия 5.

К раствору соединения 292 (0,42 г, 1,6 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли по каплям HCl (г)/EtOAc (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением соединения 293 в виде желтого твердого вещества (0,32 г, 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7.17 (s, 1H),

4.33 (s, 2H), 2.98-2.92 (q, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.32-1.29 (t, 3H).

Получение трет-бутил-[(4-бром-3-метокси-1,2-оксазол-5-ил)метил]метилкарбамата (299)



Стадия 1.

К раствору 3-метоксиизоксазол-5-карбоновой кислоты 294 (7,6 г, 53,14 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (80 мл) при 0°C под азотом добавляли по каплям в течение 10 мин раствор боранидметилсульфидного комплекса (5,18 г, 6,47 мл, 69,0 ммоль) в THF (30 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем нагревали до 60°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь осторожно гасили добавлением по каплям 10 мл воды, перемешивали в течение 10 мин, затем экстрагировали EtOAc (2×80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением соединения 295 в виде бледно-желтого масла (6,0 г, 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO): δ 6.087 (s, 1H), 4.438 (s, 2H), 5.60 (br.s, 1H), 3.867 (s, 3H), [M+H 130,03].

Стадия 2.

К раствору соединения 295 (411 мг, 3,18 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C под азотом добавляли трифенилфосфин (833 мг, 3,18 ммоль) и тетрабромметан (1,029 г, 3,10 ммоль) (который был перед этим обезвожен трехкратной азеотропной перегонкой с толуолом). Смесь, которая стала оранжевой, перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь концентрировали удалением растворителя под вакуумом и затем очищали флэш-колоночной хроматографией, элюируя смесью 3:1 гептан:EtOAc с получением соединения 296 в виде бесцветного масла (486 мг, 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO): δ 6.350 (s, 1H), 4.696 (s, 2H), 3.889 (s, 3H), [M+H 192,2 и 194,2].

Стадия 3.

К раствору соединения 296 (4,4 г, 23 ммоль) в безводном диметилформамиде (20 мл) добавляли при комнатной температуре N-бромсукцинимид (4,1 г, 23,1 ммоль) и смесь нагревали до 45°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество N-бромсукцинимид (2,0 г, 11,3 ммоль) и смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Добавляли еще N-бромсукцинимид (1,3 г, 7,4 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество N-бромсукцинимид (1,1 г, 11,3 ммоль) и смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Смесь концентрировали удалением растворителя под вакуумом, затем экстрагировали EtOAc (2×100 мл), органический слой промывали водой (50 мл), рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток добавляли к 0,9 г неочищенного продукта от другой такой же реакции и очищали флэш-колоночной хроматографией, элюируя от 100:0 до 80:20 смеси гептан:EtOAc с получением соединения 297 в виде бесцветного масла, которое позже кристаллизовалось при стоянии до бесцветного твердого вещества (5,66 г, 91% однако с учетом добавленного к колонке материала, рассчитанный выход 78%). ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO): δ 4.72 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

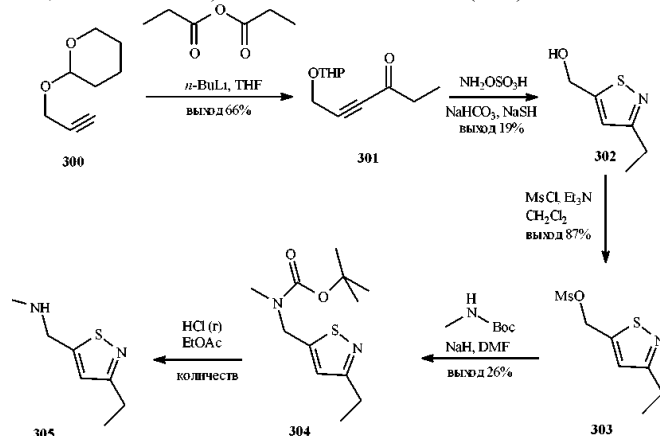
Стадия 4.

К 33%-ному раствору метиламина в этаноле (77 мл, 653 ммоль) при 0°C под азотом добавляли по каплям в течение 10 мин раствор соединения 297 в этаноле (20 мл) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь концентрировали удалением растворителя под вакуумом, затем добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия (20 мл), затем смесь экстрагировали EtOAc (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением соединения 298 в виде бледно-желтого масла 4,5 г (93,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO): δ 3.956 (s, 3H), 3.686 (s, 2H), 2.287 (br.s, 1H), 2.234 (s, 3H), [M+H 220,95 и 222,95].

Стадия 5.

К раствору соединения 298 (4,5 г, 20,4 ммоль) в дихлорметане при комнатной температуре под азотом добавляли триэтиламин (2,12 г, 2,92 мл, 21 ммоль), затем порциями в течение 3 мин ди-трет-бутилдикарбонат (4,58 г, 21 ммоль). Наблюдалось умеренное вспенивание. Смесь перемешивали при комнатной температуре под азотом в течение 3 ч. Смесь концентрировали удалением растворителя под вакуумом, подвергали азеотропной перегонке с 150 мл гептана, затем остаток распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением соединения 299 (6 г, 92%-ный выход).

Получение 1-(3-этил-1,2-тиазол-5-ил)-N-метилметанамина (305)



Стадия 1.

Раствор соединения 300 (55 г, 0,39 моль) в безводном THF (600 мл) добавляли по каплям при -70°C под N_2 к $n\text{-BuLi}$ (157 мл, 0,39 моль, 2,5 М). По окончании добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Смесь нагревали до -20°C и перемешивали при этой температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до -70°C и переносили с помощью двухконцевой иглы в раствор пропанового ангидрида (61,3 г, 0,47 моль) в безводном THF (400 мл), также поддерживаемом при -70°C . Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl (500 мл) и EtOAc (500 мл) и разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (500 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток дистиллировали при пониженном давлении с получением соединения 301 (50 г, 65,7%) в виде желтого масла.

Стадия 2.

К смеси соединения 301 (58 г, 0,296 моль) в H_2O (1 л) добавляли $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ (36,78 г, 0,326 моль) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К этой смеси осторожно добавляли NaHCO_3 (27,38 г, 0,326 моль). Затем добавляли NaSH (24,86 г, 0,444 моль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. ТСХ (петролейный эфир: EtOAc 3:1) показала завершение реакции. Смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (500 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесь петролейный эфир/ EtOAc от 15/1 до приблизительно 10/1 с получением соединения 302 (8 г, 19%) в виде коричневого масла.

Стадия 3.

К раствору соединения 302 (8 г, 55,9 ммоль) и Et_3N (16,9 г, 0,168 моль) в безводном CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли MsCl (8,32 г, 72,7 ммоль) по каплям при 0°C . По окончании добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир: EtOAc 3:1) показала завершение реакции. Смесь разбавляли EtOAc (250 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения 303 (11 г, 87%) в виде коричневой жидкости.

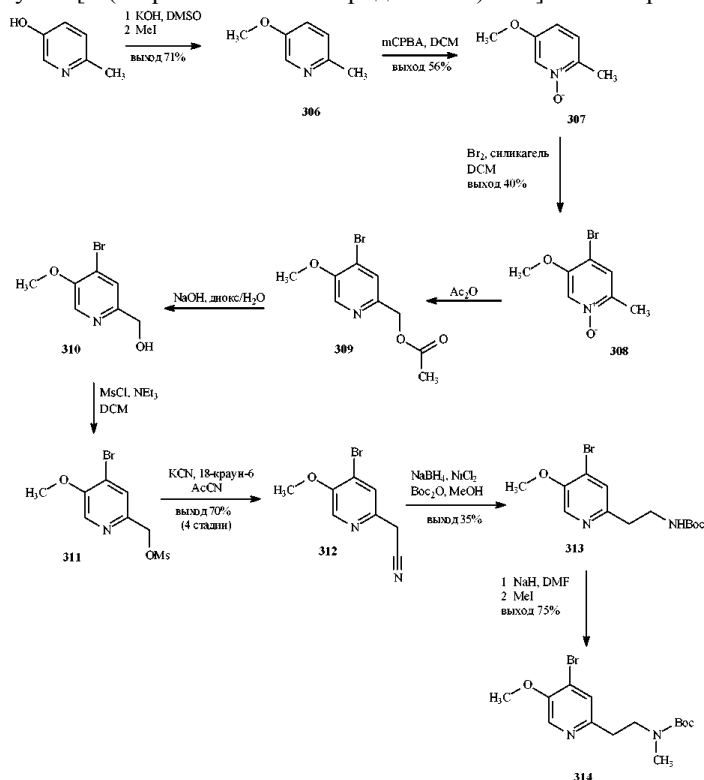
Стадия 4.

К раствору трет-бутилметилкарбамата (11 г, 90,5 ммоль) в безводном DMF (100 мл) порциями при 0°C под N_2 добавляли NaN (3,6 г, 90,5 ммоль, 60% в масле). По окончании добавления реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Соединение 303 (10 г, 45,2 ммоль) добавляли к смеси при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл $\times$ 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ в основных условиях с получением соединения 304 (3 г, 26%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.926 (s, 1H), 4.626 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.84-2.86 (q, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.33-1.36 (t, 3H), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 257.

Стадия 5.

К раствору соединения 304 (0,42 г, 1,6 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли по каплям $\text{HCl(r)}/\text{EtOAc}$ (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Смесь концентрировали с получением соединения 305 (0,32 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7.30 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.81-2.75 (q, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.222-1.18 (t, 3H).

Получение трет-бутил-[2-(4-бром-5-метоксипиридин-2-ил)этил]метил-карбамата (314)



Стадия 1.

КОН (141 г, 2,52 моль) добавляли к раствору 2-метил-3-гидроксипиридина (55,0 г, 0,50 моль) в DMSO (840 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч (КОН не полностью растворился), затем охлаждали при 0°C. Добавляли по каплям MeI (34,6 мл, 0,55 моль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционной смеси медленно добавляли воду (1,25 л). Водную фазу экстрагировали МТБЕ (3×500 мл), затем EtOAc (3×400 мл). Водную фазу насыщали NaCl, затем снова экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали осторожно под вакуумом (продукт быстро испаряется). Полученное масло очищали колоночной хроматографией (элюент: гептаны:EtOAc от 1:1 до 0:1) с получением соединения 306 (44,1 г, 71%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7.27 (dd, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Стадия 2.

К раствору соединения 306 (44,1 г, 358 ммоль) в DCM (890 мл) добавляли Na₂SO₄ (76,2 г, 537 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем порциями добавляли mCPBA (88,0 г, 358 ммоль) (экзотермический процесс). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли дополнительное количество mCPBA (8,0 г, 36 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, затем промывали 1 М КОН (500 мл). Водную фазу экстрагировали DCM (3×200 мл), затем органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученное масло растворяли в DCM (600 мл), затем добавляли Na₂SO₄ (17 г) с последующим добавлением mCPBA (8,0 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем промывали 1 М КОН (500 мл). Водную фазу насыщали NaCl и экстрагировали DCM (3×300 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением соединения 307 в виде белого твердого вещества (28,7 г, 56%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6.96 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

Стадия 3.

Воду (100 мл) добавляли по каплям к силикагелю (280 г). Смесь перемешивали 30 мин при КТ с получением рыхлого порошка. Добавляли DCM (420 мл), смесь перемешивали с получением гомогенной суспензии, затем добавляли раствор соединения 307 (27,7 г, 199 ммоль) в DCM (275 мл). После получения гомогенной суспензии добавляли по каплям в течение 30 мин раствор Br₂ в DCM (1 М, 285 мл, 199 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли дополнительную порцию силикагеля (100 г) и раствора Br₂ в DCM (1 М, 142 мл, 100 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, затем еще добавляли некоторое количество силикагеля и раствора Br₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем фильтровали. Набивку диоксида кремния промывали EtOAc (500 мл), затем смесью DCM/MeOH (8:2, 400 мл). Маточные жидкости

концентрировали под вакуумом, снова растворяли в DCM (500 мл) и этот раствор промывали 10%-ным водным раствором метабисульфата натрия (250 мл). Фазы разделяли. Водную фазу насыщали NaCl, затем осторожно экстрагировали DCM (8×150 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 фильтровали и концентрировали. Полученное масло быстро очищали колоночной хроматографией (элюенты: EtOAc/MeOH от 15:1 до 8:1). Твердые вещества выделяли (27 г, смесь между 4-бром- и 2-бром-пиридином приблизительно 6:4) суспендировали в EtOAc (100 мл) и растирали в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали (белый порошок, 24 г), затем суспендировали в DCM (100 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Суспензию охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество отфильтровывали с получением соединения 308. Маточные жидкости концентрировали и суспендировали в DCM и растирание повторяли с получением второй партии соединения 308 (белый порошок, 14,9 г, 34%-ный выход). Оставшиеся смешанные фракции (8,0 г, 1:1 смесь) очищали колоночной хроматографией (элюенты: EtOAc/MeOH от 15:1 до 8:1) с получением дополнительного количества соединения 308 в виде белого порошка (2,6 г, 6%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7.79 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

Стадия 4.

Соединение 308 (2,8 г, 13 ммоль) растворяли в Ac_2O (24 мл) и раствор нагревали при 60°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали под вакуумом. Добавляли циклогексан (50 мл) и смесь концентрировали под вакуумом. Эту процедуру повторяли 3 раза. Полученное масло растворяли в EtOAc (150 мл) и раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения 309, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (светло-коричневые кристаллы, 3,18 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

Стадия 5.

Соединение 309 (3,2 г, 12 ммоль) растворяли в диоксане (86 мл), затем добавляли водный раствор NaOH (2 М, 28 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор подкисляли 1 М водным раствором HCl до pH 7. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения 310 в виде бледно-желтого масла (2,5 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.43 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4.49 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3.95 (s, 3H).

Стадия 6.

Соединение 310 (2,5 г, 12 ммоль) растворяли в DCM (80 мл), затем добавляли триэтиламин (2,0 мл, 15 ммоль) и раствор охлаждали при 0°C. Добавляли по каплям метансульфонилхлорид (1,0 мл, 13 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К охлажденному раствору осторожно добавляли воду (100 мл). После нагревания ее до комнатной температуры в течение 30 мин фазы разделяли и водную фазу экстрагировали DCM (2×100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 фильтровали и концентрировали под вакуумом (ротторный испаритель при КТ) с получением соединения 311 в виде коричневого масла (3,4 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии (разложение наблюдалось, если оставляли при комнатной температуре на 24 ч). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).

Стадия 7.

Соединение 311 (3,4 г, 12 ммоль) растворяли в ACN (8,5 мл) и добавляли 18-краун-6 (4,8 г, 18 ммоль), затем KCN (1,0 г, 15 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 1,5 ч, затем охлаждали до КТ. Добавляли водный раствор NaOH (1 М, 200 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученное масло очищали колоночной хроматографией (элюенты гептан/ EtOAc от 3:1 до 1:1) с получением соединения 312 в виде бежевого твердого вещества (2,5 г, 70%-ный выход за 4 стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

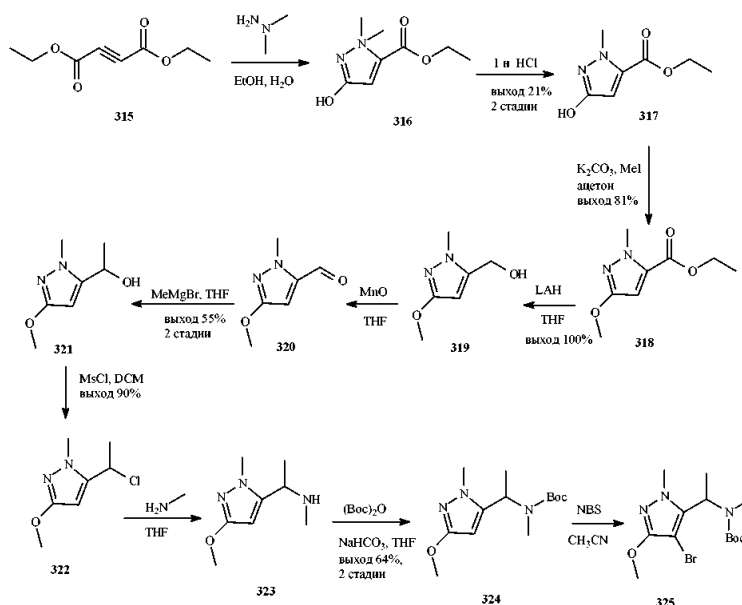
Стадия 8.

Соединение 312 (2,0 г, 8,8 ммоль) растворяли в MeOH (135 мл) и добавляли $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,21 г, 0,88 ммоль), затем Woc_2O (3,9 г, 18 ммоль). Смесь охлаждали при -10°C, затем порциями в течение 9 ч добавляли NaNH_4 (1,0 г, 27 ммоль). Добавляли диэтилентриамин (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, затем добавляли EtOAc (100 мл). Раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали хроматографией с обращенной фазой (элюенты $\text{H}_2\text{O}/\text{AcCN}$ от 95:5 до 5:95). Соединение 313 было получено в виде бесцветного масла (1,0 г, 35%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

Стадия 9.

Соединение 313 (1,0 г, 3,0 ммоль) растворяли в DMF (135 мл). Раствор охлаждали при 0°C, затем порциями в течение 10 мин добавляли NaNH (60% в масле, 180 мг, 4,5 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем по каплям в течение 10 мин добавляли MeI (0,19 мл, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор снова охлаждали при 0°C, затем осторожно добавляли H₂O (100 мл). Смесь экстрагировали Et₂O (3×150 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученное масло объединяли с двумя другими образцами (исходя из 100 мг каждый) и очищали колоночной хроматографией (элюенты смесь гептаны/EtOAc от 3:1 до 1:1). Обнаружили 10% от исходного материала (SM), так что предыдущий образец растворяли в DMF (30 мл), раствор охлаждали при 0°C, затем порциями добавляли NaNH (37 мг, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли MeI (29 мкл, 0,45 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем охлаждали при 0°C. Осторожно добавляли воду (50 мл) и экстрагировали Et₂O (3×100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения 314 в виде бледно-желтого масла (920 мг, 75%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.54-3.36 (m, 2H), 2.84 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.48-1.11 (m, 9H).

Получение трет-бутил-[1-(4-бром-3-метокси-1-метил-1H-пиразол-5-ил)этил]метилкарбамата (325)



Стадия 1.

Смесь соединения 315 (55 мл, 0,35 моль) в смеси 1:1 EtOH/H₂O (600 мл) медленно добавляли при 0°C в раствор 1,1-диметилгидразина (25,74 г, 0,44 мол. мас./мас. 40% в воде) в смеси 1:1 EtOH/H₂O (200 мл). Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток распределяли между водой (300 мл) и EtOAc (300 мл). Водный слой концентрировали с получением соединения 316, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2.

Смесь соединения 316 в 1n. HCl (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь экстрагировали DCM (150 мл), водный слой концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 6:1) с получением соединения 317 (13 г, 21%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.148 (s, 1H), 4.34-4.26 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.38-1.30 (m, 3H).

Стадия 3.

Смесь соединения 317 (4 г, 23,5 ммоль), K₂CO₃ (9,7 г, 70,5 ммоль) и MeI (16,8 г, 0,11 моль) нагревали до флегмообразования в течение 3 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 6:1) показала завершение реакции. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 20:1) с получением соединения 318 (3,5 г, 81%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.18 (s, 1H), 4.34-4.29 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.38-1.34 (t, 3H).

Стадия 4.

К смеси соединения 318 (2 г, 11,5 ммоль) в THF (50 мл) добавляли порциями при 0°C LiAlH₄ (0,52 г, 13,8 ммоль). По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь

гасили 20% водн. NaOH (4 мл). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 319 (1,7 г, приблизительно 100%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5.58 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

Стадия 5.

Раствор соединения 319 (2 г, 14,3 ммоль), MnO_2 (6,2 г, 71,4 ммоль) в безводном THF (50 мл) нагревали до флегмообразования в течение ночи. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 6/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат (соединение 320) использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 6.

К раствору соединения 320 (приблизительно 14,3 ммоль) в безводном THF (100 мл) добавляли MeMgBr (24 мл, 71,4 ммоль, 3,0 М) при -50°C . По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 6/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (20 мл). Смесь затем экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 3). Объединенные экстракты промывали рассолом (100 мл $\times$ 2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 10/1) с получением соединения 321 (1,2 г, 55%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5.58-5.57 (d, 1H), 4.84-4.80 (q, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73-3.72 (d, 3H), 2.03-2.02 (bs, 1H), 1.55-1.53 (d, 3H).

Стадия 7.

К раствору соединения 321 (1,2 г, 7,6 ммоль) и Et_3N (1,1 г, 11,4 ммоль) в безводном DCM (30 мл) добавляли по каплям MsCl (1,3 г, 11,4 ммоль) при 0°C . По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 20/1) с получением соединения 322 (1,2 г, 90%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5.61 (s, 1H), 5.04-4.99 (q, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.88-1.86 (d, 3H).

Стадия 8.

Раствор соединения 322 (0,3 г, 1,72 ммоль) в растворе CH_3NH_2 (20 мл, 2 М в THF) нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 6/1) показала завершение реакции. Соединение 323 использовали непосредственно на следующей стадии.

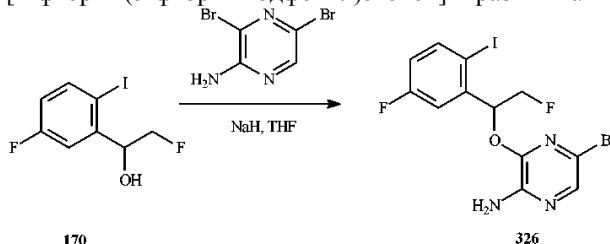
Стадия 9.

К смеси соединения 323 в DCM (20 мл) добавляли Et_3N (347 мг, 3,44 ммоль) и $(\text{Voc})_2\text{O}$ (743 мг, 3,44 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 6/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и DCM (50 мл). Отделенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 20/1) с получением соединения 324 (300 мг, 64% за две стадии) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5.59 (s, 1H), 5.47 (br, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); ЖХ-МС: m/z для $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 270,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 10.

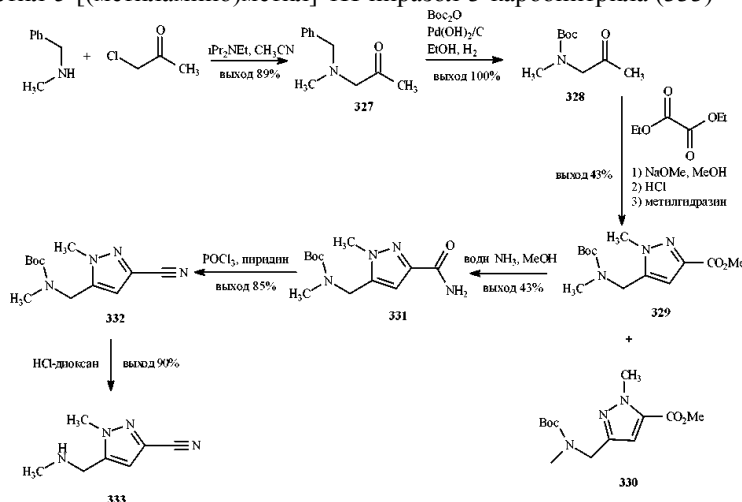
К раствору соединения 324 (2,1 г, 7,78 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли порциями NBS (1,46 г, 8,16 ммоль) при 0°C . По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 6/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь промывали насыщ. NaHCO_3 (30 мл $\times$ 4), рассолом (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения 325 (2,5 г, 91%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5.79 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.66-1.64 (d, 3H), 1.47 (s, 9H).

Получение 5-бром-3-[2-фтор-1-(5-фтор-2-йодфенил)этокси]пиразин-2-амин (326)



Методику, описанную на стадии 2 для соединения 241, использовали для получения соединения 326.

Получение 1-метил-5-[(метиламино)метил]-1H-пиразол-3-карбонитрила (333)



Стадия 1.

Хлорацетон (207 мл, 2,59 моль) добавляли по каплям в течение 45 мин к раствору DIEA (410 мл, 310 г, 2,40 моль) и N-метилбензиламина (286 г, 2,36 моль) в ацетонитриле (1500 мл), поддерживая температуру между 18 и 20°C при осторожном охлаждении на бане с холодной водой. Сразу же по завершении добавления охлаждающую баню оставляли на месте в течение еще 30 мин, затем удаляли. Перемешивание продолжали в течение дополнительных 5,5 ч, во время которых внутренняя температура повышалась до 27°C за 1 ч, оставалась на этом уровне в течение 2 ч и затем медленно снижалась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до приблизительно 1 л, затем оставляли стоять в течение ночи. Кристаллический осадок удаляли фильтрованием, промывая ацетонитрилом (50 мл), и фильтрат концентрировали в вакууме. Концентрированный фильтрат переносили в EtOAc (1 л) и фильтровали через короткую набивку диоксида кремния (1200 мл диоксида кремния), промывая дополнительным количеством EtOAc (2×1 л). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 327 в виде оранжево-коричневого масла (374 г, 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.39-7.22 (m, 5H), 3.59 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

Стадия 2.

Гидроксид палладия на углероде (20%, 36 г) и ди-трет-бутил-дикарбонат (565 г, 2,59 моль) добавляли к раствору соединения 327 (439 г, 2,48 моль) в этаноле (3,25 л) и смесь гидрировали при 50°C и давлении H₂ 50 фунт/кв.дюйм в течение 8 ч. Нагревание прекращали и реакционную смесь оставляли под водородом на выходные. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, промывая метанолом, и растворитель удаляли в вакууме с получением соединения 328 в виде коричневого масла, содержащего небольшое количество суспендированного твердого вещества (476,5 г). Этот материал использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) 2 ротамера δ 4.00 и 3.90 (2 x s, 2H), 2.92 и 2.88 (2 x s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.47 и 1.42 (2 x s, 9H).

Стадия 3.

Смесь диэтилоксалата (187 мл, 1,38 моль) и соединения 328 (258 г, 1,38 моль) в MeOH (200 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин к раствору NaOMe в MeOH (5,38 M, 257 мл, 1,38 моль) в MeOH (1800 мл). Сразу же по завершении добавления реакционную смесь нагревали до 55°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем нагревали при 65°C в течение 30 мин, затем охлаждали до -7°C. Раствор гидрохлорида метилгидразина в MeOH (приготовленного заранее путем добавления по каплям конц. HCl [115 мл, 1,38 моль] к охлажденному на льду раствору метилгидразина [72,7 мл, 63,6 г, 1,38 моль] в MeOH [100 мл]) затем добавляли по каплям таким образом, чтобы температура поддерживалась ниже -5°C. Сразу же по завершении добавления реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Коричневую полутвердую массу затем переносили в 10% DCM в гептане (500+250 мл для промывки), фильтровали и объединяли с материалом от второй реакции (207 г трет-бутил-метил(2-оксопропил)карбамата, 1,10 моль). Объединенные фильтраты наносили на верхнюю часть сухой флэш-колонки (3,7 л диоксида кремния) и колонку элюировали смесью гептаны/EtOAc (5-25%) с получением соединений 329 и 330 (соотношение 3:1). Соединение 329: (302 г, 43%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6.65 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

Стадия 4.

Соединение 330 (7,55 г, 26,6 ммоль) растворяли в MeOH (7 мл), затем добавляли водный раствор аммиака (35%, 70 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Образованную суспензию фильтровали и белое твердое вещество выделяли и сушили с получением соединения 331 (3,4 г, 43%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.42 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.81

(s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

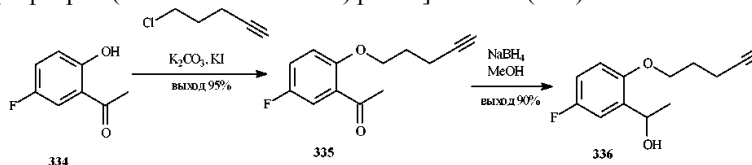
Стадия 5.

Соединение 331 (3,4 г, 13 ммоль) растворяли в пиридине (34 мл) и раствор охлаждали при 0°C. Добавляли по каплям POCl₃ (2,32 мл, 25,4 ммоль), поддерживая температуру менее чем 25°C. Смесь затем перемешивали при 0°C в течение дополнительных 5 мин и затем при КТ в течение 20 мин. Реакционную смесь медленно гасили добавлением воды (200 мл). Температуру смеси поддерживали ниже 30°C добавлением льда. По окончании добавления смесь перемешивали при КТ в течение 40 мин, затем экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Органические фазы объединяли, промывали водным насыщенным раствором NaHCO₃ (200 мл), затем рассолом (200 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученное коричневое масло очищали колоночной хроматографией с получением соединения 332 в виде желтого масла (2,71 г, 85%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6.84 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

Стадия 6.

Соединение 332 (2,71 г, 10,8 ммоль) растворяли в DCM (15 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям HCl (4 М в диоксане, 15 мл, 60 ммоль), раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную суспензию концентрировали под вакуумом до достижения половины от первоначального объема. Суспензию фильтровали, твердые вещества промывали DCM (10 мл) и сушили с получением гидрохлорида соединения 333 в виде белого твердого вещества (1,80 г, 90%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 6.99 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).

Получение 1-[5-фтор-2-(пент-4-ин-1-илокси)фенил]этанола (336)



Стадия 1.

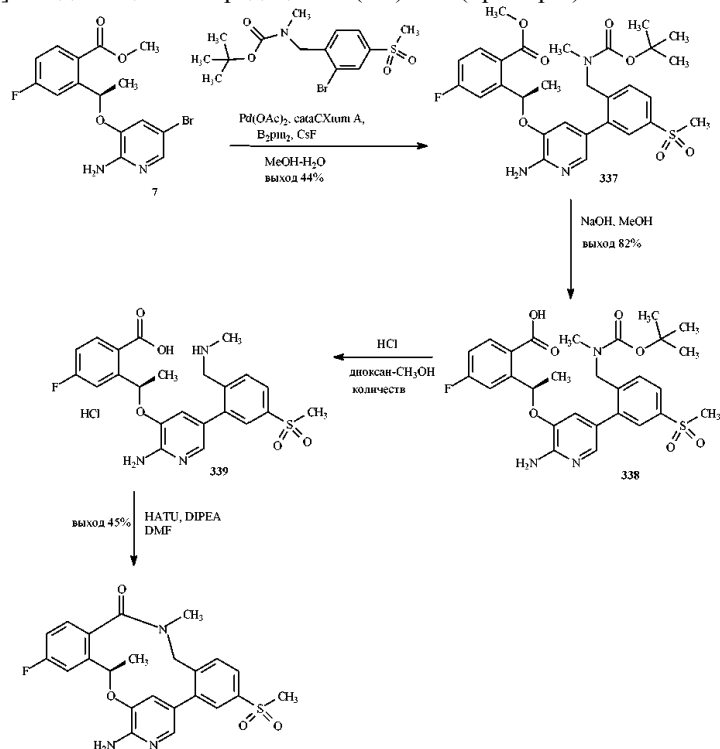
1-(5-Фтор-2-гидроксифенил)этанон 334 (5,0 г, 32,5 ммоль), K₂CO₃ (8,96 г, 64,9 ммоль) и KI (8,08 г, 48,7 ммоль) смешивали в DMF (150 мл). Добавляли 5-хлорпент-1-ин (5,15 мл, 48,7 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. ЖХ-МС показала полное превращение. Смесь охлаждали до КТ и добавляли EtOAc (1 л), затем промывали водой (6×200 мл). Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученное масло очищали колоночной хроматографией (элюенты гептаны/EtOAc от 6:1 до 3:1) с получением соединения 335 в виде бледно-желтого масла (6,82 г, 95%-ный выход, 100%-ная чистота по ЖХ-МС). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.45-7.31 (m, 2H), 7.20 (dd, J=9,1, 4,2 Гц, 1H), 4.15 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2.83 (t, J=2,7 Гц, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.37 (td, J=7,1, 2,7 Гц, 2H), 2.10-1.85 (m, 2H).

Стадия 2.

Соединение 335 (6,62 г, 30,1 ммоль) растворяли в MeOH (120 мл). Раствор охлаждали при 0°C и добавляли порциями NaBH₄ (1,47 г, 39,1 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при КТ в течение 30 мин. ТСХ показала полное превращение. К этой смеси медленно добавляли воду (300 мл) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученное масло очищали колоночной хроматографией (элюенты гептаны/EtOAc от 9:1 до 3:1) с получением соединения 336 в виде бледно-желтого масла (6,04 г, 90%-ный выход, 97%-ная чистота по ЖХ-МС). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.17 (dd, J=9,7, 3,1 Гц, 1H), 7.05-6.85 (m, 2H), 5.13 (d, J=3,9 Гц, 1H), 4.95 (p, J=6,2 Гц, 1H), 4.12-3.91 (m, 2H), 2.81 (t, J=2,7 Гц, 1H), 2.34 (td, J=7,1, 2,7 Гц, 2H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.26 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Примеры

Получение (5R)-8-амино-3-фтор-5,17-диметил-13-(метилсульфонил)-16,17-дигидро-7,11-(метено)добензо[g,l][1,4,10]оксадиазаациклотетрадецин-18(5H)-она (пример 1)



Пример 1

Стадия 1.

Ацетат палладия(II) (70 мг, 0,31 ммоль) и cataCXium® A (221 мг, 0,62 ммоль) смешивали вместе в толуоле (2,5 мл, дегазирован) и полученный раствор добавляли с помощью пипетки к перемешиваемому раствору соединения 7 (1,10 г, 3,1 ммоль), бис-пинаколотиодибора (1,6 г, 6,2 ммоль) и CsF (1,87 г, 12,4 ммоль) в смеси MeOH/H₂O (4:1, 24 мл, дегазированной) при 50°C. Через 4-5 мин реакционная смесь становилась темной, серо/коричневой по окраске, и к ней добавляли раствор соединения 40 (900 мг, 2,4 ммоль) в метаноле (5 мл, дегазирован), все количество за один раз. Полученную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч, по окончании которых ТСХ (EtOAc/циклогексан 6:4) показала полное израсходование обоих арилбромидов и превращение в основное новое более полярное пятно (R_f равно 0,35). После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали водой (100 мл), затем рассолом (100 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью 6:4 EtOAc/циклогексан с получением соединения 110 в виде светло-коричневой пены (950 мг). ТСХ: R_f равно 0,35 (EtOAc/циклогексан 6:4). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.00 (dd, 1H, J=9,1, 6,1 Гц), 7.83-7.84 (m, 1H), 7.63 (d, 1H, J=2,1 Гц), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 6.58-6.61 (m, 1H), 6.39-6.45 (m, 1H), 4.98 (br s, 2H), 4.05-4.30 (m, 2H), 3.84 (br s, 3H), 3.05 (br s, 3H), 2.54-2.68 (m, 3H), 1.67 (d, 3H, J=6,3 Гц), 1.32-1.51 (m, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 588 [M+H]⁺.

Стадия 2.

К раствору соединения 337 (65%-ная чистота, 1,1 г, рассчитано 1,2 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли NaOH (1,2 г, 30 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (60 мл) и промывали МТБЕ (60 мл). Водный слой затем осторожно подкисляли 1 М водн. HCl до pH приблизительно 4 (pH-индикаторная бумага). К этой смеси добавляли хлорид натрия (10 г) и смесь экстрагировали EtOAc (80 мл). Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали 2% AcOH в EtOAc с получением соединения 338 (550 мг, 82%-ный выход) в виде не совсем белой пены. ТСХ: R_f равно 0,5 (2% AcOH в EtOAc). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.98 (dd, 1H, J=8,2, 5,8 Гц), 7.88 (dd, 1H, J=8,0, 1,7 Гц), 7.62 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.34 (dd, 1H, J=10,1, 2,7 Гц), 7.05-7.09 (m, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.53 (br s, 1H), 4.00-4.33 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.55-2.75 (m, 3H), 1.70 (d, 3H, J=6,55 Гц), 1.25-1.48 (m, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 574 [M+H]⁺.

Стадия 3.

Раствор HCl в диоксане (4 М, 5,0 мл) добавляли к раствору соединения 338 (550 мг, 0,96 ммоль) в смеси диоксан/MeOH (4:1, 15 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток пе-

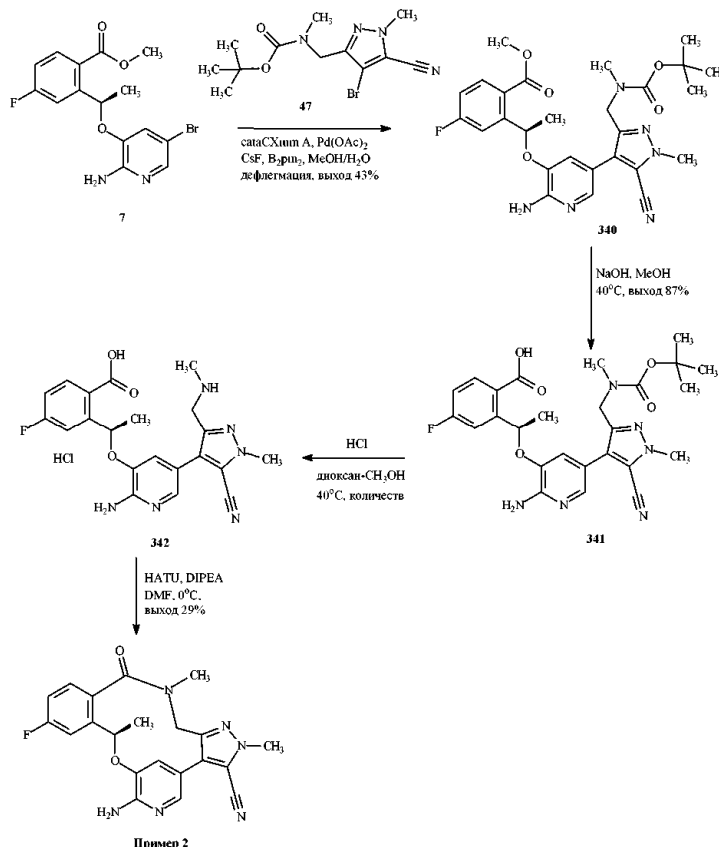
реносили в MeOH (50 мл) и добавляли толуол (100 мл) и смесь затем снова упаривали досуха с получением соединения 339 в виде не совсем белого твердого вещества (500 мг, рассчитанный количественный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.10 (dd, 1H, $J=8,0, 2,0$ Гц), 8.06 (dd, 1H, $J=8,9, 5,9$ Гц), 7.85 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 7.78 (d, 1H, $J=2,0$ Гц), 7.56 (d, 1H, $J=1,7$ Гц), 7.48 (dd, 1H, $J=9,9, 2,7$ Гц), 7.26 (d, 1H, $J=1,7$ Гц), 7.19 (dt, 1H, $J=8,31, 2,85$ Гц), 6.70 (q, 1H, $J=6,5$ Гц), 4.19 (d, 1H, $J=14,5$ Гц), 4.13 (d, 1H, $J=14,6$ Гц), 3.17 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.76 (d, 3H, $J=6,0$ Гц). ЖХ-МС ЭР m/z 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

Раствор соединения 339 (500 мг, рассчитано 0,96 ммоль) в виде соли HCl и DIPEA (2,0 г, 15,5 ммоль) в DMF (6,0 мл) и THF (1,0 мл) добавляли по каплям к раствору NATU (510 мг, 1,34 ммоль) в DMF (6,0 мл) при 0°C в течение 35 мин. По завершении добавления смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 60 мин. Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным NaHCO_3 (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали 100% EtOAc с получением клейкого твердого вещества. Твердые вещества растворяли в ацетонитриле (2,5 мл) и медленно при достаточном перемешивании добавляли MTBE (30 мл) с образованием осадка продукта. После перемешивания в течение 20 мин смесь фильтровали и соединение примера 1 собирали в виде твердого вещества кремовой окраски (200 мг, 45%-ный выход). ТСХ: R_f равно 0,5 (100% EtOAc). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84-7.92 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, $J=10,4, 2,8$ Гц), 7.51 (d, 1H, $J=2,0$ Гц), 7.36 (dd, 1H, $J=8,8, 6,0$ Гц), 7.14 (dt, 1H, $J=8,4, 2,4$ Гц), 7.09 (d, 1H, 2.0 Гц), 6.13 (s, 2H), 5.71-5.67 (m, 1H), 4.45 (d, 1H, $J=13,2$ Гц), 4.22 (d, 1H, $J=13,2$ Гц), 3.29 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.69 (d, 3H, $J=6,4$ Гц). ЖХ-МС ЭР m/z 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Кристаллы соединения примера 1 выращивали диффузией из паровой фазы пентана в этанольный раствор и данные получали в потоке газообразного азота при 120(2) К; см. чертеж.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 2)



Стадия 1.

Ацетат палладия(II) (53 мг, 0,24 ммоль) и cataCXium® A (180 мг, 0,5 ммоль) смешивали вместе в толуоле (1,5 мл, дегазирован) и полученный раствор добавляли с помощью пипетки к перемешиваемому раствору соединения 7 (0,9 г, 2,4 ммоль), соединения 47 (1,0 г, 3,0 ммоль), бис-пинаколатодибора (0,9 г, 3,6 ммоль) и CsF (1,9 г, 12,6 ммоль) в смеси MeOH/ H_2O (9:1, 12 мл, дегазирована) при 60°C . Полученную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Добавляли дополнительную порцию ацетата палладия(II) (26 мг, 0,12 ммоль) и cataCXium® A (90 мг, 0,25 ммоль) в толуоле (1,5 мл, дегазирован) и желтую реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. После

охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой (100 мл), затем рассолом (100 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью 1:1 EtOAc/циклогексан, с получением соединения 340 в виде желтого масла (570 мг, 43%-ный выход). ТСХ (R_f равно 0,40, 1:1 EtOAc/циклогексан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.03 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H, $J=9,9$, 2,7 Гц), 7.01 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.90 (br s, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.55-2.85 (m, 3H), 1.68 (d, 3H, $J=6,6$ Гц), 1.24 (s, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

К раствору соединения 340 (69%-ная чистота, 0,95 г, рассчитано 1,05 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли раствор NaOH (1,0 г, 25 ммоль) в воде (2 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (80 мл), концентрировали до 20 мл с удалением MeOH на роторном испарителе и промывали MTBE (100 мл). Водный слой затем осторожно подкисляли 1 М водн. HCl до приблизительно pH 2 (pH-индикаторная бумага). К этой смеси добавляли хлорид натрия (15 г) и смесь экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4) и упаривали с получением соединения 341 в виде бледно-желтого твердого вещества (480 мг, 87%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.05 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H, $J=10,4$, 2,8 Гц), 7.10 (dt, 1H, $J=8,5$, 2,4 Гц), 6.50-6.60 (m, 2H), 4.05-4.30 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 3H), 1.72 (d, 3H, $J=6,5$ Гц). ЖХ-МС ЭР m/z 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

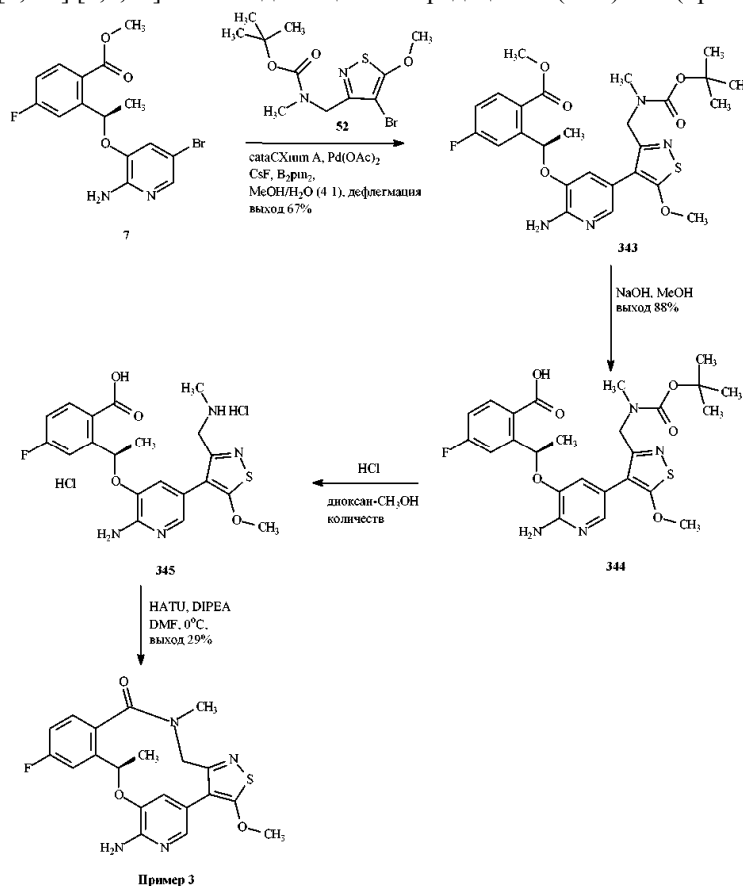
Стадия 3.

Раствор HCl в диоксане (4 М, 6,0 мл) добавляли к раствору соединения 341 (480 мг, 0,91 ммоль) в MeOH (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток переносили в MeOH (50 мл) и добавляли ацетонитрил (100 мл) и смесь затем снова упаривали досуха с получением соединения 342 в виде не совсем белого твердого вещества (400 мг, 87%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.07 (dd, 1H, $J=8,9$, 5,9 Гц), 7.51 (d, 1H, $J=1,7$ Гц), 7.42 (dd, 1H, $J=9,8$, 2,6 Гц), 7.23 (d, 1H, $J=1,6$ Гц), 7.16 (dt, 1H, $J=8,5$, 2,7 Гц), 6.73 (dd, 1H, $J=11,9$, 6,9 Гц), 4.22 (d, 1H, $J=14,7$ Гц), 4.14 (d, 1H, $J=14,7$ Гц), 4.07 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.75 (d, 3H, $J=5,5$ Гц). ЖХ-МС ЭР m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

Раствор соединения 342 (400 мг, рассчитано 0,91 ммоль) в виде соли HCl и DIPEA (1,17 г, 9,1 ммоль) в DMF (5,0 мл) и THF (0,5 мл) добавляли по каплям к раствору NATU (482 мг, 1,27 ммоль) в DMF (10,0 мл) при 0°C в течение 30 мин. По завершении добавления смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 30 мин. Добавляли воду (70 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2×60 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным NaHCO_3 (2×100 мл), рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью 70% EtOAc/циклогексан с получением 205 мг бледно-желтого остатка (полутвердый). Твердые фазы растворяли в MTBE (7 мл) и медленно добавляли циклогексан (20 мл) с достаточным перемешиванием с получением осадка продукта. После перемешивания в течение 30 мин смесь фильтровали и соединение примера 2 собирали в виде белого твердого вещества (110 мг, 29%-ный выход). ТСХ (R_f равно 0,40, 70% EtOAc в циклогексане). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.83 (d, 1H, $J=2,0$ Гц), 7.30 (dd, 1H, $J=9,6$, 2,4 Гц), 7.21 (dd, 1H, $J=8,4$, 5,6 Гц), 6.99 (dt, 1H, $J=8,0$, 2,8 Гц), 6.86 (d, 1H, $J=1,2$ Гц), 5.75-5.71 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.45 (d, 1H, $J=14,4$ Гц), 4.35 (d, 1H, $J=14,4$ Гц), 4.07 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.79 (d, 3H, $J=6,4$ Гц). ЖХ-МС ЭР m/z 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-3-метокси-10,16-диметил-16,17-дигидро-8,4-(метено)изотиазоло[4,3-h] [2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 3)



Пример 3

Стадия 1.

