

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090438 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.06.15

(51) Int. Cl. C07J 63/00 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 5/44 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.08.06

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИЦЕРРЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГИПЕРКАЛИЕМИИ

(31) 62/541,095

(72) Изобретатель:

(32) 2017.08.04

Луер Гари, Дрэголи Дин, Ледбеттер
Майкл, Чэнь Тао, Льюис Джейсон
(US)

(33) US

(86) PCT/US2018/045421

(87) WO 2019/060051 2019.03.28

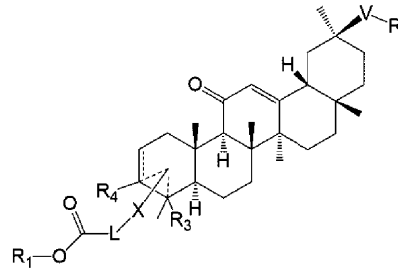
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

АРДЕЛИКС, ИНК. (US)

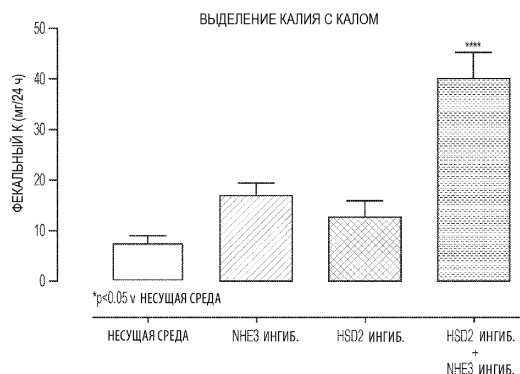
Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном изобретении предложено соединение формулы I или его соль



I

где X, L, V, R₁, R₂, R₃ и R₄ соответствуют определениям, представленным в данном документе. Данные соединения являются ингибиторами 11-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (11-HSD-2) и применяются для лечения гиперкалиемии.



202090438 A1

202090438

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561831EA/042

ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИЦЕРРЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРКАЛИЕМИИ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет преимущество приоритета по закону 35 U.S.C. 119(e) по предварительной заявке на патент США 62/541095, поданной 4 августа 2017 года, полное содержание которой включено в данное описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Данное изобретение относится к соединениям, которые ингибируют 11β -HSD2, и способам применения данных соединений для удаления калия из желудочно-кишечного тракта, включая способы лечения гиперкалиемии.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Калий является наиболее распространенным катионом во внутриклеточной жидкости и играет важную роль в нормальной физиологии человека, особенно в отношении активации потенциала действия в нервных и мышечных клетках. Общее содержание калия в организме составляет около 50 ммоль/кг массы тела, что соответствует примерно 3500 ммоль калия у взрослого человека весом 70 кг. Основная часть калия в организме является внутриклеточной (~ 98%), только приблизительно 70 ммоль (~ 2%) находится во внеклеточном пространстве. Эта большая разница между внутриклеточным калием (~ 120-140 ммоль/л) и внеклеточным калием (~ 4 ммоль/л) в значительной степени определяет мембранный потенциал покоя клеток. Как следствие, очень малые абсолютные изменения внеклеточной концентрации калия будут оказывать существенное влияние на это соотношение и, следовательно, на функцию возбуждаемых тканей (мышц и нервов). Поэтому внеклеточные уровни калия строго регулируются.

Две отдельные и кооперативные системы участвуют в гомеостазе калия, одна регулирует внешний баланс калия (соотношение между потреблением калия и выведение калия организмом), а другая регулирует внутренний баланс калия (распределение между внутриклеточными и внеклеточными компартментами жидкости). Внутриклеточный/внеклеточный баланс обеспечивает краткосрочное управление изменениями в сывороточном калии и в первую очередь физиологически обусловлен действием «насосов» Na^+ , K^+ -АТФазы, которые используют энергию гидролиза АТФ для накачки Na^+ и K^+ против их градиентов концентрации. Почти все клетки имеют Na^+ , K^+ -АТФазу. Равновесие в теле регулируется механизмами элиминации через почки и желудочно-кишечный тракт: в здоровых почках 90-95% суточной калиевой нагрузки выводится через почки, а баланс выводится с калом.

В связи с тем, что внутриклеточное/внеклеточное соотношение калия (отношение $\text{K}_i:\text{K}_e$) является основным фактором, определяющим мембранный потенциал покоя клеток, небольшие изменения K_e (то есть сывороточный $[\text{K}]$) оказывают глубокое влияние на функцию электрически активных тканей, таких как мышцы и нервы. Ионы калия и натрия

управляют потенциалами действия в нервных и мышечных клетках, активно пересекая клеточную мембрану и сдвигая мембранный потенциал, который является разницей в электрическом потенциале между внешней и внутренней частью клетки. В дополнение к активному транспорту, K^+ также может пассивно перемещаться между внеклеточными и внутриклеточными компартментами. Перегрузка пассивного транспорта K^+ , вызванная повышенными уровнями калия в крови, деполяризует мембрану при отсутствии стимула. Избыток сывороточного калия, известный как гиперкалиемия, может нарушить мембранный потенциал в клетках сердца, которые регулируют желудочковую проводимость и сокращение. Клинически влияние гиперкалиемии на электрофизиологию сердца вызывает наибольшую обеспокоенность, поскольку может вызвать аритмию и смерть. Поскольку большая часть равновесия в теле поддерживается почечной экскрецией, поэтому следует ожидать, что при снижении функции почек снижается способность управлять общим содержанием калия в организме.