Методику, описанную на стадии 1 для примера 1, использовали для получения соединения 343 (1,3 г, 67%-ный выход). ТСХ (R_f равно 0,30, 1:1 EtOAc /циклогексан). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H, $J=10,4$, 3,0 Гц), 7.41 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.00-6.05 (m, 2H), 4.00-4.25 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.70-2.78 (m, 3H), 1.60 (d, 3H, $J=6,7$ Гц), 1.08-1.38 (m, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Методику, описанную на стадии 2 для примера 1, использовали для получения соединения 344 (600 мг, 88%-ный выход). ТСХ: R_f равно 0,25 (EtOAc + 1% AcOH). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95-8.10 (m, 3H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.95-7.10 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.10-4.40 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.50-2.75 (m, 3H), 1.65 (d, 3H), 1.08-1.30 (m, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

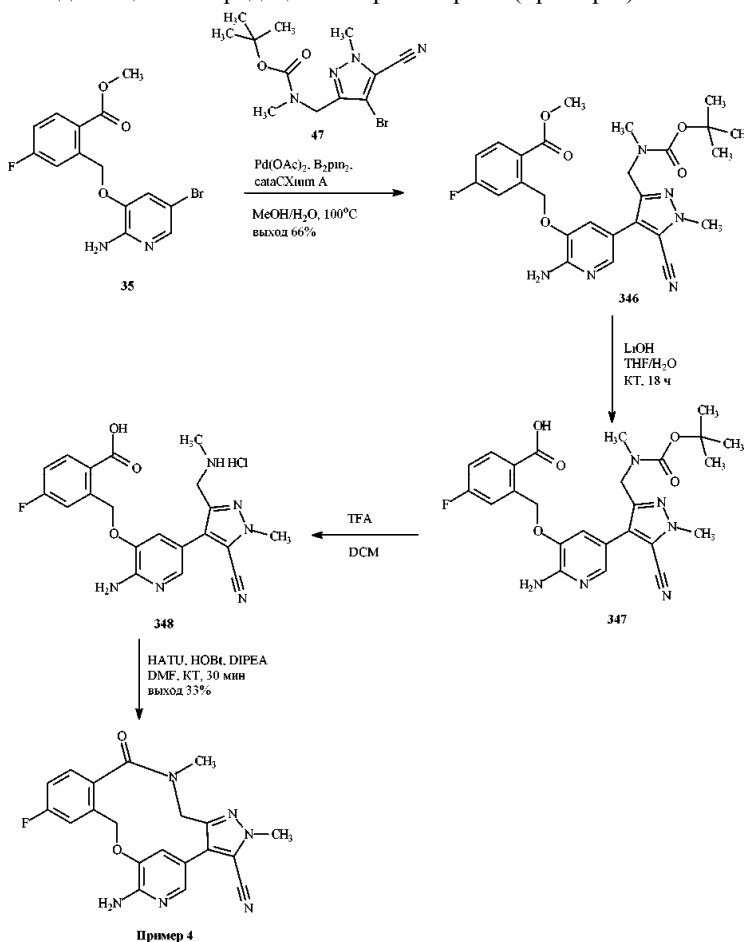
Стадия 3.

Методику, описанную на стадии 3 для примера 1, использовали для получения соединения 345 (540 мг, количественный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.29 (br s, 2H), 8.10-8.30 (m, 2H), 8.03 (dd, 1H, $J=9,4$, 6,8 Гц), 7.65 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H, $J=11,1$, 2,6 Гц), 7.28 (dt, 1H, $J=7,9$, 2,8 Гц), 7.10 (s, 1H), 6.52 (q, 1H, $J=6,7$ Гц), 4.00-4.20 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.54-2.57 (m, 3H), 1.66 (d, 3H, $J=6,1$ Гц). ЖХ-МС ЭР m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

Методику, описанную на стадии 4 для примера 1, использовали для получения соединения примера 3 (130 мг, 29%-ный выход). ТСХ (R_f равно 0,40, 100% EtOAc). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (dd, 1H, $J=12,0$, 4,0 Гц), 7.50 (d, 1H, $J=1,6$ Гц), 7.42 (dd, 1H, $J=8,4$, 5,6 Гц), 7.13 (dt, 1H, $J=8,4$, 2,8 Гц), 6.82 (d, 1H, $J=1,6$ Гц), 5.96 (s, 2H), 5.66-5.62 (m, 1H), 4.31 (d, 1H, $J=13,5$ Гц), 4.18 (d, 1H, $J=13,5$ Гц), 4.05 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.67 (d, 3H, $J=6,4$ Гц). ЖХ-МС ЭР m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 7-амино-12-фтор-2,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 4)



Стадия 1.

Методику, описанную на стадии 1 для примера 1, использовали для получения соединения 346 (232 мг, 54%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.03-8.12 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.07 (td, 1H), 5.56 (br s, 2H), 5.07 (br s, 0.2H), 4.94 (br s, 1.8H), 4.50 (br s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.71 (br s, 3H), 1.35 (br s, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Методику, описанную на стадии 2 для примера 1, использовали для получения соединения 347, где LiOH использовали вместо NaOH (210 мг, количественный выход). ЖХ-МС ЭР m/z 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.

Соединение 347 (210 мг, приблизительно 0,44 ммоль) растворяли в DCM (6 мл) и добавляли TFA (0,12 мл, 1,6 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Добавляли TFA (0,06 мл, 0,8 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. ЖХМС показала израсходование соединения 347. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и добавляли диэтиловый эфир (3 мл) и МТВЕ (3 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и декантировали. Маточные жидкости удаляли и полученные белые твердые вещества сушили под вакуумом с получением соединения 348 (216 мг, количественный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.23-8.13 (m, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 1H), 5.80-5.77 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

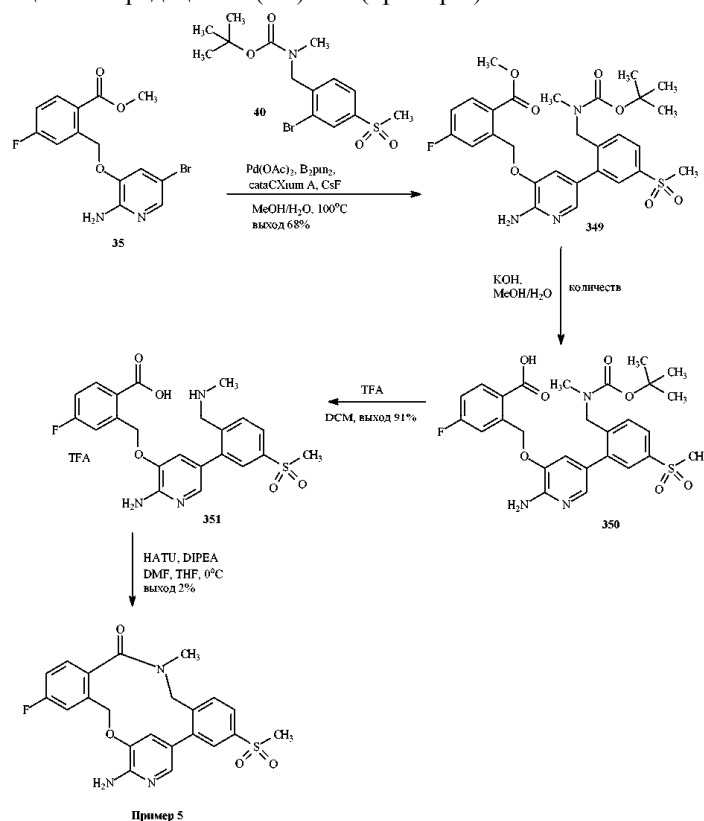
HATU (380 мг, 0,99 ммоль) и HOBT (20 мг, кат.) растворяли в DMF (10 мл). Раствор соединения 348 (210 мг, приблизительно 0,33 ммоль) и DIPEA (0,42 мл, 2,31 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли по каплям в течение 25 мин. По окончании добавления ЖХМС показала превращение исходного материала (SM). Добавляли рассол (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (6×50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали. В результате очистки колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали циклогексаном и этилацетатом (от 1:1 до 0:1) получили соединение примера 4 (45 мг, 35%-ный выход за 3 стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.84 (d, 1H, $J=1,6$ Гц), 7.34 (dd, 1H, $J=9,2, 2,4$ Гц), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.02 (td, 1H, $J=8,4, 2,8$ Гц), 6.84 (d, 1H, $J=2,0$ Гц), 5.49 (dd, 1H, $J=13,6, 1,6$ Гц), 5.23 (d, 1H, $J=13,6$ Гц), 4.88 (br s, 2H), 4.48 (d, 1H, $J=14,4$ Гц), 4.38 (d, 1H, $J=14,4$ Гц), 4.07 (s, 3H), 3.12 (s, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Аналитическое хиральное разделение посредством СФХ осуществляли с использованием колонки Chiralpak OD-H (колонка 4,6×250 мм, размер частиц 5 мкм), которую

элюировали 30%-ным MeOH в CO₂, поддерживаемой при 35°C при 140 бар. Скорость потока 3 мл/мин дала Rt_(пик 1) равно 4,3 мин ([α]_d²⁰ равно -121,4° (C равно 0,23, MeOH) и Rt_(пик 2) равно 5,4 мин ([α]_d²⁰ равно 103,3° (C равно 0,23, MeOH).

Пример 4a (атропоизомер, пик 1): 91,6% эи. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7.45-7.63 (3H, m), 7.17-7.27 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.20 (2H, br s), 5.29 (1H, d, J=14,3 Гц), 5.24 (1H, d, J=13,2 Гц), 4.46 (1H, d, J=14,2 Гц), 4.23 (1H, d, J=15,3 Гц), 4.02 (3H, s), 2.97 (3H, s).

Пример 4b (атропоизомер, пик 2): 89,6% эи. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7.45-7.62 (3H, m), 7.18-7.27 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.20 (2H, br s), 5.30 (1H, d, J=14,3 Гц), 5.24 (1H, d, J=13,2 Гц), 4.46 (1H, d, J=14,2 Гц), 4.23 (1H, d, J=14,2 Гц), 4.02 (3H, s), 2.97 (3H, s).

Получение 8-амино-3-фтор-17-метил-13-(метилсульфонил)-16,17-дигидро-7,11-(метено)добензо[*g,l*][1,4,10]оксадиазаиклотетрадецин-18(5H)-она (пример 5)



Стадия 1.

Методику, описанную на стадии 1 для примера 1, использовали для получения соединения 349 (312 мг, 68%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (dd, 1H, J=8,4, 5,8 Гц), 7.89 (dd, 1H, J=8,0, 1,6 Гц), 7.77 (d, 1H, J=2,0 Гц), 7.63 (br s, 1H), 7.43 (d, 1H, J=8,4 Гц), 7.39 (br d, 1H, J=10,0 Гц), 7.08 (dt, 1H, J=8,4, 2,4 Гц), 6.86-6.89 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.92 (br s, 2H), 4.34-4.42 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.68-2.76 (m, 3H), 1.38-1.47 (m, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 574 [M+H]⁺.

Стадия 2.

Методику, описанную на стадии 2 для примера 1, использовали для получения соединения 350, где KOH использовали вместо NaOH (200 мг, 67%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.05 (dd, 1H, J=8,8, 6,0 Гц), 7.98 (dd, 1H, J=7,6, 2,0 Гц), 7.78 (d, 1H, J=2,0 Гц), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.29 (dt, 1H, J=2,8, 8,4 Гц), 5.65 (s, 2H), 5.39-4.41 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.66 (br s, 3H), 1.25-1.36 (m, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 560 [M+H]⁺.

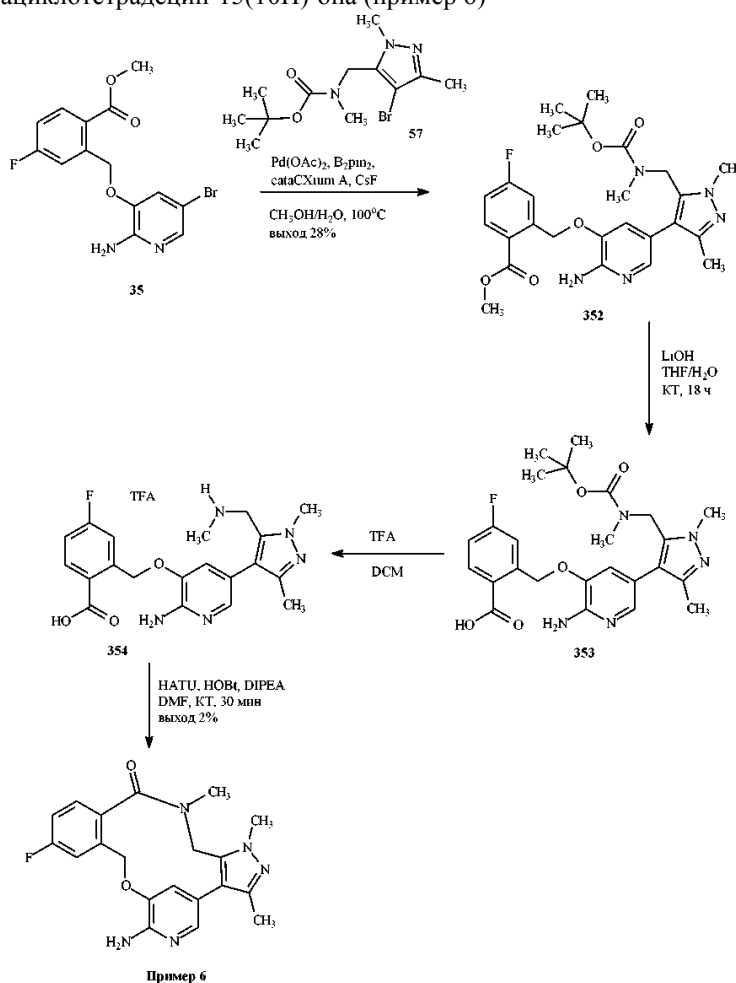
Стадия 3.

Методику, описанную на стадии 3 для примера 4, использовали для получения соединения 351 (170 мг, 91%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.31-9.32 (m, 2H), 8.02-8.09 (m, 3H), 7.88 (d, 1H, J=2,0 Гц), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.13-4.15 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.17 (s, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 460 [M+H]⁺.

Стадия 4.

Раствор соединения 351 (527 мг, 1,1 ммоль) и DIPEA (2,24 мл, 15,9 ммоль) в DMF (9 мл) и THF (1 мл) при -10°C добавляли по каплям в течение 10 мин к перемешиваемому раствору НАТУ (566 мг, 1,5 ммоль) в DMF (9 мл), охлаждаемому на бане лед/NaCl/MeOH. ЖХМС показала полное превращение соединения 351. Добавляли воду (30 мл) и EtOAc (30 мл) и смесь насыщали добавлением NaCl. Фазы разделяли и водный слой снова экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO_4 и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью EtOAc/гептан (от 8:2 до 1:0, затем EtOAc/MeOH 9:1) с получением фракции, содержащей соединение примера 5 (110 мг, приблизительно 70%-ная чистота, но загрязнен DMF), и более полярной фракции (основной компонент неочищенной смеси, 83 мг, белое твердое вещество, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 883), вероятно циклизированный димер. Первую фракцию дополнительно очищали хроматографией с обращенной фазой с получением соединения примера 5 в виде белого твердого вещества (10 мг, 2%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.01 (d, 1H, $J=2,0$ Гц), 7.92 (dd, 1H, $J=8,0, 2,0$ Гц), 7.65 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 7.59 (d, 1H, $J=2,0$ Гц), 7.33 (dd, 1H, $J=9,2, 2,8$ Гц), 7.21 (dd, 1H, $J=8,6, 5,4$ Гц), 7.11 (d, 1H, $J=1,6$ Гц), 7.00 (dt, 1H, $J=8,4, 2,4$ Гц), 5.59 (dd, 1H, $J=13,6, 2,0$ Гц), 5.22 (d, 1H, $J=13,6$ Гц), 4.84 (br s, 2H), 4.63 (d, 1H, $J=13,2$ Гц), 4.28 (d, 1H, $J=13,2$ Гц), 3.12 (s, 3H), 3.11 (s, 3H).

Получение 7-амино-12-фтор-1,3,16-триметил-16,17-дигидро-1H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 6)



Стадия 1.

Методику, описанную на стадии 1 для примера 1, использовали для получения соединения 352 (350 мг, 28%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.09 (dd, 1H, $J=8,8, 6,0$ Гц), 7.55 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H, $J=10,0, 2,8$ Гц), 7.06 (td, 1H, $J=8,4, 2,4$ Гц), 6.74 (d, 1H, $J=1,6$ Гц), 5.54 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Методику, описанную на стадии 2 для примера 1, использовали для получения соединения 353, где LiOH использовали вместо NaOH (310 мг, 88%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.90-7.85 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, $J=10,0, 2,4$ Гц), 6.99 (td, 1H, $J=8,4, 2,4$ Гц), 6.87 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 3H), 1.42 (s, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

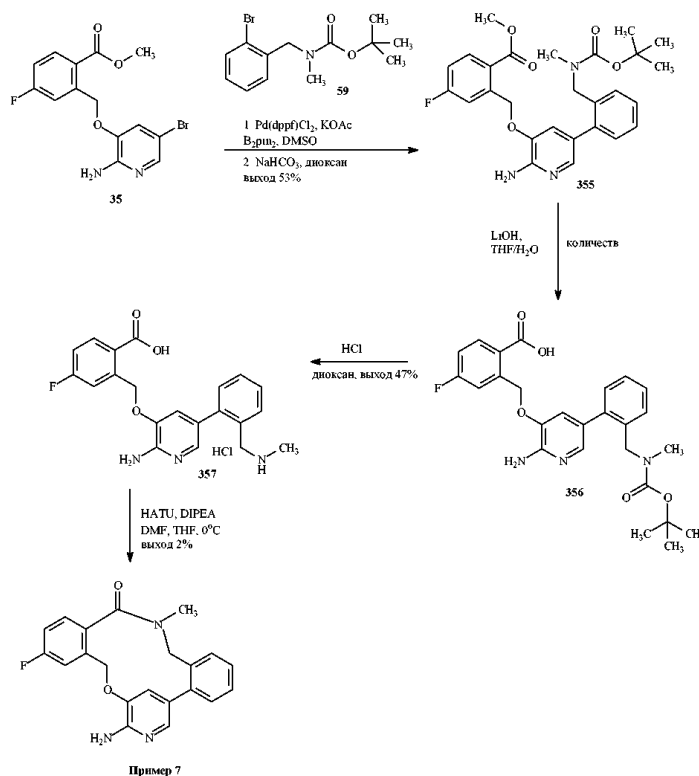
Стадия 3.

Методику, описанную на стадии 3 для примера 4, использовали для получения соединения 354 (408 мг, количественный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.75 (br s, 2H), 8.06 (dd, 1H, $J=8,4, 6,0$ Гц), 7.67 (dd, 1H, $J=10,0, 2,4$ Гц), 7.57 (d, 1H, $J=1,6$ Гц), 7.26-7.35 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.20 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.44 (br s, 3H), 2.05 (s, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

Методику, описанную на стадии 4 для примера 4, осуществляемую при 0°C , использовали для получения соединения примера 6 (130 мг, 29%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.56 (dd, 1H, $J=9,6, 2,4$ Гц), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.22 (td, 1H, $J=8,4, 2,8$ Гц), 6.73 (d, 1H, $J=1,6$ Гц), 5.82 (br s, 2H), 5.30 (d, 1H, $J=13,6$ Гц), 5.17 (d, 1H, $J=13,6$ Гц), 4.65 (d, 1H, $J=15,2$ Гц), 4.20 (d, 1H, $J=15,2$ Гц), 3.89 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.22 (s, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 8-амино-3-фтор-17-метил-16,17-дигидро-7,11-(метено)дибешо[g,1]-[1,4,10]оксадиаза-циклотетрадецин-18(5H)-она (пример 7)



Стадия 1.

К дегазированному раствору соединения 35 (350 мг, 0,99 ммоль), бис-(неопентилгликолято)дибора (289 мг, 1,3 ммоль) и KOAc (339 мг, 3,4 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl_2 (80 мг, 0,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 1 ч. ЖХМС анализ показал, что образовалось бороновокислотное промежуточное соединение. После охлаждения до КТ добавляли соединение 59 (311 мг, 1,03 ммоль) и NaHCO_3 (водн.) (1 М раствор, 3,0 мл, 3,0 ммоль) и диоксан (10 мл). Смесь дегазировали с последующим добавлением Pd(dppf)Cl_2 (80 мг, 0,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч и концентрировали в вакууме, добавляли этилацетат (100 мл) и воду (150 мл) и затем распределяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×100 мл) и объединенные органические слои промывали рассолом (400 мл), сушили над MgSO_4 и затем концентрировали в вакууме. В результате очистки флэш-колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали 1% MeOH и 10% гептана в DCM получили соединение 355 в виде желтого твердого вещества (260 мг, 53%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.06 (dd, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 7.05 (ddd, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.80 (br s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.63 (br d, 3H), 1.42 (br d, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 440 $[\text{M}-\text{tBu}]^+$.

Стадия 2.

Методику, описанную на стадии 2 для примера 1, использовали для получения соединения 356, где LiOH использовали вместо NaOH (123 мг, количественный выход). ЖХ-МС ЭР m/z 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

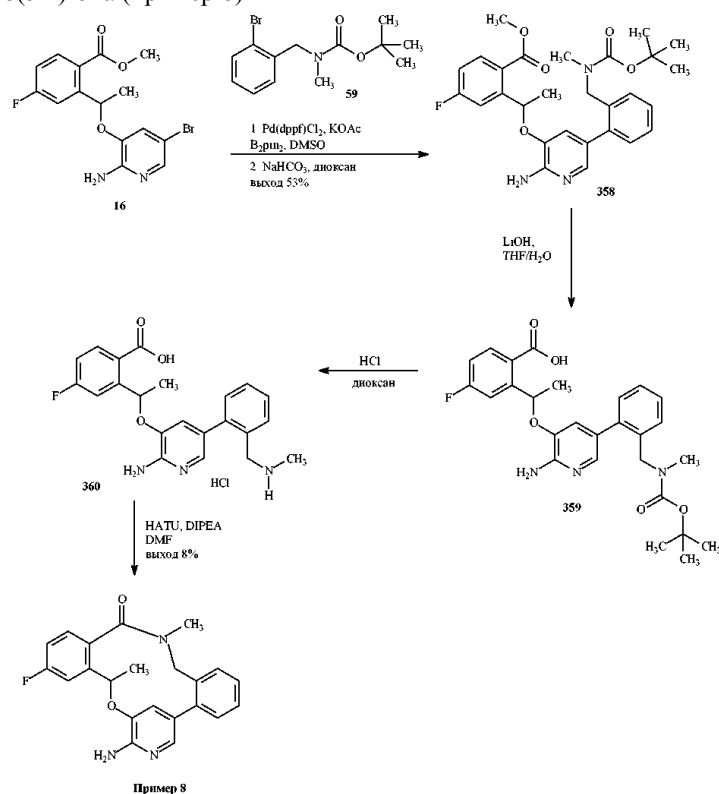
Стадия 3.

Методику, описанную на стадии 3 для примера 1, использовали для получения соединения 357 (36 мг, 47%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.70 (dd, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.02 (ddd, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.56 (s, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

К суспензии соединения 357 (36 мг, 0,09 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли DIPEA (84 мкл, 0,48 ммоль) с последующим добавлением HATU (72 мг, 0,19 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. ЖХМС анализ показал, что образовалась смесь целевого продукта и димера (соотношение 2:1). После концентрирования в вакууме остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент вода/MeCN, пропускание 30 мин) с получением соединения примера 7 в виде коричневого твердого вещества (14 мг, 41%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.56 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (ddd, 1H), 5.53 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.10 (s, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 8-амино-3-фтор-5,17-диметил-16,17-дигидро-7,11-(метено)дibenzo[g,l]-[1,4,10]-оксадиа-зациклотетрадецин-18(5H)-она (пример 8)



Стадия 1.

Методику, описанную на стадии 1 для примера 7, использовали для получения соединения 358 (820 мг, 53%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.01 (dd, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.34-7.18 (m, 4H), 7.07 (dd, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.62-6.49 (m, 1H), 6.44-6.32 (m, 1H), 4.86 (br s, 2H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.86 (br s, 3H), 2.60-2.45 (m, 3H), 1.67 (d, 3H), 1.55-1.31 (m, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Методику, описанную на стадии 2 для примера 1, использовали для получения соединения 359, где LiOH использовали вместо NaOH (629 мг, количественный выход). ЖХ-МС ЭР m/z 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

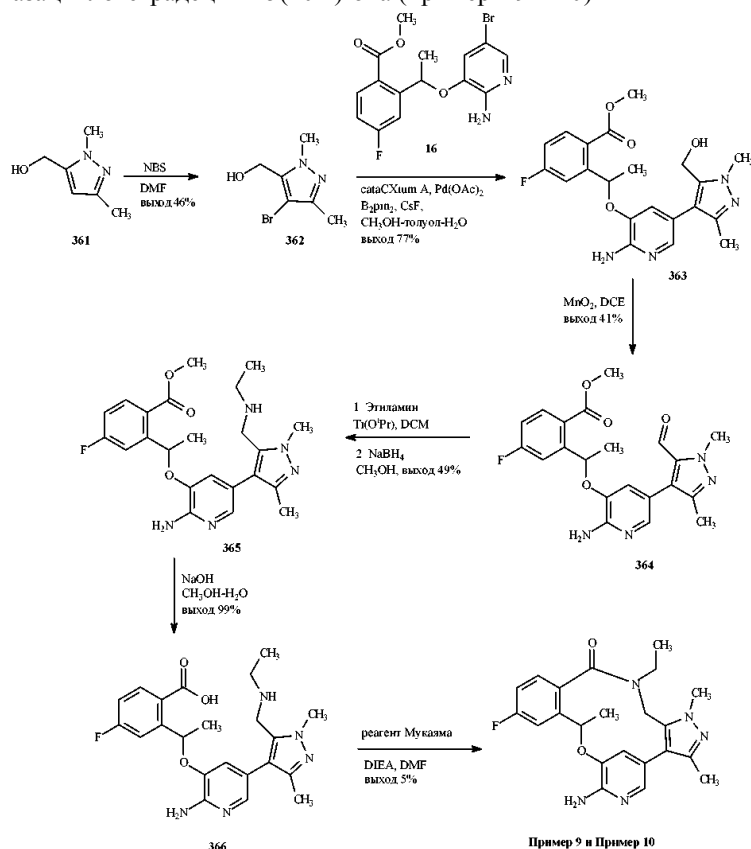
Стадия 3.

Методику, описанную на стадии 3 для примера 1, использовали для получения соединения 360 (810 мг, количественный выход). ЖХ-МС ЭР m/z 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

Методику, описанную на стадии 4 для примера 7, использовали для получения соединения примера 8 (49 мг, 8%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.53 (d, 1H, $J=2,0$ Гц), 7.48-7.32 (m, 4H), 7.28 (dd, 1H, $J=10,0$, 2,8 Гц), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.94 (td, 1H, $J=8,0$, 2,4 Гц), 5.83 (qd, 1H, $J=6,0$, 2,0 Гц), 4.75 (br s, 2H), 4.50 (d, 1H, $J=13,2$ Гц), 4.16 (d, 1H, $J=13,6$ Гц), 3.12 (s, 3H), 1.78 (d, 3H, $J=6,4$ Гц). ЖХ-МС ЭР m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 7-амино-16-этил-12-фтор-1,3,10-триметил-16,17-дигидро-1Н-8,4-(метено)пиразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-15(10Н)-она (примеры 9 и 10)



Стадия 1.

К раствору соединения 361 (1,0 г, 7,9 ммоль) в DMF (53 мл) добавляли NBS (1,4 г, 7,9 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. К твердому веществу добавляли 1н. Na_2CO_3 (10 мл) и смесь концентрировали для удаления воды. Твердое вещество суспендировали в DCM/MeOH и отфильтровывали. Маточную жидкость концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали DCM/7н. NH_3 в MeOH (0-10%) с получением соединения 362 (749 мг, 46%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 5.31 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 4.43 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

Стадия 2.

В герметично закрытой пробирке смесь соединения 16 (500 мг, 1,35 ммоль), соединения 362 (555 мг, 2,03 ммоль), пинаколового эфира дибора (1,38 г, 5,42 ммоль) и фторида цезия (1,03 г, 6,77 ммоль) в MeOH (9,0 мл) и воды (0,90 мл) нагревали при 60°C и барботировали азотом. Добавляли раствор $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (30 мг, 0,14 ммоль) и ди(1-адамантил)-*n*-бутилфосфин (100 мг, 0,72 ммоль) в толуоле (0,5 мл) и смесь нагревали при 100°C . Через приблизительно 6 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали DCM/MeOH (0-9%) с получением соединения 363 в виде желтой смолы (433 мг, 77%-ный выход). ЖХ-МС ЭР m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.

К раствору соединения 363 (560 мг, 1,35 ммоль) в DCE (13,5 мл) добавляли MnO_2 (1,2 г, 10,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Смесь фильтровали и маточную жидкость концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью гептаны/EtOAc (0-75%) с получением соединения 364 (226 мг, 41%-ный выход за 2 стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.94 (dd, $J=5,9, 8,7$ Гц, 1H), 7.55 (dd, $J=2,6, 10,4$ Гц, 1H), 7.50 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7.26 (dt, $J=2,8, 8,4$ Гц, 1H), 6.71 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6.25 (q, $J=6,1$ Гц, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

К раствору соединения 364 (226 мг, 0,548 ммоль) в DCM (5,5 мл) добавляли этиламин (2 М в THF, 548 мкл, 1,10 ммоль) с последующим добавлением $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (642 мкл, 2,19 ммоль). Через 1 ч добавляли MeOH (2,0 мл) и NaBH_4 (104 мг, 2,74 ммоль) (выделялся газ). Реакционную смесь гасили водой, и образовывались белые твердые вещества. Смесь фильтровали через целит и маточную жидкость разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NH_4Cl и рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью гептаны/EtOAc

(0-100%), а затем MeOH/DCM (0-10%) с получением соединения 365 (119 мг, 49%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.96 (dd, $J=6,0, 8,8$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=2,5, 10,3$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7.25 (dt, $J=2,8, 8,4$ Гц, 1H), 6.58 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 6.22 (q, $J=6,0$ Гц, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.48-3.35 (m, 2H), 2.32 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.79 (br s, 1H), 1.61 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0.88 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5.

К раствору соединения 365 (115 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (520 мкл) добавляли 15%-ный NaOH (68 мкл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C. По завершении реакции согласно ЖХ-МС реакционную смесь концентрировали с получением натриевой соли соединения 366 (116 мг, 99%-ный выход).

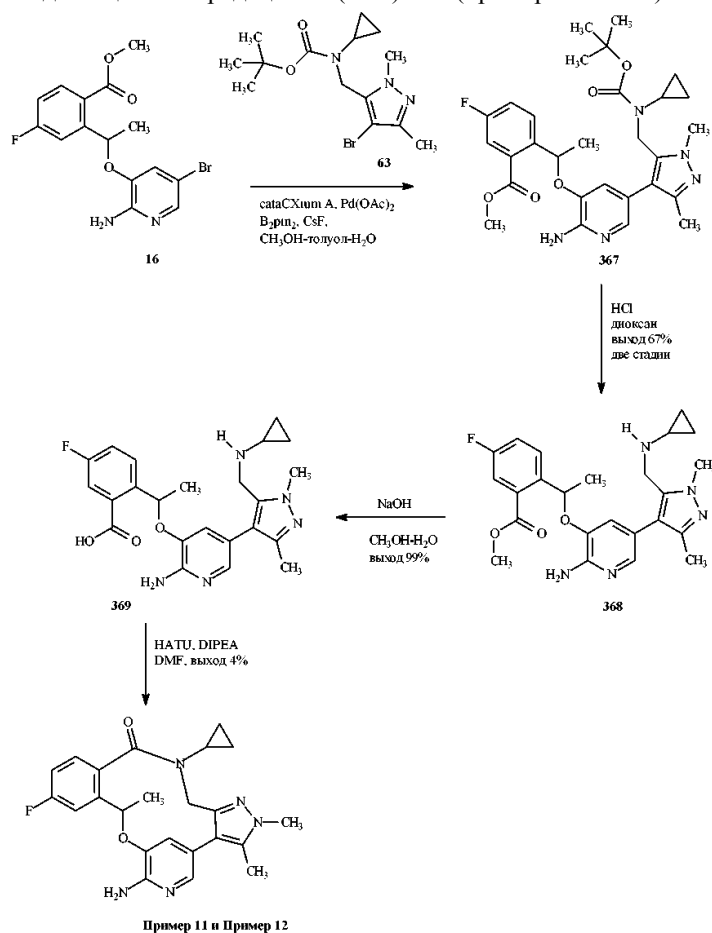
Стадия 6.

К раствору натриевой соли соединения 366 (90 мг, 0,20 ммоль) в DMF (13 мл) добавляли DIEA (70 мкл, 0,40 ммоль) с последующим добавлением йодида 2-хлор-1-метилпиридиния (57 мг, 0,22 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, который элюировали DCM/MeOH (0-10%), с последующим хиральным разделением посредством получения обоих энантиомеров указанного в заголовке соединения. Аналитическое хиральное разделение посредством СФХ осуществляли с использованием колонки Regis Whelk-01 (S,S) (колонка 4,6×100 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали 30% MeOH в CO_2 , поддерживаемой при 25°C при 140 бар. Скорость потока 5 мл/мин дала $R_{\text{t(пик 1)}}$ равно 1,28 мин и $R_{\text{t(пик 2)}}$ равно 1,78 мин.

Пример 9 (пик 1): 3,7 мг, >98%-ный эи, 4,5%-ный выход. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 7.59 (dd, $J=2,5, 10,4$ Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (dd, $J=5,6, 8,4$ Гц, 1H), 7.16 (dt, $J=2,5, 8,4$ Гц, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.60 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 4.68 (d, $J=15,3$ Гц, 1H), 4.07 (d, $J=15,5$ Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.37 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1.02 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 10 (пик 2): 4,0 мг, 90%-ный эи, 4,9%-ный выход. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 7.59 (dd, $J=2,5, 10,2$ Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (dd, $J=5,6, 8,4$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6.83 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.60 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4.68 (d, $J=15,3$ Гц, 1H), 4.07 (d, $J=15,5$ Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 1.02 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 7-амино-16-циклопропил-12-фтор-1,3,10-триметил-16,17-дигидро-1H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-15(10H)-она (примеры 11 и 12)



Пример 11 и Пример 12

Стадия 1.

Методику, описанную на стадии 2 для примеров 9 и 10, использовали для получения соединения 367 (191 мг). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ 7.89 (dd, $J=5,8$, 8,8 Гц, 1H), 7.49 (dd, $J=2,4$, 10,4 Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (dt, $J=2,4$, 8,5 Гц, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.22 (q, $J=6,0$ Гц, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.34 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 4.07 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.69 (br. s., 1H), 1.61 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1.35 (s, 9H), 0.09-0.15 (m, 4H). ЖХ-МС ЭР m/z 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

К раствору соединения 367 (191 мг) в DCM (1,7 мл) добавляли HCl (4н. в диоксане, 1,7 мл). Разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NaHCO_3 (2 $\times$) и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью гептаны/EtOAc (50-100%), затем DCM/MeOH (0-10%) с получением соединения 368 (104 мг, 67%-ный выход за 2 стадии). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ 7.95 (dd, $J=5,8$, 8,8 Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=2,6$, 10,2 Гц, 1H), 7.44 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7.24 (dt, $J=2,8$, 8,3 Гц, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.22 (q, $J=6,1$ Гц, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.40 (br. s., 1H), 1.82 (s, 4H), 1.60 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0.24-0.15 (m, 2H), 0.11-0.04 (m, 2H). ЖХ-МС ЭР m/z 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.

Методику, описанную на стадии 5 для примеров 9 и 10, использовали для получения соединения 369 (105 мг натриевой соли).

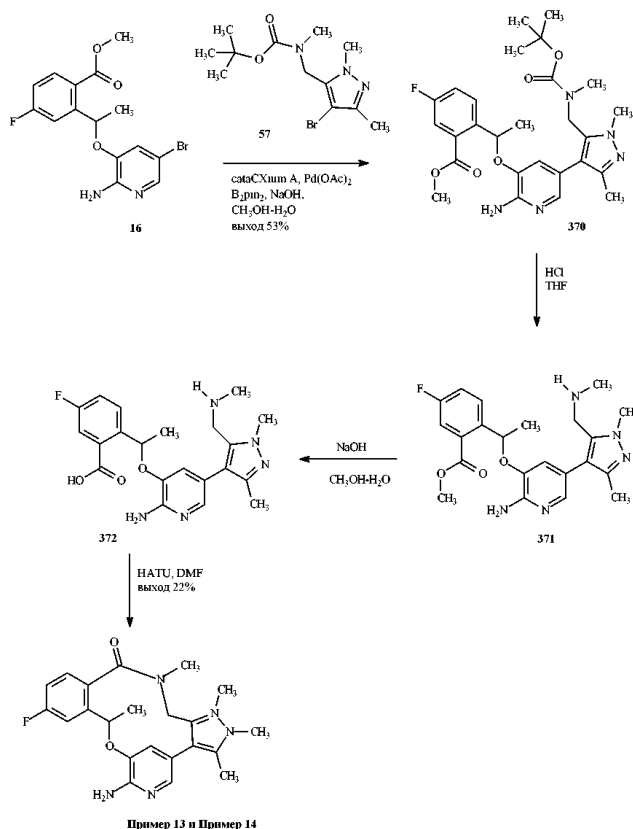
Стадия 4.

Методику, описанную на стадии 6 для примеров 9 и 10, использовали для получения соединений примеров 11 и 12. Аналитическое хиральное разделение посредством СФХ осуществляли с использованием колонки Regis Whelk-01 (S,S) 4,6 $\times$ 100 мм (размер частиц 5 мкм), которую элюировали 30% MeOH в CO_2 , поддерживаемой при 35 $^\circ\text{C}$ при 120 бар. Скорость потока 5 мл/мин дала $R_{\text{т(пик 1)}}$ равно 1,69 мин и $R_{\text{т(пик 2)}}$ равно 2,73 мин.

Пример 11 (пик 2): 1,8 мг; 85%-ный эи, 2%-ный выход. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ 7.57 (dd, $J=2,5$, 10,4 Гц, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.13 (dt, $J=2,8$, 8,4 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.80-5.75 (m, 2H), 5.70-5.64 (m, 1H), 4.64 (d, $J=15,3$ Гц, 1H), 4.09 (d, $J=15,0$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 1.10 (br. s, 1H), 0.97-0.91 (m, 1H), 0.86-0.77 (m, 2H). ЖХ-МС ЭР m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 12 (пик 1): 2,2 мг; 85%-ный эи, 2%-ный выход. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ 7.57 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.13 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.70-5.64 (m, 1H), 4.64 (d, $J=15,3$ Гц, 1H), 4.09 (d, $J=15,5$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.65 (d, $J=5,8$ Гц, 3H), 1.13-1.06 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, $J=6,9$ Гц, 1H), 0.82 (br s, 2H). ЖХ-МС ЭР m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 7-амино-12-фтор-1,3,10,16-тетраметил-16,17-дигидро-1H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-15(10H)-она (примеры 13 и 14)



Стадия 1.

К раствору соединения 57 (689 мг, 2,2 ммоль) и соединения 16 (400 мг, 1,1 ммоль) и бис-пинакольного эфира (825 мг, 3,25 ммоль) в MeOH (11,6 мл) добавляли 1н. NaOH в воде (2,2 мл, 2,2 ммоль). Реакционную смесь продували азотом. Затем последовательно добавляли Pd(OAc)₂ (30,3 мг, 0,14 ммоль) и ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин (4 мг, 0,14 ммоль) и реакционную смесь продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C на масляной бане в течение ночи и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали MeOH. Полученный раствор концентрировали и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с получением соединения 370 в виде масла (300 мг, 53%-ный выход). ЖХ-МС m/z 528 [M+H]⁺.

Стадия 2.

К соединению 370 (50 мг, 0,09 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 0,5 мл 38%-ной HCl при комнатной температуре. Реакционная смесь образовала два слоя. Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 60°C в течение 30 мин с получением соединения 371.

Стадия 3.

Соединение 371 охлаждали до комнатной температуры и к реакционной смеси добавляли 50%-ный NaOH (приблизительно 1,0 мл) до pH приблизительно 12 и MeOH (3 мл). После нагревания при 60°C в течение 30 мин на масляной бане реакционную смесь концентрировали и лиофилизировали в течение ночи с получением соединения 372. Предполагаемый теоретический выход составил 39 мг.

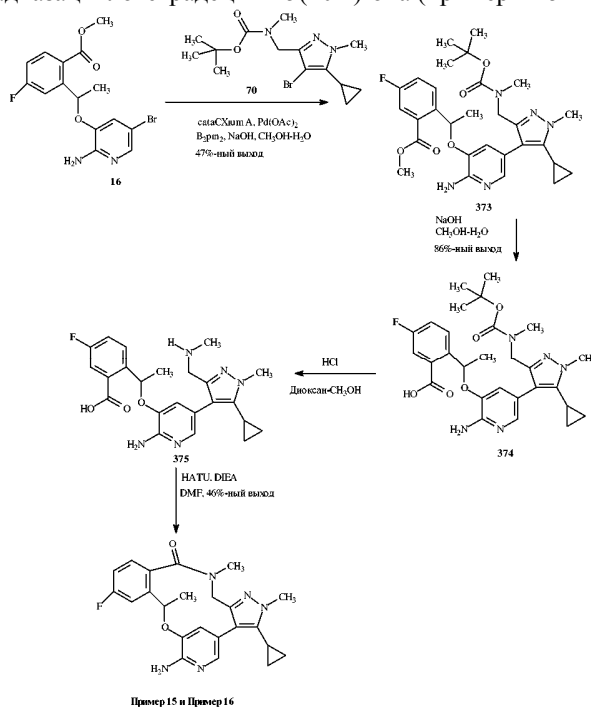
Стадия 4.

К реакционной смеси, содержащей соединение 372 (39 мг, 0,09 ммоль) в безводном DMF (3 мл) при pH приблизительно 10 добавляли HATU (72 мг, 0,18 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 4 ч ЖХМС реакционной смеси показала полное превращение в целевой продукт. Реакционную смесь разбавляли MeOH и фильтровали через набивку целита и концентрировали. После очистки с обращенной фазой с использованием ацетата аммония в качестве вспомогательного агента получили целевой продукт в виде твердого вещества (8 мг, 22%-ный выход). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7.59-7.63 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.17 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.50-5.64 (m, 1H), 4.61 (d, J=14,9 Гц, 1H), 4.08 (d, J=15,2 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.65 (d, J=6,4 Гц, 3H). Аналитическое хиральное разделение посредством СФХ осуществляли с использованием Chiralcel OD-3 (колонка 4,6×100 мм, размер частиц 3 мкм), которую элюировали 30% MeOH в CO₂, поддерживаемой при 25°C при 120 бар. Скорость потока 5 мл/мин дала Rt(пик 1) равно 0,75 мин и Rt(пик 2) равно 1,3 мин.

Пример 13 (пик 1): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.62 (dd, J=2,5, 10,3 Гц, 1H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 1H), 6.76 (d, J=1,5 Гц, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.60 (br s, 1H), 4.62 (d, J=15,1 Гц, 1H), 4.08 (d, J=15,1 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.65 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Пример 14 (пик 2): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.57-7.65 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H), 7.12-7.23 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.61 (br. s, 1H), 4.62 (d, J=15,4 Гц, 1H), 4.09 (d, J=15,1 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.66 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Получение 7-амино-3-циклопропил-12-фтор-2,10,16-триметил-16,17-дигидро-2H-8,4-(метено)пирозоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-15(10H)-она (примеры 15 и 16)



Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примеров 13 и 14, использовали для получения соединения 373 (380 мг, 43%-ный выход). ЖХ-МС m/z 554 $[M+H]^+$.

Стадия 2.

Смесь соединения 373 (380 мг, 0,557 ммоль) и NaOH (0,55 г, 13,74 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Анализ посредством ЖХ-МС не выявлял присутствия соединения 374. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в воде (20 мл). Водный слой экстрагировали МТВЕ (20 мл). Органический слой отбрасывали и водный слой подкисляли 6н. HCl до pH приблизительно 5. Смесь насыщали твердым NaCl и экстрагировали EtOAc (30 мл×5). Объединенные EtOAc слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением соединения 374 в виде желтого твердого вещества (320 мг, 86%-ный выход). ЖХ-МС m/z 540 $[M+H]^+$.

Стадия 3.

К раствору соединения 374 (320 мг, 0,515 ммоль) в метаноле (5 мл) по каплям добавляли приблизительно 4 М HCl в диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Анализ посредством ЖХ-МС не выявлял присутствия соединения 147. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в толуоле и концентрировали. Эту операцию повторяли дважды и получали соединение 375. ЖХ-МС m/z 440 $[M+H]^+$.

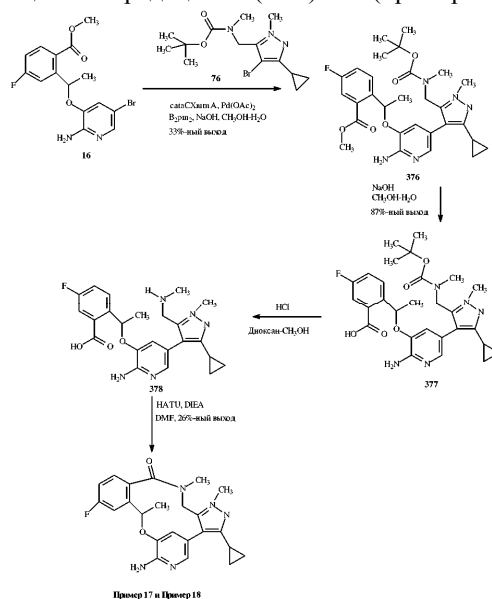
Стадия 4.

К раствору NATU (338 мг, 0,89 ммоль) в DMF (70 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор соединения 375 (0,515 ммоль) и DIPEA (1,2 г, 9,5 ммоль) в DMF (20 мл). После завершения добавления полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Анализ посредством ЖХ-МС не выявлял присутствия соединения 375. Смесь вливали в ледяную воду (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (40 мл×5). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (20 мл×5), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, который элюировали EtOAc и получали чистую смесь соединений из примера 15 и примера 16 в виде не совсем белого твердого вещества (100 мг, 46%-ный выход). Аналитическое хиральное разделение осуществляли посредством СФХ на колонке Chiralpak AS-H (150×4,6 мм I.D., размер частиц 5 мкм), которую элюировали 5-40%-ным этанолом (0,05% DEA) в CO₂. Скорость потока 3 мл/мин давала Rt(пик 1), составлявшее 3,08 мин, и Rt(пик 2), составлявшее 3,47 мин. Рацемическую смесь очищали препаративной СФХ и получали соединение пика 1 в виде белого твердого вещества (27 мг) и соединение пика 2 в виде белого твердого вещества (22 мг).

Пример 16 (пик 1): 98% эн. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.22 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.68-1.67 (d, 3H), 0.98-0.94 (m, 1H), 0.86-0.82 (m, 1H), 0.46-0.42 (m, 1H), 0.28-0.24 (m, 1H). ЖХ-МС m/z 422 $[M+H]^+$.

Пример 15 (пик 2): 100% эн. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.22 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.68-1.67 (d, 3H), 0.98-0.94 (m, 1H), 0.86-0.82 (m, 1H), 0.46-0.42 (m, 1H), 0.28-0.24 (m, 1H). ЖХ-МС m/z 422 $[M+H]^+$.

Получение 7-амино-3-циклопропил-12-фтор-1,10,16-триметил-16,17-дигидро-1H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-15(10H)-она (примеры 17 и 18)



Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примеров 13 и 14, использовали для получения соединения 376 (495 мг, 33%-ный выход). ЖХ-МС m/z 554 $[M+H]^+$.

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примеров 13 и 14, использовали для получения соединения 377 (420 мг, 87%-ный выход). ЖХ-МС m/z 540 $[M+H]^+$.

Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примеров 13 и 14, использовали для получения соединения 378. ЖХ-МС m/z 439 $[M+H]^+$.

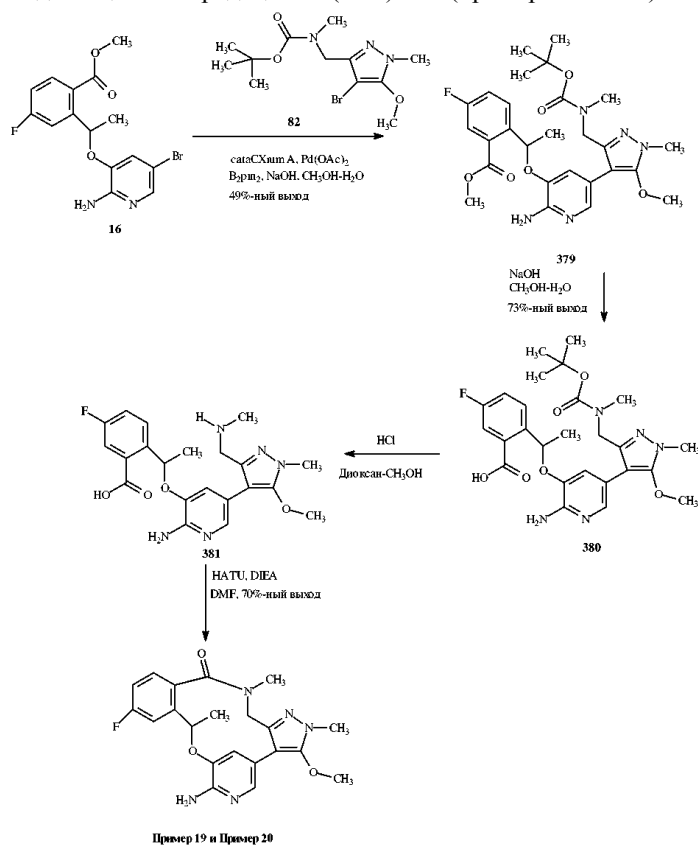
Стадия 4.

К раствору НАТУ (520 мг, 1,4 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор соединения 378 (0,91 ммоль) и DIPEA (1,88 г, 14,6 ммоль) в DMF (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Анализ посредством ЖХ-МС не выявлял присутствия соединения 378. Смесь вливали в ледяную воду (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (40 мл×5). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (20 мл×5), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, который элюировали EtOAc и получали смесь соединений из примеров 17 и 18 в виде темного твердого вещества (100 мг, 26%-ный выход). Аналитическое хиральное разделение осуществляли посредством СФХ на колонке Chiralcel (50×4,6 мм I.D., размер частиц 3 мкм), которую элюировали 5-40%-ным метанолом (0,05% DEA) в CO_2 . Скорость потока 4 мл/мин давала $R_{t(пик 1)}$, составлявшее 1,47 мин, и $R_{t(пик 2)}$, составлявшее 1,74 мин. Рацемическую смесь разделяли препаративной СФХ и получали соединение пика 1 в виде белого твердого вещества (30 мг) и соединение пика 2 в виде белого твердого вещества (39 мг).

Пример 17 (пик 1): 93,7% эи. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.76-7.75 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.70-5.68 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.40 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.02-1.01 (m, 1H), 0.95-0.93 (m, 1H), 0.81-0.79 (m, 1H), 0.63 (m, 1H). ЖХ-МС m/z 422 $[M+H]^+$.

Пример 18 (пик 2): 94,6% эи. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.75 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.70-5.68 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.02-1.01 (m, 1H), 0.95-0.93 (m, 1H), 0.81-0.79 (m, 1H), 0.63 (m, 1H). ЖХ-МС m/z 422 $[M+H]^+$.

Получение 7-амино-12-фтор-3-метокси-2,10,16-триметил-16,17-дигидро-2H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-15(10H)-она (примеры 19 и 20)



Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примеров 13 и 14, использовали для получения соединения 379 (1,0 г, 49%-ный выход). ЖХ-МС m/z 544 $[M+H]^+$.

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примеров 13 и 14, использовали для получения соединения 380 (700 мг, 73%-ный выход). ЖХ-МС m/z 540 $[M+H]^+$.

Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примеров 15 и 16, использовали для получения соединения 381. ЖХ-МС m/z 430 $[M+H]^+$.

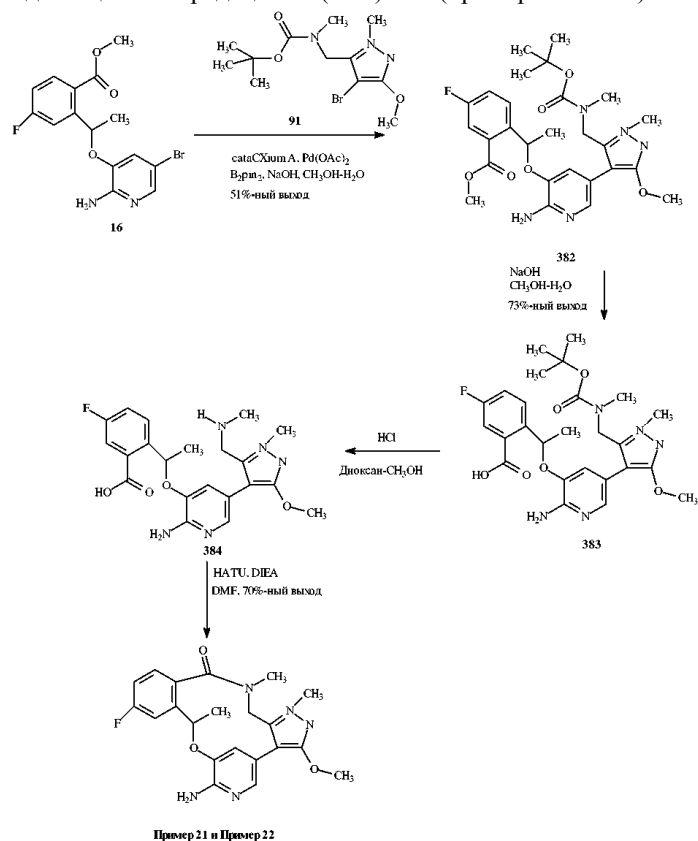
Стадия 4.

К раствору НАТУ (710 мг, 1,85 ммоль) в DMF (30 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор соединения 381 (1,32 ммоль) и DIPEA (2,7 г, 21,1 ммоль) в DMF (30 мл) и THF (6 мл). После завершения добавления полученную смесь перемешивали при той же самой температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Смесь вливали в ледяную воду (100 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (60 мл×5). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (50 мл×5), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью DCM/MeOH в соотношении 15:1 (R_f составлял 0,3) и получали смесь соединений из примеров 19 и 20 в виде желтого твердого вещества (390 мг, 70%-ный выход). Аналитическое хиральное разделение осуществляли посредством СФХ на колонке Chiralpak AD-3 (150×4,6 мм I.D., размер частиц 3 мкм), которую элюировали 5-40%-ным метанолом (0,05% DEA) в CO_2 . $R_{t(пик\ 1)}$ составляло 4,85 мин, и $R_{t(пик\ 2)}$ составляло 5,79 мин. Рацемическую смесь разделяли препаративной СФХ с получением соединения пика 1 в виде белого твердого вещества (130 мг) и соединения пика 2 в виде белого твердого вещества (128 мг).

Пример 19 (пик 1): 100% эи. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.41-7.38 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.64-5.60 (m, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.68 (d, 3H). ЖХ-МС m/z 412 $[M+H]^+$.

Пример 20 (пик 2): 98,2% эи. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.41-7.38 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.64-5.60 (m, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.68 (d, 3H). ЖХ-МС m/z 412 $[M+H]^+$.

Получение 7-амино-12-фтор-3-метокси-1,10,16-триметил-16,17-дигидро-1H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазиклотетрадецин-15(10H)-она (примеры 21 и 22)



Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примеров 13 и 14, использовали для получения соединения 382 в виде коричневого масла (300 мг, 51%-ный выход). ЖХ-МС m/z 544 $[M+H]^+$.

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 3 примеров 13 и 14, использовали для получения соединения 383 в виде желтого твердого вещества (320 мг, 73%-ный выход). ЖХ-МС m/z 529 $[M+H]^+$.

Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примеров 15 и 16, использовали для получения соединения 384. ЖХ-МС m/z 430 $[M+H]^+$.

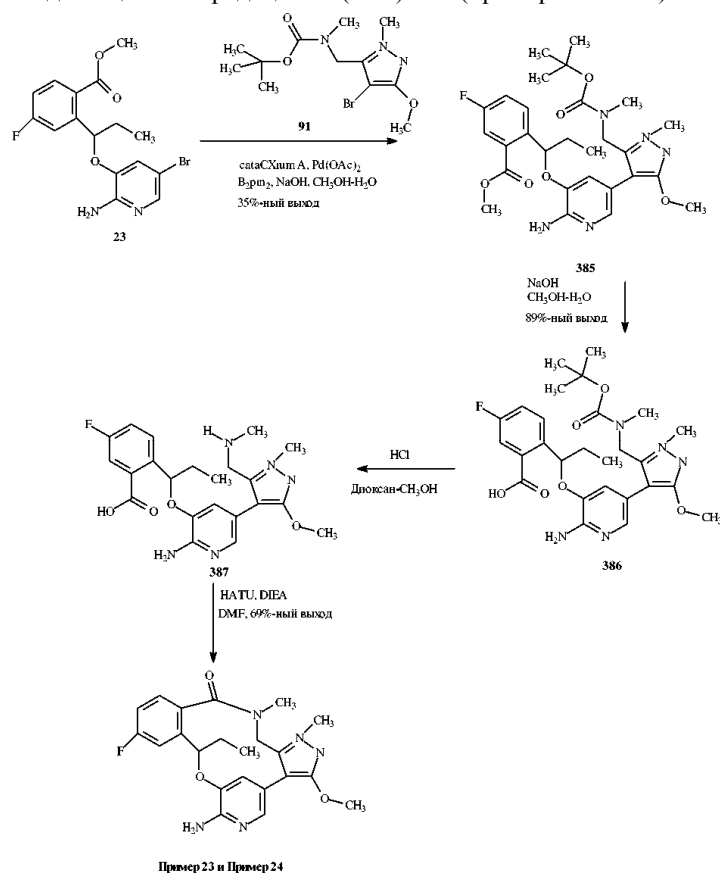
Стадия 4.

К раствору НАТУ (280 мг, 0,74 ммоль) в DMF (25 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор соединения 384 (0,53 ммоль) и DIPEA (1,09 г, 8,48 ммоль) в DMF (25 мл) и THF (5 мл). Смесь перемешивали при той же самой температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реакция была завершена. Смесь вливали в ледяную воду (100 мл) и водный слой затем экстрагировали EtOAc (60 мл×5). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (50 мл×5), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью Biotage (смесь DCM/MeOH в соотношении 15:1, R_f составляло 0,3) с получением смеси соединений из примеров 21 и 22 в виде желтого твердого вещества (170 мг, 78%). Аналитическое хиральное разделение осуществляли посредством СФХ на колонке Chiralcel OD-3 (50×4,6 мм I.D., размер частиц 3 мкм), которую элюировали 5-40%-ным метанолом (0,05% DEA) в CO_2 . $R_{t(пик 1)}$ составляло 1,44 мин, и $R_{t(пик 2)}$ составляло 1,59 мин. Рацемическую смесь разделяли препаративной СФХ и получали соединение пика 1 в виде белого твердого вещества (62 мг) и соединение пика 2 в виде белого твердого вещества (72 мг).

Пример 21 (пик 1): 96,6% эи. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.62 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.64-5.60 (m, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.92 (d, 6H), 3.17 (s, 3H), 1.78 (d, 3H). ЖХ-МС m/z 412 $[M+H]^+$.

Пример 22 (пик 2): 96,9% эи. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.61 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.90 (d, 6H), 3.15 (s, 3H), 1.78 (d, 3H). ЖХ-МС m/z 412 $[M+H]^+$.

Получение 7-амино-10-этил-12-фтор-3-метокси-1,16-диметил-16,17-дигидро-Ш-8,4-(метено)пиразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-15(10H)-она (примеры 23 и 24)



Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 13 и 14, использовали для получения соединения 385 в виде коричневого твердого вещества (470 мг, 35%-ный выход).

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примера 13 и 14, использовали для получения соединения 386 в виде бледно-желтого твердого вещества (410 мг, 89%-ный выход).

Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 15 и 16, использовали для получения соединения 387 в виде бледно-желтого твердого вещества (410 мг, количественный).

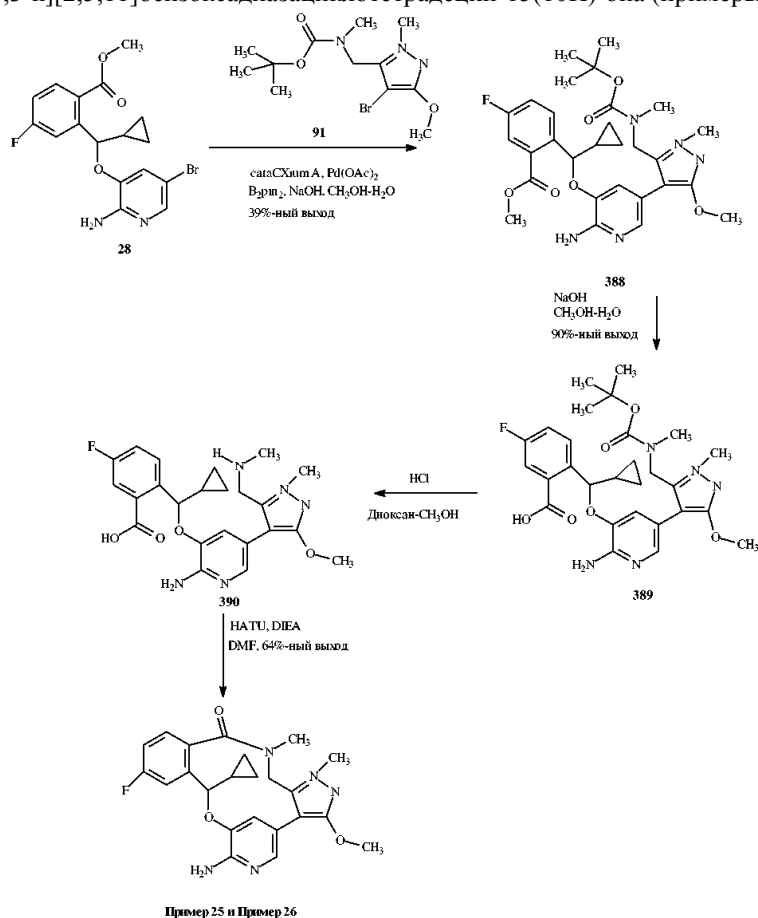
Стадия 4.

К раствору NATU (399 мг, 1,05 ммоль) в DMF (80 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор соединения 387 (0,75 ммоль) и DIPEA (1,4 г, 11,3 ммоль) в DMF (20 мл). После завершения добавления полученную смесь перемешивали при той же самой температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Смесь вливали в ледяную воду (100 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенные EtOAc слои промывали H₂O (40 мл×2), рассолом (40 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью Biotage (смесь CH₂Cl₂/MeOH в соотношении от 15:1 до 10:1) с получением соединений из примеров 23 и 24 в виде не совсем белого твердого вещества (220 мг, 69%-ный выход). Аналитическое хиральное разделение осуществляли посредством СФХ на колонке Chiralcel AD-H (250×4,6 мм I.D., размер частиц 5 мкм), которую элюировали 5-40%-ным этанолом (0,05% DEA) в CO₂. Скорость потока 2,3 мл/мин давала Rt(пик 1), составлявшее 7,6 мин, и Rt(пик 2), составлявшее 8,7 мин. Рацемическую смесь разделяли препаративной СФХ с получением соединения пика 1 в виде не совсем белого твердого вещества (65 мг) и соединения пика 2 в виде не совсем белого твердого вещества (79 мг).

Пример 23 (пик 1): 99,0% эи. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.44 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.05 (t, 3H). ЖХ-МС m/z 426 [M+H]⁺.

Пример 24 (пик 2): 94,4% эи. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.02 (t, 3H). ЖХ-МС m/z 426 [M+H]⁺.

Получение 7-амино-10-циклопропил-12-фтор-3-метокси-1,16-диметил-16,17-дигидро-1H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазаацетотетрадецин-15(10H)-она (примеры 25 и 26)



Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 13 и 14, использовали для получения соединения 388 в виде бледно-коричневого твердого вещества (550 мг, 39%-ный выход).

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 13 и 14, использовали для получения соединения 389 в виде бледно-желтого твердого вещества (482 мг, 90%-ный выход).

Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примера 13 и 14, использовали для получения соединения 390 в виде бледно-желтого твердого вещества (480 мг, количественный).

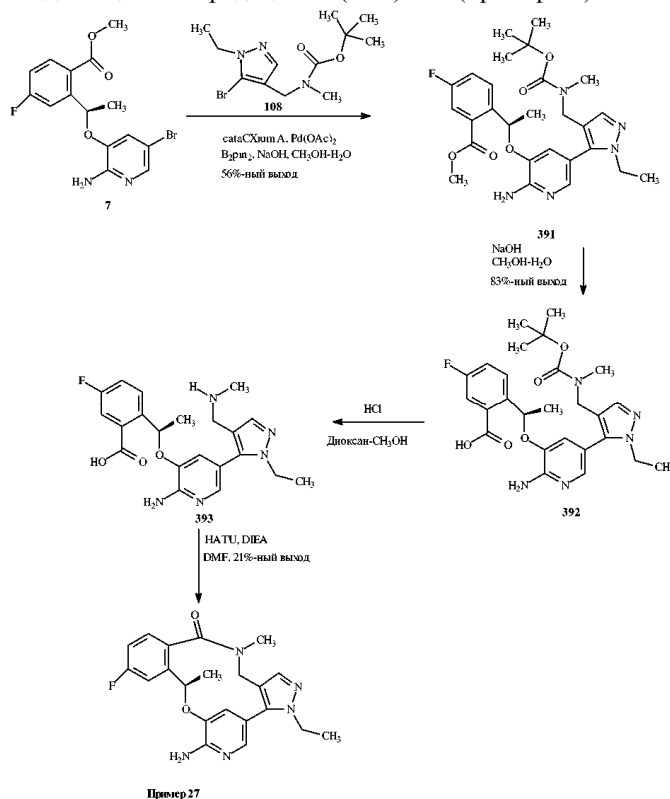
Стадия 4.

К раствору НАТУ (456 мг, 1,2 ммоль) в DMF (80 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор соединения 390 (0,86 ммоль) и DIPEA (1,6 г, 12,4 ммоль) в DMF (20 мл). После завершения добавления полученную смесь перемешивали при той же самой температуре в течение 1 ч. Анализ посредством ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Смесь вливали в ледяную воду (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (60 мл×2). Объединенные EtOAc слои промывали H₂O (50 мл×2), рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью Biotage (смесь CH₂Cl₂/MeOH в соотношении от 15:1 до 10:1) с получением смеси соединений из примеров 25 и 26 в виде не совсем белого твердого вещества (240 мг, 64%-ный выход). Аналитическое хиральное разделение осуществляли посредством СФХ на колонке Chiralcel AD-H (250×4,6 мм I.D., размер частиц 5 мкм), которую элюировали 5-40%-ным этанолом (0,05% DEA) в CO₂. Скорость потока 2,3 мл/мин давала Rt(пик 1), составлявшее 8,1 мин, и Rt(пик 2), составлявшее 9,1 мин. Рацемическую смесь разделяли препаративной СФХ с получением соединения пика 1 в виде не совсем белого твердого вещества (75 мг) и соединения пика 2 в виде не совсем белого твердого вещества (76 мг).

Пример 25 (пик 1): 100% эи. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.65-4.61 (m, 3H), 4.35 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.41-1.36 (m, 1H), 0.85-0.82 (m, 2H), 0.60-0.52 (m, 2H). ЖХ-МС m/z 438 [M+H]⁺.

Пример 26 (пик 2): 94,8% эи. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.64-4.62 (m, 3H), 4.34 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.42-1.37 (m, 1H), 0.84-0.81 (m, 2H), 0.61-0.53 (m, 2H). ЖХ-МС m/z 438 [M+H]⁺.

Получение (10R)-7-амино-3-этил-12-фтор-10,16-диметил-16,17-дигидро-3H-8,4-(метено)пиразоло[3,4-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 27)



Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примеров 13 и 14, использовали для получения соединения 391 в виде коричневого твердого вещества (400 мг, 56%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.99-7.95 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.84 (d, 2H), 3.71 (d, 3H), 3.69-3.67 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.62 (d, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.07 (t, 3H).

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примеров 13 и 14, использовали для получения соединения 392 в виде желтого твердого вещества (320 мг, 83%-ный выход). ЖХ-МС m/z 514 $[M+H]^+$.

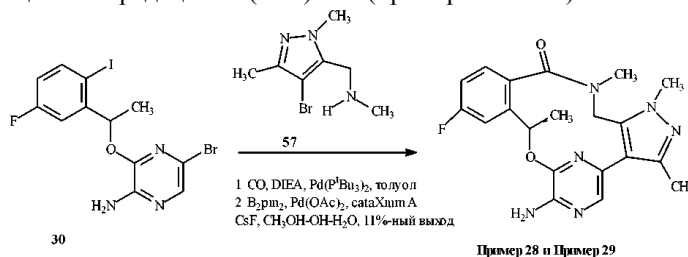
Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примеров 13 и 14, использовали для получения соединения 393 в виде бледно-желтого твердого вещества (320 мг, количественный).

Стадия 4.

К раствору НАТУ (684 мг, 1,8 ммоль) в DMF (60 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор соединения 393 (0,62 ммоль) и DIPEA (2,5 г, 19,2 ммоль) в DMF (20 мл). После завершения добавления полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ посредством ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Смесь вливали в ледяную воду (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (40 мл×5). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (20 мл×5), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc (от 2:1 до приблизительно 1:2), и получали соединение из примера 27 в виде розового твердого вещества (52 мг, 21%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.19-4.16 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.72 (d, 3H), 1.39 (t, 3H). ЖХ-МС m/z 396 $[M+H]^+$. Анализ посредством хиральной хроматографии с использованием колонки Chiralcel OD-3 (150×4,6 мм I.D., размер частиц 3 мкм) и элюирования метанолом (от 5 до 40% с 0,05% DEA) в CO_2 при скорости потока 2,5 мл/мин давал время удерживания 6,23 мин (100% эи).

Получение 7-амино-12-фтор-1,3,10,16-тетраметил-16,17-дигидро-1H-8,4-(азено)-пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-15(10H)-она (примеры 28 и 29)

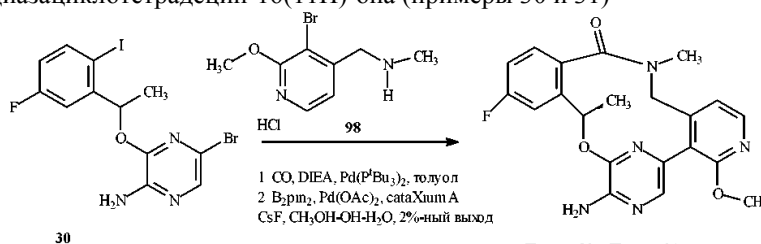


К раствору соединения 30 (266 мг, 0,607 ммоль), соединения 57 (166 мг, 0,759) и DIEA (211 мкл, 1,21 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли $Pd(P^tBu_3)_2$ (32 мг, 0,61 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C при 4 бар CO в течение ночи, затем концентрировали. Остаток переносили в MeOH (12 мл) и воду (1,3 мл) и добавляли в сосуд, содержащий дибор-пинаколиновый эфир (771 мг, 3,04 ммоль) и CsF (461 мг, 3,04 ммоль). Сосуд герметически закрывали и через реакционную смесь барботировали азот, после чего добавляли раствор $Pd(OAc)_2$ (14 мг, 0,61 ммоль) и ди(1-адамантил)-н-бутилфосфина (45 мг, 0,12 ммоль) в толуоле (0,5 мл). После нагревания в течение 30 мин при 60°C температуру повышали до 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли дополнительное количество $Pd(OAc)_2$ (14 мг, 0,61 ммоль) и ди(1-адамантил)-н-бутилфосфина (45 мг, 0,12 ммоль) в толуоле (0,5 мл). После нагревания в течение 2 ч при 100°C реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Маточный раствор разбавляли EtOAc, промывали водой (2×) и рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью DCM/MeOH (0-8%), а затем второй колонки с элюированием смесью гептаны/EtOAc (50-100%), затем смесью DCM/MeOH (0-6%), и в завершении хирального разделения посредством СФХ с получением обоих энантиомеров указанного в заголовке соединения. Хиральное разделение осуществляли посредством СФХ на колонке Chiralcel OD-H (4,6×250 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали 25%-ным MeOH в CO_2 при 25°C и 140 бар. Скорость потока 3,0 мл/мин давала для пика 1 величину $Rt_{(пик\ 1)}$, составлявшую 4,23 мин ($[\alpha]_d^{20} = -77,1^\circ$ (C составлял 0,23, MeOH), и для пика 2 величину $Rt_{(пик\ 2)}$, составлявшую 5,60 мин ($[\alpha]_d^{20} = +78,6^\circ$ (C составлял 0,24, MeOH).

Пример 28 (пик 1): 14 мг, более 99% эи, 6%-ный выход. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.51 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.36 (dd, $J=5,8, 8,3$ Гц, 1H), 7.17 (dt, $J=2,5, 8,6$ Гц, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.95-5.84 (m, 1H), 4.47 (d, $J=14,7$ Гц, 1H), 4.27 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 397 $[M+H]^+$.

Пример 29 (пик 2): 13 мг, 99% эи, 5%-ный выход. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.51 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=2,7, 10,2$ Гц, 1H), 7.36 (dd, $J=5,7, 8,5$ Гц, 1H), 7.17 (dt, $J=2,5, 8,5$ Гц, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.95-5.82 (m, 1H), 4.47 (d, $J=14,7$ Гц, 1H), 4.27 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 397 $[M+H]^+$.

Получение 8-амино-13-фтор-4-метокси-11,17-диметил-17,18-дигидро-9,5-(азено)пиридо[3,4-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-16(11H)-она (примеры 30 и 31)



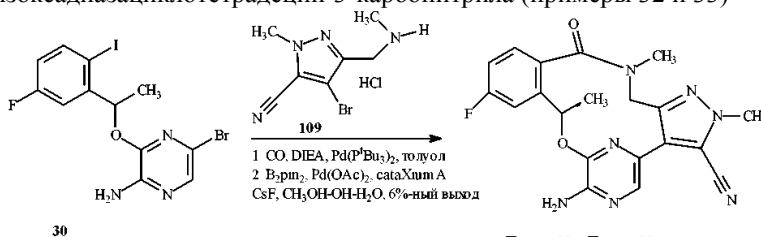
Пример 30 и Пример 31

Процедуру, описанную для примера 28, использовали для получения соединений из примеров 30 и 31. Аналитическое хиральное разделение осуществляли посредством СФХ на колонке Chiralcel OD-H (4,6×250 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали 25%-ным метанолом в CO₂ при 140 бар. Скорость потока 3,0 мл/мин давала Rt(пик 1), составлявшее 4,4 мин, и Rt(пик 2), составлявшее 5,3 мин.

Пример 30 (пик 1): 4 мг; более 98% эи, 1%-ный выход. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (dd, J=2.5, 10,3 Гц, 1H), 7.28 (dd, J=5,8, 8,6 Гц, 1H), 7.22 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.11 (dt, J=2,6, 8,5 Гц, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.08-5.98 (m, 1H), 4.20 (d, J=12,4 Гц, 1H), 4.16 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.65 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 410 [M+H]⁺.

Пример 31 (пик 2): 3 мг, приблизительно 80% эи, 1%-ный выход. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (dd, J=2,6, 10,2 Гц, 1H), 7.28 (dd, J=5,7, 8,4 Гц, 1H), 7.22 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.07-5.97 (m, 1H), 4.20 (d, J=12,3 Гц, 1H), 4.16 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.65 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 410 [M+H]⁺.

Синтез 7-амино-12-фтор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(азено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-3-карбонитрила (примеры 32 и 33)



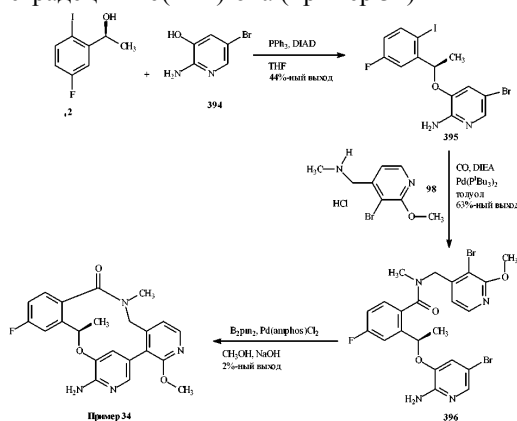
Пример 32 и Пример 33

Процедуру, описанную для примера 28 и 29, использовали для получения соединений из примеров 32 и 33. Аналитическое хиральное разделение осуществляли посредством СФХ на колонке Regis Wheelk-01 (R, R) (4,6×250 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали 20%-ным метанолом в CO₂ при 140 бар. Скорость потока 3,0 мл/мин давала Rt(пик 1), составлявшее 4,5 мин, и Rt(пик 2), составлявшее 6,6 мин.

Пример 32 (пик 1): 8 мг; более 99% эи, 3%-ный выход. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.47 (dd, J=2,8, 10,1 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=5,7, 8,4 Гц, 1H), 7.16 (dt, J=2,8, 8,6 Гц, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.97-5.81 (m, 1H), 4.30 (AB q, J=13,9 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.64 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 408 [M+H]⁺.

Пример 33 (пик 2): 10 мг, 96% эи, 3%-ный выход. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.77 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J=10,0, 2,7 Гц), 7.41 (1H, dd, J=8,3, 5,8 Гц), 7.16 (1H, td, J=8,5, 2,7 Гц), 6.74 (2H, s), 5.84-5.98 (1H, m), 4.31 (2H, AB q, J=13,7 Гц), 4.03 (4H, s), 2.89 (3H, s), 1.64 (3H, d, J=6,6 Гц). ЖХ-МС m/z 408 [M+H]⁺.

Получение (11R)-8-амино-13-фтор-4-метокси-11,17-диметил-17,18-дигидро-9,5-(метено)пиридо[3,4-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-16(11H)-она (пример 34)



Пример 34

Стадия 1.

К раствору соединения 2 (338 мг, 1,27 ммоль), соединения 394 (200 мг, 1,06 ммоль) и трифенилфосфина (333 мг, 1,27 ммоль) в THF (11 мл) добавляли DIAD (260 мкл, 1,27 ммоль). Раствор был темно-коричневым. После 30 мин при комнатной температуре ЖХ-МС показала главным образом продукт. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью 0-13% EtOAc-DCM, в результате чего получали соединение 395 в виде желтой смолы (205 мг, 44%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.89 (dd, $J=5,7$, 8,7 Гц, 1H), 7.54 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7.42 (dd, $J=3,0$, 10,1 Гц, 1H), 6.99 (dt, $J=3,0$, 8,6 Гц, 1H), 6.75 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.45 (q, $J=6,1$ Гц, 1H), 1.54 (d, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 437/439.

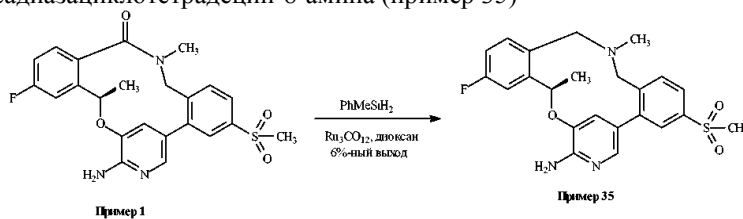
Стадия 2.

Смесь соединения 395 (200 мг, 0,46 ммоль), соединения 98 (135 мг, 0,50 ммоль), DIEA (0,32 мл, 1,8 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Pt-Bu}_3)_2$ (24 мг, 0,05 ммоль) в толуоле (42 мл) нагревали при 85°C в атмосфере монооксида углерода при 4 бар. Спустя 18 ч реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния, который элюировали смесью 0-100% EtOAc-гептан и получали соединение 396 (165 мг, 63%-ный выход). ЖХ-МС ЭР m/z 566/568/571.

Стадия 3.

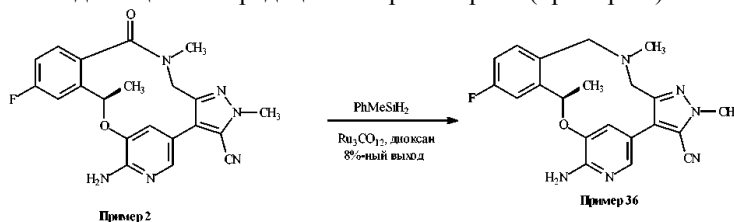
Смесь соединения 396 (165 мг, 0,29 моль), дибор-пинаколового эфира (368 мг, 1,45 ммоль), гидроксида натрия (58 мг, 1,45 ммоль) и $\text{Pd}(\text{amphos})\text{Cl}_2$ (20 мг, 0,03 ммоль) в метаноле (10 мл) дегазировали и продували азотом. Смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч и охлаждали до комнатной температуры. Неочищенную реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и рассолом. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью 0-100% EtOAc-гептан с последующей очисткой посредством хроматографии с обращенной фазой, что давало соединение из примера 34 (3 мг, 2%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7.72 (dd, $J=2,5$, 10,3 Гц, 1H), 7.44 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7.29 (dd, $J=5,7$, 8,4 Гц, 1H), 7.22 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7.09 (dt, $J=2,5$, 8,4 Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.73-5.61 (m, $J=6,0$ Гц, 1H), 4.26 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4.04 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.68 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (5R)-3-фтор-5,17-диметил-13-(метилсульфонил)-5,16,17,18-тетрагидро-7,11-(метено)дибензо[g,l][1,4,10]оксадиазаациклотетрадецин-8-амин (пример 35)



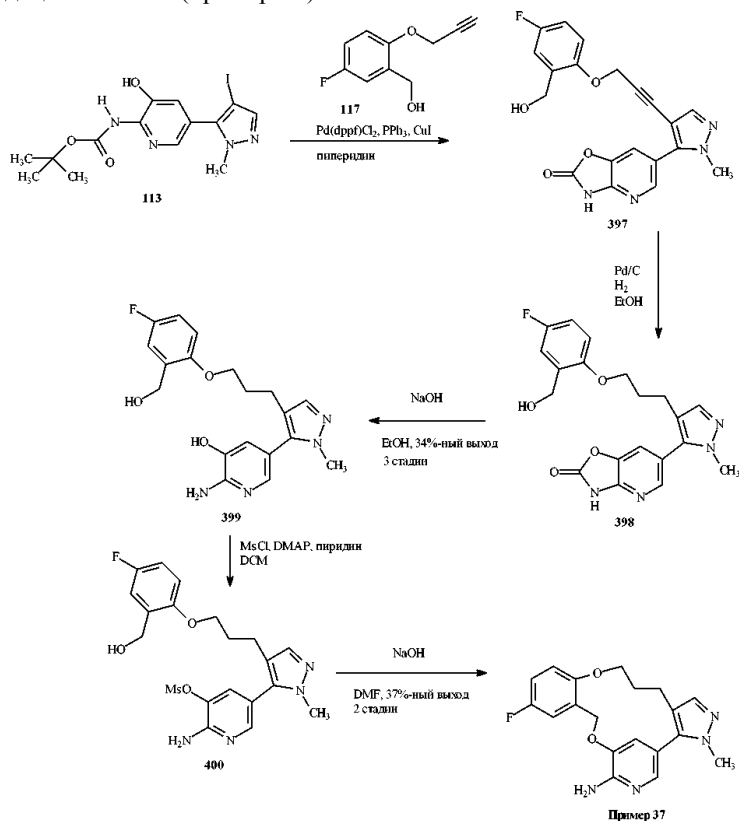
К перемешиваемому раствору соединения из примера 1 (18,2 мг, 0,04 ммоль) в сухом диоксане (4 мл) добавляли $\text{Ru}_3\text{CO}_{12}$ (4,0 мг, 0,006 ммоль), а затем PhMeSiH_2 (200 мкл, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в течение 18 ч. Спустя 18 ч реакционную смесь концентрировали до 1 мл и очищали посредством препаративной хроматографии с обращенной фазой и получали соединение из примера 35 (1 мг, 6%-ный выход). ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9.51 (m, 1H), 7.87 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.19 (dd, $J=8,3$, 6,0 Гц, 1H), 6.97 (dt, $J=8,3$, 2,8 Гц, 1H), 6.08 (br s, 2H), 6.00 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 4.33 (d, $J=10,2$ Гц, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.80 (d, $J=10,2$ Гц, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-2,10,16-триметил-10,15,16,17-тетрагидро-2H-4,8-(метено)пирозоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазаациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 36)



Процедуру, описанную для примера 2, использовали для получения соединения из примера 36 (3 мг, 8%). ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9.64 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.09 (br s, 2H), 5.88 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 4.33 (d, $J=15,5$ Гц, 2H), 3.26 (d, $J=15,5$ Гц, 2H), 3.16 (d, $J=13,8$ Гц, 2H), 2.94 (d, $J=13,8$ Гц, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 12-фтор-3-метил-3,16,17,18-тетрагидро-10Н-8,4-(метено)пиразоло-[4,3-е][1,12,9]бензо-диоксазациклопентадецин-7-амина (пример 37)



Стадия 1.

Через смесь соединения 174 (270 мг, 0,65 ммоль), соединения 117 (176 мг, 0,974 ммоль), йодида меди (I) (6 мг, 0,032 ммоль), трифенилфосфина (17 мг, 0,065 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (23 мг, 0,032 ммоль) в неразбавленном пиперидине (4,3 мл) барботировали азот, затем нагревали при 80°C . Спустя 5 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc , промывали насыщенным NH_4Cl (2×) и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Материал очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, который элюировали смесью DCM/MeOH (0-5%) с получением соединения 397.

Стадия 2.

К раствору соединения 397 (0,65 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (50 мг). Смесь нагревали при 50°C при 3-4 бар водорода в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и маточный раствор концентрировали с получением соединения 398.

Стадия 3.

Соединение 398 растворяли в EtOH (5 мл), затем добавляли 15%-ный NaOH (5 мл) и раствор нагревали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью 1н. HCl и экстрагировали EtOAc (3×). К водному слою добавляли насыщенный NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, который элюировали смесью DCM/MeOH (0-10%) с получением соединения 399 (82 мг, 34%-ный выход за 3 стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.85 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 2.42-2.49 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.87 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 4.43 (br s, 2H), 5.11 (br s, 1H), 5.75 (s, 2H), 6.80 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 6.83 (dd, $J=9,1, 4,5$ Гц, 1H), 6.89-7.00 (m, 1H), 7.12 (dd, $J=9,6, 3,0$ Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H). ЖХ-МС m/z 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

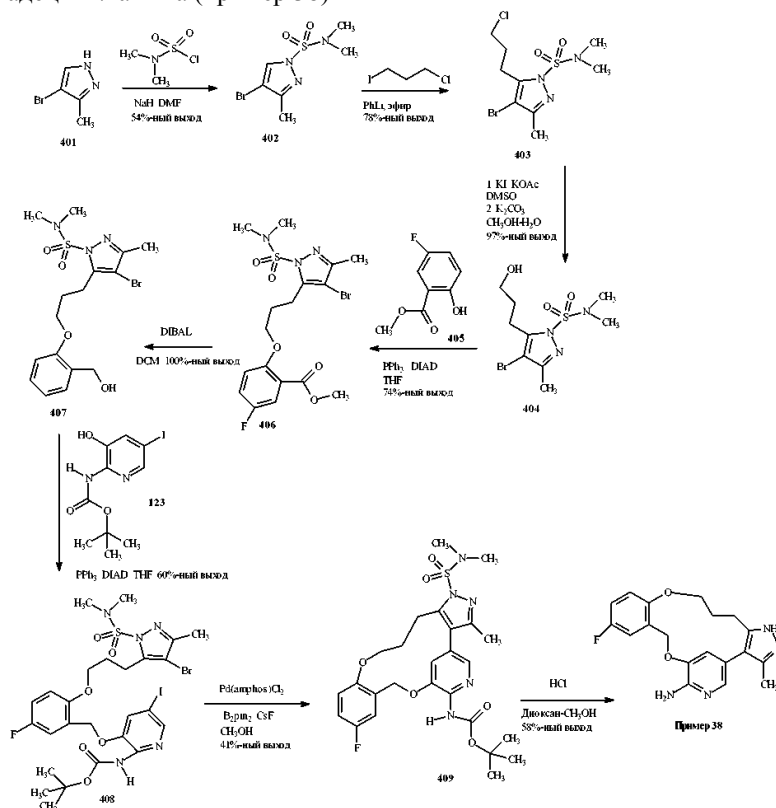
К охлажденному (0°C) раствору соединения 399 (80 мг, 0,22 ммоль), DMAP (1,3 мг, 0,011 ммоль) и пиридина (200 мкл, 2,5 ммоль) в DCM (1,4 мл) добавляли раствор MsCl (17 мкл, 0,22 ммоль) в DCM (0,5 мл). Спустя 1 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc , промывали насыщенным NH_4Cl (2×) и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением соединения 400 (96 мг).

Стадия 5.

К раствору соединения 400 (96 мг, 0,21 ммоль) в DMF (4,1 мл) добавляли NaNH (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 9,1 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 30 мин, затем разбавляли EtOAc , промывали водой и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, который элюировали смесью DCM/MeOH (0-10%) с получением соединения из примера 37 (27 мг, 37%-ный выход за 2 стадии). ^1H

ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.04-2.20 (m, 2H), 2.65 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.97-4.14 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.68 (br s, 2H), 6.99-7.16 (m, 2H), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.65 (d, $J=1,5$ Гц, 1H). ЖХ-МС 355 $[M+H]^+$.

Получение 12-фтор-3-метил-1,16,17,18-тетрагидро-10H-8,4-(метено)пиразоло[3,4-е][1,12,9]бензодиоксазациклопентадецин-7-амина (пример 38)



Стадия 1.

К охлажденному (0°C) раствору соединения 401 (2,50 г, 15,5 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли NaH (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 745 мг, 18,6 ммоль). Спустя 30 мин добавляли раствор N,N-диметилсульфамонийхлорида (1,67 мл, 15,5 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Органический слой последовательно промывали водой, рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, который элюировали смесью гептаны/EtOAc (0-30%), и в результате получали соединение 402 в виде белого воскообразного твердого вещества (2,3 г, 54%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.23 (s, 3H).

Стадия 2.

К охлажденному (-78°C) раствору соединения 402 (2,3 г, 8,4 ммоль) в Et₂O (25,5 мл) добавляли по каплям фениллитий (1,8 М в дибутиловом эфире, 5,2 мл, 9,3 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже чем -65°C. Образовывался белый осадок и смесь становилась густой. Смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 30 мин, снова охлаждали до -78°C и добавляли раствор 1-хлор-3-йодпропана (2,7 мл, 25,3 ммоль) в THF (5,0 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Раствор разбавляли EtOAc, промывали последовательно насыщенным NH_4Cl и рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, который элюировали смесью гептаны/EtOAc (0-20%) и в результате получали соединение 403 в виде прозрачной смолы (2,3 г, 78%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3.67 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.07-1.93 (m, 2H).

Стадия 3.

Смесь соединения 403 (1,82 г, 5,28 ммоль), йодида калия (544 мг, 3,27 ммоль) и ацетата калия (1,04 г, 10,6 ммоль) в DMSO (13,2 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (2×) и рассолом, затем концентрировали с получением смолы. Остаток растворяли в метаноле (26 мл), затем добавляли воду (870 мкл) и K_2CO_3 (737 мг, 5,33 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с получением соединения 404 в виде бледной желтовато-оранжевой смолы (1,67 г, 97%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 4.57 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.94 (s, 6H),

2.89-2.82 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.77-1.58 (m, 2H).

Стадия 4.

К раствору соединения 404 (1,1 г, 3,37 ммоль), соединения 405 (602 мг, 3,54 ммоль) и трифенилфосфина (1,11 г, 4,22 ммоль) в THF (16,9 мл) по каплям очень медленно в течение 1,5 ч добавляли DIAD (859 мкл, 4,22 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью гептаны/EtOAc (0-30%), с получением соединения 406 в виде прозрачной смолы (1,2 г, 74%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1.91-2.05 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.04 (dd, $J=8,6, 6,8$ Гц, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.04 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 7.15 (dd, $J=9,2, 4,4$ Гц, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.44 (dd, $J=8,8, 3,3$ Гц, 1H).

Стадия 5.

К охлажденному (-78°C) раствору соединения 406 (1,2 г, 2,51 ммоль) в DCM (12,5 мл) по каплям добавляли DiBAL (1 М в гексанах, 6,27 мл, 6,27 ммоль). Сразу после завершения добавления реакционную смесь гасили метанолом при -78°C . Ледяную баню удаляли, добавляли насыщенный раствор тартрата натрия-калия (5 мл) и колбу заполняли EtOAc. Сразу после образования прозрачного раствора двухфазную смесь промывали водой и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением соединения 407 в виде прозрачной смолы (1,2 г, 100%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.95-2.05 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 3H), 2.87-2.99 (m, 6H), 2.98-3.09 (m, 2H), 3.91-4.01 (m, 2H), 4.50 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 5.15 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 6.83-6.92 (m, 1H), 6.92-7.03 (m, 1H), 7.14 (dd, $J=9,6, 3,3$ Гц, 1H).

Стадия 6.

К раствору соединения 407 (660 мг, 1,47), соединения 123 (493 мг, 1,47 ммоль) и трифенилфосфина (481 мг, 1,83 ммоль) в THF (9,8 мл) по каплям в течение 1 ч добавляли DIAD. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч раствор концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью гептаны/EtOAc (0-40%), с получением соединения 408 (660 мг, 60%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1.40 (s, 9H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 3.02-3.12 (m, 2H), 4.07 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.13 (td, $J=8,7, 3,3$ Гц, 1H), 7.36 (dd, $J=9,2, 3,2$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8.16 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 9.01 (s, 1H).

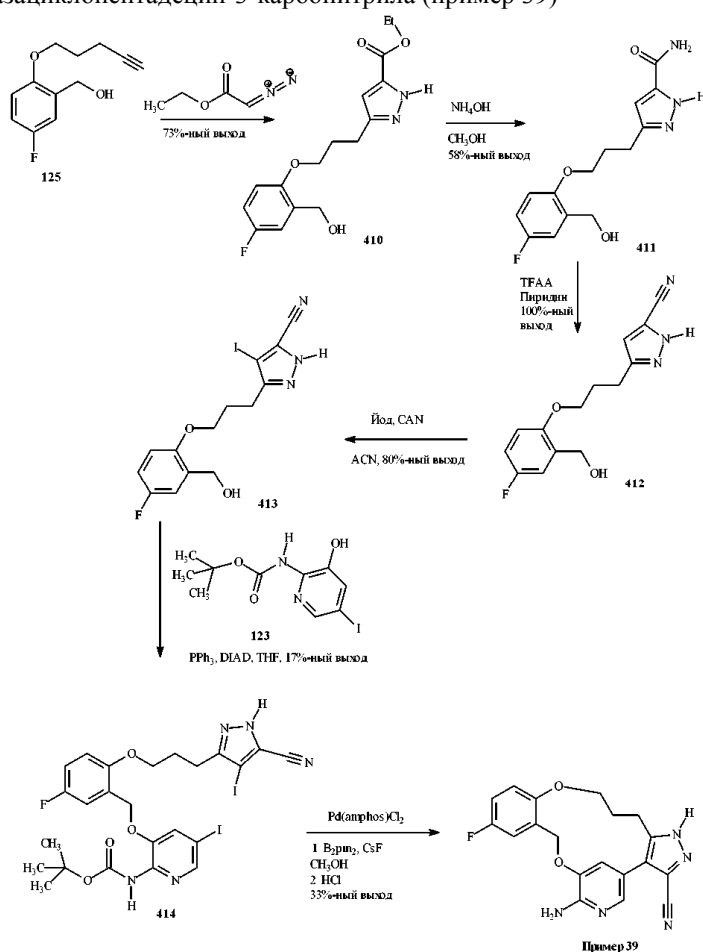
Стадия 7.

Через теплый (60°C) раствор соединения 408 (569 мг, 0,740 ммоль), дибор-пинаколового эфира (752 мг, 2,96 ммоль) и 1н. фторида цезия (3,7 мл) в MeOH (37 мл) барботировали азот. Добавляли раствор бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (79 мг, 0,11 ммоль) в толуоле (0,5 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин, затем разбавляли EtOAc, промывали рассолом (2 $\times$), сушили (MgSO_4), фильтровали, концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью DCM/MeOH (0-6%). Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали и полученное твердое вещество суспендировали в смеси 25% EtOAc/гептаны. Твердую фазу собирали посредством вакуум-фильтрации с получением соединения 409 в виде твердого вещества кремового цвета (170 мг, 41%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1.46 (s, 9H), 2.31 (s, 5H), 2.91-3.06 (m, 8H), 4.19 (br s, 2H), 5.29 (br s, 2H), 7.04-7.23 (m, 2H), 7.39 (dd, $J=8,9, 2,9$ Гц, 1H), 7.69 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7.94 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8.85 (s, 1H).

Стадия 8.