Гиперкалиемия определяется как уровень калия в сыворотке выше нормального диапазона, обычно $> 5,0$ ммоль/л. Сообщалось, что умеренная гиперкалиемия (уровень калия в сыворотке выше $6,0$ мэкв./л) имеет 1-дневную смертность в 30 раз выше, чем у пациентов с уровнем калия в сыворотке менее $5,5$ мэкв./л. Тяжелая гиперкалиемия (сывороточный K^+ не менее $6,5$ ммоль/л) представляет собой потенциально опасное для жизни нарушение электролитного обмена, которое, как сообщается, встречается у 1%-10% всех госпитализированных пациентов и представляет собой неотложную медицинскую помощь, требующую немедленного лечения. Гиперкалиемия вызвана недостатком экскреции калия, и поскольку почка является основным механизмом удаления калия, гиперкалиемия обычно поражает пациентов с заболеваниями почек, такими как хроническое заболевание почек (СКД) или конечная стадия почечной недостаточности (ESRD). Тем не менее, эпизоды гиперкалиемии могут возникать у пациентов с нормальной функцией почек, где это является все еще опасным для жизни состоянием. Например, у госпитализированных пациентов гиперкалиемия была связана с повышенной смертностью у пациентов как с, так и без СКД. В то время как СКД является наиболее распространенным предрасполагающим условием для гиперкалиемии, механизмы, приводящие к гиперкалиемии, обычно включают комбинацию факторов, таких как повышенное потребление калия с пищей, нарушенное распределение калия между внутриклеточными и внеклеточными компартментами и нарушения в экскреции калия. Данные механизмы могут модулироваться множеством факторов с причинностью за пределами СКД. К ним относятся наличие других сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа (T2DM), сердечно-сосудистые заболевания (CVD) или использование сопутствующих лекарств, которые могут нарушать гомеостаз калия в качестве побочных эффектов, таких как блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS), например, с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ACE) и блокаторами рецептора ангиотензина (ARB).

Концентрация сывороточного калия может быть снижена с помощью двух общих механизмов: первый представляет собой смещение внутриклеточного калия с использованием таких агентов, как инсулин, альбутерол или гидрокарбонат натрия. Второй представляет собой выделение его из организма с использованием 1 из 4 путей: стул с К-связывающими смолами, такими как полистиролсульфонат натрия (Na PSS), моча с диуретиками, кровь с гемодиализом или перитонеальная жидкость с перитонеальным диализом. Помимо Na PSS, лекарства, которые лечат гиперкалиемию, такие как инсулин, диуретики, бета-агонисты и гидрокарбонат натрия, просто вызывают гипокалиемию как побочный эффект и не подходят в качестве хронического лечения. Окончательная терапия требует удаления калия из организма. Исследования подтвердили, что снижение уровня калия в сыворотке крови у пациентов с гиперкалиемией фактически снижает риск смертности, еще больше укрепляя роль избыточного калия в риске смерти. В то время как Na PSS является текущим стандартом лечения для снижения уровня калия в США, кальциевая соль PSS (Ca PSS) также широко используется в других частях мира, включая Европу (например, Resonium) и Японию. Кауехалат/Na PSS плохо переносится, вызывая высокую частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ, включая тошноту, рвоту, запоры и диарею. Кроме того, Кауехалат представляет собой размолотый продукт, состоящий из частиц неправильной формы размером от 1 до 150 мкм и обладающий пескообразными свойствами во рту человека: при проглатывании он дает сильное ощущение инородного вещества на поверхности неба и это ощущение отрицательно влияет на приверженность пациента лечению. В целом, физические свойства и связанные с этим побочные эффекты Кауехалата приводят к плохой приверженности и делают препарат неоптимальным для хронического применения. Из-за этих свойств уже давно ощущается необходимость обеспечить оптимальное лекарственное средство для хронического применения.

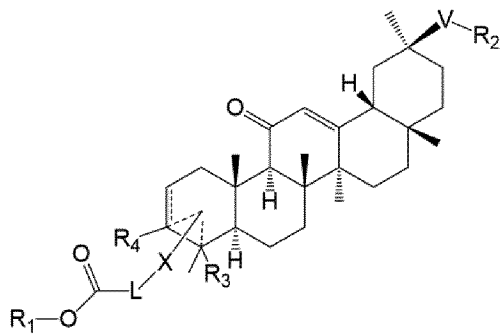
Минералокортикоидный рецептор (или MR, MLR, MCR), также известный как альдостероновый рецептор или ядерный рецептор подсемейства 3, группы C, член 2, (NR3C2), представляет собой белок, который у человека кодируется геном NR3C2, расположенный на хромосоме 4q31.1-31.2. MR является рецептором с аффинностью, равной минералокортикоидам и глюкокортикоидам, включая кортизол. Он принадлежит к семейству ядерных рецепторов, где лиганд диффундирует в клетки, взаимодействует с рецептором и приводит к сигнальной трансдукции и влияет на специфическую экспрессию генов ядра. MR экспрессируется во многих тканях, таких как почка, толстая кишка, сердце, центральная нервная система (гиппокамп), бурая жировая ткань и потовые железы. Активация минералокортикоидных рецепторов лигандами альдостероном и кортизолом в эпителиальных тканях способствует выведению калия. У интактных животных MR «защищен» от большей концентрации кортизола (в 100-1000 раз) путем совместной локализации фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2; (называемый в данном документе HSD2), который окисляет кортизол до неактивного метаболита

кортизона. HSD2, таким образом, предотвращает активацию MR и, следовательно, ингибирует выведение калия.

Соответственно, ингибирование HSD2 для предотвращения инактивации активации кортизола MR является многообещающим механизмом для стимулирования выведения калия, например, при лечении гиперкалиемии.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте данного изобретения предложено соединение формулы I или его соль.



I

где_z

X представляет собой связь, -O-, -C(O)-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- или -N(R_x)-S(O)_n-;

V представляет собой -C(O)O-, -C(O)N(R₅)-, -C(O)N(R₅)O-, -NH-C(O)-N(R₅)- или NH-S(O)_n-;

L представляет собой связь, алкилен, причем одну или более несмежных метиленовых групп указанного алкилена заменяют -O-; двухвалентный арил или двухвалентный гетероарил; или L представляет собой алкилен-Y-алкилен, где Y представляет собой O, NR_x, S, SO, SO₂ или двухвалентный гетероцикл; причем указанные алкиленовые группы являются необязательно замещенными OH, -C(O)O-R₁, алкилом или алкилом, замещенным OH или -C(O)O-R₁; и где углерод указанных алкиленовых групп и R_x необязательно вместе образуют гетероцикл; при условии, что когда X является отличным от связи, тогда L является отличным от связи;

R₁ представляет собой алкил, необязательно замещенный галогеном, OH, амино, оксо, карбокси, ацилокси, алкоксикарбонилем, алкоксиацилокси, алкоксикарбонилокси, аминокарбонилем, карбоцикл, необязательно замещенный алкилом, галогеналкилом, оксо, амино и галогеном, и гетероцикл, необязательно замещенный алкилом, оксо, амино и галогеном; и карбоцикл или гетероцикл, необязательно замещенный алкилом, галогеналкилом, оксо, амино и галогеном; причем одну или более несмежных метиленовых групп в любой из вышеуказанных алкильных групп заменяют O;