К раствору соединения 409 (170 мг, 0,303 ммоль) в диоксане (3,0 мл) добавляли HCl (4н. в диоксане, 1,52 мл, 6,06 ммоль). Добавляли метанол (0,5 мл) и раствор нагревали при 40°C . Спустя 4 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным бикарбонатом натрия и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали, концентрировали. Остаток суспендировали в DCM и твердую фазу собирали посредством вакуум-фильтрации с получением соединения из примера 38 в виде белого твердого вещества (62 мг, 58%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.19 (s, 5H), 2.71-2.98 (m, 2H), 4.04 (br s, 2H), 5.18 (br s, 2H), 5.56 (s, 2H), 6.99-7.16 (m, 2H), 7.19-7.35 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 12.32 (br s, 1H). ЖХ-МС m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 7-амино-12-фтор-2,16,17,18-тетрагидро-10Н-8,4-(метено)пиразоло[3,4-е][1,12,9]бензодиоксазациклопентадецин-3-карбонитрила (пример 39)



Стадия 1.

Этилдиазоацетат (2,44 мл, 23,5 ммоль) и соединение 125 (4,45 г, 21,4 ммоль) нагревали при 100°C в герметично запаиваемой пробирке в течение 2 суток. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью гептаны/EtOAc (0-75%), с получением соединения 410 в виде основного региоизомерного пиразола (5,0 г, смесь региоизомеров 4:1, 73%-ный выход).

Стадия 2.

Соединение 410 (5,0 г, 16 ммоль) в MeOH (31 мл) нагревали при 60°C в герметично запаиваемой пробирке в течение 1 ч. Добавляли гидроксид аммония и раствор нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и твердую фазу собирали посредством вакуум-фильтрации с получением отдельного региоизомера соединения 411 (2,7 г, 58%-ный выход).

Стадия 3.

К охлажденной (0°C) смеси соединения 411 (1,50 г, 5,11 ммоль) в пиридине (26 мл) по каплям добавляли TFAA (2,87 мл, 20,5 ммоль). Через 1 ч при 0°C раствор разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NaHCO₃ (2×), рассолом, 1н. HCl (2×), рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в смеси 20% MeOH/DCM и пропускали через SCX картридж, маточный раствор концентрировали с получением соединения 412 (1,4 г, 100%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.71 (br s, 1H), 7.14 (dd, J=3,1, 9,4 Гц, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.96 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2.82 (t, J=7,7 Гц, 2H), 2.12-1.96 (m, 2H).

Стадия 4.

К раствору соединения 412 (1,4 г, 5,1 ммоль) и цериевого нитрата аммония (1,95 г, 3,56 ммоль) в ACN (45 мл) добавляли раствор йода (904 мг, 3,56 ммоль) в ACN (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным Na₂S₂O₃ (2×) и рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью гептаны/EtOAc (0-50%), с получением соединения 413 (1,2 г, 80%-ная чистота), которое содержит 20% альдегида. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.15 (dd, J=3,1, 9,4 Гц, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.94 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2.81 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H).

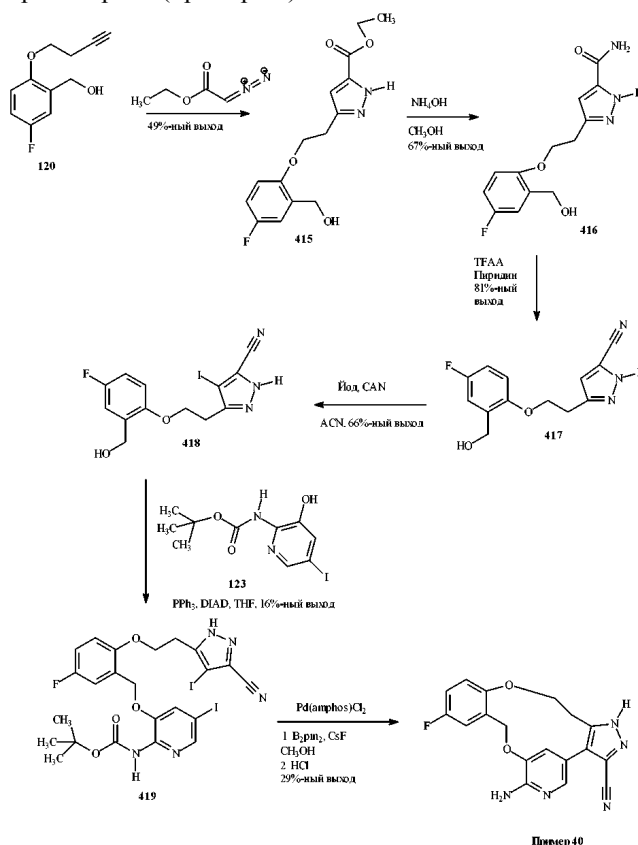
Стадия 5.

К раствору соединения 413 (500 мг, 80%-ная чистота, 1,0 ммоль), соединения 123 (340 мг, 1,0 ммоль) и трифенилфосфина (327 мг, 1,25 ммоль) в THF (6,7 мл) по каплям в течение 1 ч добавляли DIAD (254 мкл, 1,25 ммоль). Как только согласно результатам ЖХ-МС реакция была завершена, раствор концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью гептаны/EtOAc (0-50%). Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали и твердую фазу растирали с Et₂O с получением соединения 414 (125 мг, 17%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1.40 (s, 9H), 1.99-2.15 (m, 2H), 2.85 (t, J=7,4 Гц, 2H), 4.02 (t, J=5,7 Гц, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.02 (dd, J=9,2, 4,4 Гц, 1H), 7.13 (td, J=8,8, 3,2 Гц, 1H), 7.35 (dd, J=9,2, 3,2 Гц, 1H), 7.80 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8.15 (d, J=1,5 Гц, 1H), 9.00 (s, 1H), 14.14 (br s, 1H).

Стадия 6.

В герметично закрытом сосуде через смесь соединения 414 (120 мг, 0,17 ммоль), диборпинакового эфира (212 мг, 0,84 ммоль) и фторида цезия (127 мг, 0,835 ммоль) в MeOH (8,4 мл) и воде (0,80 мл) барботировали азот. Добавляли раствор бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламино-фенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (18 мг, 0,025 ммоль) в толуоле (0,5 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч, затем разбавляли EtOAc, промывали рассолом (2×), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали. Остаток растворяли в DCM (1 мл) и добавляли HCl (4н. в диоксане, 1 мл, 4,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью DCM/7н. NH₃ MeOH (0-6%). Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали и полученную твердую фазу растирали с Et₂O с получением соединения из примера 39 (20 мг, 33%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2.23 (br s, 2H), 3.03 (br s, 2H), 3.55-4.55 (m, 2H), 5.21 (br s, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.04-7.16 (m, 2H), 7.30 (dd, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7.38 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.75 (d, J=1,8 Гц, 1H), 13.88 (br s, 1H). ЖХ-МС m/z 366 [M+H]⁺.

Получение 7-амино-12-фтор-16,17-дигидро-1H,10H-8,4-(метено)пиразоло-[3,4-d][1,11,8]бензодиоксазациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 40)



Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 39, использовали для получения соединения 415 (1,6 г, 49%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1.28 (t, J=7,0 Гц, 3H), 3.07 (br. s, 2H), 4.13-4.22 (m, 2H), 4.25 (d, J=6,6 Гц, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.95-5.34 (m, 1H), 6.63 (br. s, 1H), 6.89-7.06 (m, 2H), 7.13 (dd, J=9,4, 2,6 Гц, 1H), 13.29 (brs, 1H).

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 39, использовали для получения соединения 416 (930 мг, 67%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.97 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 7.02-6.90 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.19 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4.41 (d, J=5,0 Гц, 2H), 4.18 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3.06

(t, J=5,9 Гц, 2H).

Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примера 39, использовали для получения соединения 417 (700 мг, 81%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3.10 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4.19 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.91-7.05 (m, 2H), 7.13 (dd, J=9,6, 3,0 Гц, 1H), 13.77 (br s, 1H).

Стадия 4.

Процедуру, описанную на стадии 4 для примера 39, использовали для получения соединения 418 (630 мг, 66%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3.10 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4.20 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4.34 (s, 2H), 6.91-7.05 (m, 2H), 7.13 (dd, J=9,4, 3,2 Гц, 1H).

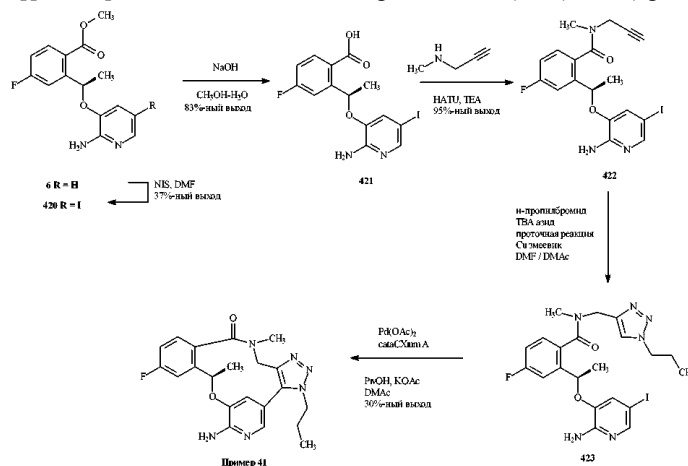
Стадия 5.

Процедуру, описанную на стадии 5 для примера 39, использовали для получения соединения 419 (180 мг, 16%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1.41 (s, 9H), 3.16 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4.25 (t, J=6,3 Гц, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.96-7.19 (m, 2H), 7.33 (dd, J=9,3, 3,0 Гц, 1H), 7.74 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8.17 (d, J=1,8 Гц, 1H), 9.03 (s, 1H), 14.23 (br s, 1H).

Стадия 6.

Процедуру, описанную на стадии 6 для примера 39, использовали для получения соединения из примера 40 (25 мг, 29%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3.06-3.17 (m, 2H), 4.51 (br s, 2H), 5.19 (br s, 2H), 5.54 (br s, 2H), 7.02-7.19 (m, 2H), 7.37 (dd, J=9,1, 3,0 Гц, 1H), 7.67 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.86 (d, J=1,8 Гц, 1H), 13.46 (s, 1H). ЖХ-МС ES m/z 352 [M+H] $^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-10,16-диметил-3-пропил-16,17-дигидро-3H-8,4-(метено)[1,2,3]триазоло[4,5-h][2,5,1]бензоксадиациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 41)



Стадия 1.

Соединение 6 (7,6 г, 26,2 ммоль) растворяли в DMF (76 мл) с получением коричневого раствора, который охлаждали в атмосфере азота до -5°C . Порциями добавляли N-йодсукцинимид (5,9 г, 26,2 ммоль) (7 порций) без обнаружимого проявления экзотермы. После нагревания до комнатной температуры анализ посредством ТСХ (50% EtOAc/гептан) показал присутствие соединения 6. Реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C и в течение 2,5 ч добавляли дополнительное количество NIS (5,6 г, 24,9 ммоль). Реакционную смесь гасили 10%-ным водным тиосульфатом натрия (50 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (30 мл). Коричневую смесь упаривали до остатка (приблизительно 60 мл), который распределяли между EtOAc (200 мл) и 10%-ным водным тиосульфатом натрия (200 мл). После разделения органическую фазу промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (100 мл) и затем рассолом (100 мл). Водный слой снова экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные EtOAc слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали с получением коричневого маслянистого остатка (приблизительно 7 г). Неочищенный продукт абсорбировали на диоксиде кремния и очищали колоночной хроматографией (элюент: от 20 до 40% EtOAc/гептан) с получением соединения 420 в виде коричневого твердого вещества (4,0 г, 37%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.88 (1H, m), 7.57 (2H, m), 7.21 (1H, t), 6.91 (1H, s), 6.13 (1H, m), 6.10 (2H, s), 3.85 (3H, s), 1.51 (3H, d). ЖХ-МС ЭР m/z 417 [M+H] $^+$.

Стадия 2.

К раствору соединения 420 (400 мг, 0,961 ммоль) в MeOH добавляли 2 M NaOH (1,0 мл, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре. Согласно результатам анализа посредством ЖХ-МС, спустя 6 ч реакция прошла только приблизительно на 20%. Добавляли дополнительное количество 4 M NaOH (1,0 мл, 4,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 11 ч реакция была завершена. Примерно 70% растворителя удаляли при пониженном давлении и остаток доводили до величины pH, равной приблизительно 7, с помощью 2N. HCl. Осадок собирали посредством фильтрования и промывали смесью MeOH/вода с получением соединения 421 в виде твердого вещества (321 мг, 83%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1.56 (d, J=6,3 Гц, 3H), 6.19 (br s, 2H), 6.33 (q, J=6,4 Гц, 1H),

6.93 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7.23 (td, $J=8,5, 2,8$ Гц, 1H), 7.54 (dd, $J=10,4, 2,5$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7.97 (dd, $J=8,7, 5,9$ Гц, 1H), 13.42 (br s, 1H). ЖХ-МС ХИАД m/z 403 $[M+H]^+$.

Стадия 2.

К раствору соединения 421 (300 мг, 0,746 ммоль), *N*-метилпропаргиламина (57 мг, 0,82 ммоль), DIEA (289 мг, 2,24 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (340 мг, 0,895). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Спустя 1,5 ч реакция была завершена только приблизительно на 15%. Реакционную смесь нагревали вплоть до 55°C. Через 1 ч реакция была завершена. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc и промывали водой, насыщенным NaHCO_3 и раствором. Органический слой фильтровали, концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, который элюировали смесью от 3 до 50% EtOAc/гептан, и получали соединение 422 в виде светло-коричневой смолы (323 мг, 95%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.54 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 4.33-4.40 (m, 2H), 5.35-5.50 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.17-7.28 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.50 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7.62 (d, $J=1,8$ Гц, 1H). ЖХ-МС ХИАД m/z 454 $[M+H]^+$.

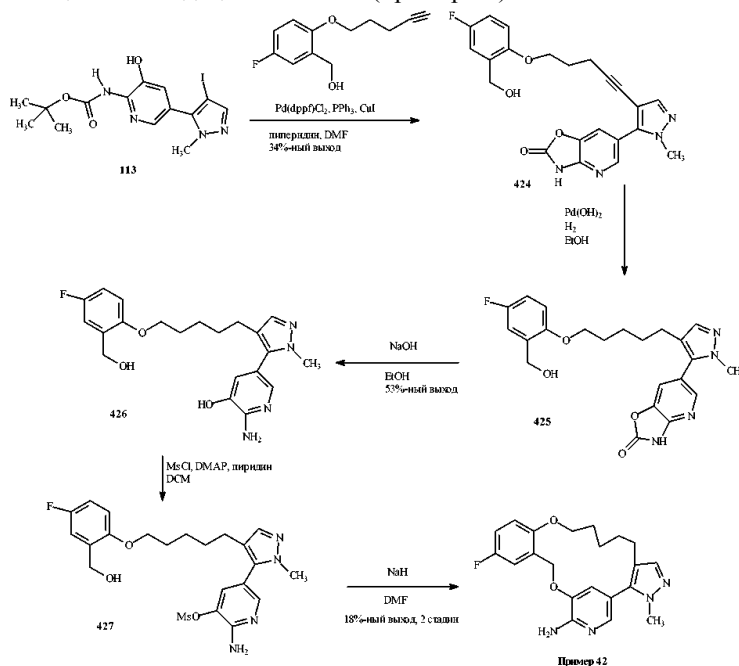
Стадия 3.

К перемешиваемому раствору 1-бромпропана (0,4 ммоль) в DMAc (200 мкл) по каплям добавляли азид тетрабутиламмония (0,4 ммоль) (200 мкл/мин) в виде раствора в DMF (400 мкл). К этому раствору затем по каплям добавляли (200 мкл/мин) соединение 422 (91 мг, 0,2 ммоль) в виде раствора в DMAc (200 мкл). Через 30 с реакционный сегмент (800 мкл) инжектировали в проточное реакторное устройство и пропускали через змеевик из медной трубки в течение 3 мин при 150°C. Реакционный сегмент затем охлаждали и собирали посредством возбуждаемого УФ (280 нм) коллектора фракций. ЖХ-МС анализ этого сегмента показал присутствие целевого масс-иона для соединения 423. ЖХ-МС m/z 539 $[M+H]^+$. Растворитель удаляли под продувкой N_2 при 50°C и соединение использовали неочищенным на следующей стадии.

Стадия 4.

К соединению 423 (108 мг, 0,2 ммоль) в условиях перчаточного бокса для работы с ядовитыми веществами (менее 50 м.д. O_2 , менее 50 м.д. H_2O) добавляли сухой дегазированный DMAc (3 мл), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,0021 ммоль), cataCXium® A (0,0042 ммоль), пиваловую кислоту (0,0067 ммоль) и KOAc (0,167 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Органический слой собирали и промывали насыщенным NaHCO_3 и водой. Органический слой фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, который элюировали смесью 30-90% EtOAc-гептан, и получали нечистый продукт. Образец повторно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой, которая давала соединение из примера 41 в виде белого твердого вещества (16 мг, 30%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.55-7.72 (m, 2H), 7.44 (dd, $J=5,7, 8,5$ Гц, 1H), 7.16 (dt, $J=2,8, 8,5$ Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.65 (q, $J=7,2, 3,6$ Гц, 1H), 4.51 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 4.29-4.43 (m, 2H), 4.15 (d, $J=14,7$ Гц, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.67 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 0.78 (t, $J=7,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 412 $[M+H]^+$.

Получение 12-фтор-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагидро-14H-16,20-(метено)пиразоло[4,3-g][1,14,11]бензодиоксазациклопентадецин-17-амина (пример 42)



Стадия 1.

Через смесь соединения 113 (300 мг, 0,72 ммоль), соединения 125 (300 мг, 1,4 ммоль), йодида меди(I) (6,9 мг, 0,036 ммоль), трифенилфосфина (9,4 мг, 0,036 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (50,5 мг, 0,072 ммоль) в смеси DMF (4,81 мл) и пиперидина (4,81 мл) барботировали азот и затем нагревали на масляной бане до 90°C. Через 4 ч реакционную смесь оставляли охлаждаться и разбавляли этилацетатом. Раствор промывали насыщенным водным NH_4Cl (3×), рассолом и органическую фазу сушили над MgSO_4 . Раствор фильтровали, концентрировали и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (смесь 50-100% EA/гептан) с получением соединения 424 (102 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.69 (br. s., 1H), 8.22 (d, $J=1,77$ Гц, 1H), 7.88 (d, $J=1,77$ Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.12 (dd, $J=9,35, 3,28$ Гц, 1H), 6.90-6.99 (m, 1H), 6.82, (dd, $J=8,84, 4,55$ Гц, 1H), 5.12 (br. s., 1H), 4.45 (br. s., 2H), 3.96 (t, $J=6,06$ Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.88 (квин., $J=6,51$ Гц, 2H). ЖХ-МС m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Соединение 424 (100 мг, 0,237 ммоль) растворяли в этаноле (0,5 мл) и добавляли гидроксид палладия (25 мг, 20% на углеводе). Смесь насыщали азотом, затем создавали давление водорода 3-4 бар. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до 60°C в течение 12 ч. Реакционный сосуд оставляли охлаждаться, и анализ посредством ЖХ-МС показал, что основной целевой продукт сопровождался небольшими количествами этилкарбамата. Реакционную смесь фильтровали через картридж из целлита для удаления катализатора и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали и к остатку (соединение 425) добавляли 2н. водный NaOH (2 мл) и метанол (0,8 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 4 ч, оставляли охлаждаться и перемешивали в течение дополнительных 48 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным NH_4Cl . Водную фазу доводили до pH 6 с помощью 4н. HCl и дополнительно экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-10% MeOH/DCM) с получением соединения 426 (5 мг, 53%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.72 (br. s., 1H), 7.40 (d, $J=1,76$ Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (dd, $J=9,57, 3,27$ Гц, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 1H), 6.79 (d, $J=1,76$ Гц, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.13 (br. s., 1H), 4.45 (s, 2H), 3.88 (t, $J=6,42$ Гц, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.31 (t, $J=7,55$ Гц, 2H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.41-1.56 (m, 2H), 1.27-1.41 (m, 2H). ЖХ-МС m/z 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

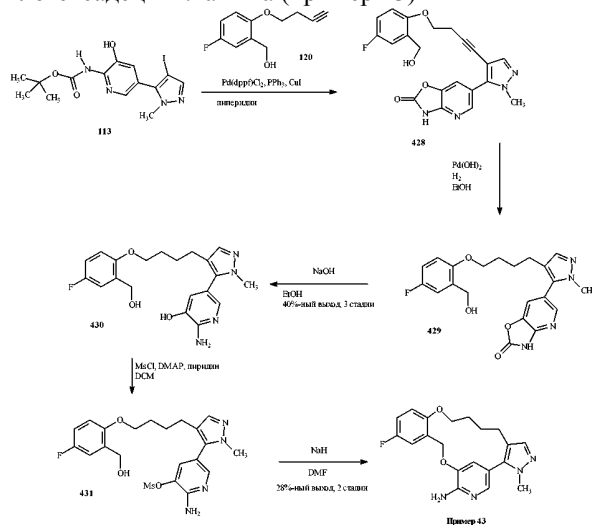
Стадия 3.

К охлажденному до 0°C раствору соединения 426 в DCM (500 мкл) добавляли TEA (20,9 мкл, 0,15 ммоль) и каталитическое количество DMAP (0,6 мг), а затем раствор MsCl (9,7 мкл, 0,125 ммоль) в DCM (250 мкл). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и спустя 1 ч анализ посредством ЖХ-МС показал, что образовался целевой продукт в качестве основного компонента. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой. Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. После высушивания в течение ночи в высоком вакууме выделяли соединение 427 (53 мг, 89%) в виде светлого пенообразного твердого вещества, которое использовали без очистки на стадии циклизации. ЖХ-МС m/z 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

К раствору соединения 427 (50 мг, 0,1 ммоль) в DMF (2,08 мл) добавляли NaH (5,6 мг, 0,15 ммоль, 60%-ная дисперсия). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительную порцию NaH (5 мг) и реакционную смесь нагревали в течение дополнительного часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали смесью насыщенный водный NH_4Cl /вода, рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-10% MeOH/DCM) с получением соединения из примера 42 (6 мг, 20%) в виде желтого кремообразного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.55 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.02-7.10 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.77 (br. s., 2H), 5.26 (s, 2H), 4.01 (t, $J=5,41$ Гц, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.30 (t, $J=6,29$ Гц, 2H), 1.68 (m, $J=5,29$ Гц, 2H) 1.41-1.58 (m, 4H). ЖХ-МС ХИАД m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 12-фтор-3-метил-16,17,18,19-тетрагидро-3Н,10Н-8,4-(метено)пиразоло[4,3-*f*][1,13,10]бензодиоксазациклогексадецин-7-амина (пример 43)



Стадия 1.

Через смесь соединения 113 (400 мг, 0,96 ммоль), соединения 120 (233 мг, 1,2 ммоль), йодида меди(I) (9,1 мг, 0,048 ммоль), трифенилфосфина (25,2 мг, 0,096 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (33,7 мг, 0,048 ммоль) в пиперидине (6,4 мл) барботировали азот и затем нагревали на масляной бане до 90°C. Через 4 ч реакционную смесь оставляли охлаждаться и разбавляли EtOAc. Раствор промывали насыщенным водным NH_4Cl (3×), рассолом и органическую фазу сушили над MgSO_4 . Раствор фильтровали, концентрировали и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (смесь 0-10% MeOH/DCM) с получением соединения 428 в виде смолообразного твердого вещества, загрязненного избытком пиперидина. Этот материал использовали без дальнейшей очистки на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.06 (d, $J=2,01$ Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (d, $J=1,76$ Гц, 1H), 7.13 (dd, $J=9,32, 2,77$ Гц, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 5.13 (br. s., 1H), 4.48 (d, $J=2,27$ Гц, 2H), 4.06 (t, $J=6,67$ Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.78 (t, $J=6,55$ Гц, 2H). ЖХ-МС m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Соединение 428 (400 мг, 0,979 ммоль) растворяли в этаноле (9,8 мл) и добавляли гидроксид палладия (40 мг, 20% на углеороде). Смесь насыщали азотом, затем создавали давление водорода 3-4 бар. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до 50°C в течение 18 ч. Реакционный сосуд оставляли охлаждаться, и анализ посредством ЖХ-МС показал, что основной целевой продукт сопровождался небольшими количествами этилкарбамата. Реакционную смесь фильтровали через картридж из целита для удаления катализатора и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали, растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли 15%-ный водный NaOH (7,83 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 12 ч и оставляли охлаждаться. Смесь нейтрализовали с помощью 1н. водного HCl и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-10% MeOH/DCM) с получением соединения 430 (151 мг, 40%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.72 (br. s., 1H), 7.41 (d, $J=1,76$ Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (dd, $J=9,44, 3,15$ Гц, 1H), 6.91-7.02 (m, 1H), 6.85 (dd, $J=8,81, 4,53$ Гц, 1H), 6.79 (d, $J=2,01$ Гц, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.13 (br. s., 1H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (t, $J=6,04$ Гц, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.35 (t, $J=7,30$ Гц, 2H), 1.47-1.74 (m, 4H). ЖХ-МС m/z 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.

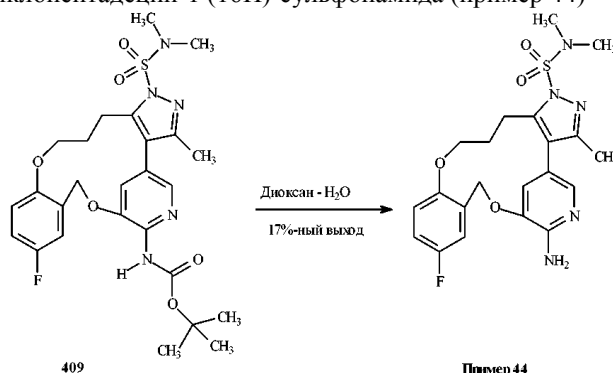
К охлажденному до 0°C раствору соединения 430 (150 мг, 0,388 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TEA (65 мкл, 0,47 ммоль) и каталитическое количество DMAP (2-3 мг), а затем раствор MsCl (30 мкл, 0,39 ммоль) в DCM (0,5 мл). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч к реакционной смеси добавляли пиридин (2 мл) и MsCl (15 мкл, 0,2 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение дополнительного часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным NH_4Cl и рассолом. Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. После высушивания в течение ночи в высоком вакууме соединение 431 (156 мг, 86%) выделяли в виде оранжевой смолы, которую использовали без очистки на стадии циклизации.

Стадия 4.

К раствору соединения 431 (156 мг, 0,34 ммоль) в DMF (2,08 мл) добавляли NaN (13,4 мг, 0,34 ммоль, 60%-ная дисперсия). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали смесью насыщенный водный NH_4Cl /вода, рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-8% MeOH/DCM) с получением соединения из примера 43 (40 мг, 32%) в виде желтого кремообразного

твёрдого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, 80°C , DMSO-d_6) δ 7.50-7.57 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.01-7.09 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 1H), 5.77 (br. s., 2H), 5.28 (s, 2H), 4.02 (t, $J=5.54$ Гц, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.18-2.34 (m, 2H), 1.71-1.89 (m, 4H). ЖХ-МС ХИАД m/z 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

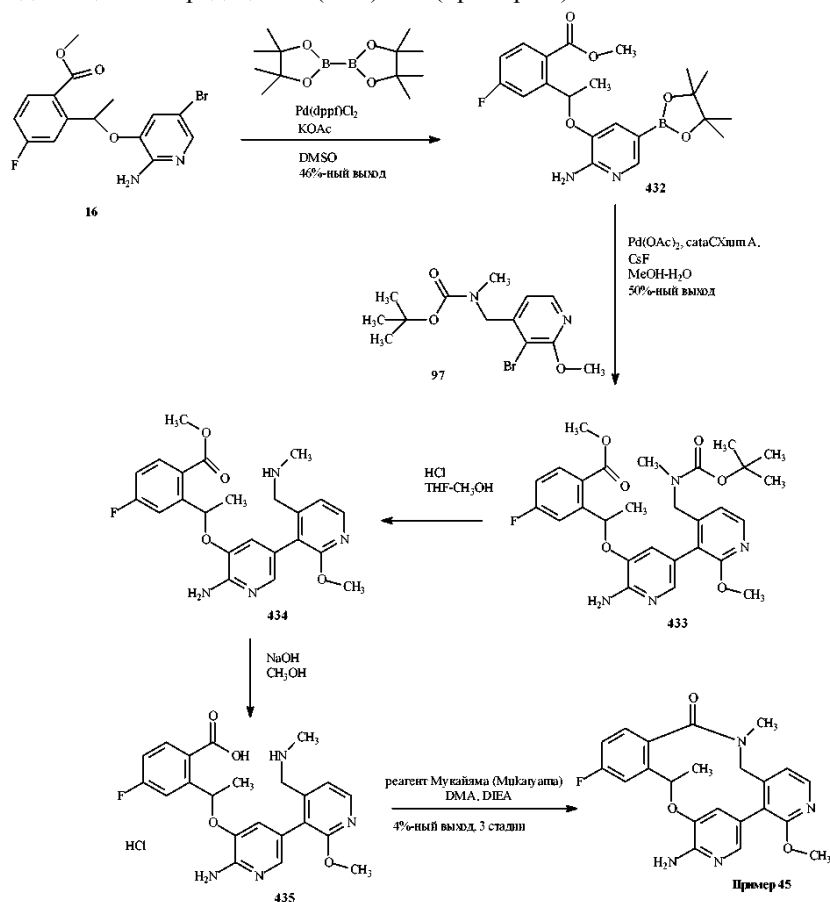
Получение 7-амино-12-фтор-N,N,3-триметил-17,18-дигидро-10H-8,4-(метено)пирозоло[3,4-е][1,12,9]бензодиазациклопентадецин-1 (16H)-сульфонамида (пример 44)



Пример 44

Соединение 409 (30 мг, 0,053 ммоль) растворяли в смеси диоксан/вода (500 мкл/50 мкл) и нагревали до 100°C в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-60% EtOAc/DCM) с последующей ЖХВД с обращенной фазой с получением соединения из примера 44 (13 ммоль, 17%, определено анализом раствора в DMSO с помощью детектора рассеивания света при испарении (ДРСИ)), которое использовали непосредственно для скрининга. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7.51 (d, $J=1.65$ Гц, 1H), 7.37 (dd, $J=8.78, 2.74$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J=1.65$ Гц, 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.18 (m, $J=4.94$ Гц, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.88 (br. s., 2H), 2.30 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). ЖХ-МС ES m/z 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 8-амино-13-фтор-4-метокси-11,17-диметил-17,18-дигидро-9,5-(метено)пиридо[3,4-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-16(11H)-она (пример 45)



Пример 45

Стадия 1.

Смесь бром-содержащего исходного соединения 16 (1,364 г, 3,70 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (1,44 г, 5,54 ммоль), KOAc (1,27 г, 12,9 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (272 мг, 0,333 ммоль) и безводного DMSO (17 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин с получением темно-оранжевой суспензии. Смесь затем нагревали до 80°C в течение 5 ч. К смеси добавляли EtOAc, а затем Si-тиол. Суспензию оставляли охлаждаться до комнатной температуры с перемешиванием. Через 30 мин смесь фильтровали и твердую фазу промывали EtOAc. Фильтрат (прозрачный темно-оранжевый) затем разбавляли EtOAc и промывали водой (2×) и затем рассолом. Водные слои снова экстрагировали EtOAc (2×). Органические слои объединяли и промывали 1 М HCl. Водные слои собирали и затем охлаждали до 0°C и нейтрализовали 10 М NaOH (водн.) до pH, равного 7. Суспензию затем экстрагировали EtOAc и органические слои объединяли и промывали рассолом. Органический слой затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением 1,42 г неочищенного материала в виде коричневого твердого вещества. Материал растворяли в минимальном количестве EtOAc и затем добавляли гептан. Образовывался осадок. Смесь оставляли выстаиваться в течение 1 ч и затем фильтровали и промывали гептаном с получением соединения 432 (702,2 мг, 46%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7.94 (dd, J=8,80, 5,87 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (dd, J=10,56, 2,35 Гц, 1H), 7.25 (td, J=8,36, 2,64 Гц, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.26 (q, J=6,46 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.57 (d, J=5,87 Гц, 3H), 1.21 (d, J=5,87 Гц, 12H).

Стадия 2.

Во флякон для микроволновой обработки добавляли соединение 97 (100 мг, 0,3 ммоль), соединение 432 (189 мг, 0,45 ммоль), фторид цезия (138 мг, 0,91 ммоль), cataCXium A (12,9 мг, 0,036 ммоль), ацетат палладия (8,1 мг, 0,036 ммоль), метанол (3 мл) и воду (0,3 мл). Реакционную смесь дегазировали и флякон герметически закрывали и нагревали до 80°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 20-50% EtOAc/гептан, затем смесь 5-10% MeOH/EtOAc) с получением соединения 433 (82 мг, 50%) в виде коричневой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.96-8.10 (m, 2H), 7.46 (d, J=13,64 Гц, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.00 (t, J=7,33 Гц, 1H), 6.75 (d, J=5,31 Гц, 1H), 6.51 (br. s., 1H), 6.30-6.37 (m, 1H), 4.96 (br. s., 2H), 3.87 (s, 3H), 3.66-3.77 (m, 3H), 2.53-2.68 (m, 3H), 1.63-1.69 (m, 3H), 1.41 (br. s., 9H). ЖХ-МС m/z 541 [M+H]⁺.

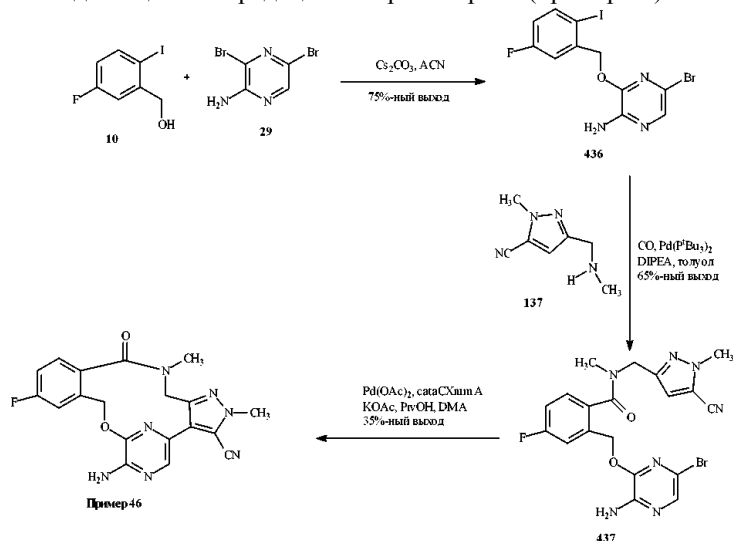
Стадия 3.

Соединение 433 (82 мг, 0,15 ммоль) растворяли в THF (1 мл) и MeOH (0,3 мл), после чего добавляли 38%-ную HCl (0,1 мл). Реакционную смесь нагревали с помощью масляной бани при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и добавляли 50%-ный водный NaOH до тех пор, пока pH не достигал 12 (приблизительно 0,2 мл). Добавляли 0,3 мл MeOH и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и подвергали лиофилизации. Твердое вещество отфильтровывали и промывали EtOAc, затем смесью MeOH/CH₂Cl₂, а фильтраты концентрировали с получением соединения 435 (126 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4.

Соединение 435 (65 мг, 0,15 ммоль) растворяли в DMA (15 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли DIEA (53 мкл, 0,3 ммоль), затем CMPI (43,1 мг, 0,17 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и подвергали лиофилизации. Твердое вещество промывали EtOAc и смесью MeOH/CH₂Cl₂, фильтраты концентрировали и очищали посредством ЖХВД с обращенной фазой с получением соединения из примера 45 (2,38 мг, 4%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8.03-8.15 (m, 1H), 7.59 (dd, J=10,11, 2,53 Гц, 1H), 7.53 (d, J=2,02 Гц, 1H), 7.31 (dd, J=8,46, 5,68 Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 5.76-5.85 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.79-3.87 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.69-1.74 (m, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 409 [M+H]⁺.

Получение 7-амино-12-фтор-2,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2Н-8,4-(азено)пиразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 46)



Стадия 1.

Соединение 10 (1,89 г, 7,5 ммоль), соединение 29 (2,28 г, 9 ммоль) и карбонат цезия (6,11 г, 18,7 ммоль) объединяли в ацетонитриле (75 мл) и нагревали при 80°C в течение 18 ч. Неочищенную суспензию добавляли к рассолу (400 мл) и полученную твердую фазу цвета ржавчины собирали фильтрованием и промывали водой. Частично высушенную твердую фазу перекристаллизовывали из горячего ацетонитрила (приблизительно 200 мл) с получением соединения 436 (2,37 г, 75%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.92 (dd, 1H), 7.58-7.69 (m, 2H), 7.05 (td, $J=8,65$, 3,24 Гц, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.27 (s, 2H). ЖХ-МС m/z 423/425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Соединение 436 (450 мг, 1,06 ммоль), соединение 137 (155 мг, 0,30 ммоль), DIEA (0,578 мл, 3,32 ммоль) и $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (43,3 мг, 0,083 ммоль) растворяли в толуоле (40 мл) в баллоне из нержавеющей стали и нагревали до 85°C при давлении CO 4 бар в течение 15 ч. Смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 25-100% EtOAc/гептан) с получением соединения 437 (255 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, 80°C, DMSO- d_6) δ м.д. 7.64 (s, 1H), 7.51 (dd, $J=10,20$, 2,64 Гц, 1H), 7.40 (dd, $J=8,31$, 5,79 Гц, 1H), 7.15-7.32 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.23 (br. s., 2H), 5.34 (s, 2H), 4.13-4.83 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.87 (br. s., 3H). ЖХ-МС m/z 474/476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.

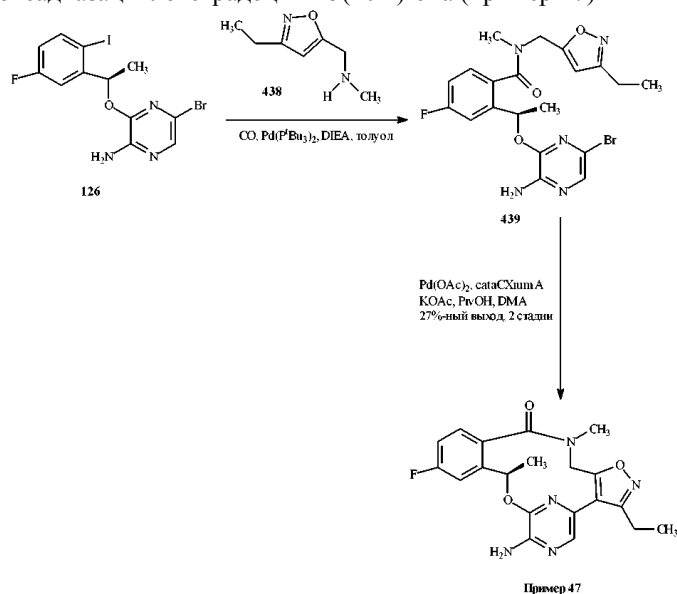
Соединение 437 (125 мг, 0,264 ммоль), cataCXium A (29,2 мг, 0,079 ммоль), ацетат палладия (9 мг, 0,04 ммоль), KOAc (130 мг, 1,32 ммоль) и пиваловую кислоту (8,1 мг, 0,079 ммоль) растворяли в DMA (5,29 мл) во флаконе для микроволновой обработки. Флакон заполняли азотом и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и твердую фазу удаляли фильтрованием. Водную фазу экстрагировали EtOAc, промывали рассолом. Твердую фазу объединяли с органической фазой и сушили над MgSO_4 . Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (25-100% смеси 3:1 DCM в гептанах/5% MeOH в EtOAc). В результате растирания содержащих продукт фракций с МТВЕ получали соединение из примера 46 (36 мг, 35%) в виде бесцветного твердого вещества как смесь атропоизомеров. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.35-7.53 (m, 2H), 7.19 (td, $J=8,50$, 2,64 Гц, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.57 (dd, $J=12,46$, 1,64 Гц, 1H), 5.10 (d, $J=12,59$ Гц, 1H), 4.23-4.50 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.88 (s, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Аналитическое хиральное разделение осуществляли посредством СФХ, которую выполняли на колонке Chiralpak OD-H (колонка 4,6×250 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали 30%-ным MeOH в CO_2 при поддержании 35°C при 140 бар. Скорость потока 3 мл/мин давала $\text{Rt}_{(\text{пик } 1)}$, составлявшее 4,85 мин, и $\text{Rt}_{(\text{пик } 2)}$, составлявшее 5,79 мин.

Пример 46 (атропоизомер пика 1): 99% эи. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.37-7.56 (m, 2H), 7.19 (td, $J=8,46$, 2,78 Гц, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.57 (dd, $J=12,51$, 1,64 Гц, 1H), 5.10 (d, $J=12,38$ Гц, 1H), 4.25-4.41 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.88 (s, 3H).

Пример 46 (атропоизомер пика 2): 96% эи. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 7.79 (s, 1H), 7.37-7.53 (m, 2H), 7.19 (td, $J=8,53$, 2,65 Гц, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.57 (dd, $J=12,38$, 1,52 Гц, 1H), 5.10 (d, $J=12,63$ Гц, 1H), 4.24-4.47 (т, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.88 (s, 3H).

Получение (10R)-7-амино-3-этил-12-фтор-10,16-диметил-16,17-дигидро-8,4-(азено)[1,2]оксазоло[4,5-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 47)



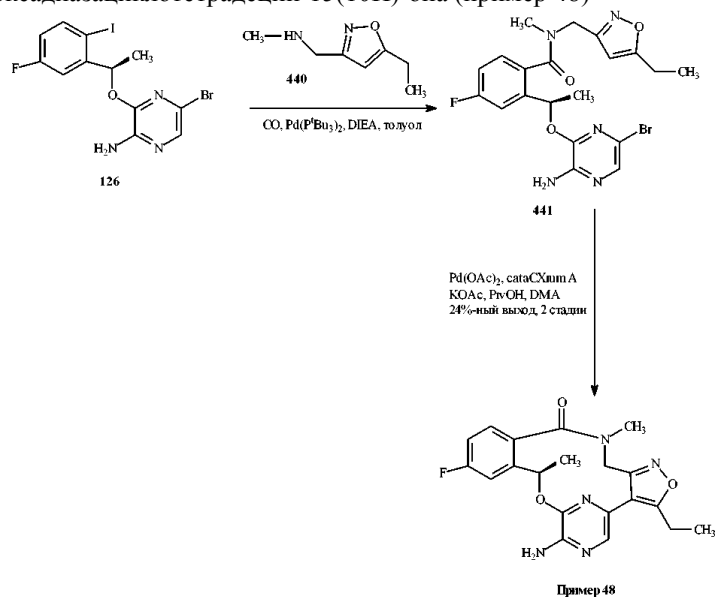
Стадия 1.

Соединение 126 (286 мг, 0,653 ммоль), соединение 438 (115 мг, 0,653 ммоль), DIEA (0,455 мл, 2,61 ммоль), $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (33,9 мг, 0,05 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл) в сосуде из нержавеющей стали. В реакторе создавали давление 4 бар CO и нагревали до 85°C в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, насыщенным водным NH_4Cl и рассолом. Органическую фазу сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток, представляющий собой соединение 439, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2.

Соединение 439 (312 мг, 0,653 ммоль), KOAc (320 мг, 3,26 ммоль), пиваловую кислоту (16,8 мг, 0,163 ммоль) объединяли в DMF (4,35 мл) и раствор продували азотом. Затем добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (14,6 мг, 0,065 ммоль) и cataCXium A (48,4 мг, 0,131 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 150°C в течение 45 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. В результате очистки посредством ЖХВД с обращенной фазой получали соединение из примера 47 (71 мг, 27%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.31-7.25 (m, 3H), 7.08 (dt, $J=2,6, 8,2$ Гц, 1H), 6.30-6.22 (m, 1H), 4.57 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4.41 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.01-2.77 (m, 2H), 1.84 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1.39 (t, $J=7,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-3-этил-12-фтор-10,16-диметил-16,17-дигидро-8,4-(азено)[1,2]оксазоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 48)



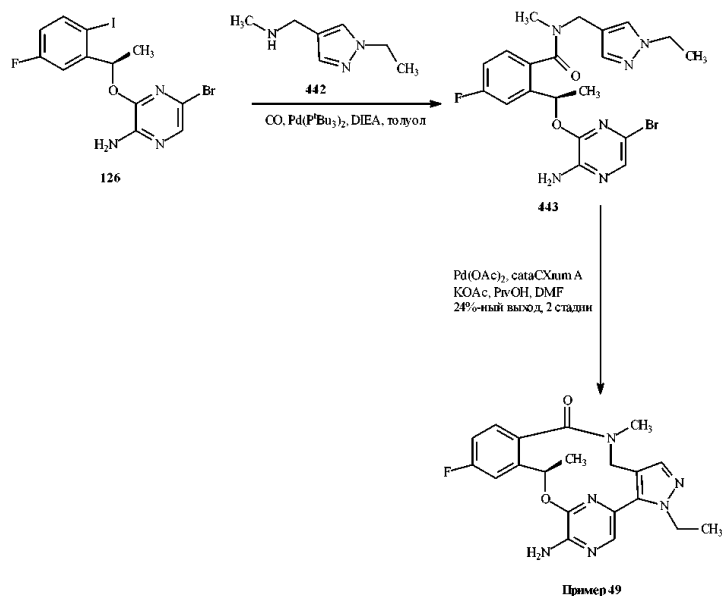
Стадия 1.

Соединение 126 (285 мг, 0,650 ммоль), соединение 440 (115 мг, 0,650 ммоль), DIEA (0,453 мл, 2,61 ммоль), $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (33,9 мг, 0,05 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл) в сосуде из нержавеющей стали. В реакторе создавали давление 4 бар CO и нагревали до 85°C в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, насыщенным водным NH_4Cl и рассолом. Органическую фазу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2.

Соединение 441 (311 мг, 0,650 ммоль), KOAc (320 мг, 3,26 ммоль), пиваловую кислоту (16,8 мг, 0,163 ммоль) объединяли в DMF (5 мл) и раствор продували азотом. Затем добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (14,6 мг, 0,065 ммоль) и cataCXium A (48,6 мг, 0,131 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 150°C в течение 45 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. В результате очистки посредством ЖХВД с обращенной фазой получали соединение из примера 48 (62 мг, 24%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.66 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.21 (dd, $J=5,5, 8,4$ Гц, 1H), 7.01 (dt, $J=2,6, 8,3$ Гц, 1H), 6.16-6.03 (m, 1H), 5.01 (br. s., 2H), 4.67 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 4.33 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.95-2.75 (m, 2H), 1.76 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1.34 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-3-этил-12-фтор-10,16-диметил-16,17-дигидро-3H-8,4-(азено)пирозоло[3,4-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 49)



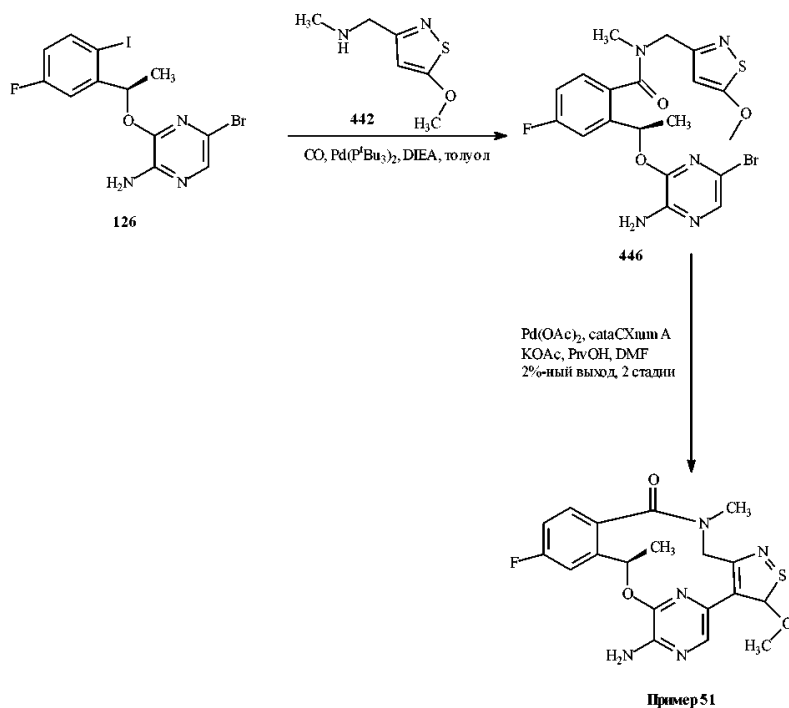
Стадия 1.

Соединение 126 (314 мг, 0,718 ммоль), соединение 442 (100 мг, 0,718 ммоль), DIEA (0,5 мл, 2,87 ммоль), $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (37,5 мг, 0,072 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл) в сосуде из нержавеющей стали. В реакторе создавали давление 4 бар CO и нагревали до 85°C в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, насыщенным водным NH_4Cl и рассолом. Органическую фазу сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток, представляющий собой соединение 443, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 477/479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Соединение 443 (258 мг, 0,540 ммоль), KOAc (265 мг, 2,7 ммоль), пиваловую кислоту (13,9 мг, 0,135 ммоль) объединяли в DMF (4 мл) и раствор продували азотом. Затем добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12,1 мг, 0,054 ммоль) и cataCXium A (39,9 мг, 0,108 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 150°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. В результате очистки посредством ЖХВД с обращенной фазой получали соединение из примера 49 (52 мг, 24%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (dd, $J=2,6, 10,1$ Гц, 1H), 7.31 (dd, $J=5,7, 8,4$ Гц, 1H), 7.12 (dt, $J=2,6, 8,5$ Гц, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.09-5.96 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 2H), 4.13-4.04 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1.33 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-3-метокси-10,16-диметил-16,17-дигидро-8,4-(азено)[1,2]тиазоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 51)



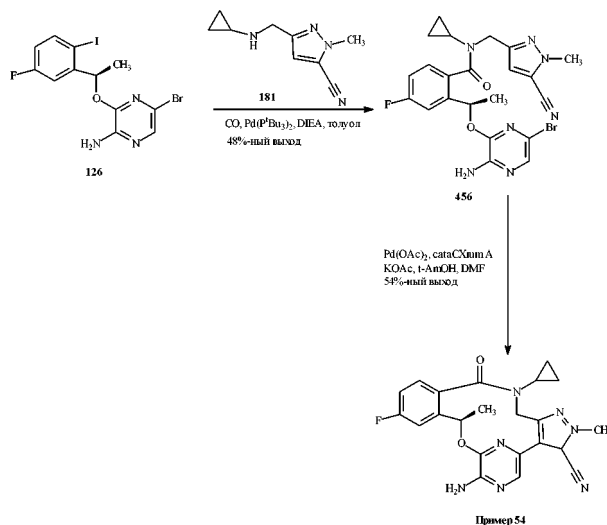
Стадия 1.

Соединение 126 (442 мг, 1,01 ммоль), соединение 178 (197 мг, 1,01 ммоль), DIPEA (0,704 мл, 4,04 ммоль), $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (52,7 мг, 0,101 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл) в сосуде из нержавеющей стали. В реакторе создавали давление 4 бар CO и нагревали до 85°C в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, насыщенным водным NH_4Cl и рассолом. Органическую фазу сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток, представляющий собой соединение 446, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС ХИАД m/z 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Соединение 446 (440 мг, 0,886 ммоль), KOAc (435 мг, 4,43 ммоль), пиваловую кислоту (22,9 мг, 0,222 ммоль) объединяли в DMF (9 мл) и раствор продували азотом. Затем добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 мг, 0,089 ммоль) и cataCXium A (65,4 мг, 0,177 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 60 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. В результате очистки посредством ЖХВД с обратной фазой получали соединение из примера 51 (5,2 мг, 2%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.71 (s, 1H), 7.51 (dd, $J=2,5, 10,1$ Гц, 1H), 7.38 (dd, $J=5,8, 8,6$ Гц, 1H), 7.14 (dt, $J=2,5, 8,6$ Гц, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.99-5.85 (m, 1H), 4.36 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4.18 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10К)-7-амино-16-циклопропил-12-фтор-2,10-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2Н-8,4-(азено)пирозоло[4,3-*h*][2,5,11]безоксадиазацикло-тетрадецин-3-карбонитрила (пример 54)



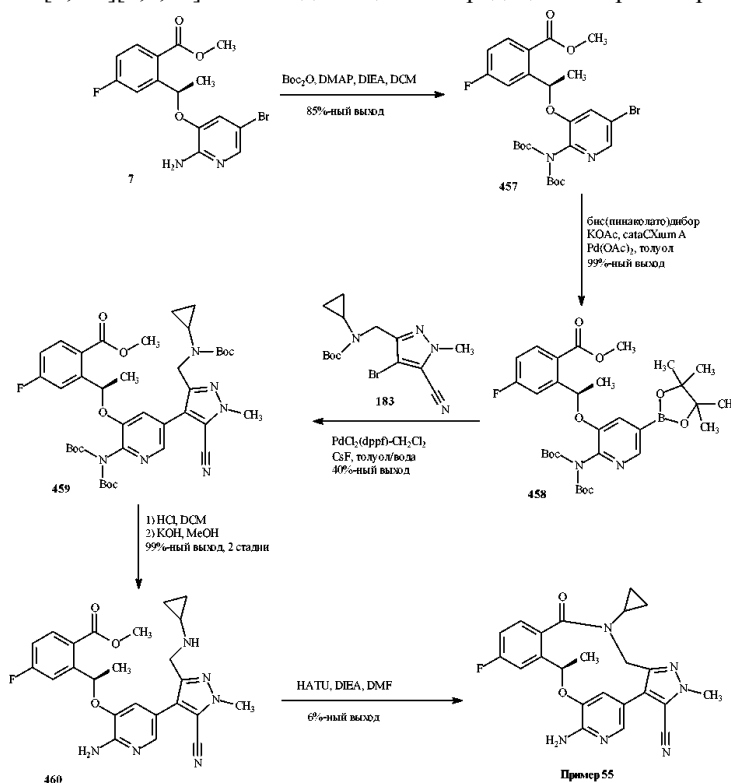
Стадия 1.

Соединение 126 (300 мг, 0,685 ммоль), соединение 181 (146 мг, 0,685 ммоль), DIEA (0,597 мл, 3,42 ммоль), $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (36 мг, 0,069 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл) в сосуде из нержавеющей стали. В реакторе создавали давление 4 бар CO и нагревали до 85°C в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (смесь 0-75% EtOAc/гептан) с получением соединения 456 (168 мг, 48%) в виде твердого вещества кремового цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, 80°C, DMSO-d_6) δ 7.63-7.50 (m, 2H), 7.47-7.36 (m, 1H), 7.14 (dt, $J=2,8, 8,6$ Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.41 (br. s., 2H), 6.17 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 4.74-4.48 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.83 (br. s., 1H), 1.59 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0.57 (br. s., 4H).

Стадия 2.

К смеси соединения 456 (165 мг), пиваловой кислоты (9,9 мг, 0,096 ммоль) и KOAc (158 мг, 1,6 ммоль) в трет-АмОН (8,68 мл) добавляли 1 каплю воды и продували азотом в течение 10 мин. Добавляли CataCXium A (35,5 мг, 0,096 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10,8 мг, 0,048 ммоль) и сосуд нагревали до 140°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гептан). Фракции, содержащие целевой продукт, суспендировали в воде, фильтровали и сушили в вакуумной печи с получением соединения из примера 54 (75 мг, 54%) в виде твердого вещества кремового цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.74 (s, 1H), 7.47 (dd, $J=2,5, 10,1$ Гц, 1H), 7.31 (dd, $J=5,8, 8,6$ Гц, 1H), 7.12 (dt, $J=2,6, 8,5$ Гц, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.16-6.05 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.66 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 1.11-1.00 (m, 1H), 0.97-0.84 (m, 1H), 0.81-0.71 (m, 1H), 0.70-0.61 (m, 1H). ЖХ-МС ХИАД m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-16-циклопропил-12-фтор-2,10-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 55)



Стадия 1.

К раствору соединения 7 (30 г, 81,3 ммоль) в DCM (325 мл) добавляли DIEA (42,5 мл, 244 ммоль), DMAP (1,99 г, 16,3 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (53,2 г, 244 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем концентрировали. В результате очистки колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-25% EtOAc/гептан) получали соединение 457 (39,3 г, 85%) в виде вязкой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, 30°C, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8.00 (dd, $J=5,9, 8,7$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 6.38-6.26 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.55 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1.38 (s, 18H). ЖХ-МС ХИАД m/z 469 $[\text{M}-\text{Boc}]^+$.

Стадия 2.

Через смесь соединения 457 (22 г, 39 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (10,8 г, 42,5 ммоль) и KOAc (11,4 г, 116 ммоль) в толуоле (260 мл) барботировали азот в течение 30 мин, после чего добавляли CataCXium A (1,43 г, 3,86 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (434 мг, 1,93 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C с помощью масляной бани в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали водой (2×) и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. В результате очистки колоночной хроматографии на силикагеле (смесь 0-10% MeOH/DCM) получали

соединение 458 (24,9 г, 99%) в виде желтой вязкой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8.01 (dd, $J=6,0, 8,8$ Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 6.38 (q, $J=6,0$ Гц, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.54 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1.37 (s, 18H), 1.27 (d, $J=5,5$ Гц, 12H).

Стадия 3.

Смесь соединения 458 (684 мг, 0,887 ммоль), соединения 183 (315 мг, 0,887 ммоль) и фторида цезия (404 мг, 2,66 ммоль) в смеси толуол/вода (6/0,2 мл) продували азотом. Добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (73 мг, 0,089 ммоль) и смесь нагревали до образования флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили (MgSO_4) и концентрировали. В результате очистки остатка колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-50% EtOAc/гептан) получали соединение 459 (332 мг, 49%) в виде стекловидного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7.98 (dd, $J=5,8, 8,8$ Гц, 1H), 7.36 (dd, $J=2,8, 10,3$ Гц, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.35 (q, $J=6,0$ Гц, 1H), 4.36-4.26 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 1H), 1.61 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1.43 (s, 18H), 1.30 (s, 9H), 0.61-0.35 (m, 4H).

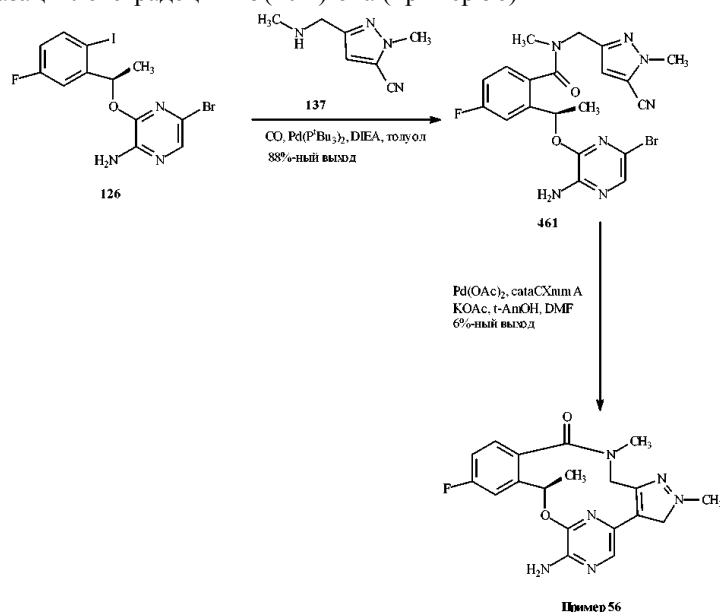
Стадия 4.

К охлажденному (0°C) раствору соединения 459 (330 мг, 0,431 ммоль) в DCM (2,16 мл) добавляли HCl (2,16 мл, 4 М в диоксане, 8,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли KOH (0,242 г, 4,31 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 48 ч. После охлаждения до 0°C реакционную смесь нейтрализовали концентрированной HCl. Твердую фазу отфильтровывали и фильтрат концентрировали и сушили в вакуумной печи. Этот остаток растворяли в метаноле, снова фильтровали, концентрировали и сушили с получением соединения 460 (272 мг, 99%), которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС ХИАД m/z 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5.

К охлажденному (0°C) раствору HATU (186 мг, 0,474 ммоль) в DMF (8,5 мл) капельным методом добавляли раствор соединения 460 (200 мг, 0,431 ммоль) и DIEA (375 мкл, 2,16 ммоль) в DMF (8,5 мл). После завершения добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и остаток растворяли в EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным водным Na_2CO_3 (2 $\times$) и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (25-100% EtOAc/гептан). Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали и суспендировали в воде. Твердую фазу отфильтровывали и сушили в вакуумной печи в течение ночи с получением соединения из примера 55 (11 мг, 6%) в виде твердого вещества кремового цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.60 (dd, $J=2,6, 10,2$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7.39 (dd, $J=5,8, 8,6$ Гц, 1H), 7.15 (dt, $J=2,5, 8,4$ Гц, 1H), 6.74 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.86-5.70 (m, 1H), 4.47 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 4.06-3.98 (t, 4H), 2.40-2.23 (m, 1H), 1.69 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1.19-1.08 (m, 1H), 0.99-0.87 (m, 1H), 0.79 (td, $J=7,2, 14,5$ Гц, 1H), 0.75-0.64 (m, 1H). ЖХ-МС ХИАД m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-2,10,16-триметил-16,17-дигидро-2H-8,4-(азено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 56)



Стадия 1.

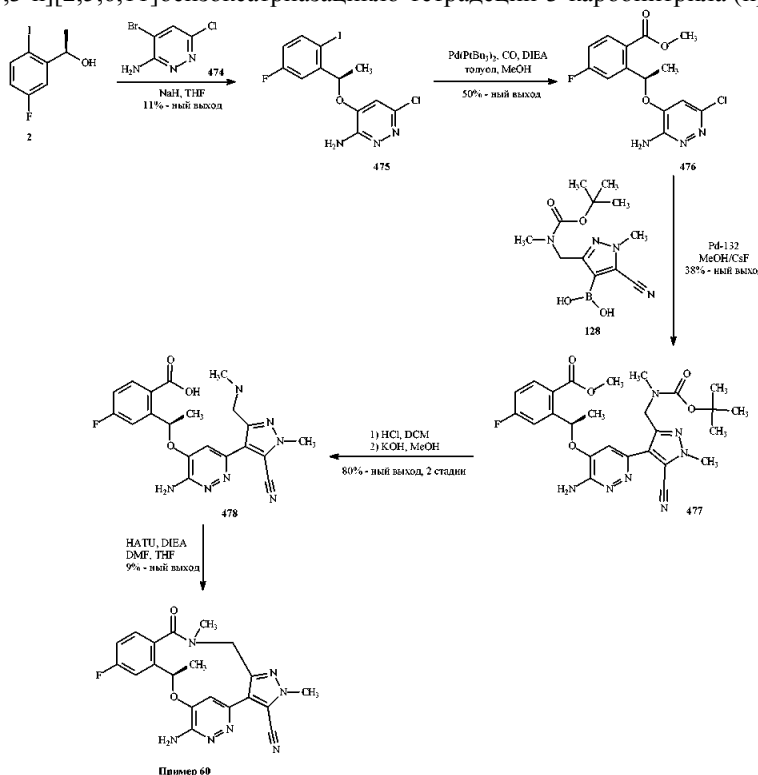
Смесь соединения 126 (8,5 г, 19 ммоль), соединения 137 (3,69 г, 19,8 ммоль), DIEA (13,5 мл, 77,6 ммоль) и $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (1,01 г, 1,94 ммоль) в толуоле (320 мл) нагревали до 85°C при давлении 4 бар CO в

течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-60% EtOAc/гептан) с получением соединения 461 (8,25 г, 88%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС ХИАД m/z 488/490 $[M+H]^+$.

Стадия 2.

Соединение 461 (10,23 г, 20,95 ммоль), KOAc (10,3 г, 105 ммоль), cataCXium A (968 мг, 2,62 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (294 мг, 1,31 ммоль) объединяли с трет-амиловым спиртом (300 мл) в 500 мл сосуде из нержавеющей стали. Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и сосуд открывали. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали растворитель. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 1-6% MeOH/EtOAc) с получением соединения из примера 56 (415 мг, 6%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.18-7.30 (m, 2H), 6.97 (td, $J=8,27, 2,65$ Гц, 1H), 6.07 (dd, $J=6,57, 1,77$ Гц, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.60 (d, $J=13,39$ Гц, 1H), 4.20 (d, $J=13,14$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.38 (d, $J=12,38$ Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 383 $[M+H]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,6,1]бензоксатриазацикло-тетрадецин-3-карбонитрила (пример 60)



Стадия 1.

К раствору соединения 2 (2,55 г, 9,6 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C добавляли NaH (384 мг, 9,6 ммоль, 60%-ная дисперсия). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин и нагревания до комнатной температуры добавляли пиридазин 474 (2 г, 9,6 ммоль). Темно-коричневую смесь затем перемешивали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток переносили в DCM. Органическую фазу фильтровали, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на двух колонках на силикагеле (смесь 10-100% EtOAc/гептаны, затем смесь 10-75% EtOAc/гептаны) с получением соединения 475 (451 мг, 11%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.92 (dd, 1H), 7.44 (dd, $J=10,11, 3,03$ Гц, 1H), 7.02 (td, $J=8,46, 3,03$ Гц, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.40-5.72 (m, 1H), 1.57 (d, $J=6,32$ Гц, 3H).

Стадия 2.

К раствору соединения 475 (756 мг, 1,92 ммоль) и DIEA (1,27 мл, 7,3 ммоль) в толуоле (18 мл) и метаноле (4 мл) в сосуде из нержавеющей стали добавляли $Pd(P^tBu_3)_2$ (47 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C при давлении 4 бар CO в течение 16 ч. Остаток концентрировали и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (смесь 10-75% EtOAc/гептан). Содержащие продукт фракции растирали с МТВЕ и фильтровали. Твердую фазу промывали теплым МТВЕ. В результате выпаривания фильтрата получали соединение 476 (314 мг, 50%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.97 (dd, 1H), 7.59 (dd, $J=10,36, 2,78$ Гц, 1H), 7.30 (td, $J=8,46, 2,78$ Гц, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.35 (q, $J=5,98$ Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6,32$ Гц, 3H).

Стадия 3.

К метанольному раствору соединения 476 (9 мл, 1,3 ммоль) добавляли соединение 128 (204 мг,

0,626 ммоль) и CsF (400 мг, 2,6 ммоль). Смесь затем дегазировали и добавляли Pd-132 (22 мг, 0,031 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Анализ посредством ЖХ-МС показал полное потребление бороновой кислоты, но реакция не была завершена. Добавляли дополнительные количества раствора бороновой кислоты (2 мл, 0,288 ммоль), фторида цезия (400 мг, 2,6 ммоль) и Pd-132 (22 мг, 0,031 ммоль) и реакцию смесь нагревали до 120°C в микроволновом реакторе в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc/рассолом и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-100% EA/гептан, а затем 5% MeOH/EtOAc) с получением соединения 477 (128 мг, 38%) в виде пеноподобного твердого вещества после растирания с MTBE. ¹H ЯМР (400 МГц, 80°C, DMSO-d₆) δ 7.97 (dd, J=8,69, 5,92 Гц, 1H), 7.53 (dd, J=10,32, 2,77 Гц, 1H), 7.23 (td, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.39-6.54 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.48-4.62 (m, 1H), 4.36 (d, J=15,86 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.69 (d, J=6,29 Гц, 3H), 1.26 (s, 9H).

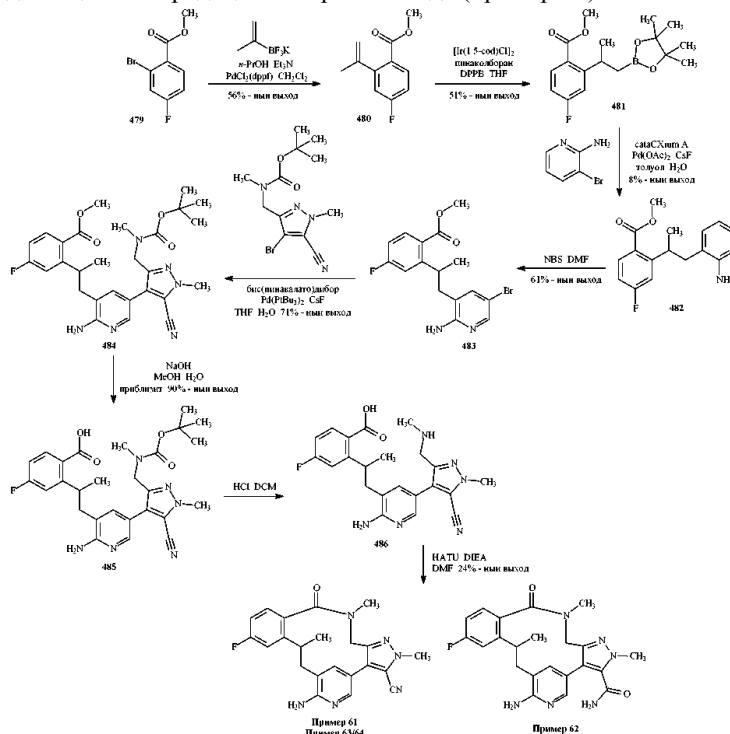
Стадия 4.

К раствору соединения 477 (155 мг, 0,287 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли HCl (1,5 мл, 4 М в диксане, 6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали. Остаток подвергали азеотропной перегонке с MTBE, концентрировали и сушили при 50°C в вакуумной печи в течение 1 ч. Остаток растворяли в MeOH (3 мл) и добавляли KOH (136 мг, 2,41 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 8 ч. Суспензию оставляли охлаждаться и нейтрализовали с помощью бн. HCl. Твердую фазу удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом, концентрировали и сушили при 50°C в вакуумной печи с получением соединения 478 (122 мг, 70-80%-ная чистота согласно ЖХ-МС) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 5.

К раствору NATU (158 мг, 0,402 ммоль) в DMF (7 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор соединения 478 (122 мг, 0,287 ммоль) и DIEA (0,3 мл, 1 ммоль) в смеси DMF/THF (7/1,4 мл). Добавление занимало 50 мин. После завершения добавления полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Смесь затем вливали в насыщенный водный NaHCO₃ (400 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (3×) и органическую фазу промывали водой (2×) и рассолом. Объединенную органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/DCM:EtOAc 1:1) с получением соединения из примера 60 (10 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.46-7.68 (m, 2H), 7.15-7.31 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.49 (br. s., 2H), 5.61-5.88 (m, 1H), 4.50 (d, J=14,43 Гц, 1H), 4.29 (d, J=14,55 Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.71 (d, J=5,75 Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 408 [M+H]⁺.

Получение 7-амино-12-фтор-2,10,16-триметил-15-оксо-2,9,10,15,16,17-гексагидро-8,4-(метено)пиразоло[3,4-d][2,8]бензодиазациклотетрадецин-3-карбоксамида (пример 62)



Стадия 1.

Триэтиламин (13 мл, 9,44 г, 93,3 ммоль), изопропенилтрифторборат калия (18,0 г, 121,6 ммоль) и

$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,38 г, 1,70 ммоль) добавляли к раствору соединения 479 (21,8 г, 93,6 ммоль) в *n*-пропанол (640 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 17 ч. ТСХ анализ (10% 2-бутанона в гептане) показал наличие исходного материала, и добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,69 г, 0,84 ммоль) и нагревание продолжали в течение дополнительных 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали до приблизительно 100 мл в вакууме и разбавляли EtOAc (400 мл), после чего промывали 1 М HCl (250 мл) и рассолом (250 мл). Объединенные водные промывки экстрагировали EtOAc (100 мл) и промывали рассолом (75 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением темно-коричневого масла. В результате очистки колоночной хроматографией (1500 мл диоксида кремния, 4%-ный EtOAc в гептане) получали целевой продукт (8,63 г, 47%) в виде бесцветной жидкости, загрязненной метил-4-фторбензоатом (менее 10%), и смесь целевого продукта и исходного материала (5,05 г), также загрязненную метил-4-фторбензоатом. В результате дополнительной очистки колоночной хроматографией (500 мл диоксида кремния, 4% EtOAc в гептане) получали дополнительно 1,60 г (9%) целевого продукта, загрязненного метил-4-фторбензоатом (менее 10%). Продукт дополнительно очищали дистилляцией в аппарате Kugelrohr для вакуумной дистилляции, отбрасывая головной прогон (70°C, 4 мм Hg (0,5 кПа)), и затем понижая температуру до 95°C для сбора соединения 480 (95%-ный выход), содержащего менее 5% метил-4-фторбензоата. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J=8,7$, 5,9 Гц, 1H), 6.99 (ddd, $J=8,6$, 8,0, 2,6 Гц, 1H), 6.93 (dd, $J=9,4$, 2,6 Гц, 1H), 5.12 (p, $J=1,6$ Гц, 1H), 4.85 (dq, $J=1,8$, 0,9 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.07 (t, $J=1,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 195 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

$[\text{Ir}(1,5\text{-cod})\text{Cl}]_2$ (751 мг, 1,11 ммоль) и DPPB (944 мг, 2,21 ммоль) перемешивали в THF (100 мл) под азотом при комнатной температуре в течение 5 мин с получением прозрачного желтого раствора. Добавляли соединение 480 (8,6 г, 44,28 ммоль) в THF (10 мл) и раствор перемешивали в течение 10 мин. Капельным образом добавляли пинаколборан (7,95 мл, 53,1 ммоль) в THF (20 мл) и мутный желтый раствор перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-100% DCM/гептан) с получением соединения 481 в виде бесцветного масла (7,2 г, 51%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.76 (dd, $J=8,68$, 6,11 Гц, 1H), 7.10 (dd, $J=10,70$, 2,63 Гц, 1H), 6.87 (dt, $J=1,00$ Гц, 1H), 3.84-3.99 (m, 4H), 1.29 (d, $J=1,00$ Гц, 3H), 1.13 (d, $J=1,00$ Гц, 14H). ЖХ-МС ХИАД m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.

К соединению 481 (5,7 г, 17,69 ммоль) и 2-амино-3-бромпиридину (6,12 г, 35,40 ммоль) в толуоле (300 мл) и воде (60 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (248 мг, 1,11 ммоль) и *cataCXium* A (793 мг, 2,21 ммоль), а затем CsF (6,72 г, 44,20 ммоль). Двухфазную реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 48 ч. Анализ посредством ЖХ-МС показал только 20%-ное превращение в целевой продукт. Реакционную смесь охлаждали и органический слой экстрагировали. Водный слой дополнительно экстрагировали DCM и объединенную органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-75% DCM/гептаны) с получением соединения 482 в виде коричневого масла (401 мг, 8%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.98 (dd, $J=5,01$, 1,71 Гц, 1H), 7.91 (dd, $J=8,80$, 6,11 Гц, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 6.97 (ddd, $J=8,68$, 7,70, 2,57 Гц, 1H), 6.58 (dd, $J=7,21$, 5,01 Гц, 1H), 5.21 (brs., 2H), 4.04-4.17 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.01 (dd, $J=13,88$, 4,34 Гц, 1H), 2.33 (dd, $J=13,88$, 11,07 Гц, 1H), 1.16 (d, $J=6,85$ Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ЖХ-МС ХИАД m/z 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

Соединение 482 (720 мг, 2,50 ммоль) перемешивали в DMF (20 мл) под азотом при комнатной температуре. Добавляли NBS (494 мг, 2,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-75% EtOAc/гептан) с получением соединения 483 в виде коричневого масла (558 мг, 61%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J=2,32$ Гц, 1H), 7.93 (dd, $J=8,80$, 6,11 Гц, 1H), 7.33 (d, $J=2,32$ Гц, 1H), 7.17 (dd, $J=10,39$, 2,57 Гц, 1H), 6.98 (ddd, $J=8,68$, 7,70, 2,57 Гц, 1H), 5.34 (brs., 2H), 4.08 (m, $J=1,50$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.00 (dd, $J=13,94$, 4,16 Гц, 1H), 2.27 (dd, $J=13,82$, 11,37 Гц, 1H), 1.17 (d, $J=6,85$ Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 366/368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5.

Соединение 483 (478 мг, 1,30 ммоль), соединение 47 (857 мг, 2,60 ммоль), бис-(пинаколато)дибор (1 г, 3,91 ммоль), фторид цезия (989 мг, 6,51 ммоль) и $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (33,9 мг, 0,065 ммоль) объединяли в смеси THF/вода (70/7 мл) и смесь дегазировали азотом. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOAc. Органическую фазу промывали водой, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением желтого масла. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-100% EtOAc/гептан) с получением соединения 484 в виде золотистого масла (495 мг, 71%). ЖХ-МС ХИАД m/z 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6.

Соединение 484 (495 мг, 0,922 ммоль) и гидроксид натрия (192 мг, 4,80 ммоль) перемешивали при

40°C в воде (4,0 мл) и метаноле (20 мл) в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали и подкисляли до pH-5 с помощью 1 М АсОН. Реакционную смесь экстрагировали в EtOAc, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением соединения 485 в виде коричневого твердого вещества (430 мг 90% - наблюдали приблизительно 10-15% амида, полученного в результате цианогидролиза). ЖХ-МС ХИАД m/z 523 [M+H]⁺.

Стадия 7.

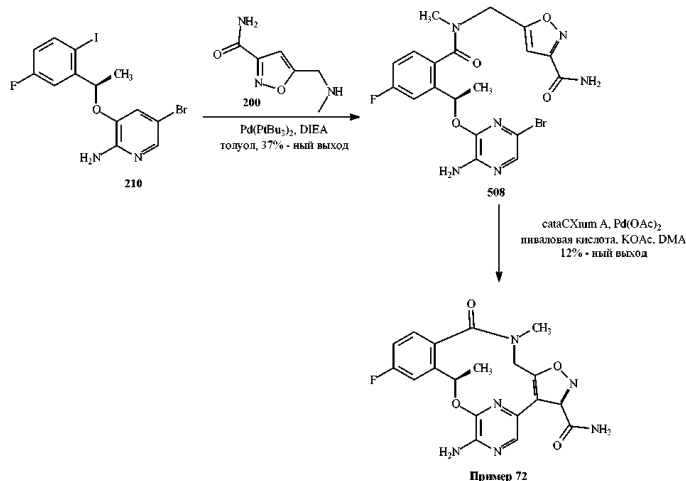
Соединение 485 (430 мг, 0,823 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в 4 М HCl в диоксане (2,06 мл) и DCM (10 мл) в течение 2 ч. Коричневый раствор концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением соединения 486 в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС ХИАД m/z 423 [M+H]⁺.

Стадия 8.

Раствор соединения 486 (по расчетам 0,823 ммоль) в виде HCl соли и DIEA (2,30 мл, 13,20 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C в течение 1 ч добавляли по каплям к раствору NATU (438 мг, 1,15 ммоль) в DMF (15 мл), используя шприцевой насос. После завершения добавления прозрачный желтый раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали и добавляли воду. Смесь экстрагировали EtOAc (3×) и объединенную органическую фазу промывали 1 М водным Na₂CO₃ (5×), 10%-ным водным NH₄OH, водой и рассолом, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали с получением коричневой пены. В результате очистки посредством ЖХВД с обращенной фазой получали соединение из примера 62 (15 мг, 4%), полученное в результате амидного гидролиза, также в виде твердого вещества кремового цвета.

Пример 62 (15 мг, 4%) ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.56-7.90 (m, 3H), 7.24-7.40 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.94-7.04 (m, 1H), 5.81 (bs, 2H), 4.29 (d, J=13,82 Гц, 1H), 4.11 (d, J=13,82 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (bs, 1H), 2.87-3.07 (m, 4H), 2.56-2.75 (m, 2H), 1.35 (d, J=6,36 Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 423 [M+H]⁺.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-8,4-(азено)[1,2]оксазоло[4,5-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-3-карбоксамид (пример 72)



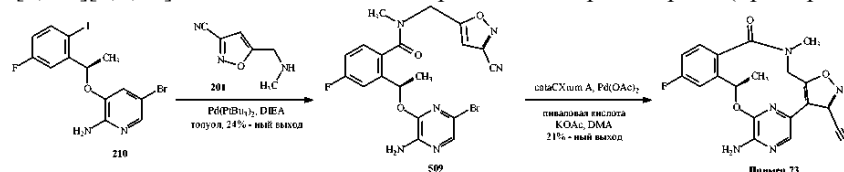
Стадия 1.

К соединению 210 (150 мг, 0,342 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли соединение 200 (55,7 мг, 0,359 ммоль), DIEA (0,238 мл, 1,37 ммоль) и Pd(P^tBu₃)₂ (17,7 мг, 0,034 ммоль). Смесь нагревали в герметично закрытом сосуде при 85°C при давлении СО 4 бар в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-40% EtOAc/гептан - две колонки) с получением соединения 508 (62 мг, 37%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС ХИАД m/z 493 [M+H]⁺.

Стадия 2.

К соединению 508 (62,0 мг, 0,13 ммоль) в DMA (2,5 мл) добавляли KOAc (61,8 мг, 0,63 ммоль), пиваловую кислоту (3,9 мг, 0,038 ммоль), cataCXium A (14,0 мг, 0,038 ммоль) и Pd(OAc)₂ (4,3 мг, 0,019 ммоль). Смесь насыщали азотом и затем нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×), сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали посредством ЖХВД с обращенной фазой с получением соединения из примера 72 (6,48 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.52 (dd, J=10,3, 2,57 Гц, 1H) 7.41 (dd, J=8,50, 5,69 Гц, 1H) 7.20 (td, J=8,53, 2,63 Гц, 1H) 6.67 (s, 2H) 5.89 (dd, J=6,54, 1,77 Гц, 1H) 4.44-4.57 (m, 2H) 2.96 (s, 3H) 1.65 (d, J=6,48 Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 413 [M+H]⁺.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-8,4-(азено)[1,2]оксазоло[4,5-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 73)



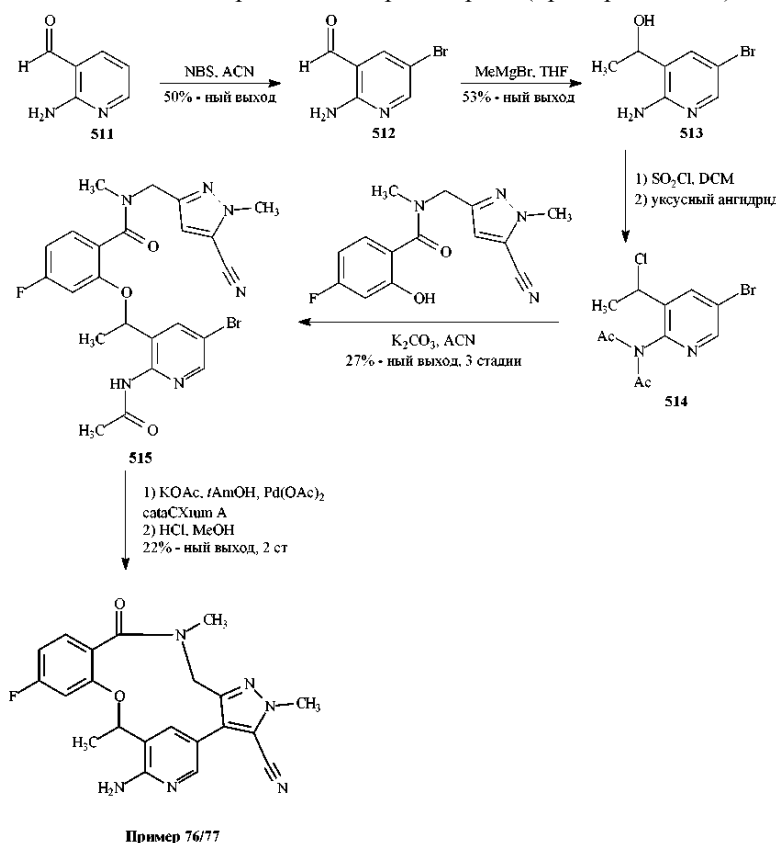
Стадия 1.

К раствору соединения 210 (800 мг, 1,83 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли соединение 360 (686 мг, 2,73 ммоль), DIEA (1,27 мл, 7,30 ммоль) и $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (95,4 мг, 0,183 ммоль). Смесь нагревали в герметично закрытом сосуде при 85°C при 4 бар CO в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-40% EtOAc/гептан) с получением соединения 509 (212 мг, 24%) в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС ХИАД m/z 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

К раствору соединения 509 (188 мг, 0,395 ммоль) в DMA (7,92 мл) добавляли KOAc (194 мг, 1,98 ммоль), пиваловую кислоту (12,3 мг, 0,119 ммоль), sataCXium A (44,0 мг, 0,30 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13,2 мг, 0,059 ммоль). После насыщения ее азотом смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенную органическую фазу сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали посредством ЖХВД с обращенной фазой с получением соединения из примера 73 (32,12 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=10,03$, 2,57 Гц, 1H), 7.43 (dd, $J=8,50$, 5,69 Гц, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 6.93 (bs., 2H), 5.85 (dd, $J=6,60$, 1,59 Гц, 1H), 4.54-4.69 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6,48$ Гц, 3H). ЖХ-МС ES m/z 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 7-амино-12-фтор-2,9,16-триметил-15-оксо-2,15,16,17-тетрагидро-9H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][1,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-3-карбонитрила (примеры 76 и 77)



Пример 76/77

Стадия 1.

Смесь соединения 511 (1,0 г, 8,2 ммоль) и NBS (1,5 г, 8,6 ммоль) в ацетонитриле (16 мл) нагревали до образования флегмы в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали до половины объема и твердую фазу собирали фильтрованием с получением соединения 512, 2-амино-5-бромпиридин-3-карбальдегида (820 мг, 50%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.31 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8.24 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7.68 (d, $J=2,0$ Гц, 2H).

Стадия 2.

К охлажденной (-50°C) смеси соединения 512 (1,1 г, 5,4 ммоль) в THF (36 мл) добавляли по каплям

MeMgBr (3 M в Et₂O, 18 мл, 54 ммоль), поддерживая T ниже -40°C. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, затем при 0°C в течение 1 ч, после чего гасили насыщенным водным хлоридом аммония. Водный слой экстрагировали Et₂O (3×) и объединенную органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/MeOH (0-5%), с получением соединения 513, 1-(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)этанола (630 мг, 53%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.87 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7.52 (d, J=2,3 Гц, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.33 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 1.27 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Стадия 3.

К охлажденному (-0°C) раствору соединения 513 (260 мг, 1,2 ммоль) в дихлорметане (12 мл) добавляли тионилхлорид (180 мкл, 2,4 ммоль). Ледяную баню удаляли и после перемешивания в течение приблизительно 4 ч раствор концентрировали, используя высокий вакуум. Остаток растворяли в уксусном ангидриде и нагревали до 100°C в течение ночи. Раствор концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×) с получением соединения 514, N-ацетил-N-[5-бром-3-(1-хлорэтил)пиридин-2-ил]ацетамида, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4.

Смесь соединения 514 (приблизительно 1,2 ммоль), соединения 138 (350 мг, 1,2 ммоль) и карбоната калия (830 мг, 6,0 ммоль) в ацетонитриле (8,0 мл) нагревали до 60°C. Спустя приблизительно 5 ч реакционную смесь охлаждали и разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гептан/этилацетат (0-100%), с получением соединения 515, 2-{1-[2-(ацетиламино)-5-бромпиридин-3-ил]этокс}-N-[(5-циано-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-4-фтор-N-метилбензамида (170 мг, 27% за 3 стадии). ¹H ЯМР (400 МГц, 80°C, DMSO-d₆) δ 10.00 (br. s., 1H), 8.47 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.25 (dd, J=6,8, 8,3 Гц, 1H), 7.07-6.84 (m, 2H), 6.83-6.69 (m, 1H), 5.56 (q, J=6,3 Гц, 1H), 4.84-4.55 (m, 1H), 4.31 (br. s., 1H), 3.98 (br. s., 3H), 2.79 (br. s., 3H), 2.14 (s, 3H), 1.50 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 529/531 [M+H]⁺.

Стадия 5.

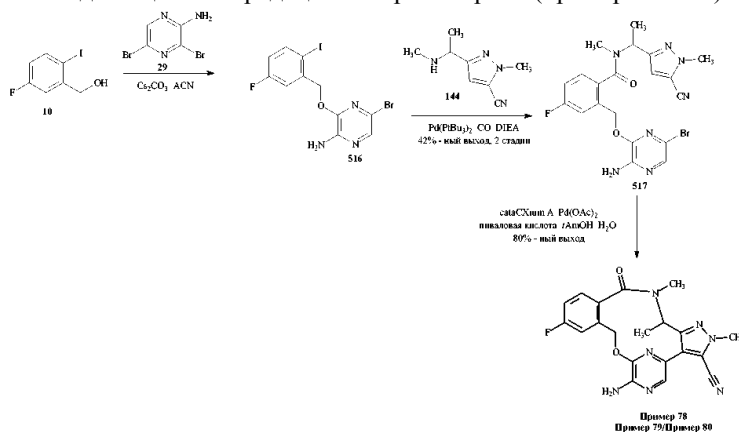
Во флакон для микроволновой обработки загружали соединение 515 (120 мг, 0,23 ммоль), KOAc (110 мг, 1,10 ммоль) и ¹AmOH (2,3 мл). Через смесь барботировали азот, затем добавляли ацетат палладия(II) (5,2 мг, 0,023 ммоль) и cataCXium A (17 мг, 0,045 ммоль). Флакон герметично закрывали и реакционную смесь подвергали воздействию излучения в микроволновом реакторе в течение 30 мин при 150°C.

Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/MeOH (0-10%), с получением защищенного промежуточного соединения. Остаток растворяли в MeOH (1, мл), затем добавляли HCl (4н. в диоксане, 1,0 мл) и раствор нагревали до 50°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным NaHCO₃ (2×) и рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью DCM/MeOH (0-6%), с получением смеси соединений из примеров 76 и 77. Хиральное разделение посредством СФХ выполняли, используя колонку Regis Whelk-01 (R, R) (колонка 4,6×100 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали 30%-ным MeOH в CO₂ при 140 бар. Скорость потока 3 мл/мин давала Rt_(пик 1), составлявшее 2,68 мин, и Rt_(пик 2), составлявшее 4,65 мин.

Пример 76 (пик 1): 10 мг (11%), более 99% эи. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J=2,5 Гц, 1H) 7.45 (d, J=2,3 Гц, 1H) 7.33 (dd, J=6,9, 8,4 Гц, 1H) 7.21 (dd, J=2,3, 11,3 Гц, 1H) 6.85 (dt, J=2,0, 8,3 Гц, 1H) 6.26 (s, 2H) 5.88 (q, J=6,5 Гц, 1H) 4.30 (d, J=14,4 Гц, 1H) 4.13 (d, J=14,4 Гц, 1H) 4.04 (s, 3H) 2.95 (s, 3H) 1.48 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 407 [M+H]⁺.

Пример 77 (пик 2): 11 мг (11%), приблизительно 98% эи. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J=2,3 Гц, 1H) 7.45 (d, J=2,3 Гц, 1H) 7.33 (dd, J=6,9, 8,4 Гц, 1H) 7.21 (dd, J=2,3, 11,3 Гц, 1H) 6.85 (dt, J=2,3, 8,3 Гц, 1H) 6.26 (s, 2H) 5.88 (q, J=6,0 Гц, 1H) 4.30 (d, J=14,4 Гц, 1H) 4.13 (d, J=14,4 Гц, 1H) 4.04 (s, 3H) 2.95 (s, 3H) 1.48 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 407 [M+H]⁺.

Получение 7-амино-12-фтор-2,16,17-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2Н-8,4-(азено)пирозоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-3-карбонитрила (примеры 78-80)



Стадия 1.

Смесь соединения 10 [1,89 г, приблизительно 7,5 ммоль (содержащий приблизительно 25% соединения (5-фтор-2-бром-фенил)метанол)], соединения 29 (2,28 г, 9 ммоль) и карбоната цезия (6,11 г, 18,7 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) нагревали при 80°C в течение 18 ч. Неочищенную суспензию добавляли к рассолу (приблизительно 400 мл) и полученную твердую фазу цвета ржавчины собирали фильтрованием и промывали водой. Частично высушенную твердую фазу переносили в горячий ацетонитрил (приблизительно 200 мл) и фильтровали для удаления тонкодисперсного темного нерастворимого вещества, которое затем отбрасывали. Фильтрат оставляли стоять при комнатной температуре в течение ночи. Некоторое количество кристаллов обнаруживалось в колбе после стояния в течение ночи. Супенатант удаляли и концентрировали досуха с получением соединения 516 в виде красноватого твердого вещества (2,822 г), которое использовали далее без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (dd, 1H) 7.58-7.69 (m, 2H) 7.05 (td, J=8,65, 3,24 Гц, 1H) 6.69 (s, 2H) 5.27 (s, 2H).

Стадия 2.

Смесь соединения 516 (616 мг, приблизительно 1,45 ммоль), соединения 144 (228 мг, 1,14 ммоль), DIEA (0,792 мл, 4,54 ммоль) и Pd(P^tBu₃)₂ (59 мг, 0,114 ммоль) в толуоле нагревали до 85°C при 4 бар СО в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии, используя градиент 25-100% EtOAc/гептан в качестве элюента. Целевые фракции концентрировали досуха с получением соединения 517 (233 мг, 42%) в виде пенистого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80°C, DMSO-*d*₆) δ 7.64 (s, 1H), 7.51 (dd, J=10,20, 2,64 Гц, 1H), 7.35-7.46 (m, 1H), 7.24 (td, J=8,62, 2,39 Гц, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.25 (br. s., 2H), 5.86 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.65 (br. s., 3H), 1.49 (d, J=7,05 Гц, 3H).

Стадия 3.

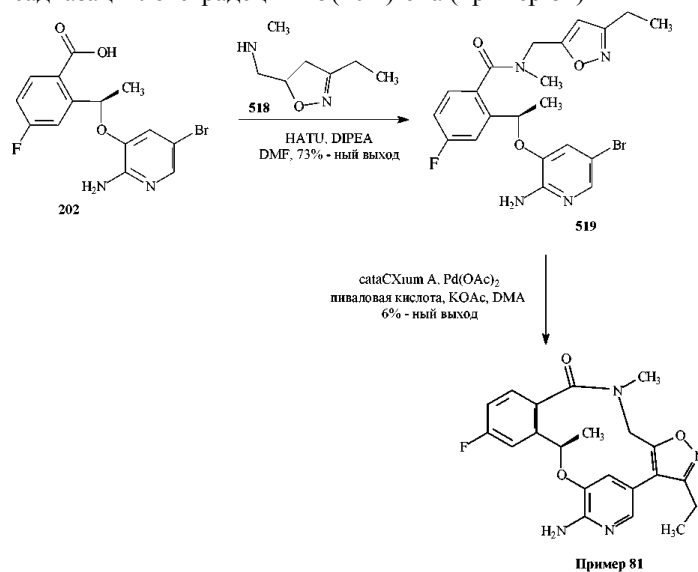
К раствору соединения 517 (179 мг, 0,367 ммоль) в трет-амиловом спирте (10 мл) добавляли cataCXium A (40 мг, 0,1 ммоль), пиваловую кислоту (11 мг, 0,11 ммоль), ацетат калия (180 мг, 1,8 ммоль) и воду (40 мл). Через полученную суспензию барботировали азот в течение приблизительно 5 мин. Затем добавляли ацетат палладия (12 мг, 0,055 ммоль). Смесь герметично закрывали и нагревали при 140°C с помощью микроволнового излучения в течение 1 ч. Анализ посредством ЖХ-МС показал целевой продукт в виде основного пика. Смесь концентрировали до минимального объема. Остаток суспендировали в DCM, фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент 25-100% (EtOAc, содержащий 10% MeOH)/гептаны в качестве элюента. Целевые фракции концентрировали до минимального объема с получением соединения из примера 78 (120 мг, 0,294 ммоль, 80%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.40-7.60 (m, 2H), 7.18 (td, J=8,44, 3,02 Гц, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.60 (dd, J=12,46, 1,64 Гц, 1H), 5.07 (d, J=12,09 Гц, 1H), 4.59-4.77 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.61 (d, J=6,80 Гц, 3H).

Хиральное разделение посредством СФХ проводили, используя колонку Chiralcel OJ-H (колонка 4,6×250 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали 30%-ным MeOH в СО₂ при 140 бар. Скорость потока 3 мл/мин давала Rt(пик 1), составлявшее 3,67 мин, и Rt(пик 2), составлявшее 4,97 мин.