R₂ представляет собой H или R₁;

R₃ отсутствует, Me; при условии, что когда -X-L-C(O)O-R₁ находится у углерода, у которого находится R₃, тогда R₃ отсутствует; или R₃ представляет собой -Z-L-C(O)O-R₁,

где Z представляет собой связь, -O-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- или -N(R_x)-S(O)_n-; и

R₄ отсутствует, представляет собой H или OH; при условии, что когда -X-L-C(O)O-R₁ находится у углерода, у которого находится R₄, тогда R₄ представляет собой H или отсутствует;

R₅ представляет собой H или алкил;

R_x представляет собой H, -C(O)O-R₁ или алкил, необязательно замещенный -C(O)O-R₁; и

n равно 1 или 2.

В другом аспекте изобретения предложены композиции, содержащие соединения формулы I и носитель, разбавитель или эксципиент.

В другом аспекте изобретения предложен способ ингибирования превращения кортизола в кортизон посредством HSD2, включающий приведение в контакт HSD2 с соединением формулы I.

В другом аспекте изобретения предложен способ стимулирования активации MR у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы I.

В другом аспекте изобретения предложен способ понижения уровней калия в плазме у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы I.

В другом аспекте изобретения предложен способ стимулирования секреции ионов калия в просвет толстой кишки млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы I.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения гиперкалиемии у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы I.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения или профилактики гиперкалиемии у млекопитающего, включающий совместное введение соединения формулы I с ингибитором системы ренин-ангиотензин-альдостерон (RAAS).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 проиллюстрирован синергетический эффект на экскрецию калия с калом при введении ингибитора HSD2 в комбинации с ингибитором NHE3.

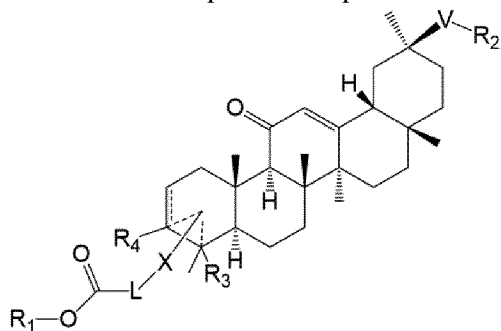
На Фиг. 2 проиллюстрировано ингибирование 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы 2 (HSD2) в эпителиальной клетке, позволяющей кортизолу активировать минералокортикоидный рецептор (MR), который облегчает выведение калия в полость кишки.

На Фиг. 3 проиллюстрирована структура глицирретиновой кислоты с нумерацией атомов углерода.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Глицирризин(или глицирризиновая кислота) является экстрактом растения под названием Солодка, которое происходит от древнегреческого термина «glykos», что означает сладкий, и «rhiza», что означает корень. Солодку позволяли себе многие пророки и фараоны. Экстракт солодки использовался на полях сражений и в пустыне, где солдаты и путешественники пили его, чтобы подавить чувство жажды в долгих походах. Глицирретриновая кислота, активный метаболит в солодке, ингибирует HSD2 с результирующим кортизол-индуцированным минералокортикоидным эффектом и тенденцией к снижению уровня калия. В то время как глицирретриновая кислота снижает уровень калия, она связана с аномальными сердечными ритмами, гипертонией, отеком, летаргией, застойной сердечной недостаточностью, гипокалиемией и рабдомиолизом. Соответственно, было бы желательно предложить соединение, которое способствует экскреции калия у пациентов, страдающих гиперкалиемией, такое как глицирретриновая кислота, без нежелательных побочных эффектов.

В данном изобретении предложено соединение формулы I или его соль:



I

где,

X представляет собой связь, -O-, -C(O)-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- или -N(R_x)-S(O)_n-;

V представляет собой -C(O)O-, -C(O)N(R₅)-, -C(O)N(R₅)O-, -NH-C(O)-N(R₅)- или NH-S(O)_n-;

L представляет собой связь, алкилен, причем одну или более несмежных метиленовых групп указанного алкилена заменяют -O-; двухвалентный арил или двухвалентный гетероарил; или L представляет собой алкилен-Y-алкилен, где Y представляет собой O, NR_x, S, SO, SO₂ или двухвалентный гетероцикл; причем указанные алкиленовые группы являются необязательно замещенными OH, -C(O)O-R₁, алкилом или алкилом, замещенным OH или -C(O)O-R₁; и где углерод указанных алкиленовых групп и R_x необязательно вместе образуют гетероцикл; при условии, что когда X является отличным от связи, тогда L является отличным от связи;

R₁ представляет собой алкил, необязательно замещенный галогеном, OH, амином, оксо, карбокси, ацилокси, алкоксикарбонилем, алкоксиацилокси, алкоксикарбонилокси, аминокарбонилем, карбоцикл, необязательно замещенный алкилом, галогеналкилом, оксо, амино и галогеном, и гетероцикл, необязательно замещенный алкилом, оксо, амино и галогеном; и карбоцикл или гетероцикл, необязательно замещенный алкилом,

галогеналкилом, оксо, амино и галогеном; причем одну или более несмежных метиленовых групп в любой из вышеуказанных алкильных групп заменяют O;

R_2 представляет собой H или R_1 ;

R_3 отсутствует, Me; при условии, что когда $-X-L-C(O)O-R_1$ находится у углерода, у которого находится R_3 , тогда R_3 отсутствует; или R_3 представляет собой $-Z-L-C(O)O-R_1$, где Z представляет собой связь, $-O-$, $-N(R_x)-$, $-C(O)N(R_x)-$, $-N(R_x)-C(O)-$, $-S(O)_n-N(R_x)-$ или $-N(R_x)-S(O)_n-$; и

R_4 отсутствует, представляет собой H или OH; при условии, что когда $-X-L-C(O)O-R_1$ находится у углерода, у которого находится R_4 , тогда R_4 представляет собой H или отсутствует;

R_5 представляет собой H или алкил;

R_x представляет собой H, $-C(O)O-R_1$, или алкил, необязательно замещенный $-C(O)O-R_1$; и

n равно 1 или 2.

В конкретном варианте осуществления изобретения соединения по данному изобретению содержат сложноэфирную часть, находящуюся в 3-, 23- и/или 24-положении конденсированной кольцевой системы. В варианте осуществления изобретения после введения субъекту соединения по данному изобретению эфирный фрагмент метаболизируется в плазме или печени в менее активную кислотную форму. В другом варианте осуществления изобретения соединение по данному изобретению обладает равной или большей ингибирующей активностью в отношении HSD2, чем глицирретиновая кислота. В другом варианте осуществления изобретения соединение по данному изобретению обладает большей ингибирующей активностью в отношении HSD2, чем глицирретиновая кислота.

«Ацил» означает карбонил, содержащий заместитель, представленный формулой $-C(O)-R$, в которой R представляет собой H, алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоцикл-замещенный алкил или гетероцикл-замещенный алкил, где алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл являются такими, как определено в данном документе. Ацильные группы включают алканоил (например, ацетил), ароил (например, бензоил) и гетероароил.

«Алкил» означает разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную (то есть алкенил, алкинил) алифатическую углеводородную группу, имеющую до 12 атомов углерода, если не указано иное. При использовании в качестве части другого термина, например, «алкиламино», «циклоалкил», «алкилен» и т. д., алкильная часть может представлять собой насыщенную углеводородную цепь, однако также включает ненасыщенные углеводородные углеродные цепи, такие как «алкениламино» и «алкиниламино». Примеры конкретных алкильных групп представляют собой метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, n-пентил, 2-метилбутил, 2,2-диметилпропил, n-гексил, 2-метилпентил, 2,2-диметилбутил, n-гептил, 3-гептил, 2-метилгексил и тому подобное. Термины «низший алкил», « C_1-C_4 алкил» и «алкил от 1 до 4 атомов углерода» являются синонимами и используются

взаимозаменяемо для обозначения метила, этила, 1-пропила, изопропила, циклопропила, 1-бутила, втор-бутила или т-бутила. Если не указано иное, замещенные алкильные группы могут содержать, например, один, два, три или четыре заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры заместителей, если не указано иное, представляют собой галоген, amino, гидроксил, защищенный гидроксил, меркапто, карбокси, алкокси, нитро, циано, амидино, гуанидино, мочевино, сульфонил, сульфинил, аминосульфонил, алкилсульфониламино, арилсульфониламино, аминокарбонил, ациламино, алкокси, ацил, ацилокси, карбоцикл и гетероцикл. Примеры вышеуказанных замещенных алкильных групп включают, но не ограничиваются ими; цианометил, нитрометил, гидроксиметил, тритилоксиметил, пропионилоксиметил, аминометил, карбоксиметил, карбоксиэтил, карбоксипропил, алкилоксикарбонилметил, аллилоксикарбониламинметил, карбамоилоксиметил, метоксиметил, этоксиметил, т-бутоксиметил, ацетоксиметил, хлорметил, бромметил, иодметил, трифторметил, 6-гидроксигексил, 2,4-дихлор(н-бутил), 2-амино(изопропил), 2-карбамоилоксиэтил и тому подобное. Алкильная группа также может быть замещена карбоциклической группой. Примеры включают циклопропилметильную, циклобутилметильную, циклопентилметильную и циклогексилметильную группы, а также соответствующие -этильную, -пропильную, -бутильную, -пентильную, -гексильную группы и т. д. Замещенные алкилы включают замещенные метилы, например, метильную группу, замещенную теми же заместителями, в виде «замещенной C_n-C_m алкильной» группы. Примеры замещенной метильной группы включают такие группы, как гидроксиметил, замещенный гидроксиметил (например, тетрагидропиранилоксиметил), ацетоксиметил, карбамоилоксиметил, трифторметил, хлорметил, карбоксиметил, бромметил и иодметил. В варианте осуществления изобретения алкил является насыщенным. В варианте осуществления изобретения алкил является ненасыщенным. В варианте осуществления изобретения алкил является частично ненасыщенным.

«Амидин» означает группу -C(NH)-NHR, в которой R представляет собой H, алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоцикл-замещенный алкил или гетероцикл-замещенный алкил, где алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл являются такими, как определено в данном документе. Конкретный амидин представляет собой группу -NH-C(NH)-NH₂.

«Амино» означает первичные (т. е. -NH₂), вторичные (т. е. -NRH) и третичные (т. е. -NRR) амины, в которых R представляет собой H, алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоцикл-замещенный алкил или гетероцикл-замещенный алкил, где алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл являются такими, как определено в данном документе. Конкретные вторичные и третичные амины представляют собой алкиламин, диалкиламин, ариламин, диариламин, аралкиламин и диаралкиламин, где алкил является таким, как определено в данном документе, и необязательно замещен. Конкретные вторичные и третичные амины представляют собой метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, фениламин, бензиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин и диизопропиламин.

«Аминозащитная группа» в контексте данного документа относится к производным групп, обычно используемых для блокирования или защиты аминогруппы, когда реакции проводят с другими функциональными группами соединения. Примеры таких защитных групп включают карбаматы, амиды, алкильные и арильные группы, имины, а также многие производные N-гетероатома, которые могут быть удалены для регенерации желаемой аминогруппы. Подходящие аминозащитные группы (NH-Pg) включают ацетил, трифторацетил, трет-бутилоксикарбонил («Boc»), бензилоксикарбонил («Cbz») и 9-флуоренилметилениоксикарбонил («Fmoc»). Дополнительные примеры данных групп можно найти в *Wuts. Greene Protective Groups in Organic Synthesis*. 5-е изд. Нью-Йорк: John Wiley & Sons, Inc., 2014. Термин «защищенный амин» относится к аминогруппе, замещенной одной из указанных выше защитных групп.