Пример 79 (пик 1): 44,9 мг более 99% эи (-). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (s, 1H), 7.41-7.58 (m, 2H), 7.18 (td, J=8,52, 2,54 Гц, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.55 (d, J=12,46 Гц, 1H), 5.08 (d, J=12,46 Гц, 1H), 4.64 (q, J=6,87 Гц, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.59 (d, J=6,87 Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 407 [M+H]⁺.

Пример 80 (пик 2): 45,2 мг более 99% эи (+). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (s, 1H), 7.42-7.58 (m, 2H), 7.17 (td, J=8,52, 2,54 Гц, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.55 (d, J=12,46 Гц, 1H), 5.08 (d, J=12,46 Гц, 1H), 4.64 (q, J=7,04 Гц, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.59 (d, J=6,87 Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 407 [M+H]⁺.

Получение (10R)-7-амино-3-этил-12-фтор-10,16-диметил-16,17-дигидро-8,4-(метено)[1,2]оксазо-ло[4,5-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 81)



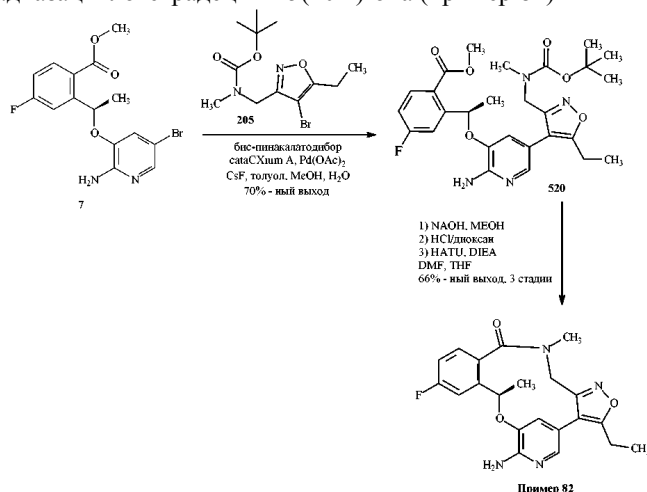
Стадия 1.

К раствору соединения 518 (41 мг, 0,3 ммоль), соединения 202 (70 мг, 0,2 ммоль), DIPEA (76 мг, 3,0 экв.) в DMF (0,8 мл, 0,25 М) добавляли HATU (90 мг, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc и промывали водой, насыщенным водным NaHCO_3 раствором и рассолом. В результате концентрирования и очистки посредством препаративной ЖХВД с обращенной фазой получали соединение 519 (69 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС ХИАД m/z 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

К раствору соединения 519 (63 мг, 0,13 ммоль) и пиваловой кислоты (6 мг, 0,4 экв.) в DMA (2,6 мл) под аргоном добавляли твердый KOAc (65 мг, 5 экв.), а затем $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 мг, 0,20 экв.) и cataCXium A (20 мг, 0,4 экв.). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 160°C в течение 65 мин и очищали посредством ЖХВД с обращенной фазой с получением соединения из примера 81 (3,3 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (dd, $J=2,5, 10,4$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7.42 (dd, $J=5,8, 8,6$ Гц, 1H), 7.18 (dt, $J=2,7, 8,4$ Гц, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.57-5.67 (m, 1H), 4.57 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 4.28 (d, $J=14,9$ Гц, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.69-2.85 (т, 2H), 1.66 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1.18 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-3-этил-12-фтор-10,16-диметил-16,17-дигидро-8,4-(метено)[1,2]оксазо-ло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 82)



Стадия 1.

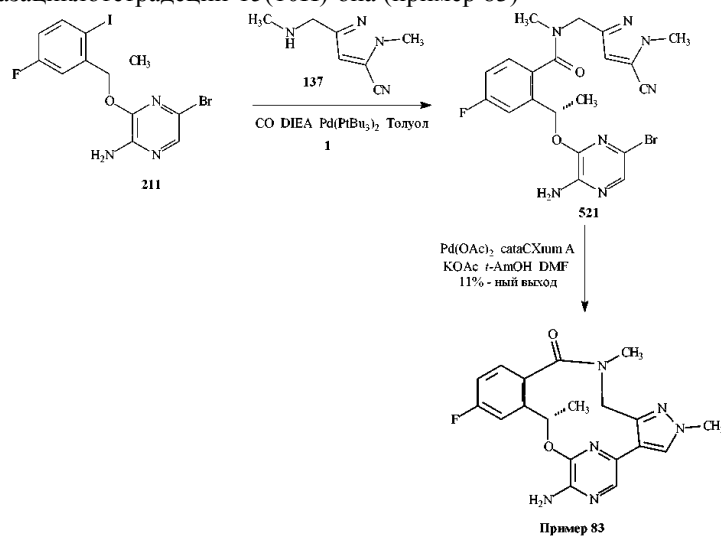
Ацетат палладия(II) (82,4 мг, 0,367 ммоль) и cataCXium A (271 мг, 0,733 ммоль) смешивали вместе в толуоле (3,0 мл, дегазированный) и полученный раствор добавляли при 50°C посредством пипетки к перемешиваемому раствору соединения 7 (1,35 г, 3,67 ммоль), бис-пинаколатодинбора (1,86 г, 7,33 ммоль) и CsF (2,23 г, 14,7 ммоль) в смеси MeOH/ H_2O (4:1, 25,5 мл, дегазированная). Через 5 мин добавляли раствор соединения 205 (900 мг, 2,82 ммоль) в MeOH (5,8 мл, дегазированный). Полученную смесь перемешивали при 80°C . После перемешивания в течение 1,5 ч ЖХ-МС анализ подтвердил завершение реакции.

После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-5% MeOH/DCM) с получением соединения 520 (1,045 г, 70%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.88-7.99 (m, 1H), 7.50 (dd, $J=10,48, 2,65$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J=1,77$ Гц, 1H), 7.24 (td, $J=8,46, 2,53$ Гц, 1H), 6.54 (br. s., 1H), 6.22 (br. s., 1H), 6.08 (br. s., 2H), 3.85 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.43-2.48 (m, 2H), 1.62 (d, $J=6,32$ Гц, 3H), 1.31 (br. s., 3H), 1.12-1.28 (m, 6H), 1.00 (t, $J=7,58$ Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

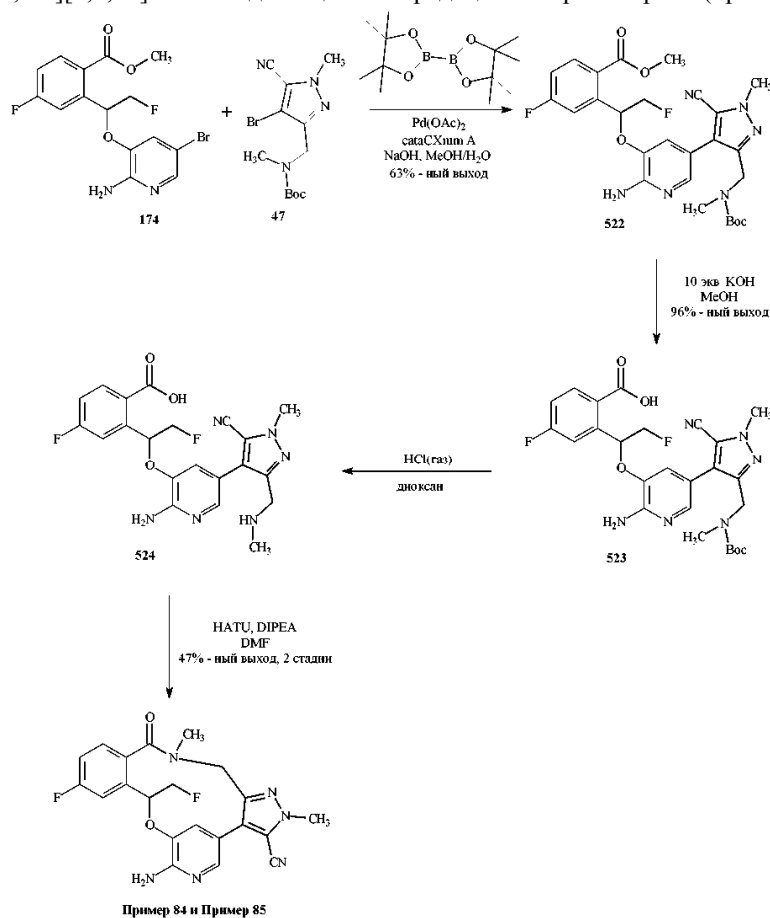
NaOH (1,84 г, 46,1 ммоль) в 1 мл воды добавляли к раствору соединения 520 (995 мг, 1,8 ммоль) в MeOH (30 мл) и воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2,5 ч реакция была завершена, и медленно добавляли 4 М HCl в диоксане (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта со снятой защитой, который использовали непосредственно на стадии циклизации без дополнительной очистки. К раствору HATU (1,0 г, 2,56 ммоль) в DMF (76 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор неочищенного продукта и DIEA (5,1 мл, 29,3 ммоль) в DMF (76 мл) и THF (7,6 мл). После завершения добавления полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь вливали в ледяную воду (400 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные EtOAc слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 0-10% MeOH/DCM). После очистки ^{19}F ЯМР анализ показал, что продукт был загрязнен PF6. Клееобразный продукт растворяли в EtOAc и промывали 10%-ным водным Na_2CO_3 (3 $\times$) и затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения из примера 82 в виде белого твердого вещества (480 мг, 66%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.63 (dd, $J=10,32, 2,77$ Гц, 1H), 7.47 (dd, $J=8,56, 5,79$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=1,76$ Гц, 1H), 7.17 (td, $J=8,50, 2,64$ Гц, 1H), 6.78 (d, $J=1,76$ Гц, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.65 (dd, $J=6,29, 1,76$ Гц, 1H), 4.47 (d, $J=14,35$ Гц, 1H), 4.21 (d, $J=14,35$ Гц, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.82-2.92 (m, 2H), 1.67 (d, $J=6,29$ Гц, 3H), 1.22 (t, $J=7,55$ Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10S)-7-амино-12-фтор-2,10,16-триметил-16,17-дигидро-2H-8,4-(азено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 83)



Используя двухстадийную процедуру примера 56, получали соединение из примера 83 (41,4 мг, 11%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=10,09, 2,63$ Гц, 1H), 7.40 (dd, $J=8,57, 5,53$ Гц, 1H), 7.15 (td, $J=8,57, 2,76$ Гц, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.74-6.04 (m, 1H), 4.33 (d, $J=13,27$ Гц, 1H), 4.18 (d, $J=13,27$ Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6,36$ Гц, 3H).

Получение 7-амино-12-фтор-10-(фторметил)-2,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-3-карбонитрила (примеры 84 и 85)



Пример 84 и Пример 85

Стадия 1.

К раствору соединения 174 (0,7 г, 1,81 ммоль), соединения 47 (1,22 г, 3,07 ммоль) и бис-(пинаколато)дибора (1,38 г, 5,42 ммоль) в сухом метаноле (280 мл) под газообразным азотом добавляли NaOH (145 мг, 3,62 ммоль) в воде (10 мл) при комнатной температуре. После того как смесь три раза дегазировали азотом, добавляли cataCXium A (68 мг, 0,18 ммоль) и Pd(OAc)₂ (21 мг, 0,09 ммоль). Полученную смесь дегазировали азотом три раза и затем кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Анализ посредством ТСХ (смесь петролейный эфир/EtOAc 1/1) показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл). Смесь затем промывали рассолом (2×), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью Biotage (смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении 1:1, величина R_f составляла 0,1) с получением соединения 522 (0,7 г, 62,8%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 579 [M+Na]⁺.

Стадия 2.

Смесь соединения 522 (0,5 г, 0,90 ммоль) и KOH (0,5 г, 8,99 ммоль) в метаноле (20 мл) нагревали до 50°C в течение 24 ч. ЖХ-МС анализ показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток подкисляли 1н. HCl до pH приблизительно 5. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (смесь DCM/MeOH в соотношении 25:1, величина R_f составляла 0,3) с получением соединения 523 (320 мг, 95,5%-ная чистота, 62%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 543 [M+H]⁺.

Стадия 3.

К перемешиваемому раствору соединения 523 (320 мг, 95%-ная чистота, 0,56 ммоль) в DCM (10 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли приблизительно 4 М HCl (газ) в диоксане (2 мл). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХ-МС анализ показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 524, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 443 [M+H]⁺.

Стадия 4.

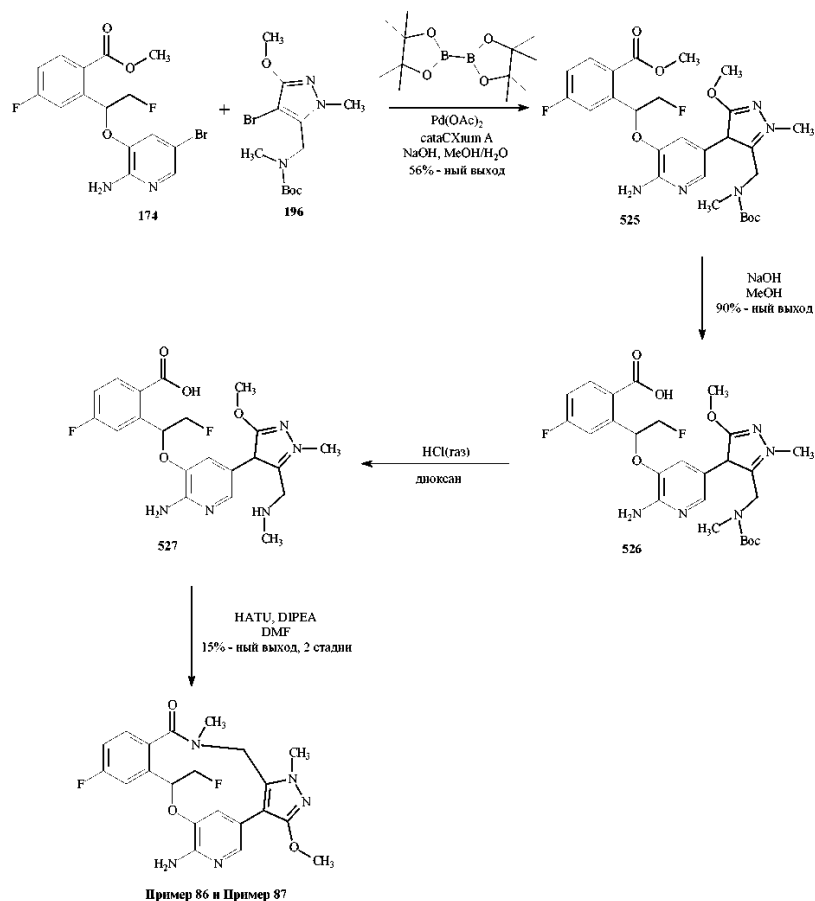
К раствору HATU (155 мг, 0,4 ммоль) в DMF (8 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор соединения 424 (приблизительно 0,29 ммоль) и DIEA (0,60 г, 4,64 ммоль) в сухом DMF (8 мл) и сухом THF (1

мл). После завершения добавления полученную смесь перемешивали при той же самой температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС анализ показал, что реакция была завершена. Смесь вливали в ледяную воду (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл×5). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (30 мл×5), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь DCM/MeOH в соотношении 25:1, величина R_f составляла 0,3) с получением смеси соединений из примеров 84 и 85 (80 мг, 52,6%) в виде желтого твердого вещества. Хиральное разделение проводили посредством препаративной СФХ на колонке Chiralcel OJ-H (50×4,6 мм I.D., размер частиц 3 мкм), которую элюировали 5-40%-ным метанолом (0,05% DEA) при 140 бар CO₂ при скорости потока 4 мл/мин. Rt(пик 1) составляло 5,93 мин, и Rt(пик 2) составляло 9,28 мин, и получали соединение пика 1 в виде белого твердого вещества (33 мг, 27%) и соединение пика 2 в виде белого твердого вещества (30 мг, 20%).

Пример 84 (пик 1): 100% эи. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.70 (bs, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.91-5.90 (m, 1H), 5.16-4.98 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.57-4.53 (d, 1H), 4.49-4.48 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.15 (s, 3H). ЖХ-МС ES m/z 425 [M+H]⁺.

Пример 85 (пик 2): 100% эи. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.71 (bs, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.232-7.18 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.92-5.56 (dd, 1H), 5.12-4.95 (m, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.53-4.50 (d, 1H), 4.43-4.40 (d, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.15 (s, 3H). ЖХ-МС ES m/z 425 [M+H]⁺.

Получение 7-амино-12-фтор-10-(фторметил)-3-метокси-1,16-диметил-16,17-дигидро-1H-8,4-(метено)пирозоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-15(10H)-она (примеры 86 и 87)



Стадия 1.

К раствору соединения 174 (0,98 г, 2,5 ммоль), соединения 196 (1,01 г, 3,03 ммоль) и бис-(пинаколато)дибора (1,905 г, 7,5 ммоль) в метаноле (320 мл) под азотом при комнатной температуре добавляли NaOH (200 мг, 5 ммоль) в воде (11 мл). После того как смесь дегазировали три раза азотом, добавляли sataCXium A (116 мг, 0,325 ммоль) и Pd(OAc)₂ (74 мг, 0,325 ммоль). Полученную смесь дегазировали азотом три раза и кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. ТСХ анализ (смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении 1/1) показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (100 мл×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении от 3/1 до 1/1) с получением соединения 525 (800 мг, 94%-ная чистота, 56%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.07-8.03 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31-7.28 (dd, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.55-6.54 (d, 1H), 6.53-6.42 (d, 1H), 6.43-6.37 (dd, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.69-4.65 (m, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.89-3.85 (t, 3H), 3.69 (s,

3H), 3.59 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

Стадия 2.

Смесь соединения 525 (800 мг, 1,42 ммоль) и NaOH (1,14 г, 28,5 ммоль) в метаноле (30 мл) и воде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. ЖХ-МС анализ показал, что реакция была завершена. MeOH удаляли в вакууме с получением остатка. Остаток подкисляли 6N. HCl до pH приблизительно 5. Смесь насыщали твердым NaCl и затем экстрагировали EtOAc (30 мл×5). Объединенные EtOAc слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением соединения 526 (700 мг, 89,7%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 514 [M+H]⁺.

Стадия 3.

К раствору соединения 526 (700 мг, 1,28 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли приблизительно 4 M HCl (газ) в диоксане (10 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Анализ посредством ТСХ (EtOAc) показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 527, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 448 [M+H]⁺.

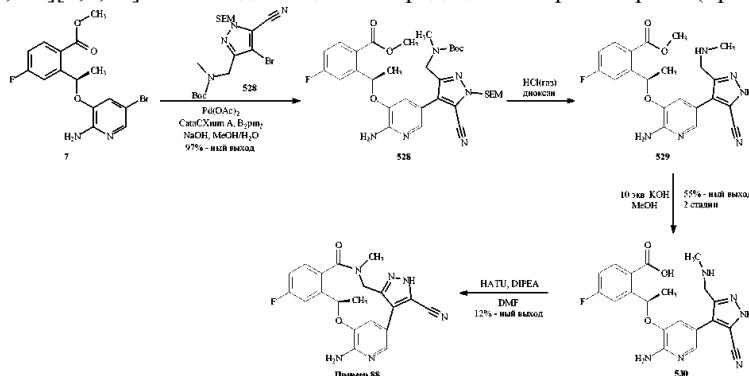
Стадия 4.

К раствору NATU (813 мг, 2,14 ммоль) в DMF (80 мл) при 0°C по каплям добавляли смесь соединения 527 (приблизительно 636 мг, 1,13 ммоль) и DIPEA (3,69 г, 28,6 ммоль) в DMF (20 мл). После завершения добавления полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС анализ показал, что реакция была завершена. Смесь вливали в ледяную воду (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (40 мл×5). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (20 мл×5), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении 30-70%) с получением смеси соединений из примеров 86 и 87 (0,2 г, 36,3%) в виде розового твердого вещества. Хиральное разделение проводили посредством препаративной СФХ на колонке Chiralcel OD-3 (50×4,6 мм I.D., размер частиц 3 мкм), которую элюировали 5-40% этанола (0,05% DEA) в CO₂ при скорости потока 4 мл/мин. Rt(пик 1) составляло 1,47 мин и Rt(пик 2) составляло 1,71 мин, и получали соединение пика 1 в виде розового твердого вещества (38 мг, 7%) и пика 2 в виде розового твердого вещества (42 мг, 8%).

Пример 86 (пик 1): 100% эи. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.87-7.86 (d, 1H), 7.34-7.31 (dd, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.78-5.73 (d, 1H), 4.91-4.78 (m, 4H), 4.45-4.41 (d, 1H), 4.33-4.30 (d, 1H), 3.94-3.91 (d, 3H), 3.74 (d, 3H), 3.16 (s, 3H). ЖХ-МС ES m/z 430 [M+H]⁺.

Пример 87 (пик 2): 100% эи. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H), 7.27-7.24 (dd, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.03-7.0 (m, 1H), 6.76-6.75 (s, 1H), 5.71-5.67 (d, 1H), 4.85-4.72 (m, 4H), 4.38-4.35 (d, 1H), 4.27-4.23 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.09 (s, 3H). ЖХ-МС ES m/z 430 [M+H]⁺.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазаиклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 88)



Стадия 1.

К раствору соединения 7 (600 мг, 1,62 ммоль), соединения 214 (1,08 г, 2,44 ммоль) и бис-(пинаколато)дибора (1,23 г, 4,86 ммоль) в метаноле (120 мл) добавляли cataCXium A (80 мг, 0,2 ммоль) и Pd(OAc)₂ (50 мг, 0,20 ммоль). После того как смесь три раза дегазировали азотом, под азотом при комнатной температуре добавляли раствор NaOH (130 мг, 3,2 ммоль) в воде (10 мл). Полученную смесь дегазировали азотом три раза и затем кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Анализ посредством ТСХ (смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении 3/1) показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл×3). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (50 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении 1:1, величина Rf составляла 0,3) с получением соединения 528 (650 мг, 96,8%-ная чистота, 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 655 [M+H]⁺.

Стадия 2.

К перемешиваемому раствору соединения 529 (350 мг, 96,8%-ная чистота, 0,55 ммоль) в DCM (5 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли приблизительно 4 М HCl (газ) в диоксане (5 мл). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС анализ показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 529, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 424 $[M+H]^+$.

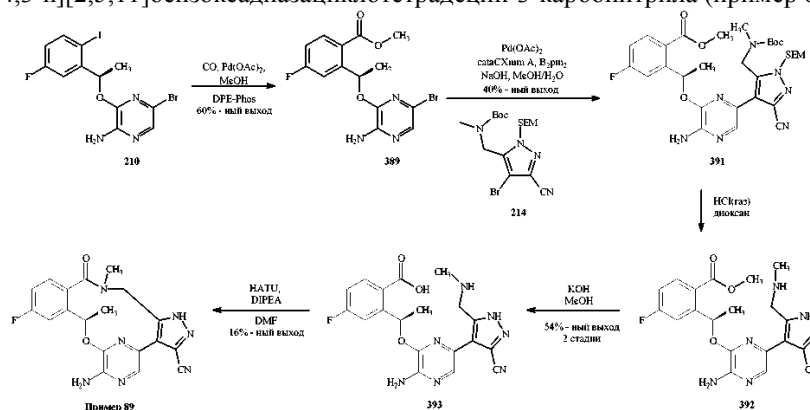
Стадия 3.

Смесь соединения 529 (приблизительно 0,47 ммоль) и KOH (0,65 г, 11,7 ммоль) в метаноле (15 мл) перемешивали при 50°C в течение 36 ч. ЖХ-МС анализ показал, что реакция была завершена. MeOH удаляли в вакууме с получением остатка, который подкисляли 1н. водн. HCl до pH приблизительно 6. Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Водный слой лиофилизировали с получением неочищенного продукта, который разбавляли смесью DCM/MeOH (5:1, 20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения 530 (140 мг, 75%-ная чистота, 54,4%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 411 $[M+H]^+$.

Стадия 4.

К раствору NATU (137 мг, 0,35 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор соединения 530 (140 мг, 75%-ная чистота, 0,25 ммоль) и DIEA (516 мг, 4 ммоль) в DMF (10 мл). После завершения добавления полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. ЖХ-МС анализ показал, что реакция была завершена. Смесь вливали в воду (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×5). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (40 мл×5), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь DCM/MeOH в соотношении 25:1, величина Rf составляла 0,3) с получением неочищенного материала, который дополнительно очищали препаративной СФХ (Chiralcel OD-3, 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; время удерживания 6,93 мин; подвижная фаза: метанол (0,05% DEA) в CO_2 от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин) с последующей препаративной ЖХВД с получением соединения из примера 88 (12 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.70 (s, 1H), 7.54-7.51 (dd, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.76-5.73 (t, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.81-1.80 (d, 3H). ЖХ-МС m/z 392 $[M+H]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-1H-8,4-(азено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 89)



Стадия 1.

Смесь соединения 210 (1,5 г, 3,42 ммоль), DIPEA (1,76 г, 13,68 ммоль), DPE-Phos (0,3 г, 0,58 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (77 мг, 0,34 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивали при 40°C при давлении CO 10 бар в течение ночи. Анализ посредством ТСХ (смесь петролейный эфир / EtOAc в соотношении 3:1) показал, что реакция была почти завершена. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь петролейный эфир / EtOAc в соотношении 3:1, величина Rf составляла 0,5) с получением соединения 531 (0,76 г, 60%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2.

К раствору соединения 531 (300 мг, 0,81 ммоль), соединения 214 (541 мг, 1,22 ммоль) и бис-(пинаколато)-дибора (617 мг, 2,43 ммоль) в метаноле (60 мл) добавляли cataCXium A (40 мг, 0,1053 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (25 мг, 0,1053 ммоль). После того как смесь дегазировали три раза азотом, под азотом при комнатной температуре добавляли раствор NaOH (65 мг, 1,62 ммоль) в воде (12 мл). Полученную смесь дегазировали азотом три раза и затем кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Анализ посредством ТСХ (смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении 3/1) показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл×3). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (20 мл×3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении от

10/1 до 3/1) с получением соединения 532 (400 мг, 53%-ная чистота, 40%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 655 $[M+H]^+$.

Стадия 3.

К перемешиваемому раствору соединения 532 (400 мг, 53%-ная чистота, 0,32 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям приблизительно 4 М HCl (газ) в диоксане (10 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС анализ показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 533, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 425 $[M+H]^+$.

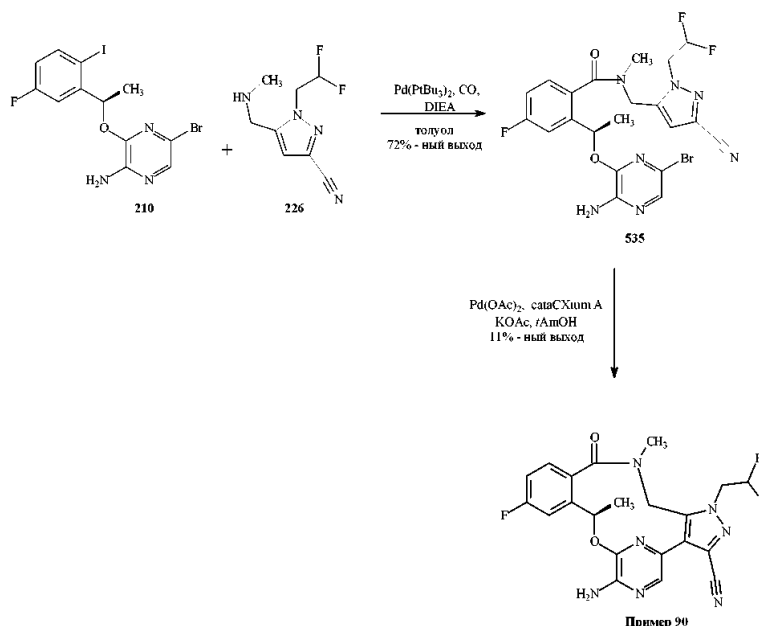
Стадия 4.

Смесь соединения 533 (приблизительно 300 мг) и KOH (0,395 г, 7,0 ммоль) в метаноле (15 мл) перемешивали при 50°C в течение 36 ч. ЖХ-МС анализ показал, что реакция была завершена. MeOH удаляли в вакууме с получением остатка, который подкисляли 1н. водн. HCl до pH приблизительно 5. Смесь насыщали твердым NaCl и затем экстрагировали EtOAc (30 мл×5). Объединенные EtOAc слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения 534 (180 мг, 39,8%-ная чистота, 53,8%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 411 $[M+H]^+$.

Стадия 5.

К раствору NATU (250 мг, 0,66 ммоль) в DMF (25 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор соединения 534 (180 мг, 0,44 ммоль) и DIEA (908 мг, 7,04 ммоль) в DMF (10 мл). После завершения добавления полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС анализ показал, что реакция была завершена. Смесь вливали в ледяную воду (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (40 мл×5). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (20 мл×5), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении от 2:1 до приблизительно 1:2) с получением соединения из примера 89 (10,5 мг, 15,8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 7.30-7.26 (dd, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.75-4.72 (d, 1H), 4.28-4.25 (d, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.17-1.15 (d, 3H). ЖХ-МС ES m/z 393 $[M+H]^+$.

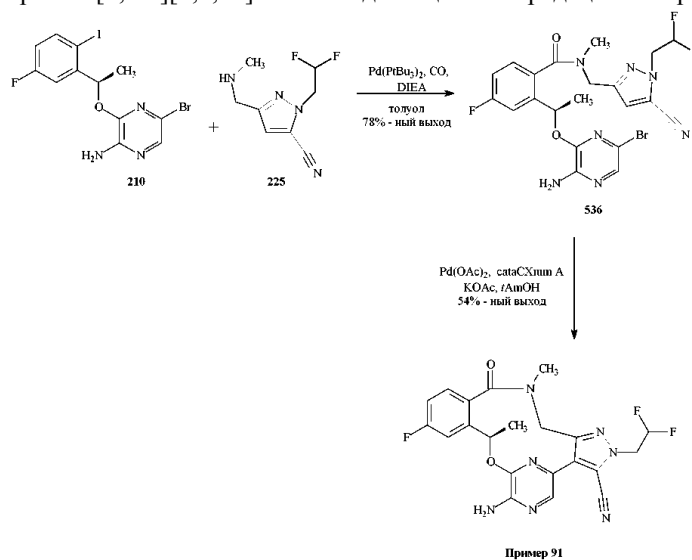
Получение (10R)-7-амино-1-(2,2-дифторэтил)-12-фтор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-1H-8,4-(азено)пирозоло[4,3-h][2,5,11]-бензоксадиаз-циклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 90)



Стадия 2.

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (24,0 мг, 0,11 ммоль) и *cataCXium A* (78,0 мг, 0,22 ммоль) добавляли к смеси соединения 535 (300 мг, 0,56 ммоль), KOAc (274 мг, 2,8 ммоль) и дегазированного трет-амилового спирта (12,0 мл) в 20 мл флаконе для микроволновой обработки и перемешивали при воздействии микроволнового излучения (130°C) в течение 2,5 ч. После охлаждения летучие вещества удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией (70% EtOAc в гептанах). Содержащие фракции фракции (величина R_f составляла 0,35) выпаривали (продукт не являлся чистым согласно результатам ТСХ). Остаток повторно очищали колоночной хроматографией (20%-ный ацетон в DCM). Содержащие продукт фракции выпаривали (близко проходящая примесь все еще присутствовала согласно результатам ТСХ анализа). Остаток повторно очищали колоночной хроматографией (70%-ный ТВМЕ в гептанах). Содержащие продукт фракции выпаривали и остаток растворяли в MeOH (1,0 мл). Медленно добавляли воду (приблизительно 4 мл) с перемешиванием выпавшего в осадок продукта. Растворитель осторожно декантировали с полученной твердой фазы и сушили ее под вакуумом в течение ночи с получением соединения из примера 90 (28,0 мг, 11%-ный выход) в виде бледно-желтого порошка. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=10,0, 2,6$ Гц, 1H), 7.32 (dd, $J=8,5, 5,6$ Гц, 1H), 7.23 (td, $J=8,5, 2,6$ Гц, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.66-6.32 (m, 1H), 5.93-5.78 (m, 1H), 5.19-4.87 (m, 2H), 4.72 (d, $J=14,9$ Гц, 1H), 4.37 (d, $J=14,9$ Гц, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС ES m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10*R*)-7-амино-2-(2,2-дифторэтил)-12-фтор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2*H*-8,4-(азено)пиразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензокса-диазациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 91)



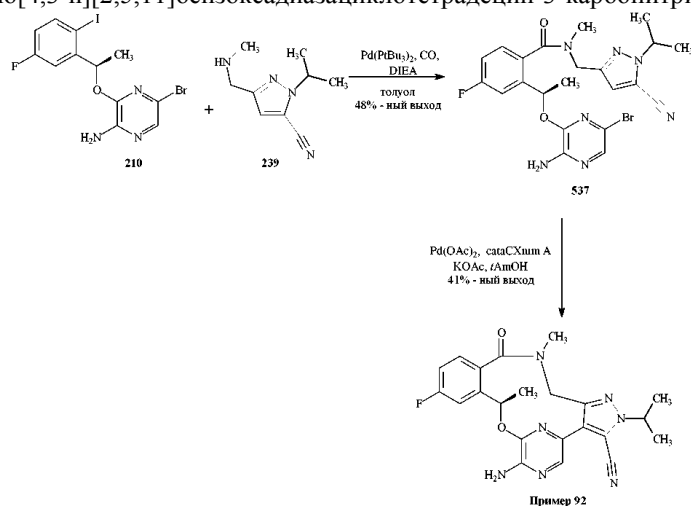
Стадия 1.

$\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}^3)_2$ (32 мг, 0,064 ммоль) добавляли к смеси соединения 210, (R)-5-бром-3-(1-(5-фтор-2-йодфенил)этоксипиразин-2-амин) (280 мг, 0,64 ммоль), соединения 225 (150 мг, 0,64 ммоль) и DIEA (413 мг, 3,2 ммоль) в дегазированном толуоле (20 мл). Смесь затем перемешивали в атмосфере CO (4 бар) при 80°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (от 40% до 75% EtOAc в гептанах), получая в результате соединения 536 (270 мг, 78%) в виде бледно-желтой пены. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.70-7.06 (m, 5H), 6.73 (s, 2H), 6.43 (tt, $J=54,0, 3,0$ Гц, 1H), 6.04 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 4.95-4.27 (m, 4H), 2.93 (m, 3H), 1.57 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 538/540 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Смесь соединения 536 (108 мг, 0,20 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,60 мг, 0,03 ммоль), *cataCXium A* (21,4 мг, 0,06 ммоль), KOAc (98 мг, 1,0 ммоль) в дегазированном трет-амиловом спирте (7,0 мл) перемешивали при воздействии микроволнового излучения (120°C) в течение 2 ч. После охлаждения смесь концентрировали, затем очищали колоночной хроматографией (1:1, EtOAc/гептаны), что приводило к получению соединения из примера 91 (75 мг, 54%) в виде кремового порошка. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=10,1, 2,7$ Гц, 1H), 7.42 (dd, $J=8,5, 5,7$ Гц, 1H), 7.17 (td, $J=8,5, 2,7$ Гц, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.49 (tt, $J=53,9, 2,8$ Гц, 1H), 5.91 (qd, $J=6,5, 1,8$ Гц, 1H), 4.88 (td, $J=15,8, 2,8$ Гц, 2H), 4.35 (q, $J=13,7$ Гц, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-10,16-диметил-15-оксо-2-(пропан-2-ил)-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(азено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 92)



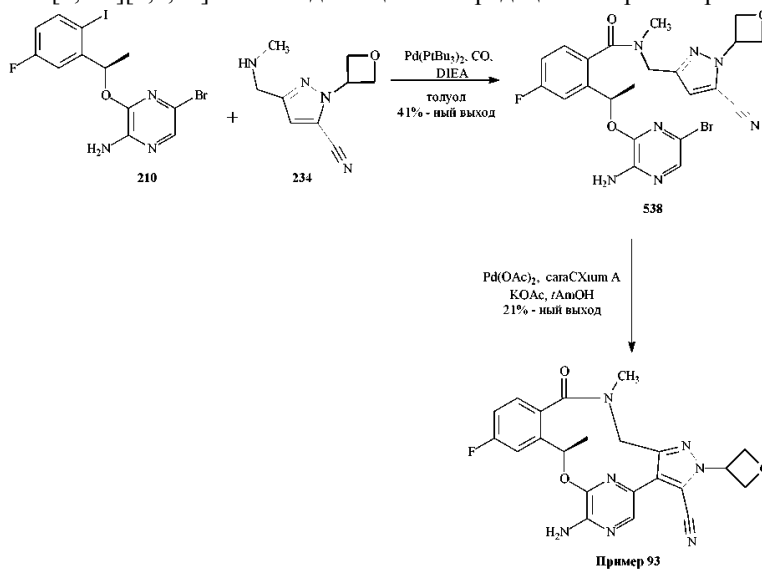
Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 91, использовали для получения соединения 537 (200 мг, 48%) в виде бледно-желтой пены. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.69-6.98 (m, 5H), 6.74 (s, 2H), 6.17-5.90 (m, 1H), 4.95-4.22 (m, 3H), 2.93 (m, 3H), 1.57 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1.42 (dd, $J=8,3, 6,6$ Гц, 6H). ЖХ-МС ES m/z 516/518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 91, использовали для получения соединения из примера 92 (70 мг, 41%) в виде кремового порошка. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.47 (dd, $J=10,1, 2,6$ Гц, 1H), 7.40 (dd, $J=8,5, 5,7$ Гц, 1H), 7.17 (td, $J=8,5, 2,7$ Гц, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.90 (qd, $J=6,4, 1,9$ Гц, 1H), 4.77 (гепт., $J=6,7$ Гц, 1H), 4.41-4.24 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 1.50 (dd, $J=6,6, 1,1$ Гц, 6H). ЖХ-МС ES m/z 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-10,16-диметил-2-(оксетан-3-ил)-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(азено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 93)



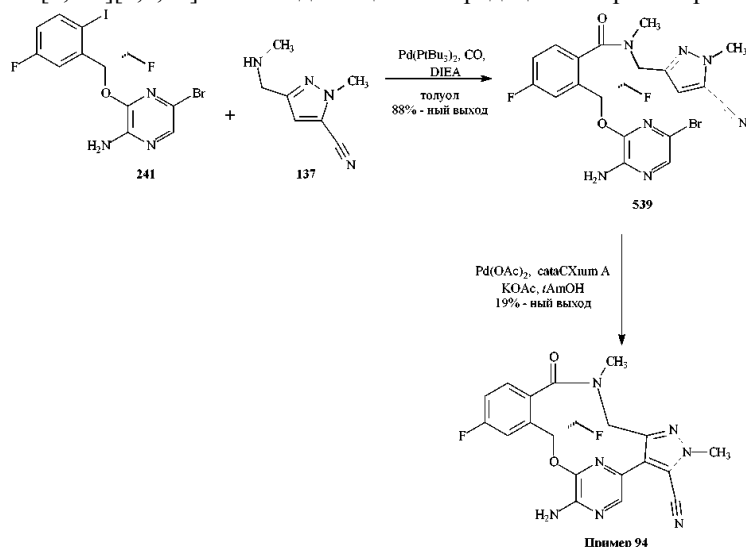
Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 91, использовали для получения соединения 538 (376 мг, 41%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.57 (s, 1H), 7.23 (dd, $J=8,5, 5,5$ Гц, 1H), 7.15 (dd, $J=9,7, 2,6$ Гц, 1H), 7.01 (td, $J=8,3, 2,6$ Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.10 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 5.66 (tt, $J=7,7, 6,2$ Гц, 1H), 5.17-4.98 (m, 7H), 4.65 (d, $J=15,0$ Гц, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.74 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС ES m/z 530/532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 91, использовали для получения соединения из примера 93 в виде желтого твердого вещества (63 мг, 21%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=10,1, 2,7$ Гц, 1H), 7.43 (dd, $J=8,5, 5,7$ Гц, 1H), 7.18 (td, $J=8,5, 2,7$ Гц, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.96-5.87 (m, 1H), 5.76 (tt, $J=7,5, 6,0$ Гц, 1H), 5.04-4.91 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС ES m/z 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-10-(фторметил)-2,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(азено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 94)



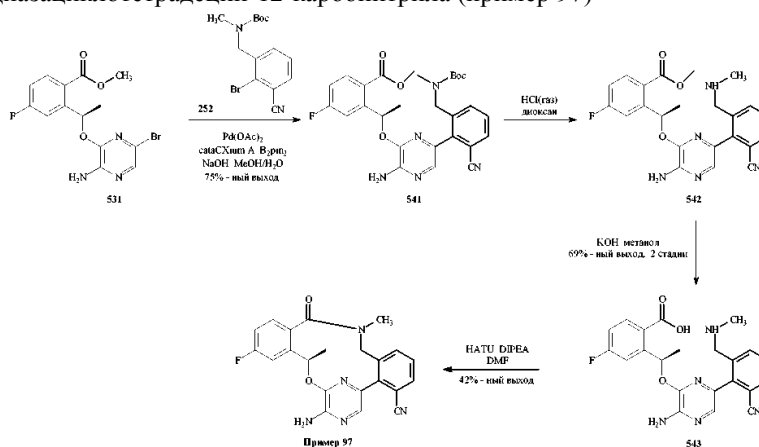
Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 91, использовали для получения соединения 539 (0,08 г, 88%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 91, использовали для получения соединения из примера 94 (16 мг, 19%) в виде белого твердого вещества (63 мг, 21%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.94 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.17-6.11 (m, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.56-4.53 (d, 1H), 4.40-4.37 (d, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.05 (s, 3H). ЖХ-МС ES m/z 426 [M+H]⁺.

Получение (5R)-8-амино-3-фтор-5,17-диметил-18-оксо-5,16,17,18-тетрагидро-7,11-(азено)дibenзо[g,l][1,4,10]оксадиазациклотетрадецин-12-карбонитрила (пример 97)



Стадия 1.

К раствору соединения 531 (300 мг, 0,81 ммоль), соединения 252 (393 мг, 1,21 ммоль) и бис-(пинаколато)дибора (610 мг, 2,43 ммоль) в метаноле (60 мл) добавляли cataCXium A (38 мг, 0,1053 ммоль) и добавляли Pd(OAc)₂ (24 мг, 0,1053 ммоль). После того как смесь три раза дегазировали азотом, к вышеуказанной смеси под азотом при комнатной температуре добавляли раствор NaOH (65 мг, 1,2 ммоль) в воде (12 мл). Полученную смесь три раза дегазировали азотом и затем кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Анализ посредством ТСХ (смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении 3/1) показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл×3). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (20 мл×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении от 10/1 до 5/1) с получением соединения 541 (400 мг, 80%-ная чистота, 75%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 535 [M+H]⁺.

Стадия 2.

К перемешиваемому раствору соединения 541 (400 мг, 80%-ная чистота, 0,61 ммоль) в DCM (2 мл) по каплям при комнатной температуре добавляли приблизительно 4 М HCl (газ) в диоксане (10 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с полу-

чением неочищенного соединения 542, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 435 $[M+H]^+$.

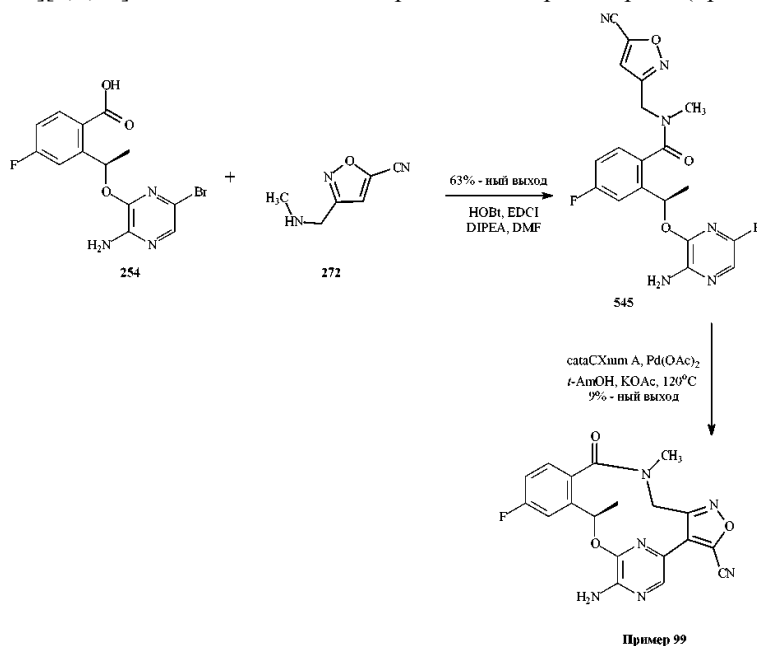
Стадия 3.

Смесь соединения 542 (приблизительно 300 мг) и KOH (316 мг, 5,65 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 36 ч. ЖХ-МС показала, что реакция была завершена. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой и доводили до pH приблизительно 5 с помощью 0,5н. HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл×5). Объединенные EtOAc слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения 543 (0,2 г, 69%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 422 $[M+H]^+$.

Стадия 4.

К раствору HATU (271 мг, 0,69) в DMF (60 мл) при 0°C добавляли по каплям смесь раствора соединения 543 (200 мг, 0,47 ммоль) и DIPEA (980 мг, 7,6 ммоль) в DMF (10 мл). После завершения добавления полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС анализ показал, что реакция была завершена. Смесь вливали в ледяную воду (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (40 мл×5). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (20 мл×5), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографией (силикагель, смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении от 5:1 до приблизительно 1:1) с получением соединения из примера 97 (80,8 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.18-7.17 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.34-6.29 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.65-4.62 (d, 1H), 4.15-4.12 (d, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.79-1.78 (d, 3H). ЖХ-МС ES m/z 404 $[M+H]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-8,4-(азено)[1,2]оксазоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазиклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 99)



Стадия 1.

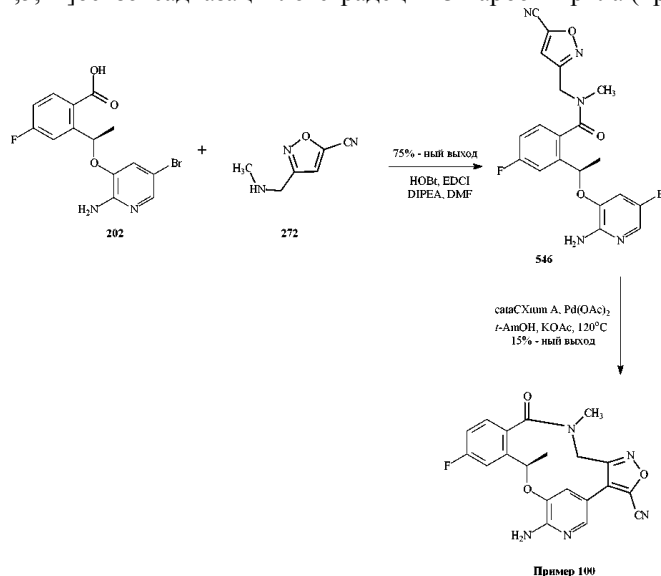
К перемешиваемому раствору соединения 254 (250 мг, 0,7 ммоль), соединения 272 (145 мг, 0,7 ммоль) и DIPEA (271 мг, 2,1 ммоль) в DMF (15 мл) при -35°C под N_2 добавляли HOBt (143 мг, 1,05 ммоль) и EDCI (135 мг, 1,05 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Анализ посредством ТСХ (смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении 1:1) показал, что реакция была завершена. Смесь вливали в ледяную воду (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл×5), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл×5), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, Rf составляло 0,3, смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении от 2:1 до 1:1) с получением соединения 545 (210 мг, 63%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1H), 7.22-7.21 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.02-4.98 (d, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.77-4.74 (d, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.74-1.72 (d, 3H).

Стадия 2.

Смесь соединения 545 (200 мг, 0,42 ммоль), KOAc (0,21 г, 2,15 ммоль), cataCXium A (18 мг, 0,0504 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (5,6 мг, 0,025 ммоль) в трет-АмОН (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Анализ посредством ЖХ-МС показал наличие приблизительно 30% целевого соединения. Смесь вливали в ледяную воду (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл×5), объединенные органические слои промывали

рассолом (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ЖХВД с обращенной фазой с получением соединения из примера 99 (14,1 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.29-7.28 (d, 1H), 7.23-7.22 (d, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.08-6.05 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.7-4.45 (dd, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.78-1.76 (d, 3H). ЖХ-МС m/z 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-8,4-(метено)[1,2]оксазоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 100)



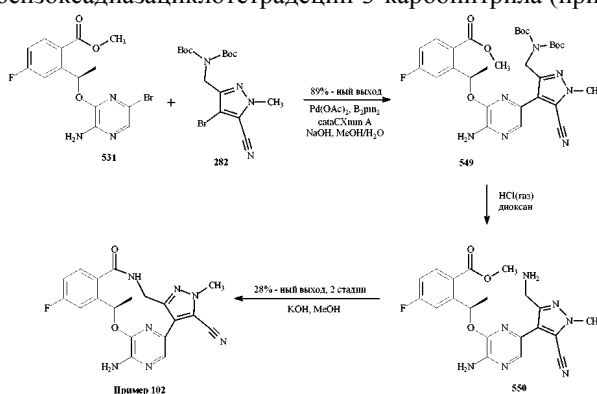
Стадия 1.

К перемешиваемому раствору соединения 202 (400 мг, 1,13 ммоль), соединения 272 (234 мг, 1,13 ммоль) и DIPEA (437 мг, 3,4 ммоль) в DMF (20 мл) при -35°C под N_2 добавляли HOBT (230 мг, 1,7 ммоль) и EDCI (219 мг, 1,7 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Анализ посредством ТСХ (смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении 1:1) показал, что реакция была завершена. Смесь вливали в ледяную воду (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 5), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл $\times$ 5), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, величина R_f составляла 0,2, смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении от 2:1 до 1:1) с получением соединения 546 (400 мг, 75%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.68 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 4.94-4.91 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.80-4.76 (d, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.66-1.65 (d, 3H).

Стадия 2.

Смесь соединения 546 (170 мг, 0,358 ммоль), KOAc (0,175 г, 1,8 ммоль), cataCXium A (15 мг, 0,043 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 мг, 0,022 ммоль) в трет-АмОН (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Анализ посредством ЖХ-МС показал наличие приблизительно 30% целевого соединения. Смесь вливали в ледяную воду (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 5), объединенные органические слои промывали рассолом (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (величина R_f составляла приблизительно 0,38, смесь петролейный эфир/EtOAc в соотношении 3:1) с получением соединения из примера 100 (21 мг, 15%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.92-7.91 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.24-7.23 (d, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.72-5.70 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.81-1.79 (d, 3H). ЖХ-МС m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-2,10-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(азено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 102)



Стадия 1.

К раствору соединения 531 (0,2 г, 0,54 ммоль), соединения 282 (336 мг, 0,81 ммоль) и бис-(пинаколато)дибора (407 г, 1,62 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли cataCXium A (25 мг, 0,07 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (16 мг, 0,07 ммоль). После того как смесь три раза дегазировали азотом, к вышеуказанной смеси при комнатной температуре добавляли раствор NaOH (65 мг, 1,62 ммоль) в воде (12 мл). Полученную смесь дегазировали три раза газообразным азотом и затем кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Анализ посредством ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc в соотношении 3/1) показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (500 мл $\times$ 3). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (100 мл $\times$ 2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, смесь петролейный эфир/ EtOAc в соотношении от 10/1 до 5/1) с получением соединения 549 (400 мг, 75%-ная чистота, 89%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 648 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

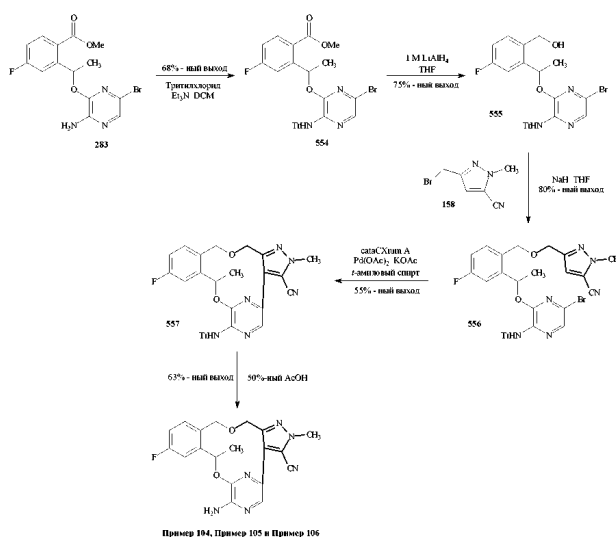
Стадия 2.

К перемешиваемому раствору соединения 549 (400 мг, 75% чистоты, 0,48 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям приблизительно 4 М HCl (газ) в диоксане (10 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 550, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.

Смесь соединения 550 (приблизительно 300 мг) и KOH (316 мг, 5,65 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Анализ посредством ЖХ-МС показал, что реакция была завершена. Смесь вливали в 0,5н. HCl (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 5). Объединенные EtOAc слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, смесь петролейный эфир/ EtOAc в соотношении от 5/1 до 1/1) с получением соединения из примера 102 (53,5 мг, 28%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.30-4.26 (d, 1H), 4.22-4.18 (d, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). ЖХ-МС m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 7-амино-12-фтор-2,10-диметил-2,10,15,17-тетрагидро-8,4-(азено)пиразоло[4,3-h][2,11,5]бензодиоксазациклотетрадецин-3-карбонитрила (примеры 104-106)



Стадия 1.

К раствору соединения 283 (1,48 г, 3,99 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли Et_3N (0,84 мл, 5,98 ммоль) и DMAP (20 мг, 0,163 ммоль), а затем тритилхлорид (1,68 г, 5,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество тритилхлорида (0,56 г, 1,99 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) с последующей экстракцией водой (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой удаляли и выпаривали после сушки над безводным сульфатом натрия. Полученный неочищенный материал в виде желтого твердого вещества очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (8%-ный EtOAc в толуоле) с получением соединения 554 в виде бесцветного твердого вещества (1,67 г, 68%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.95 (dd, $J=8,7$, 5,8 Гц, 1H), 7.44-7.16 (m, 17H), 7.01 (ddd, $J=8,7$, 7,7, 2,7 Гц, 1H), 6.89 (qd, $J=6,4$, 1,3 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.72 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

Стадия 2.

Соединение 554 (1,6 г, 2,60 ммоль) растворяли в сухом THF (15 мл) и под азотом охлаждали до 0°C . Медленно на протяжении 15 мин добавляли 1 М раствор LiAlH_4 в THF (2,0 мл, 2,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C . Реакционную смесь гасили осторожным добавлением H_2O (1 мл) и перемешивали в течение 10 мин, после чего добавляли EtOAc (40 мл) и MgSO_4 . Соли отфильтровывали и фильтрат выпаривали с получением бледно-желтого масла, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гептаны/EtOAc в соотношении 5:1) с получением соединения 555 в виде бесцветного твердого вещества (1,13 г, 75%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.38-7.20 (m, 16H), 7.09 (dd, $J=9,7$, 2,7 Гц, 1H), 6.96 (td, $J=8,3$, 2,7 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.31 (qd, $J=6,5$, 1,6 Гц, 1H), 4.92 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 4.68 (dd, $J=12,3$, 7,1 Гц, 1H), 3.01 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 1.70 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС ES m/z 584/586 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.

К раствору соединения 555 (1,1 г, 1,189 ммоль) в сухом THF (15 мл) порциями при 0°C в течение 3 мин медленно добавляли NaH (60%, 0,15 г, 3,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C , после чего медленно добавляли раствор соединения 158 (0,452 г, 2,26 ммоль) в сухом THF (5 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь осторожно гасили водой (10 мл) с последующей экстракцией EtOAc (2×20 мл). Органическую фазу удаляли, промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл). EtOAc экстракт выпаривали после сушки над безводным сульфатом натрия. Полученный неочищенный продукт в виде светло-желтой смолы очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 15%-ный ацетон в гептане, с получением соединения 556 в виде бесцветного твердого вещества (1,06 г, 80%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.36-7.19 (m, 16H), 7.14 (dd, $J=9,8$, 2,7 Гц, 1H), 6.94 (td, $J=8,3$, 2,7 Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.32-6.22 (m, 1H), 5.05 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 4.65-4.42 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

Стадия 4.

Реакционную смесь готовили двумя партиями, используя соединение 556 (0,5 г, 0,71 ммоль). Во флакон для микроволновой обработки (объем 20 мл) помещали соединение 556 (0,5 г, 0,71 ммоль), KOAc (0,35 г, 3,55 ммоль), cataCXium A (0,0763 г, 0,213 ммоль) и трет-амиловый спирт (дегазированный, 14,5 мл). Реакционную смесь дополнительно дегазировали в течение 3 мин, после чего добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Сосуд герметично закрывали и облучали в микроволновом реакторе в течение 2 ч при 120°C .

Реакционные смеси объединяли, разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали через целит для удаления неорганической фазы. Прозрачный желтый фильтрат промывали водой (2×10 мл), рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 25%-ный ацетон в гептане, с получением соединения 557 в виде светло-желтого твердого вещества (0,483 мг, 54,6%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.77 (s, 1H), 7.42-7.19 (m, 17H), 6.94 (td, $J=8,2$, 2,7 Гц, 1H), 6.72 (qd, $J=6,7$, 1,7 Гц, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.35-5.23 (m, 1H), 4.48 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 4.24 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4.11 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6,7$ Гц, 3H). ЖХ-МС ES m/z 623 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5.

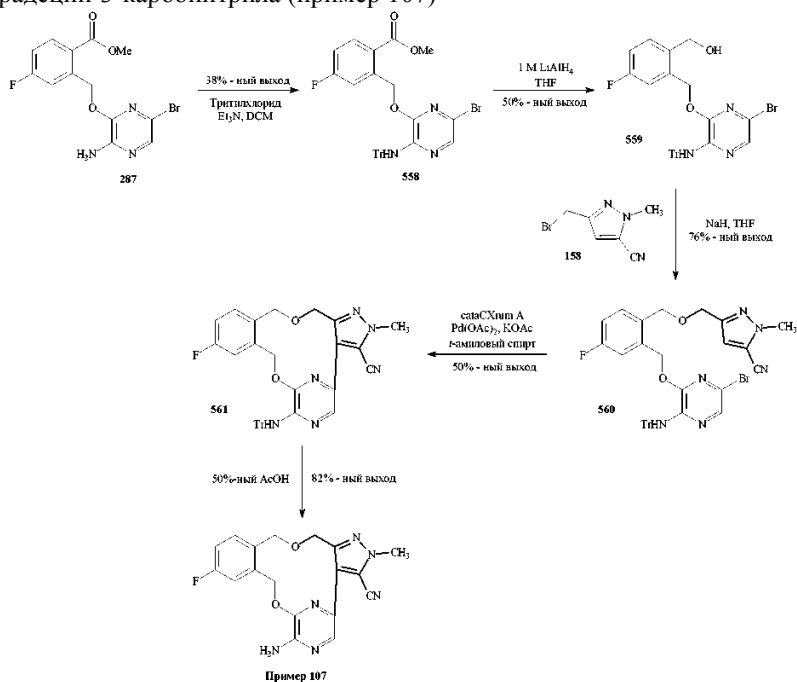
Суспензию соединения 557 (0,476 г, 0,76 ммоль) в 50%-ном AcOH в воде (20 мл) в течение 4 ч нагревали при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (20 мл). Реакционную смесь осторожно нейтрализовали до слабоосновного pH (величина pH, равная 8) посредством медленного добавления твердого NaHCO_3 порционным образом. Полученную реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органическую фазу удаляли, промывали водой (5 мл), рассолом (10 мл). Прозрачный желтый EtOAc экстракт отделяли и выпаривали после сушки над безводным сульфатом натрия. Полученный неочищенный продукт в виде светло-желтого твердого вещества подвергали очистке колоночной хроматографией на силикагеле, используя 25%-ный ацетон в гептане, с получением соединения из примера 104 в виде бесцветного твердого вещества (0,183 мг, 63%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=10,2$, 2,8 Гц, 1H), 7.38 (dd, $J=8,4$, 5,9 Гц, 1H), 7.07 (td, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.61 (qd, $J=6,7$, 1,8 Гц, 1H), 5.17 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 4.46 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 4.32 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Хиральное разделение выполняли посредством препаративной СФХ на колонке Whelk-O1 (R,R) (250×4,6 мм I.D., размер частиц 3 мкм), которую элюировали 20%-ным метанолом и 140 бар CO_2 при скорости потока 3 мл/мин. $R_{\text{t(пик 1)}}$ составляло 3,77 мин, и $R_{\text{t(пик 2)}}$ составляло 4,95 мин, и получали пик 1 в виде белого твердого вещества (59 мг, 20%) и пик 2 в виде белого твердого вещества (58 мг, 20%).

Пример 105 (пик 1): более 99% эи. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=10,2$, 2,8 Гц, 1H), 7.38 (dd, $J=8,4$, 5,9 Гц, 1H), 7.07 (td, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.61 (qd, $J=6,7$, 1,8 Гц, 1H), 5.17 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 4.46 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 4.32 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 106 (пик 2): приблизительно 99% эи. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=10,2$, 2,8 Гц, 1H), 7.38 (dd, $J=8,4$, 5,9 Гц, 1H), 7.07 (td, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.61 (qd, $J=6,7$, 1,8 Гц, 1H), 5.17 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 4.46 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 4.32 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 7-амино-12-фтор-2-метил-2,10,15,17-тетрагидро-8,4-(азено)пиразоло[4,3-h][2,11,5]бензодиксазациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 107)



Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 104, использовали для получения соединения 558 (1,77 г, 38%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J=8,7$, 5,8 Гц, 1H), 7.39-7.13 (m, 17H), 7.06 (td, $J=8,3$, 2,7 Гц, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 104, использовали для получения соединения 559 (0,084 г, 50%) в виде бесцветного твердого вещества (835 мг, 50%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.39 (dd, $J=8,5$, 5,7 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33-7.14 (m, 16H), 7.03 (td, $J=8,3$, 2,7 Гц, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.76 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 2.01 (t, $J=5,7$ Гц, 1H). ЖХ-МС ЭР m/z 570/572 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примера 104, использовали для получения соединения 560 (0,77 г, 76%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.39-7.14 (m, 18H), 7.01 (td, $J=8,3$, 2,7 Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.00 (s, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 689/691 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

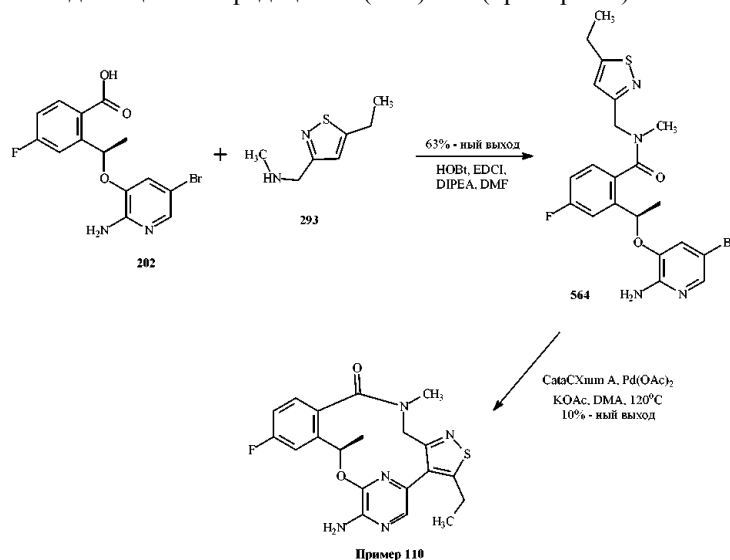
Стадия 4.

Процедуру, описанную на стадии 4 для примера 104, использовали для получения соединения 561 (0,31 г, 50%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.67 (dd, $J=10,2$, 2,8 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47-7.16 (m, 16H), 7.10 (td, $J=8,5$, 2,8 Гц, 1H), 6.19-6.06 (m, 1H), 5.38-5.04 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 4.37-4.23 (m, 1H), 4.08-3.90 (m, 4H). ЖХ-МС ЭР m/z 609 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5.

Процедуру, описанную на стадии 5 для примера 104, использовали для получения соединения из примера 107 (143 мг, 82%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.85 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.13 (td, $J=8,5$, 2,9 Гц, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.23-5.95 (m, 1H), 5.44-5.17 (m, 1H), 5.16-4.90 (m, 1H), 4.61-4.21 (m, 2H), 4.00 (s, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-3-этил-12-фтор-10,16-диметил-16,17-дигидро-8,4-(метено)[1,2]тиазоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 110)



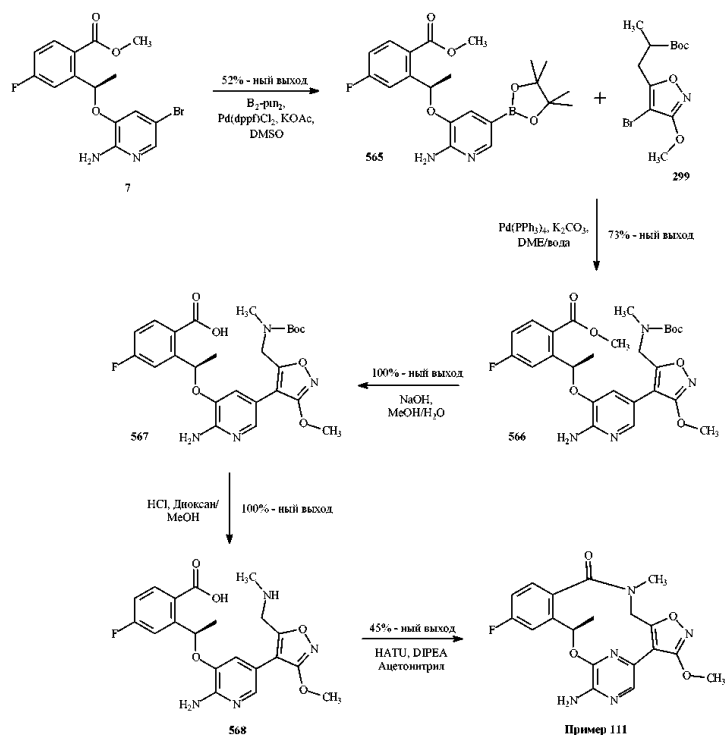
Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 100, использовали для получения соединения 564 в виде желтого твердого вещества (0,5 г, 63%). ЖХ-МС m/z 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 100, использовали для получения соединения из примера 110 в виде желтого твердого вещества (16,8 мг, 10%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.59-7.56 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 1H), 5.99-5.98 (d, 1H), 4.56-4.47 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 2H), 1.88-1.87 (d, 3H), 1.38-1.35 (t, 3H). ЖХ-МС m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-3-метокси-10,16-диметил-16,17-дигидро-8,4-(метено)[1,2]оксазоло[4,5-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 111)



Стадия 1.

К раствору соединения 7 (200 мг, 0,54 ммоль) в безводном DMSO (2 мл) добавляли бис-(пинаcolato)дибор (635 мг, 2,5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (40 мг, 0,054 ммоль) и затем KOAc (178 мг, 1,82 ммоль) и смесь перемешивали под азотом и нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали, добавляли EtOAc (40 мл) и фильтровали через арбоцел. Фильтрат промывали водой, затем рассолом, затем органический слой экстрагировали 1 М водной HCl (2×). Водную фазу охлаждали на льду, нейтрализовали до pH 7 посредством осторожного добавления 1 М раствора NaOH и полученный осадок экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом. Маслянистый остаток перерастворяли в EtOAc (1 мл) и добавляли гептан (15 мл) с образованием не совсем белого осадка. Растворитель удаляли под вакуумом с получением 115 мг (52%) соединения 565. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.94 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 6.87 (d, Гц, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.26 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.57 (d, 3H), 1.21 (d, 12H). ЖХ-МС m/z 335 [M+H]⁺.

Стадия 2.

Раствор соединения 299 (1,26 г, 3,92 ммоль), карбонат калия (811 мг, 5,88 ммоль) в диметоксиэтаноле (20 мл) и воде (15 мл) нагревали до 40°C и дегазировали барботированием азота через смесь в течение 20 мин. К смеси добавляли раствор соединения 565 (68 мг, 0,16 ммоль) в дегазированном диметоксиэтаноле (1 мл), затем Pd(PPh₃)₄. Смесь перемешивали под азотом и затем нагревали до 100°C. В течение этого промежутка времени с 5-минутными интервалами к смеси добавляли 4 дополнительных порции соединения 565 (68 мг, 0,16 ммоль) в дегазированном диметоксиэтаноле (1 мл) и после того, как реакционная смесь достигала температуры 100°C, с 5-минутными интервалами к смеси добавляли дополнительно 7 порций соединения 565 (68 мг, 0,16 ммоль) в дегазированном диметоксиэтаноле (1 мл) (всего 820 мг, 1,96 ммоль соединения 565 добавляли в 12 мл DME). После последнего добавления смесь перемешивали при 100°C под азотом в течение 1,5 ч, затем охлаждали. Добавляли EtOAc (120 мл), затем смесь промывали водой (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом. В результате очистки остатка колоночной хроматографией на силикагеле и элюирования смесью гептан:EtOAc в соотношении от 100:0 до 30:70 получали соединение 566 в виде бесцветного твердого вещества (750 мг, 73%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.02-7.93 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.25 (td, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.24 (q, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.59-4.12 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.70 (m, 3H)*, 1.61 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1.42-1.08 (m, 9H). ЖХ-МС m/z 531 [M+H]⁺.

Стадия 3.

К раствору соединения 566 (1,05 г, 1,98 ммоль) в метаноле (25 мл) при комнатной температуре добавляли раствор гидроксида натрия (1,2 г, 30 ммоль) в воде (3,5 мл) и смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К смеси добавляли воду (100 мл), затем смесь промывали TBME (10 мл). Водный слой доводили до pH 4 осторожным добавлением 1н. HCl, и образовывался осадок. Смесь экст-

рагировали EtOAc (80 мл), затем к водному слою добавляли хлорид натрия (20 г) и экстрагировали дополнительно EtOAc (80 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением соединения 567 в виде бледно-желтого твердого вещества (1,02 г, 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.99 (dd, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.21 (td, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.37 (q, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.81-3.95 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 3H), 1.60 (d, 3H), 1.36-1.07 (m, 9H). ЖХ-МС m/z 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

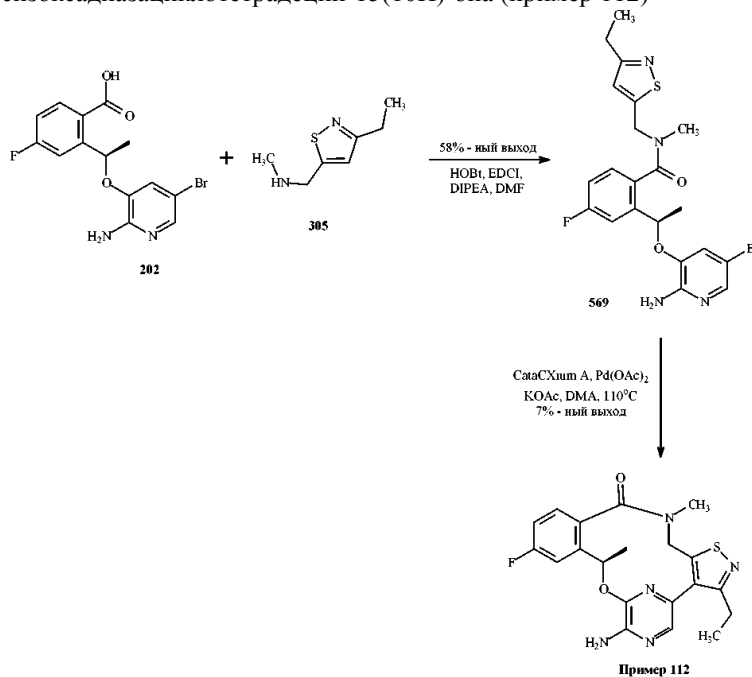
Стадия 4.

К раствору соединения 567 (1,02 г, 1,98 ммоль) в метаноле (10 мл) и диоксане (10 мл) добавляли раствор 4н. HCl в диоксане (6 мл) и смесь перемешивали при 45°C под азотом в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, затем дополнительно подвергали азеотропной перегонке с диоксаном (2×25 мл) с получением соединения 568 (1,2 г, 100%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Твердое вещество дополнительно не очищали и использовали в следующем взаимодействии. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 2H), 8.28-8.18 (m, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.29 (td, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.56 (q, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.66 (d, 3H). ЖХ-МС m/z 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5.

К суспензии соединения 568 (1,1 г, 1,654 ммоль с учетом примеси) в ацетонитриле (1,05 л) при комнатной температуре добавляли DIEA (1,92 г, 2,59 ммоль, 14,88 ммоль) и смесь превращалась в раствор. К смеси добавляли HATU (660 мг, 1,74 ммоль) и смесь перемешивали под азотом при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, затем остаток перерастворяли в EtOAc (200 мл), промывали водой (3×40 мл), рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом. В результате очистки остатка колоночной хроматографией на силикагеле и элюирования EtOAc с последующей азеотропной перегонкой фракции с гексаном (30 мл) получали целевой продукт в виде бесцветного твердого вещества. ^1H и ^{19}F ЯМР свидетельствовали о следовых количествах PF_6 соли, поэтому материал перерастворяли в EtOAc (100 мл), промывали 10%-ным водным Na_2CO_3 (3×40 мл), рассолом (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом. Затем остаток перерастворяли в EtOAc (2 мл), добавляли гексан (30 мл), и в результате образовывался белый осадок. Растворитель удаляли под вакуумом с получением соединения из примера 111 в виде бесцветного твердого вещества (323 мг, 45%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.58 (dd, $J=10,3, 2,7$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7.44 (dd, $J=8,6, 5,7$ Гц, 1H), 7.21 (td, $J=8,4, 2,7$ Гц, 1H), 6.67 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.60-5.49 (m, 1H), 4.52 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 4.33 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-3-этил-12-фтор-10,16-диметил-16,17-дигидро-8,4-(метено)[1,2]тиазоло[4,5-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 112)



Стадия 1.

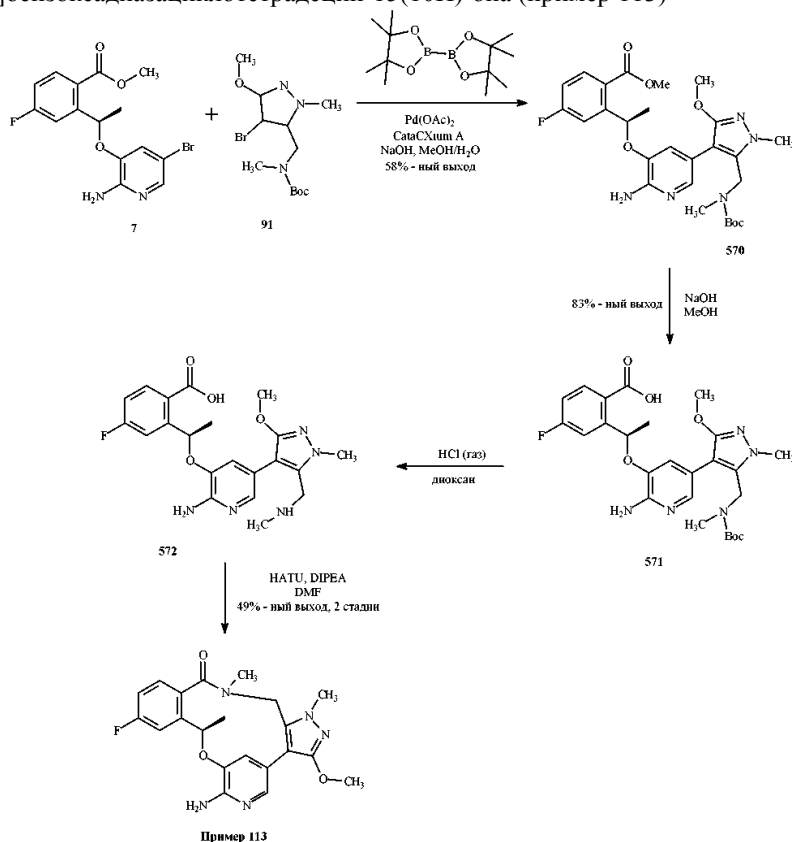
Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 100, использовали для получения соединения 569 (0,4 г, 58%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС ЭР m/z 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 100, использовали для получения соединения из примера 112 (12,5 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.60-7.57 (m,

1H), 7.46 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.1-7.09 (d, 1H), 7.02-7.01 (d, 1H), 5.85-5.84 (d, 1H), 4.73-4.52 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.91-2.87 (d, 2H), 1.82-1.81 (d, 3H), 1.29-1.26 (t, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 413 [M+H]⁺.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-3-метокси-1,10,16-триметил-16,17-дигидро-1H-8,4-(метено)пирозоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-15(10H)-она (пример 113)



Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примеров 86 и 87, использовали для получения соединения 570 (1,4 г, 58%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.99-7.95 (dd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21-7.18 (dd, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.53-6.52 (d, 1H), 6.31-6.26 (dd, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.87-3.83 (t, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.61-1.57 (t, 3H), 1.39 (s, 9H).

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примеров 86 и 87, использовали для получения соединения 571 (1,0 г, 83%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС ЭР m/z 530 [M+H]⁺.

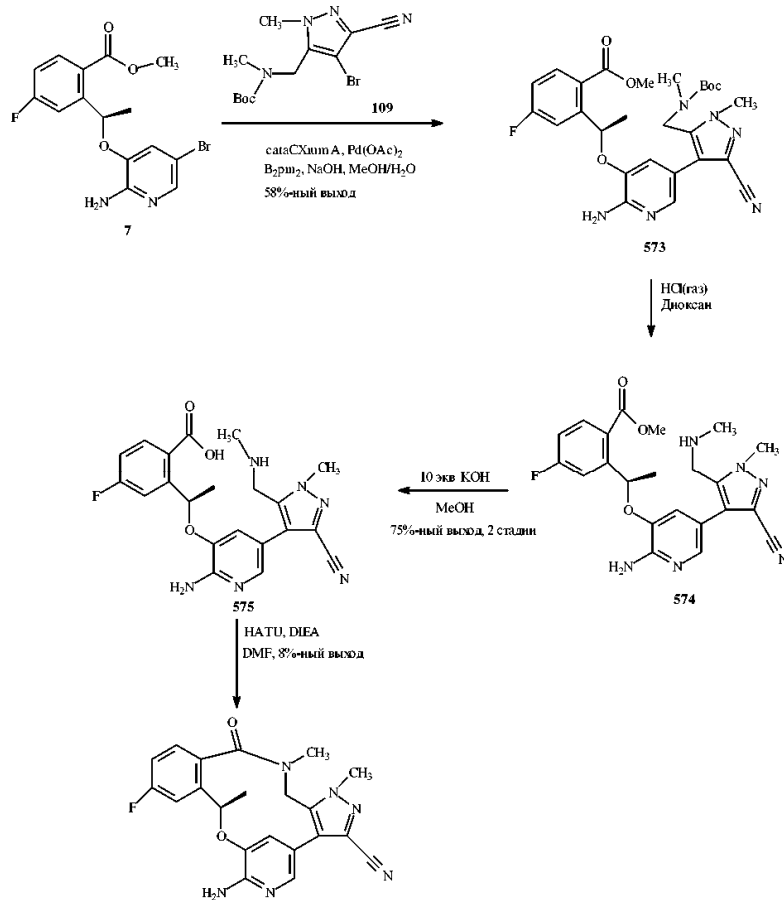
Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примеров 86 и 87, использовали для получения соединения 572, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС m/z 430 [M+H]⁺.

Стадия 4.

Процедуру, описанную на стадии 4 для примеров 86 и 87, использовали для получения соединения из примера 113 в виде не совсем белого твердого вещества (380 мг, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.76 (d, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.94-6.92 (d, 1H), 6.74-6.73 (d, 1H), 5.61-5.57 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.42-4.21 (dd, 2H), 3.87-3.84 (d, 3H), 3.80-3.67 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.70-1.69 (d, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 412 [M+H]⁺.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-1,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-1H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 114)



Пример 114

Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 88, использовали для получения соединения **573** (600 мг, 58%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.04-7.99 (m, 1H), 7.57-7.56 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.63-6.62 (d, 1H), 6.42-6.40 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.54-4.31 (m, 2H), 3.99-3.95 (d, 3H), 3.94-3.86 (m, 3H), 2.307 (s, 3H), 1.69-1.64 (d, 3H), 1.29 (s, 9H).

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 88, использовали для получения соединения **574**, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

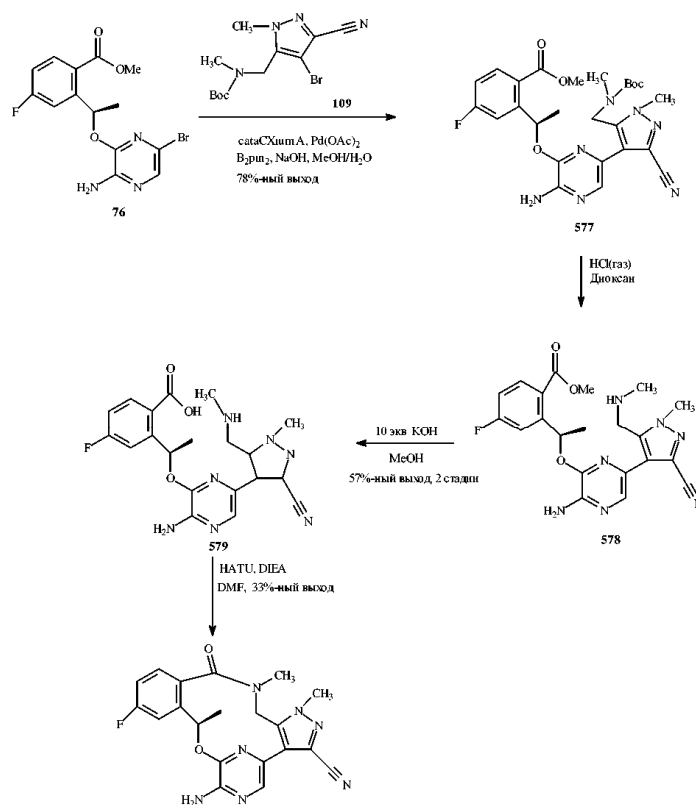
Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примера 88, использовали для получения соединения **575** (320 мг, 75%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

Процедуру, описанную на стадии 4 для примера 88, использовали для получения соединения из примера 114 (24,1 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.33-7.30 (d, 1H), 7.26-7.024 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.71-5.70 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.59-4.37 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.79-1.64 (d, 3H). ЖХ-МС m/z 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-1,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-1H-8,4-(азено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 115)



Пример 115

Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 88, использовали для получения соединения 577 (400 мг, 78%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 562 $[M+Na]^+$.

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 88, использовали для получения соединения 578, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 440 $[M+H]^+$.

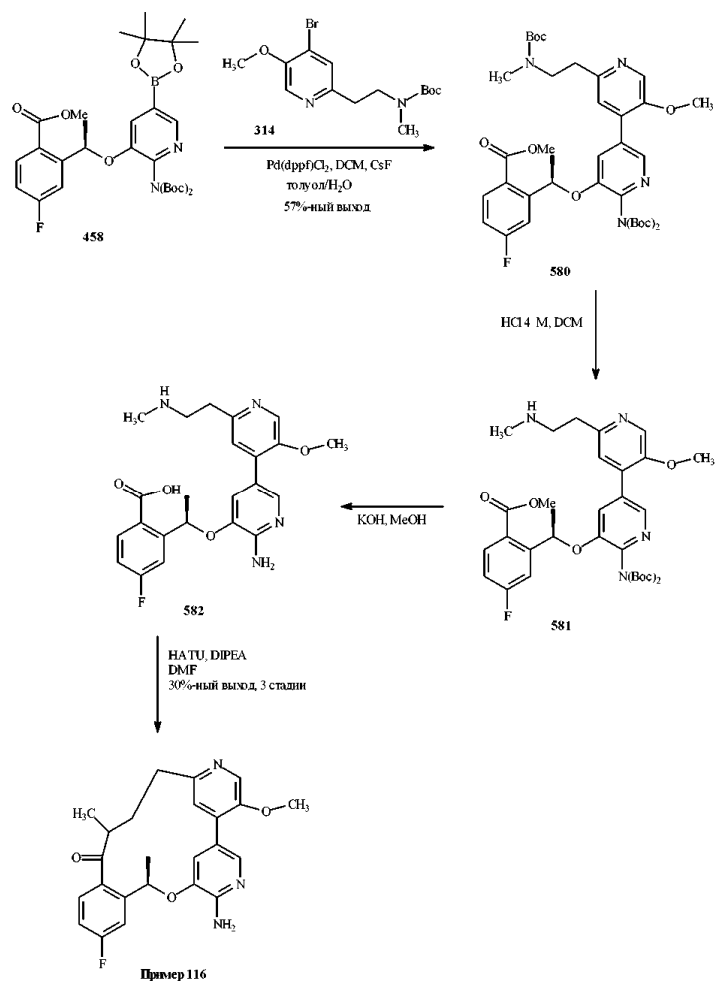
Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примера 88, использовали для получения соединения 579 (300 мг, 65% чистоты, 57%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 426 $[M+H]^+$.

Стадия 4.

Процедуру, описанную на стадии 4 для примера 88, использовали для получения соединения из примера 115 (61,5 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.01-5.98 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.76-4.24 (dd, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.76-1.74 (d, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 408 $[M+H]^+$.

Получение (1R)-4-амино-19-фтор-9-метокси-1,15-диметил-14,15-дигидро-1H-3,7:8,12-ди(метено)-2,5,11,15-бензоксатриазациклооктадецин-16(13H)-она (пример 116)



Стадия 1.

Соединение 458 (475 мг, 0,77 ммоль), соединение 314 (280 мг, 0,81 ммоль) и CsF (351 мг, 2,3 ммоль) растворяли в смеси толуол/ H_2O (6,6 мл, 10:1). Раствор нагревали при 60°C и дегазировали (3 цикла N_2 /вакуум). Добавляли $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (69 мг, 0,08 ммоль), смесь дегазировали (3 цикла N_2 /вакуум) и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через набивку диоксида кремния, затем промывали EtOAc (приблизительно 100 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением коричневого масла, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент - смесь гептаны/EtOAc в соотношении от 1:1 до 0:1). Соединение 580 получали в виде оранжевой твердой пены (870 мг, 57%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8.05 (dd, $J=8,8, 5,7$ Гц, 1H), 7.46-7.16 (m, 5H), 6.35 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 3.87 (d, $J=1,1$ Гц, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (q, $J=6,4$ Гц, 2H), 2.86 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.57 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1.43 (s, 16H), 1.34-0.92 (m, 10H). ЖХ-МС ЭР m/z 755 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Соединение 580 (876 мг, 1,16 ммоль) растворяли в DCM (6 мл) и раствор охлаждали до 0°C. По каплям добавляли HCl 4 M в диоксане (5,8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем концентрировали под вакуумом. HCl соль соединения 581 получали в виде белого твердого вещества (713 мг, 100%-ная чистота согласно результату ЖХ-МС) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.48-8.90 (m, 2H), 8.38 (d, $J=37,4$ Гц, 3H), 7.98-7.76 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=10,2, 2,6$ Гц, 1H), 7.32 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7.18 (td, $J=8,4, 2,6$ Гц, 1H), 6.30 (q, $J=6,2$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.17 (d, $J=6,3$ Гц, 4H), 2.41 (t, $J=5,2$ Гц, 3H), 1.52 (d, $J=6,1$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.

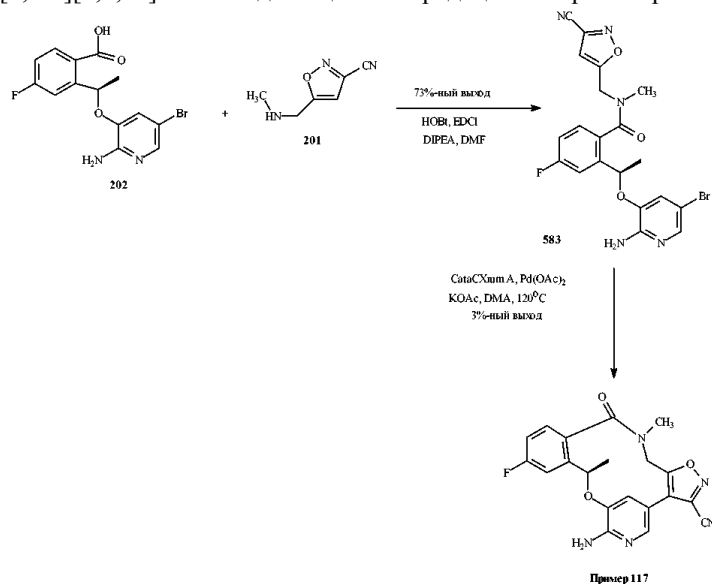
Соединение 581 (713 мг, 1,16 ммоль) и KOH (520 мг, 9,3 ммоль) растворяли в MeOH (12,3 мл), используя ультразвук. Раствор нагревали при 50°C в течение 5 ч, при 40°C в течение 18 ч, затем при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали при 0°C, затем осторожно подкисляли, используя конц. HCl, до pH 4 (образование белой твердой фазы). Суспензию фильтровали. Маточные растворы концентрировали под ва-

куумом с получением бежевого твердого вещества, которое суспендировали в MeOH (5 мл). Твердую фазу отфильтровывали. Маточные растворы концентрировали под вакуумом с получением гидрохлоридной соли соединения 582 в виде бледно-коричневой твердой фазы (640 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 2H), 8.49 (d, $J=22,0$ Гц, 4H), 8.05 (dd, $J=8,8, 5,9$ Гц, 1H), 7.97 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7.75-7.50 (m, 2H), 7.45 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7.29 (td, $J=8,4, 2,7$ Гц, 1H), 6.58 (q, $J=6,2$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.36-3.19 (m, 4H), 2.56 (t, $J=5,2$ Гц, 3H), 1.67 (d, $J=6,1$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

К охлажденному раствору NATU (390 мг, 1,0 ммоль) в DMF (12 мл) в течение 1 ч при 0°C добавляли по каплям раствор соединения 582 (450 мг, 0,82 ммоль) и DIPEA (0,68 мл, 4,1 ммоль) в DMF (21 мл). Через 10 мин после завершения добавления добавляли H_2O (300 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (6×50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 и очищали непосредственно без концентрирования с помощью колонки SCX-2 (10 г, элюенты: EtOAc (из обработки), затем MeOH, MeOH/ NH_3). Фракции, полученные элюированием смесью MeOH/ NH_3 , объединяли, концентрировали под вакуумом и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюенты: смесь DCM/MeOH от 95:5 до 90:10) с получением соединения из примера 116 в виде бледно-желтой твердой фазы (146 мг, 42%-ный выход, 90%-ная чистота согласно данным ^1H ЯМР). Этот образец суспендировали в воде (2 мл), фильтровали, суспендировали с помощью TBME (3 мл), затем сушили. Соединение из примера 116 получали в виде бледно-желтого порошка (106 мг, 30%-ный выход за конечные три стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.34 (dd, $J=9,6, 2,6$ Гц, 1H), 6.96 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 6.81 (dt, $J=8,9, 4,5$ Гц, 1H), 5.66 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 4.47 (t, $J=10,6$ Гц, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.93-3.65 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-8,4-(метено)[1,2]оксазоло[4,5-h][2,5,11]бензоксадиациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 117)



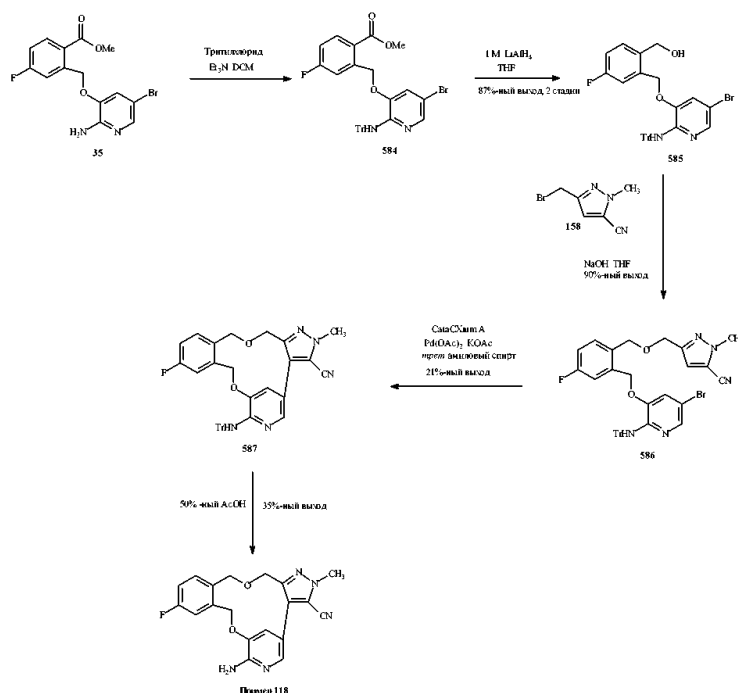
Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примера 99, использовали для получения соединения 583 (400 мг, 73%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.72-7.68 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.55-6.52 (s, 1H), 5.47-5.42 (m, 1H), 4.98-4.86 (dd, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.88 (s, 3H) δ 1.66-1.64 (d, 3H).

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примера 99, использовали для получения соединения из примера 117 (4,2 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.79 (s, 1H), 7.56-7.59 (d, 1H), 7.39-7.49 (d, 1H), 7.12-7.21 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.79-5.71 (s, 1H), 4.7-4.65 (dd, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). ЖХ-МС m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 7-амино-12-фтор-2-метил-2,10,15,17-тетрагидро-8,4-(метено)пиразоло-[4,3-h][2,11,5]бензодиоксазациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 118)



Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 104, использовали для получения соединения 584 в виде не совсем белого кристаллического твердого вещества (5,23 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.11 (dd, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7.43 (dd, J=2,0, 0,9 Гц, 1H), 7.39-7.17 (m, 16H), 7.08 (ddd, J=8,7, 7,6, 2,7 Гц, 1H), 6.98 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.90 (s, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 597/599 [M+H]⁺.

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 104, использовали для получения соединения 585 в виде не совсем белого кристаллического твердого вещества (3,86 г, 87%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.43 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.36 (dd, J=8,5, 5,6 Гц, 1H), 7.34-7.14 (m, 17H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.70 (d, J=5,6 Гц, 2H). ЖХ-МС ЭР m/z 569/571 [M+H]⁺.

Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примера 104, использовали для получения соединения 586 в виде бесцветной пены (1,23 г, 90%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.42 (dd, J=2,0, 0,9 Гц, 1H), 7.37-7.15 (m, 17H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.99 (s, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 766/768/770 [M+H]⁺.

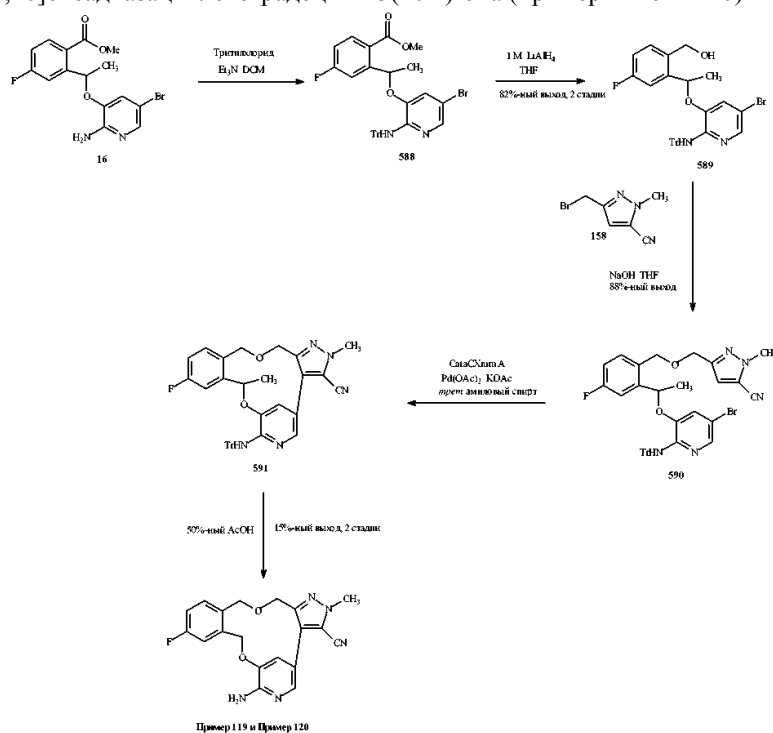
Стадия 4.