«Арил», когда он используется отдельно или как часть другого термина, означает карбоциклическую ароматическую группу, независимо от того, является ли она конденсированной или нет, с указанным числом атомов углерода или, если число не указано, до 14 атомов углерода. Конкретные арильные группы представляют собой фенил, нафтил, бифенил, фенантренил, нафтаценил и тому подобное (см., например, Dean, J.A., ed. *Lange Handbook of Chemistry*. 13-е изд. Нью-Йорк: McGraw-Hill, 1985, Таблица 7-2). Конкретный арил представляет собой фенил. Замещенный фенил или замещенный арил означает фенильную группу или арильную группу, замещенную одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, например 1-2, 1-3 или 1-4 заместителями, выбранными, если не указано иное, из галогена (F, Cl, Br, I), гидроксид, защищенного гидроксид, циано, нитро, алкила (например, C₁-C₆ алкила), алкокси (например, C₁-C₆ алкокси), бензилокси, карбоксит, замещенного карбоксит, карбоксиметил, замещенного карбоксиметила, гидроксиметила, замещенного гидроксиметила, аминометила, замещенного аминометила, трифторметила, алкилсульфониламино, алкилсульфониламиноалкила, арилсульфониламино, арилсульфониламиноалкила, гетероциклизсульфониламино, гетероциклизсульфониламиноалкила, гетероциклила, арила или других указанных групп. Одна или более метиленовых (CH) и/или метиленовых (CH₂) групп в данных заместителях, в свою очередь, могут быть замещены группой, аналогичной указанной выше. Примеры термина «замещенный фенил» включают, но не ограничиваются ими, моно- или ди(галоген) фенильную группу, такую как 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 4-хлорфенил, 2,6-дихлорфенил, 2,5-дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 3-хлорфенил, 3-бромфенил, 4-бромфенил, 3,4-дибромфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2-фторфенил и тому подобное; моно- или ди(гидроксид)фенильная группа, такая как 4-гидроксифенил, 3-гидроксифенил, 2,4-дигидроксифенил, его замещенные-гидроксид производные и тому подобное; нитрофенильная группа, такая как 3- или 4-нитрофенил; цианофенильная группа, например, 4-цианофенил; моно- или ди(низший алкил)фенильная группа, такая как 4-метилфенил, 2,4-диметилфенил, 2-метилфенил, 4-(изопропил)фенил, 4-этилфенил, 3-(н-пропил)фенил и тому подобное; моно или ди(алкокси)фенильная группа, например, 3,4-диметоксифенил, 3-метокси-4-

бензилоксифенил, 3-метокси-4-(1-хлорметил)бензилокси-фенил, 3-этоксифенил, 4-(изопропокси)фенил, 4-(т-бутокси)фенил, 3-этоксифенил-4-метоксифенил и тому подобное; 3- или 4- трифторметилфенил; моно- или дикарбоксифенильная или (замещенная карбокси)фенильная группа, такая как 4-карбоксифенил; моно- или ди(гидроксиметил)фенил или (замещенный гидроксиметил)фенил, такой как 3-(замещенный гидроксиметил)фенил или 3,4-ди(гидроксиметил)фенил; моно- или ди(аминометил)фенил, или (замещенный аминметил)фенил, такой как 2-(аминометил)фенил или 2,4-(замещенный аминметил)фенил; моно- или ди(N-(метилсульфониламино))фенил, такой как 3-(N-метилсульфониламино))фенил; дизамещенные фенильные группы, такие как 3-метил-4-гидроксифенил, 3-хлор-4-гидроксифенил, 2-метокси-4-бромфенил, 4-этил-2-гидроксифенил, 3-гидрокси-4-нитрофенил, 2-гидрокси-4-хлорфенил; тризамещенные фенильные группы, такие как 3-метокси-4-бензилокси-6-метил сульфоамино, 3-метокси-4-бензилокси-6-фенил сульфоамино; и тетразамещенные фенильные группы, такие как 3-метокси-4-бензилокси-5-метил-6-фенил сульфоамино. Конкретные замещенные фенильные группы включают 2-хлорфенильную, 2-аминофенильную, 2-бромфенильную, 3-метоксифенильную, 3-этоксифенильную, 4-бензилоксифенильную, 4-метоксифенильную, 3-этоксифенильную, 3,4-диэтоксифенильную, 3-метокси-4-бензилоксифенильную, 3-метокси-4-(1-хлорметил)бензилокси-фенильную, 3-метокси-4-(1-хлорметил)бензилокси-6-метилсульфоаминофенильную группы. Конденсированные арильные кольца также могут быть замещены любыми, например, 1, 2 или 3 заместителями, указанными в данном документе, таким же образом, как и замещенные алкильные группы.

«Карбоцикл», «карбоциклический», «карбоцикл» и «карбоцикло» отдельно и когда они используются в качестве фрагмента в сложной группе, такой как карбоциклоалкильная группа, относятся к моно-, би- или трициклическому алифатическому кольцу, содержащему от 3 до 14 атомов углерода, например от 3 до 7 атомов углерода или от 3 до 6 атомов углерода, которые могут быть насыщенными или ненасыщенными, ароматическими или неароматическими. Конкретные насыщенные карбоциклические группы представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Конкретный насыщенный карбоцикл представляет собой циклопропил. Другой конкретный насыщенный карбоцикл представляет собой циклогексил. Конкретные ненасыщенные карбоциклы являются ароматическими, например арильные группы, как определено ранее, например, фенил. Термины «замещенный карбоцикл», «карбоцикл» и «карбоцикло» означают данные группы, замещенные теми же заместителями, что и «замещенная алкильная» группа.

«Карбокси-защитная группа» в контексте данного документа относится к одному из сложноэфирных производных группы карбоновая кислота, обычно применяемым для блокирования или защиты карбоксильной группы, в то время как реакции проводят с другими функциональными группами соединения. Примеры таких защитных групп

карбоновой кислоты включают 4-нитробензил, 4-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, 2,4-диметоксибензил, 2,4,6-триметоксибензил, 2,4,6-триметилбензил, пентаметилбензил, 3,4-метилendioксибензил, бензгидрил, 4,4'-диметоксибензгидрил, 2,2',4,4'-тетраметоксибензгидрил, алкил, такой как т-бутил или т-амил, тритил, 4-метокситритил, 4,4'-диметокситритил, 4,4',4''-триметокситритил, 2-фенилпроп-2-ил, триметилсилил, т-бутилдиметилсилил, фенацил, 2,2,2-трихлорэтил, бета-(триметилсилил)этил, бета-(ди(н-бутил)метилсилил)этил, п-толуолсульфонилэтил, 4-нитробензилсульфонилэтил, аллил, циннамил, 1-(триметилсилилметил)проп-1-ен-3-ил и подобные фрагменты. Вид используемой карбокси-защитной группы не является критическим, если дериватизированная карбоновая кислота устойчива к условию последующей реакции (реакций) в других положениях молекулы и может быть удалена в соответствующей точке, не разрушая оставшуюся часть молекулы. В частности, важно не подвергать молекулу, карбокси-защищенную, действию сильных нуклеофильных оснований, таких как гидроксид лития или NaOH, или восстановительным условиям с использованием высокоактивированных гидридов металлов, таких как LiAlH_4 . Такие жесткие условия удаления также следует избегать при удалении amino-защитных групп и гидроксизащитных групп, обсуждаемых ниже. Конкретными защитными группами карбоновых кислот являются алкильные (например, метил, этил, трет-бутил), аллильные, бензильные и п-нитробензиловые группы. Подобные карбокси-защитные группы, используемые в области техники цефалоспоринов, пенициллина и пептидов, также могут быть использованы для защиты заместителей карбоксигруппы. Дополнительные примеры этих групп можно найти в Greene, T.W. и P.G.M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*. 2-изд., Нью-Йорк: John Wiley & Sons, Inc. 1991, глава 5; Haslam, E. *Protective Groups in Organic Chemistry*. Нью-Йорк: Plenum Press 1973, глава 5; и Greene, T.W. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Нью-Йорк: John Wiley & Sons, Inc. 1981, глава 5. Термин «защищенный карбокси» относится к карбоксигруппе, замещенной одной из вышеуказанных карбокси-защитных групп.

«Алкоксикарбонил» означает группу $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, в которой R представляет собой алкил. Конкретная группа представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксикарбонил, где группа R представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

«Гуанидин» означает группу $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NHR}$, в которой R представляет собой водород, алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоцикл-замещенный алкил или гетероцикл-замещенный алкил, где алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл являются такими, как определено в данном документе. Конкретный гуанидин представляет собой группу $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$.

«Гидрокси-защитная группа» в контексте данного документа относится к производному гидроксигруппы, обычно используемому для блокирования или защиты гидроксигруппы, в то время как реакции проводят с другими функциональными группами соединения. Примеры таких защитных групп включают группы тетрагидропиранилокси, бензоил, ацетокси, карбамоилокси, бензил и силиловые эфиры (например, TBS, TBDPS).

Дополнительные примеры этих групп можно найти в Greene, T.W. и P.G.M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*. 2-изд., Нью-Йорк: John Wiley & Sons, Inc. 1991, главы 2-3; Haslam, E. *Protective Groups in Organic Chemistry*. Нью-Йорк: Plenum Press 1973, глава 5; и Greene, T.W. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Нью-Йорк: John Wiley & Sons, Inc. 1981. Термин «защищенный гидроксигрупп» относится к гидроксигруппе, замещенной одной из вышеуказанных гидроксигрупп.

«Гетероциклическая группа», «гетероциклический», «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероцикло» отдельно и при использовании в качестве фрагмента в сложной группе, такой как гетероциклоалкильная группа, используются взаимозаменяемо и относятся к любой моно-, би- или трициклическому, насыщенному или ненасыщенному, ароматическому (гетероарил) или неароматическому кольцу, имеющему число обозначенных атомов, обычно от 5 до около 14 кольцевых атомов, причем атомы кольца представляют собой углерод и по меньшей мере один гетероатом (азот, сера или кислород), например от 1 до 4 гетероатомов. Гетероциклические группы включают четырех-семичленные циклические группы, содержащие один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Как правило, 5-членное кольцо имеет от 0 до 2 двойных связей, а 6- или 7-членное кольцо имеет от 0 до 3 двойных связей. Гетероатомы азота или серы могут быть необязательно окислены (например, SO, SO₂), и любой гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Конкретные неароматические гетероциклы представляют собой морфолинил (морфолино), пирролидинил, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, 2,3-дигидрофуранил, 2Н-пиранил, тетрагидропиранил, тиранил, тиетанил, тетрагидротетанил, азиридилил, азетидинил, 1-метил-2-пирролил, пиперазинил и пиперидинил. «Гетероциклоалкильная» группа представляет собой гетероциклическую группу, как определено выше, ковалентно связанную с алкильной группой, как определено выше. Конкретные 5-членные гетероциклы, содержащие атом серы или кислорода и от одного до трех атомов азота, представляют собой тиазолил, в частности тиазол-2-ил и тиазол-2-ил N-оксид, тиадиазолил, в частности 1,3,4-тиадиазол-5-ил и 1,2,4-тиадиазол-5-ил, оксазолил, например, оксазол-2-ил и оксадиазолил, такой как 1,3,4-оксадиазол-5-ил и 1,2,4-оксадиазол-5-ил. Конкретные 5-членные кольцевые гетероциклы, содержащие от 2 до 4 атомов азота, включают имидазолил, такой как имидазол-2-ил; триазолил, такой как 1,3,4-триазол-5-ил; 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-5-ил и тетразолил, такой как 1Н-тетразол-5-ил. Конкретными бензоконденсированными 5-членными гетероциклами являются бензоксазол-2-ил, бензтиазол-2-ил и бензимидазол-2-ил. Конкретные 6-членные гетероциклы содержат от одного до трех атомов азота и необязательно атом серы или кислорода, например пиридил, такой как пирид-2-ил, пирид-3-ил и пирид-4-ил; пиримидил, такой как пиримид-2-ил и пиримид-4-ил; триазинил, такой как 1,3,4-триазин-2-ил и 1,3,5-триазин-4-ил; пиридазинил, в частности пиридазин-3-ил, и пиразинил. Особую группу представляют пиридиновые N-оксиды и пиридазиновые N-оксиды и группы пиридил, пиримид-2-ил, пиримид-4-ил, пиридазинил и 1,3,4-триазин-2-ил.

Заместители для «необязательно замещенного гетероцикла» и другие примеры 5- и 6-членных кольцевых систем, обсужденных выше, можно найти в W. Druckheimer et al., патент США № 4278793. В конкретном варианте осуществления изобретения такие необязательно замещенные гетероциклические группы замещены гидроксилем, алкилом, алкокси, ацилом, галогеном, меркапто, оксо, карбоксилем, ацилом, галогензамещенным алкилом, амино, циано, нитро, амидино и гуанидино.