Процедуру, описанную на стадии 4 для примера 104, использовали для получения соединения 587 (206 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.48 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7.59 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.42-7.12 (m, 17H), 6.97 (td, J=8,1, 2,7 Гц, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.60 (d, J=13,2 Гц, 1H), 5.34-5.16 (m, 2H), 4.46 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4.29 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4.03 (dd, J=12,8, 4,0 Гц, 1H), 3.95 (s, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 608 [M+H]⁺.

Стадия 5.

Процедуру, описанную на стадии 5 для примера 104, использовали для получения соединения из примера 118 в виде бесцветного твердого вещества (43 мг, 35%). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8.60 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.80 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.05 (td, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 5.70 (d, J=13,6 Гц, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.37 (d, J=12,1 Гц, 1H), 5.28 (d, J=13,1 Гц, 1H), 4.58 (d, J=12,3 Гц, 1H), 4.46 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4.12 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 366 [M+H]⁺.

Получение 7-амино-3-трет-бутил-1,10,16-триметил-16,17-дигидро-1H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-g]пиридо[2,3-l][1,4,10]оксадиазаациклотетрадецин-15(10H)-она (примеры 119 и 120)



Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 104, использовали для получения соединения 588 в виде бесцветного твердого вещества (5,82 г, количественно). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J=8,8$, 5,8 Гц, 1H), 7.39-7.18 (m, 17H), 7.03 (ddd, $J=8,7$, 7,6, 2,7 Гц, 1H), 6.70 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.35 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 611/613 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 104, использовали для получения соединения 589 в виде бесцветного твердого вещества двумя партиями с небольшой разницей в чистоте (5,43 г, 82%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.39-7.16 (m, 17H), 7.13 (dd, $J=9,8$, 2,7 Гц, 1H), 6.96 (td, $J=8,2$, 2,7 Гц, 1H), 6.93 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.70 (q, $J=6,3$ Гц, 1H), 4.79 (dd, $J=12,3$, 6,1 Гц, 1H), 4.70 (dd, $J=12,3$, 5,6 Гц, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.66 (d, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 583/585 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примера 104, использовали для получения соединения 590 в виде бесцветного твердого вещества (5.88 г, 88%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.39-7.17 (m, 17H), 7.11 (dd, $J=9,7$, 2,7 Гц, 1H), 6.95 (td, $J=8,2$, 2,7 Гц, 1H), 6.85 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.67 (q, $J=6,3$ Гц, 1H), 4.65 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 4.60 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 4.53 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 4.53 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 778/780/781 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

Процедуру, описанную на стадии 4 для примера 104, использовали для получения соединения 591 (1,19 г), которое использовали без какой-либо дополнительной очистки. ЖХ-МС ЭР m/z 622 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5.

Процедуру, описанную на стадии 5 для примера 104, использовали для получения смеси соединений из примеров 119 и 120 в виде бесцветного твердого вещества (185 мг, 15%-ный выход за две стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.34 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.63 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7.55 (dd, $J=10,5$, 2,8 Гц, 1H), 7.38 (dd, $J=8,5$, 6,0 Гц, 1H), 7.08 (td, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1H), 6.17 (s, 2H), 6.02-5.92 (m, 1H), 5.24 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4.49 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 4.45 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 1.64 (d, $J=6,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

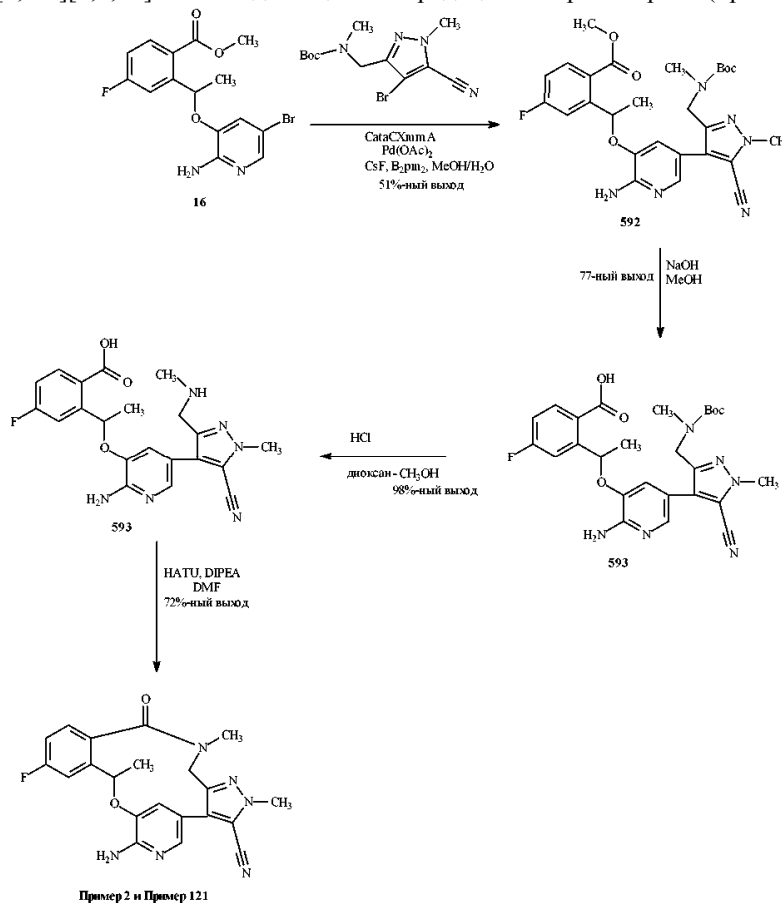
Хиральное разделение 146 мг материала осуществляли посредством препаративной СФХ на колонке Whelk-O1 (R,R) (250×4,6 мм I.D., размер частиц 3 мкм), которую элюировали 20%-ным метанолом при 140 бар CO_2 при скорости потока 3 мл/мин. $R_{t(\text{пик } 1)}$ составляло 4,51 мин и $R_{t(\text{пик } 2)}$ составляло 6,00 мин, что давало пик 1 в виде белого твердого вещества (58 мг) и пик 2 в виде белого твердого вещества (57 мг). Твердую фазу, полученную из обоих пиков, суспендировали в воде и сушили в течение ночи в вакуумной печи.

Пример 119 (пик 1): более 99% эи (47 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=10,39$, 2,57 Гц, 1H), 7.38 (dt, $J=2,20$ Гц, 1H), 7.07 (dt, $J=2,60$ Гц, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.91-6.01 (m,

1H), 5.24 (d, J=12,10 Гц, 1H), 4.47 (dd, J=13,63, 11,68 Гц, 2H), 3.89-4.02 (m, 4H), 1.65 (d, J=6,11 Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 380 [M+H]⁺.

Пример 120 (пик 2): приблизительно 98% эи (45 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, J=1,52 Гц, 1H), 7.63 (d, J=1,52 Гц, 1H), 7.55 (dd, J=10,48, 2,65 Гц, 1H), 7.38 (dd, J=8,59, 6,06 Гц, 1H), 7.07 (dt, J=2,50 Гц, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.97 (m, J=5,80 Гц, 1H), 5.24 (d, J=11,87 Гц, 1H), 4.47 (dd, J=14,02, 11,49 Гц, 2H), 3.85-4.03 (m, 4H), 1.65 (d, J=6,06 Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 380 [M+H]⁺.

Получение (10S)-7-амино-12-фтор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 121)



Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 2, использовали для получения соединения 592 (800 мг, 51%) в виде желтой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.02 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (ddd, J=8,7, 7,6, 2,7 Гц, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.05-4.65 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 4H), 1.70 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1.25-1.45 (m, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 539 [M+H]⁺.

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 2, использовали для получения соединения 593 (1060 мг, 77%-ый выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.36 (s, 1H), 7.94 (t, J=6,9 Гц, 1H), 7.61-7.43 (m, 2H), 7.01-7.25 (m, 2H), 6.75-7.0 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 4.59-4.03 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.79-2.51 (m, 2H), 1.62 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1.34-1.01 (m, 9H). ЖХ-МС ЭР m/z 525 [M+H]⁺.

Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примера 2, использовали для получения соединения 594 (910 мг, 98%) в виде гидрохлоридной соли. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.38 (s, 1H), 9.36-9.16 (m, 2H), 7.98 (dd, J=8,8, 6,0 Гц, 1H), 7.80 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7.58 (dd, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7.26 (ddd, J=12,5, 6,6, 3,3 Гц, 2H), 7.20-7.07 (m, 2H), 6.54 (q, J=6,2 Гц, 1H), 4.24-4.07 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.18 (d, J=90,0 Гц, 2H), 1.64 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 425 [M+H]⁺.

Стадия 4.

Процедуру, описанную на стадии 4 для примера 2, использовали для получения смеси соединений из примеров 2 и 121 в виде белого твердого вещества (570 мг, 72%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.65-7.54 (m, 2H), 7.46 (dd, J=8,6, 5,7 Гц, 1H), 7.18 (td, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 6.81 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6.19 (d, J=3,4 Гц, 1H), 5.60 (dt, J=6,7, 3,4 Гц, 1H), 4.44 (d, J=14,4 Гц, 1H), 4.19 (d, J=14,4 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.67 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХ-МС ЭР m/z 407 [M+H]⁺.

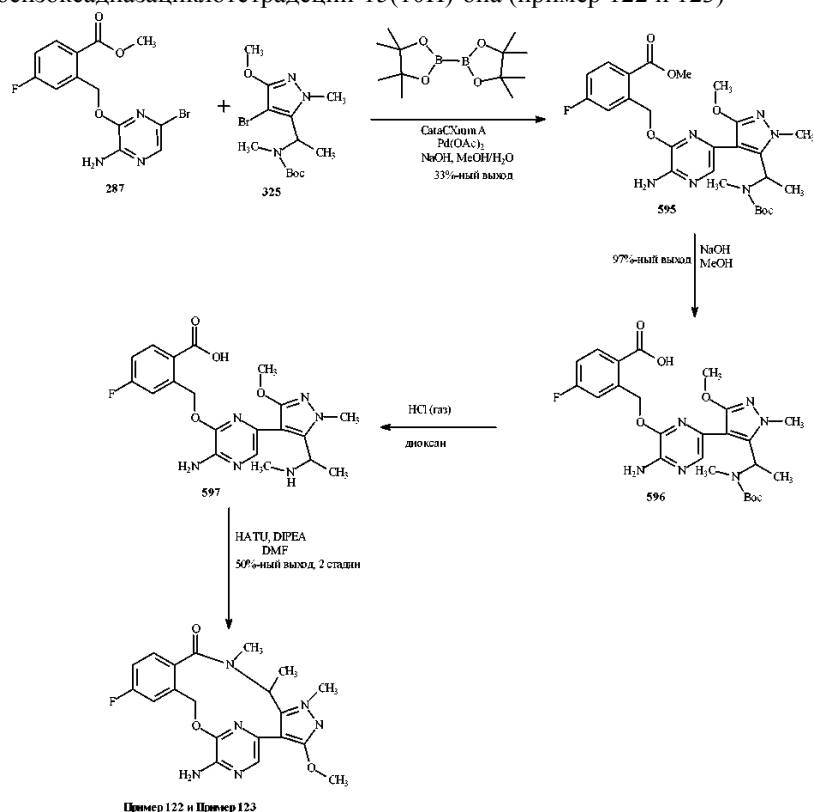
Хиральное разделение 570 мг материала осуществляли посредством препаративной СФХ на колон-

ке Whelk-O1 (R,R) (250×4,6 мм I.D., размер частиц 3 мкм), которую элюировали 30%-ным метанолом при 140 бар CO₂ при скорости потока 3 мл/мин. Rt_(пик 1) составляло 3,06 мин и Rt_(пик 2) составляло 4,38 мин, что в результате давало пик 1 в виде белого твердого вещества (263 мг) и пик 2 в виде белого твердого вещества (262 мг).

Пример 2 (пик 1): более 99% эи (263 мг).

Пример 121 (пик 2): приблизительно 98% эи (262 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.63-7.55 (m, 2H), 7.46 (dd, J=5,8, 8,6 Гц, 1H), 7.17 (dt, J=2,8, 8,4 Гц, 1H), 6.81 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.66-5.55 (m, 1H), 4.43 (d, J=14,6 Гц, 1H), 4.19 (d, J=14,4 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.68 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 407 [M+H]⁺.

Получение 7-амино-12-фтор-3-метокси-1,16,17-триметил-16,17-дигидро-1H-8,4-(азено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазиклотетрадецин-15(10H)-она (пример 122 и 123)



Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 86 и примера 87, использовали для получения соединения 595 (500 мг, 33%, Rf составляло 0,3) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 567 [M+Na]⁺.

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 86 и примера 87, использовали для получения соединения 596 (470 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС ЭР m/z 531 [M+H]⁺.

Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примера 86 и примера 87, использовали для получения соединения 597, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС m/z 431 [M+H]⁺.

Стадия 4.

Процедуру, описанную на стадии 4 для примера 86 и примера 87, использовали для получения смеси соединений из примеров 122 и 123 в виде не совсем белого твердого вещества (190,1 мг, 50% за две стадии). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.66 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.20-7.19 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.54-5.51 (d, 1H), 5.03-5.00 (d, 1H), 4.81-4.79 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.67-1.65 (d, 3H). ЖХ-МС m/z 413 [M+H]⁺.

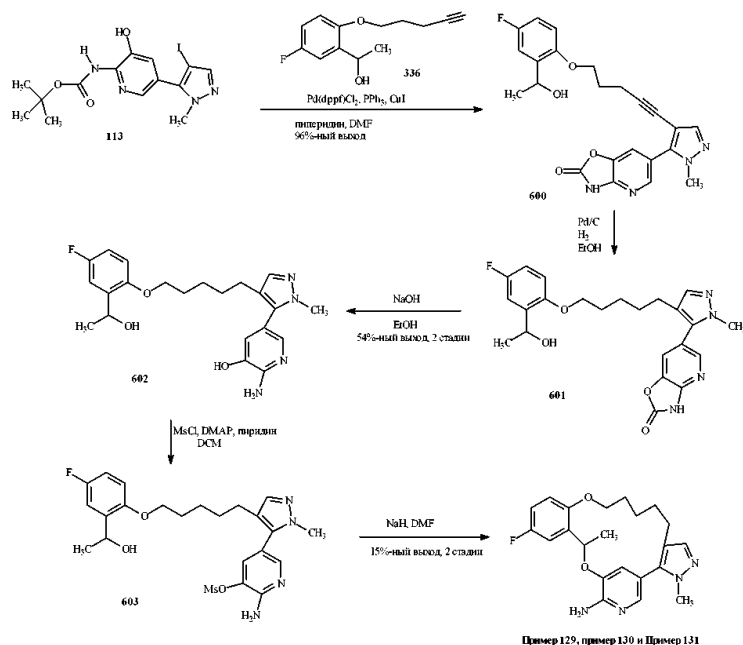
Хиральное разделение 70 мг материала осуществляли посредством препаративной СФХ на колонке Chiralpak AD-H (250×4,6 мм I.D., размер частиц 5 мкм), которую элюировали 5-40%-ным этанолом (0,05% DEA) при 140 бар CO₂ со скоростью потока 4 мл/мин. Rt_(пик 1) составляло 6,93 мин и Rt_(пик 2) составляло 8,52 мин, что в результате давало пик 1 в виде белого твердого вещества (9 мг) и пик 2 в виде белого твердого вещества (6 мг). Разделение требовало двух прогонов. Каждый пик при разделении уравнивали до смеси атропоизомеров 90:10.

Пример 122 (пик 1): более 99% эи. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.79 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.78-1.76 (d,

3Н). ЖХ-МС ХИАД m/z 413 $[M+H]^+$.

Пример 123 (пик 2): приблизительно 98% ее. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.79 (s, 1H), 7.54-7.461 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.78-1.76 (d, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 413 $[M+H]^+$.

Получение 12-фтор-1,14-диметил-1,4,5,6,7,8-гексагидро-14Н-16,20-(метено)пиразоло-[4,3- g][1,14,11]бензодиоксазациклопентадецин-17-амин (примеры 129-131)



Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 37, использовали для получения соединения 600 в виде желтого масла (709 мг, 96%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.05 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7.16 (dd, $J=9,7$, 3,3 Гц, 1H), 6.93 (td, $J=8,5$, 3,3 Гц, 1H), 6.84 (dd, $J=9,0$, 4,6 Гц, 1H), 4.94 (q, $J=6,3$ Гц, 1H), 3.98 (q, $J=5,7$ Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.91 (p, $J=6,6$ Гц, 2H), 1.61 (q, $J=6,0$, 4,9 Гц, 2H), 1.23 (d, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 504 $[M+H]^+$.

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 37, использовали для получения соединения 601 в виде желтого масла (603 мг). Его подвергали обработке на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 439 $[M+H]^+$.

Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примера 37, использовали для получения соединения 602 в виде белого твердого вещества (350 мг, 54%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.40 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (dd, $J=9,7$, 3,2 Гц, 1H), 6.95 (td, $J=8,5$, 3,2 Гц, 1H), 6.88 (dd, $J=9,0$, 4,6 Гц, 1H), 6.78 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.11 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4.91 (p, $J=6,0$ Гц, 1H), 3.95-3.83 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.31 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.48 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 1.38 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 1.21 (d, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 413 $[M+H]^+$.

Стадия 4.

Процедуру, описанную на стадии 4 для примера 37, использовали для получения соединения 603 в виде бесцветного масла (233 мг, количественно). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.12 (dd, $J=9,2$, 3,1 Гц, 1H), 6.87 (ddd, $J=8,9$, 7,9, 3,1 Гц, 1H), 6.74 (dd, $J=8,9$, 4,4 Гц, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.05 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.39 (h, $J=7,3$ Гц, 2H), 1.77 (dd, $J=14,1$, 7,2 Гц, 2H), 1.44 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС m/z 493 $[M+H]^+$.

Стадия 5.

Процедуру, описанную на стадии 5 для примера 37, использовали для получения соединения из примера 129 в виде белого твердого вещества (29 мг, 15%). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.47-7.38 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=8,9$, 3,1 Гц, 1H), 6.91 (ddd, $J=8,9$, 7,9, 3,2 Гц, 1H), 6.79 (dd, $J=9,0$, 4,3 Гц, 1H), 6.54 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 5.73-5.65 (m, 1H), 4.29-4.16 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.64-2.43 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.63 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1.33 (dd, $J=9,7$, 5,5 Гц, 2H). ЖХ-МС m/z 397 $[M+H]^+$.

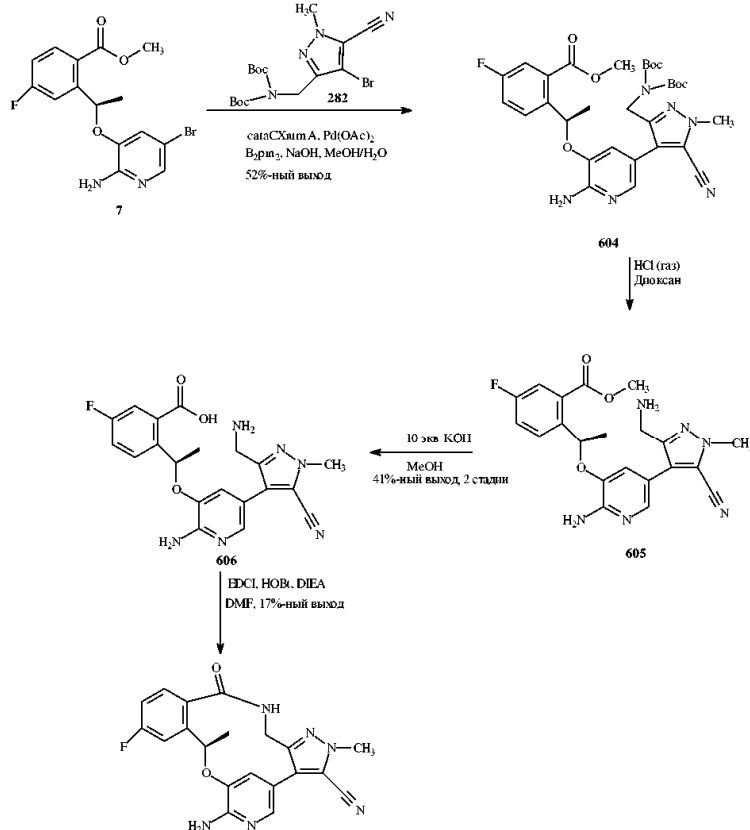
Хиральное разделение 27 мг материала осуществляли посредством препаративной СФХ на колонке Chiralpak AD-H (250×4,6 мм I.D., размер частиц 5 мкм), которую элюировали 38%-ным метанолом при 140 бар CO_2 со скоростью потока 3 мл/мин. $R_{t(пик 1)}$ составляло 2,37 мин и $R_{t(пик 2)}$ составляло 5,70 мин, что давало пик 1 в виде белого твердого вещества (4,9 мг) и пик 2 в виде белого твердого вещества (4,9

мг).

Пример 130 (пик 1): более 99% эи (+). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.56 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.65 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.86 (t, $J=10,6$ Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.48-2.27 (m, 2H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.82-1.44 (m, 6H), 1.34-1.20 (m, 1H). ЖХ-МС ХИАД m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 131 (пик 2): более 99% эи (-). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.56 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.65 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.86 (t, $J=10,6$ Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.48-2.27 (m, 2H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.82-1.44 (m, 6H), 1.34-1.20 (m, 1H). ЖХ-МС ХИАД m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-2,10-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-3-карбонитрила (пример 132)



Пример 132

Стадия 1.

Процедуру, описанную на стадии 1 для примера 88, использовали для получения соединения 604 (340 мг, 52%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 647 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 2.

Процедуру, описанную на стадии 2 для примера 88, использовали для получения соединения 605, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

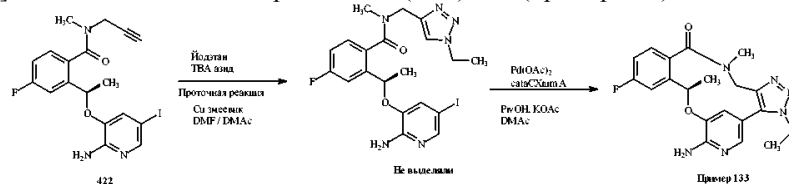
Стадия 3.

Процедуру, описанную на стадии 3 для примера 88, использовали для получения соединения 606 (70 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.

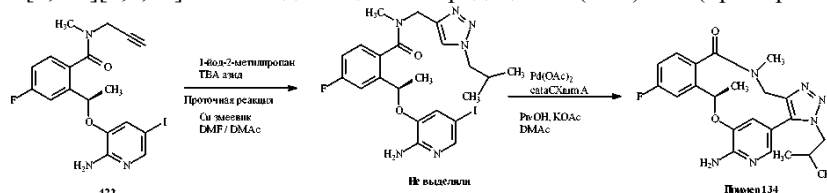
К раствору соединения 606 (70 мг, 0,17 ммоль) и DIPEA (33 мг, 0,256 ммоль) в DMF (25 мл) при -35°C добавляли HOBT (35 мг, 0,256 ммоль) и EDCI (33 мг, 0,256 ммоль) в DMF (10 мл). После завершения добавления полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 72 ч. Анализ посредством ЖХ-МС показал, что реакция была завершена. Смесь вливали в ледяную воду (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (40 мл $\times$ 5). Объединенные EtOAc слои промывали рассолом (20 мл $\times$ 5), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством преп. ТСХ с последующей дополнительной очисткой посредством препаративной ЖХВД с обращенной фазой с получением соединения из примера 132 (11,5 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) образец представляет собой смесь ротамеров δ 7.8-7.75 (m, 1H), 7.70-7.6 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 2H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.39-6.24 (m, 1H), 5.66-5.64 (d, 1H), 4.45-4.32 (d, 1H), 4.05-4.02 (s, 1H), 1.77-1.75 (d, 3H). ЖХ-МС m/z 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (10R)-7-амино-3-этил-12-фтор-10,16-диметил-16,17-дигидро-3Н-4,8-(метено)[1,2,3]триазоло[4,5-*h*][2,5,11]бензоксадиазаациклотетрадецин-15(10Н)-она (пример 133)



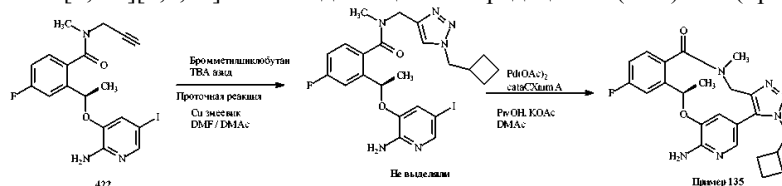
Суммирование стадий 3 и 4 примера 41 в библиотечный протокол давало соединение из примера 133 в виде белого твердого вещества (35,47 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.62-7.64 (m, 2H), 7.44 (dd, J=5,7, 8,5 Гц, 1H), 7.17 (dt, J=2,8, 8,5 Гц, 1H), 6.77 (bs, 1H), 6.35 (bs, 2H), 5.65 (q, J=7,2, 3,6 Гц, 1H), 4.51 (d, J=14,4 Гц, 1H), 4.35-4.46 (m, 2H), 4.13 (d, J=14,7 Гц, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.67 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1.40 (t, J=7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 397 [M+H]⁺.

Получение (10R)-7-амино-12-фтор-10,16-диметил-3-(2-метилпропил)-16,17-дигидро-3Н-8,4-(метено)[1,2,3]триазоло[4,5-*h*][2,5,11]бензоксадиазаациклотетрадецин-15(10Н)-она (пример 134)



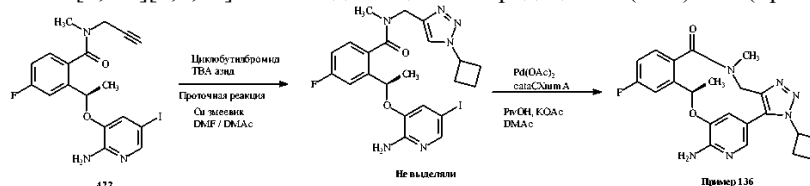
Суммирование стадий 3 и 4 примера 41 в библиотечный протокол давало соединение из примера 134 в виде белого твердого вещества (47,09 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.62-7.64 (m, 2H), 7.43 (dd, J=5,7, 8,5 Гц, 1H), 7.16 (dt, J=2,8, 8,5 Гц, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.64 (q, J=7,2, 3,6 Гц, 1H), 4.51 (d, J=14,4 Гц, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.19-4.21 (m, 1H), 4.13 (d, J=14,7 Гц, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.03-2.07 (m, 1H), 1.65 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0.75 (d, J=6,6 Гц, 6H). ЖХ-МС ХИАД m/z 425 [M+H]⁺.

Получение (10R)-7-амино-3-(циклобутилметил)-12-фтор-10,16-диметил-16,17-дигидро-3Н-8,4-(метено)[1,2,3]триазоло[4,5-*h*][2,5,11]бензоксадиазаациклотетрадецин-15(10Н)-она (пример 135)



Суммирование стадий 3 и 4 примера 41 в библиотечный протокол давало соединение из примера 135 в виде белого твердого вещества (8,3 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.62-7.64 (m, 2H), 7.43 (dd, J=5,7, 8,5 Гц, 1H), 7.16 (dt, J=2,8, 8,5 Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.65 (q, J=7,2, 3,6 Гц, 1H), 4.51 (d, J=14,4 Гц, 1H), 4.38-4.47 (m, 2H), 4.14 (d, J=14,7 Гц, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 1.73-1.90 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 7H). ЖХ-МС ХИАД m/z 437 [M+H]⁺.

Получение (10R)-7-амино-3-циклобутил-12-фтор-10,16-диметил-16,17-дигидро-3Н-8,4-(метено)[1,2,3]триазоло[4,5-*h*][2,5,11]бензоксадиазаациклотетрадецин-15(10Н)-она (пример 136)



Суммирование стадий 3 и 4 примера 41 в библиотечный протокол давало соединение из примера 136 в виде белого твердого вещества (56,97 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.57-7.61 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.12 (dt, J=2,8, 8,5 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.60 (q, J=7,2, 3,6 Гц, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.47 (d, J=14,4 Гц, 1H), 4.09 (d, J=14,7 Гц, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.62 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0.78 (t, J=7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 423 [M+H]⁺.

Получение (10R)-7-амино-3-циклопропил-12-фтор-10,16-диметил-16,17-дигидро-3Н-8,4-(метено)[1,2,3]триазоло[4,5-*h*][2,5,11]бензоксадиазаациклотетрадецин-15(10Н)-она (пример 137)



Суммирование стадий 3 и 4 примера 41 в библиотечный протокол давало соединение из примера 137 в виде белого твердого вещества (11,55 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.59-7.62 (m, 2H), 7.45 (dd, $J=5,7, 8,5$ Гц, 1H), 7.16 (dt, $J=2,8, 8,5$ Гц, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.01-6.05 (m, 1H), 5.62 (q, $J=7,2, 3,6$ Гц, 1H), 5.19 (dd, $J=1,2, 10,4$ Гц, 1H), 5.13-5.16 (m, 1H), 4.98-4.99 (m, 1H), 4.84 (dd, $J=2,2, 18$ Гц, 1H), 4.53 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 4.17 (d, $J=14,7$ Гц, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.67 (d, $J=6,1$ Гц, 3H). ЖХ-МС ХИАД m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Биологические примеры.

Ферментные анализы ALK дикого типа и ALK мутанта L1196M.

Ферментативное ингибирование ALK дикого типа и ALK мутанта L1196M измеряли с помощью анализа сдвига микрофлюидальной подвижности. Взаимодействия проводили в объемах 50 мкл в 96-луночных планшетах, реакционные смеси содержали предварительно активированный ALK киназный домен (аминокислоты 1093-1411) человеческого рекомбинантного дикого типа (1,3 нМ) или из L1196M (0,5 нМ), 1,5 мкМ фофоакцепторного пептида, 5'FAM-KKSRGDYMTMQIG-CONH₂ (CPC Scientific, Sunnyvale, CA), тестируемое соединение (3-кратные серийные разведения 11 доз, конечная концентрация 2% в DMSO) или только DMSO, 1 мМ DTT (дититреитол), 0,002% Tween-20 и 5 мМ MgCl_2 в 25 мМ Hepes, pH 7,1, и их инициировали добавлением ATP (аденозинтрифосфат, конечная концентрация 60 мкМ, приблизительно уровень K_m) с последующей 20-минутной предварительной инкубацией. Реакционные смеси инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре, взаимодействие останавливали добавлением 0,1 М EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), pH 8, и степень прохождения взаимодействия (приблизительно 15-20% превращения при отсутствии ингибитора) определяли после электрофоретического разделения меченного флуоресцентной меткой пептидного субстрата и фосфорилированного продукта на ридере LabChip EZ Reader II (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Кинетические и кристаллографические исследования показали, что ингибиторы являлись АТР-конкурентными. Величины K_i рассчитывали посредством подгонки % превращения к уравнению для конкурентного ингибирования с использованием метода нелинейной регрессии (GraphPad Prism, GraphPad Software, San Diego, CA), и экспериментально измеренная АТР K_m составляла 58 мкМ для дикого типа и 55 мкМ для L1196M фермента. ALK ферменты продуцировались на месте (бакуловирусная экспрессия), и их предварительную активацию осуществляли посредством аутофосфорилирования 16 мкМ неактивированного фермента в присутствии 2 мМ АТР, 10 мМ MgCl_2 и 4 мМ DTT в 20 мМ Hepes, pH 7,5, при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч, и полноту фосфорилирования (приблизительно 4 фосфата на молекулу белка) ALK киназного домена подтверждали посредством Q-TOF масс-спектрометрии (с квадрупольно-времяпролетным детектором).

Клеточный фосфо-ALK (Tyr1604) ELISA анализ для EML4-ALK.

Клеточные линии.

Клетки NIH-3T3 EML4-ALK wt v1 и NIH-3T3 EML4-ALK v1 L1196M представляют собой стабильные клеточные линии человека, разработанные Pfizer - La Jolla, CA. Клетки поддерживали при 37°C в инкубаторе с 5% CO_2 в среде DMEM (модифицированная по Дульбекко среда Игла, Invitrogen, Carlsbad, CA), обогащенной 1% L-глутамина, по 1% пенициллина и стрептомицина, 1 мкг/мл пуромидина и 10% сыворотки новорожденного теленка (NCS) в колбах T-75.

Анализ.

Клетки промывали PBS (забуференный фосфатом физиологический раствор) и ресуспендировали в среде DMEM, обогащенной 0,5% NCS и 1% пен/стреп, и помещали в 96-луночные планшеты с плотностью 20000 клеток/луночку/100 мкл и инкубировали в инкубаторе при 37°C и 5% CO_2 . После 20 ч инкубирования в планшеты добавляли 100 мкл среды для анализа (DMEM) в присутствии намеченных концентраций PF-соединений или контролей (DMSO) и инкубировали в течение 1 ч в инкубаторе. Среда затем удаляли и в лунки добавляли лизирующий буфер, содержащий ингибиторы фосфатазы и фенилметансульфонилфторид (PMSF), и встряхивали при 4°C в течение 30 мин для получения белковых лизатов. Затем для оценки фосфорилирования ALK использовали набор PathScan phospho-ALK (Tyr1604) для хемилюминесцентного сэндвич-ELISA (твёрдофазный иммуноферментный анализ, Cell Signal Technology Inc., cat # 7020) следующим образом.

Кроличьим антителом к фосфо-ALK (Tyr1604) покрывали 96-луночные микропланшеты. К покрытому антителом планшету добавляли 50 мкл клеточного лизата и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. После интенсивного промывания 0,1% Tween 20 в PBS для удаления несвязанных материалов добавляли ALK мышинное mAb для детектирования фосфо-ALK (Tyr1604) и фосфо-ALK слитых белков. Для распознавания связанного детектируемого антитела затем использовали анти-мышинное IgG антитело, связанное с HRP (пероксидаза хрена). В заключение добавляли хемилюминесцентный реагент и инкубировали в течение 10 мин для развития сигнала. Планшеты для анализа считывали в ридере планшетов Envision в хемилюминесцентной моде. Величины IC_{50} рассчитывали построением кривой концентрация-ответ, используя четырехпараметрический аналитический метод.

Данные K_i и IC_{50} , полученные в ALK ферментных анализах 1 и 2 и в клеточном фосфо-ALK (Tyr1604) ELISA анализе для WT EML4-ALK и L1196M EML4-ALK, раскрытых выше, представлены в

таблице ниже. В этой таблице отсутствие данных означает, что эти соединения не тестировали в анализах, перечисленных в таблице.

Пример	WT ALK ферментный анализ (Ki)	L1196M ALK ферментный анализ (Ki)	ELISA анализ для WT EML4- ALK (IC ₅₀)	ELISA анализ для L1196M EML4-ALK (IC ₅₀)
1	Менее 0,200 нМ	0,26 нМ	1,39 нМ	22,8 нМ
2	Менее 0,200 нМ	0,78 нМ	1,33 нМ	20,7 нМ
3	Менее 0,200 нМ	0,20 нМ	0,99 нМ	22,2 нМ
4	Менее 0,200 нМ	1,20 нМ	28,1 нМ	184 нМ
5	0,340 нМ	3,40 нМ	12,1 нМ	156 нМ
6	Менее 0,200 нМ	1,93 нМ	6,41 нМ	97,1 нМ
7	NA	14,0 нМ	155 нМ	2,68 мкМ
8	0,90 нМ	10,0 нМ	12,1 нМ	0,68 мкМ
9	0,20 нМ	1,06 нМ	0,35 нМ	9,29 нМ
10	13,0 нМ	34,0 нМ		
11	Менее 0,200 нМ	1,10 нМ	1,21 нМ	27,7 нМ
12	10,0 нМ	29,0 нМ	34,9 нМ	0,70 мкМ
13	Менее 0,200 нМ	0,29 нМ	0,70 нМ	13,9 нМ
14	17,0 нМ	61,2 нМ		
15	Менее 0,200 нМ	2,50 нМ		
16	213 нМ	Более 2,27 мкМ		
17	Менее 0,200 нМ	Менее 0,100 нМ	0,30 нМ	4,25 нМ
18	5,20 нМ	24,0 нМ		
19	Менее 0,200 нМ	0,90 нМ	4,89 нМ	110 нМ
20	34,0 нМ	450 нМ		
21	Менее 0,200 нМ	Менее 0,100 нМ	0,18 нМ	2,13 нМ
22	12,0 нМ	17,0 нМ	192 нМ	305 нМ
23	Менее 0,200 нМ	0,29 нМ	0,77 нМ	10,1 нМ
24	4,60 нМ	14,0 нМ		

Пример	WT ALK ферментный анализ (Ki)	L1196M ALK ферментный анализ (Ki)	ELISA анализ для WT EML4- ALK (IC ₅₀)	ELISA анализ для L1196M EML4-ALK (IC ₅₀)
25	Менее 0,200 нМ	0,56 нМ	1,35 нМ	21,9 нМ
26	3,30 нМ	15,0 нМ	50,5 нМ	0,511 мкМ
27	0,380 нМ	5,30 нМ	9,15 нМ	157 нМ
28	Менее 0,200 нМ	0,11 нМ	Менее 0,205 нМ	1,40 нМ
29	19,0 нМ	31,0 нМ		
30	Менее 0,200 нМ	0,67 нМ	2,64 нМ	67,2 нМ
31	5,96 нМ	15,8 нМ	53,2 нМ	0,66 мкМ
32	Менее 0,200 нМ	Менее 0,100 нМ	0,841 нМ	5,36 нМ
33	1,01 мкМ	Более 2,68 мкМ		
34	0,56 нМ	15,0 нМ	36,1 нМ	0,89 мкМ
35	Менее 0,261 нМ	1,10 нМ	0,98 нМ	14,3 нМ
36	Менее 0,200 нМ	0,560 нМ	0,18 нМ	2,64 нМ
37	3,80 нМ	29,0 нМ	86,0 нМ	0,654 мкМ
38	0,610 нМ	5,70 нМ	12,0 нМ	201 нМ
39	0,220 нМ	Менее 0,100 нМ	14,9 нМ	112 нМ
40	0,360 нМ	1,60 нМ	21,8 нМ	101 нМ
41	1,50 нМ	19,0 нМ	33,1 нМ	0,68 мкМ
42	500 нМ	2,89 нМ		
43	5,23 нМ	35,6 нМ	0,52 мкМ	3,66 мкМ
44	12,0 нМ	70,0 нМ		
45	Более 3,0 мкМ	500 нМ		
46	0,15 нМ	1,10 нМ	10,42 нМ	44,70 нМ
47	0,29 нМ	3,60 нМ	16,41 нМ	208,0 нМ
48	0, 2 нМ	1,20 нМ	6,75 нМ	68,9 нМ
49	0,17 нМ	1,50 нМ	4,08 нМ	80,8 нМ

Пример	WT ALK ферментный анализ (Ki)	L1196M ALK ферментный анализ (Ki)	ELISA анализ для WT EML4- ALK (IC ₅₀)	ELISA анализ для L1196M EML4-ALK (IC ₅₀)
51	0,13 нМ	0,28 нМ	0,95 нМ	6,25 нМ
54	Менее 0,07 нМ	0,06 нМ	0,332 нМ	3,03 нМ
55	Менее 0,07 нМ	0,24 нМ	1,03 нМ	13,38 нМ
56	0,2 нМ	0,88 нМ	1,83 нМ	35,03 нМ
60	4,6 нМ	21,5 нМ		
62	137 нМ	253,0 нМ	7,605 мкМ	Более 10 мкМ
72	5,1 нМ	28,0 нМ	0,347 мкМ	4,266 мкМ
73	0,33 нМ	2,4 нМ	12,75 нМ	0,169 мкМ
76	3,1 нМ	1,9 нМ	95,65 нМ	108,89 нМ
77	75,0 нМ	45,8 нМ	3,39 мкМ	3,32 мкМ
78	2,93 нМ	9,61 нМ	40,83 нМ	0,350 мкМ
79	1,18 нМ	2,9 нМ	42,79 нМ	179,84 нМ
80	Более 3,0 мкМ	Более 3,0 мкМ		
81	Менее 1,88 нМ	3,9 нМ	2,25 нМ	51,98 нМ
82	Менее 0, 2 нМ	2,39 нМ	11,15 нМ	182,59 нМ
83	47,6 нМ	74 нМ		
84	29,3 нМ	90,2 нМ		
85	0,070 нМ	0,13 нМ	0,55 нМ	6,72 нМ
86	Менее 0,2 нМ	0,10 нМ	0,45 нМ	2,57 нМ
87	270,0 нМ	51,0 нМ		
88	0,2 нМ	0,39 нМ	15,51 нМ	190,94 нМ
89	0,339 нМ	0,275 нМ	6,43 нМ	56,05 нМ
90	0,079 нМ	0,249 нМ	1,32 нМ	13,00 нМ
91	0,177 нМ	0,315 нМ	0,68 нМ	5,88 нМ
92	0,23 нМ	0,21 нМ	0,47 нМ	3,66 нМ
93	0,048 нМ	0,3 нМ	3,23 нМ	31,67 нМ
94	0,93 мкМ	0,698 мкМ		

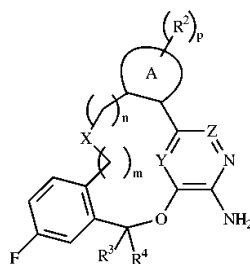
Пример	WT ALK ферментный анализ (Ki)	L1196M ALK ферментный анализ (Ki)	ELISA анализ для WT EML4- ALK (IC ₅₀)	ELISA анализ для L1196M EML4-ALK (IC ₅₀)
97	3,50 нМ	24,7 нМ		
99	3,2 нМ	11,7 нМ	52,38 нМ	0,531 мкМ
100	3,1 нМ	24,2 нМ	146,29 нМ	1,48 мкМ
102	0,33 нМ	1,41 нМ	11,62 нМ	83,82 нМ
104	8,4 нМ	57,5 нМ		
105	3,0 нМ	16,7 нМ	115,04 нМ	0,642 мкМ
106	Более 3 мкМ	Более 3 мкМ		
107	88,5 нМ	179,0 нМ		
110	0,56 нМ	7,3 нМ	9,99 нМ	0,447 мкМ
111	0,059 нМ	0,54 нМ	1,42 нМ	32,49 нМ
112	0,32 нМ	3,4 нМ	9,67 нМ	247,76 нМ
113	0,20 нМ	0,46 нМ	0,68 нМ	9,56 нМ
114	0,271 нМ	1,36 нМ	3,29 нМ	78,24 нМ
115	Более 0,08 нМ	0,09 нМ	0,96 нМ	8,18 нМ
116	Более 1,5 мкМ	Более 3 мкМ	Более 10 мкМ	Более 10 мкМ
117	2,18 нМ	17,8 нМ	35,22 нМ	393,0 нМ
118	17,8 нМ	64,7 нМ	217,23 нМ	1,402 мкМ
119	1,6 нМ	13,4 нМ	7,79 нМ	264,0 нМ
120	146,0 нМ	0,821 мкМ	2,11 мкМ	Более 10 мкМ
121	132,0 нМ	273,0 нМ		
122	0,27 нМ	0,70 нМ	9,27 нМ	52,31 нМ
123	205,0 нМ	333,0 нМ	4,79 мкМ	Более 10 мкМ
129	353,0 нМ	Более 1,5 мкМ		
130	Более 3 мкМ	Более 3 мкМ		
131	78,3 нМ	0,794 мкМ		
132	3,32 нМ	16,52 нМ	35,27 нМ	0,892 мкМ
133	3,06 нМ	32,75 нМ	95,77 нМ	0,997 мкМ

Пример	WT ALK ферментный анализ (Ki)	L1196M ALK ферментный анализ (Ki)	ELISA анализ для WT EML4- ALK (IC ₅₀)	ELISA анализ для L1196M EML4-ALK (IC ₅₀)
134	3,0 нМ	20,5 нМ		
135	2,1 нМ	12,6 нМ	45,89 нМ	0,814 мкМ
136	0,6 нМ	4,8 нМ	28,47 нМ	0,419 мкМ
137	6,1 нМ	72,4 нМ		2,28 мкМ

Все публикации и заявки на патент, цитированные в данном описании, включены в него посредством ссылки, как если бы каждая индивидуальная публикация или заявка на патент специфически и индивидуально указана как включенная посредством ссылки. Хотя изобретение было описано с определенной степенью детализации посредством иллюстрирования и примеров, для специалиста в данной области с очевидностью будет понятно в свете раскрытого в данном изобретении, что в нем могут быть сделаны изменения и модификации, не выходя за рамки сущности и объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I),

где X выбран из $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$ или $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$;

каждый из Y и Z независимо представляет собой N или CH при условии, что когда Y представляет собой N, тогда Z представляет собой CH, а когда Z представляет собой N, тогда Y представляет собой CH;

A представляет собой кольцо, выбранное из фенила, пиридина, пиримидина, пиридазина, пиразина, триазина, пиразола, имидазола, триазола, тетразола, тиазола, изотиазола, оксазола и изоксазола;

R¹ выбран из водорода, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ и $-\text{CN}$; где каждый водород в указанном C₁-C₆алкиле и C₃-C₆циклоалкиле может быть независимо заменен галогеном, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

каждый из R³ и R⁴ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила, где каждый водород в C₁-C₆алкиле может быть независимо заменен галогеном;

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 0, 1, 2 или 3;

p равен 0, 1, 2, 3 или 4;

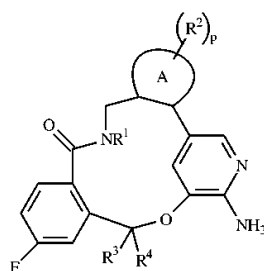
каждый q независимо равен 0, 1, 2 или 3;

каждый r независимо равен 0, 1, 2 или 3 и

каждый t независимо равен 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 формулы (V)



(V),

где A представляет собой кольцо, выбранное из фенила, пиридина, пиримидина, пиридазина, пиразина, триазина, пиразола, имидазола, триазола, тетразола, тиазола, изотиазола, оксазола и изоксазола;

R¹ выбран из водорода, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ и $-\text{CN}$; где каждый водород в указанном C₁-C₆алкиле и C₃-C₆циклоалкиле может быть независимо заменен галогеном, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

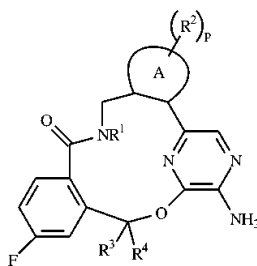
каждый из R³ и R⁴ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила, где каждый водород в C₁-C₆алкиле может быть независимо заменен галогеном;

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

- p равен 0, 1, 2, 3 или 4;
 каждый q независимо равен 0, 1, 2 или 3 и
 каждый t независимо равен 0, 1 или 2;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
 3. Соединение по п.1 формулы (VI)



(VI),

где A представляет собой кольцо, выбранное из фенила, пиридина, пиримидина, пиридазина, пиразина, триазина, пиразола, имидазола, триазола, тетразола, тиазола, изотиазола, оксазола и изоксазола;

R^1 выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ и $-CN$; где каждый водород в указанном C_1 - C_6 алкиле и C_3 - C_6 циклоалкиле может быть независимо заменен галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ или $-C(O)NR^9R^{10}$;

каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, где каждый водород в C_1 - C_6 алкиле может быть независимо заменен галогеном;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

p равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый q независимо равен 0, 1, 2 или 3 и

каждый t независимо равен 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила.

5. Соединение, представляющее собой (10R)-7-амино-12-фтор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-11][2,5,11]-бензоксадиациклотетрадецин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний, опосредованных ALK (киназа анапластической лимфомы), содержащая соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

7. Применение соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли в лечении рака у млекопитающего.

8. Применение по п.7, где рак опосредован киназой анапластической лимфомы (ALK).

9. Применение по п.7, где рак опосредован слитым белком EML4-ALK (белок иглокожих, ассоциированный с микротрубочками, тип 4, -ALK).

10. Применение по п.7, где рак опосредован слитым белком EML4-ALK, имеющим по меньшей мере одну мутацию.

11. Применение по п.10, где указанная мутация представляет собой L1196M или C1156Y.

12. Применение по любому из пп.7-11, где рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), плоскоклеточной карциномы, гормонорезистентного рака предстательной железы, папиллярной карциномы клеток почки, колоректальной аденокарциномы, нейробластом, анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL) и рака желудка.