«Гетероарил» сам по себе и при использовании в качестве фрагмента в сложной группе, такой как гетероаралкильная группа, относится к любой моно-, би- или трициклической ароматической кольцевой системе, имеющей число обозначенных атомов, где по меньшей мере одно кольцо представляет собой 5-, 6- или 7-членное кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы азота, кислорода и серы, и в конкретном варианте по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот (Lange Handbook of Chemistry, выше). В одном примере гетероарил представляет собой пяти-шестичленное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В определение включены любые бициклические группы, в которых любое из вышеуказанных гетероарильных колец конденсировано с бензольным кольцом. Конкретные гетероарилы включают гетероатом азота или кислорода. Следующие кольцевые системы являются примерами гетероарильных (замещенных или незамещенных) групп, обозначаемых термином «гетероарил»: тиенил, фурил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиатриазолил, оксатриазолил, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, тиазинил, оксазинил, триазинил, тиадазинил, оксадазинил, дитиазинил, диоксазинил, оксатиазинил, тетразинил, тиатриазинил, оксатриазинил, дитиадазинил, имидазолинил, дигидропиримидил, тетрагидропиримидил, тетразоло[1,5-b]пиридазинил и пуринил, а также бензоконденсированные производные, например бензоксазолил, бензофурил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, бензоимидазолил и индолил. Конкретный «гетероарил» может быть выбран из: 1,3-тиазол-2-ила, 4-(карбоксиметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ила, 4-(карбоксиметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ила, 1,2,4-тиадиазол-5-ила, 3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ила, 1,3,4-триазол-5-ила, 2-метил-1,3,4-триазол-5-ила, 2-гидрокси-1,3,4-триазол-5-ила, 2-карбоксо-4-метил-1,3,4-триазол-5-ила, 2-карбоксо-4-метил-1,3,4-триазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3,4-оксадиазол-5-ила, 2-метил-1,3,4-оксадиазол-5-ила, 2-(гидроксиметил)-1,3,4-оксадиазол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-тиадиазол-5-ила, 2-тиол-1,3,4-тиадиазол-5-ила, 2-(метилтио)-1,3,4-тиадиазол-5-ила, 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-ила, 1H-тетразол-5-ила, 1-метил-1H-тетразол-5-ила, 1-(1-(диметиламино)эт-2-ил)-1H-тетразол-5-ила, 1-(карбоксиметил)-1H-тетразол-5-ила, 1-(карбоксиметил)-1H-тетразол-5-ила, 1-(метилсульфоновой кислоты)-1H-тетразол-5-ила, 1-(метилсульфоновой кислоты)-1H-тетразол-5-ила, 2-метил-1H-тетразол-5-ила, 1,2,3-триазол-5-ила, 1-метил-1,2,3-триазол-5-ила, 2-метил-1,2,3-триазол-5-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-5-ила, пирид-2-ил-N-оксида, 6-метокси-2-(n-оксид)-пиридаз-3-ила, 6-гидроксипиридаз-3-ила, 1-метилпирид-2-ила, 1-

метилпирид-4-ила, 2-гидроксипиримид-4-ила, 1,4,5,6-тетрагидро-5,6-диоксо-4-метил-ас-триазин-3-ила, 1,4,5,6-тетрагидро-4-(формилметил)-5,6-диоксо-ас-триазин-3-ила, 2,5-дигидро-5-оксо-6-гидрокси-ас-триазин-3-ила, 2,5-дигидро-5-оксо-6-гидрокси-ас-триазин-3-ила, 2,5-дигидро-5-оксо-6-гидрокси-2-метил-ас-триазин-3-ила, 2,5-дигидро-5-оксо-6-гидрокси-2-метил-ас-триазин-3-ила, 2,5-дигидро-5-оксо-6-метокси-2-метил-ас-триазин-3-ила, 2,5-дигидро-5-оксо-ас-триазин-3-ила, 2,5-дигидро-5-оксо-2-метил-ас-триазин-3-ила, 2,5-дигидро-5-оксо-2,6-диметил-ас-триазин-3-ила, тетразоло[1,5-b]пиридазин-6-ила и 8-аминотетразоло[1,5-b]-пиридазин-6-ила. Альтернативная группа «гетероарила» включает; 4-(карбоксиметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил, 4-(карбоксиметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил, 1,3,4-триазол-5-ил, 2-метил-1,3,4-триазол-5-ил, 1H-тетразол-5-ил, 1-метил-1H-тетразол-5-ил, 1-(1-(диметиламино)эт-2-ил)-1H-тетразол-5-ил, 1-(карбоксиметил)-1H-тетразол-5-ил, 1-(карбоксиметил)-1H-тетразол-5-ил, 1-(метилсульфоновую кислоту)-1H-тетразол-5-ил, 1-(метилсульфоновую кислоту)-1H-тетразол-5-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,4,5,6-тетрагидро-5,6-диоксо-4-метил-ас-триазин-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидро-4-(2-формилметил)-5,6-диоксо-ас-триазин-3-ил, 2,5-дигидро-5-оксо-6-гидрокси-2-метил-ас-триазин-3-ил, 2,5-дигидро-5-оксо-6-гидрокси-2-метил-ас-триазин-3-ил, тетразоло[1,5-b]пиридазин-6-ил и 8-аминотетразоло[1,5-b]пиридазин-6-ил. Гетероарильные группы являются необязательно замещенными, как описано для гетероциклов.

«Ингибитор» означает соединение, которое уменьшает или предотвращает ферментативное превращение кортизола в кортизон с помощью HSD2.

«Необязательно замещенный», если не указано иное, означает, что группа может быть незамещенной или замещенной одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, перечисленными для этой группы, насколько позволяет валентность, в которой указанные заместители могут быть такими же или другими. В одном варианте осуществления изобретения необязательно замещенная группа имеет 1 заместитель. В другом варианте осуществления изобретения необязательно замещенная группа имеет 2 заместителя. В другом варианте осуществления изобретения необязательно замещенная группа имеет 3 заместителя.

«Фармацевтически приемлемые соли» включают соли присоединения кислоты и основания. «Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований и которые не являются биологически или иным образом нежелательными, образованными с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, угольная кислота, фосфорная кислота и тому подобное и органическими кислотами. «Фармацевтически приемлемые соли» включают в себя соли присоединения как кислоты, так и основания. «Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, и которые не являются биологически или по другим причинам нежелательными, образуются с неорганическими кислотами, такими как, соляная кислота,

бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, карбоновая, фосфорная кислота и тому подобное, и органическими кислотами, которые могут быть выбраны из алифатических, циклоалифатических, ароматических, арилифатических, гетероциклических, карбоновых и сульфоновых классов органических кислот, таких как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, аспарагиновая кислота, аскорбиновая кислота, глутаминовая кислота, антралиловая кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, эмбоновая кислота, фенилуксусная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т. п.

«Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований» включают соли, полученные из неорганических оснований, такие как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и тому подобное. Конкретные соли присоединения оснований представляют собой соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диэтиламиноэтанол, триметамин, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперизин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и тому подобное. Конкретные органические нетоксичные основания представляют собой изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметамин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

«Сульфанил» означает группу $-S-R$, в которой R представляет собой алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоцикл-замещенный алкил или гетероцикл-замещенный алкил, где алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл являются такими, как определено в данном документе. Конкретные сульфанильные группы представляют собой алкилсульфанил (т. е. $-SO_2$ -алкил), например, метилсульфанил; арилсульфанил, например фенилсульфанил; аралкилсульфанил, например бензилсульфанил.

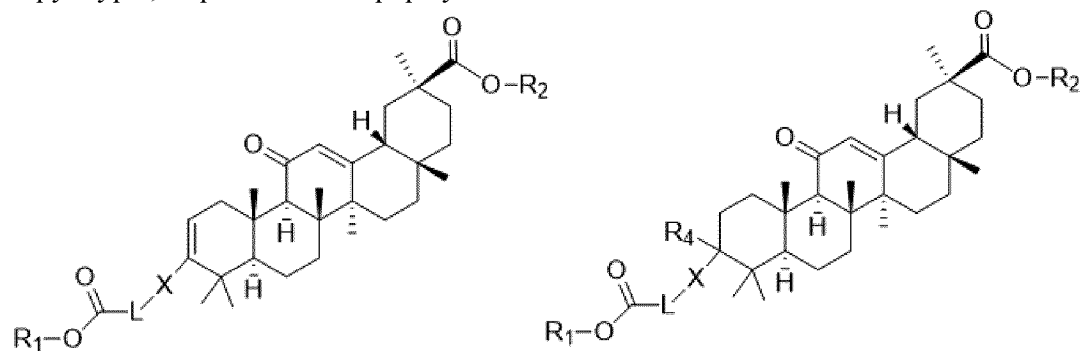
«Сульфинил» означает группу $-SO-R$, в которой R представляет собой водород, алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоцикл-замещенный алкил или гетероцикл-замещенный алкил, где алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл являются такими, как определено в данном документе. Конкретные сульфонильные группы представляют собой алкилсульфинил (т. е. $-SO$ -алкил), например метилсульфинил; арилсульфинил, например фенилсульфинил; аралкилсульфинил, например бензилсульфинил.

«Сульфонил» означает группу $-SO_2-R$, в которой R представляет собой водород, алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоцикл-замещенный алкил или гетероцикл-замещенный

алкил, где алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл являются такими, как определено в данном документе. Конкретными группами сульфонил являются алкилсульфонил (т. е. -SO₂-алкил), например метилсульфонил; арилсульфонил, например фенилсульфонил; аралкилсульфонил, например бензилсульфонил.

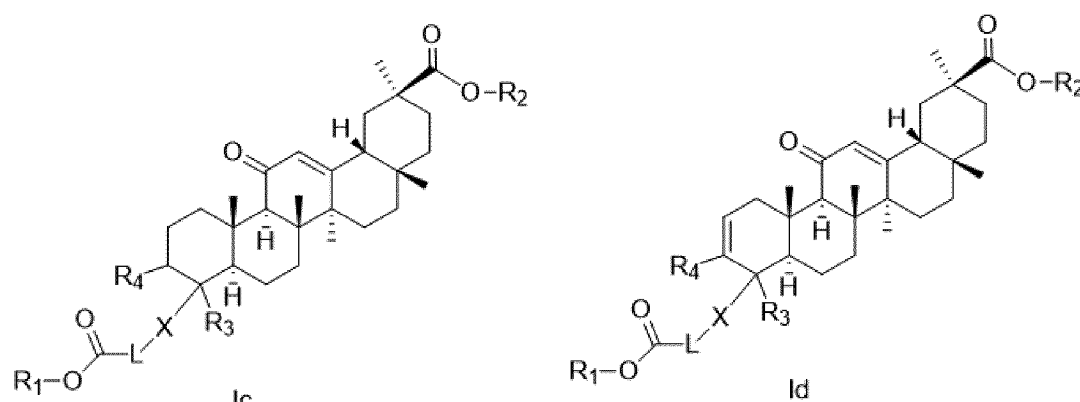
В контексте данного документа фраза «и их соли и сольваты» означает, что соединения по данному изобретению могут существовать в одной из или в смеси солей и сольватных форм. Например, соединение по данному изобретению может быть по существу чистым в одной конкретной форме соли или сольвата или же может представлять собой смесь двух или более форм соли или сольвата.

В конкретных вариантах осуществления изобретения соединения формулы I имеют структуры, определенные формулой Ia - If:



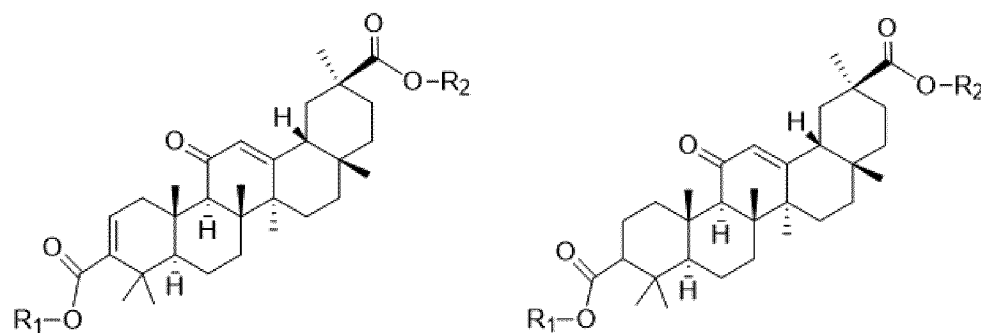
Ia

Ib



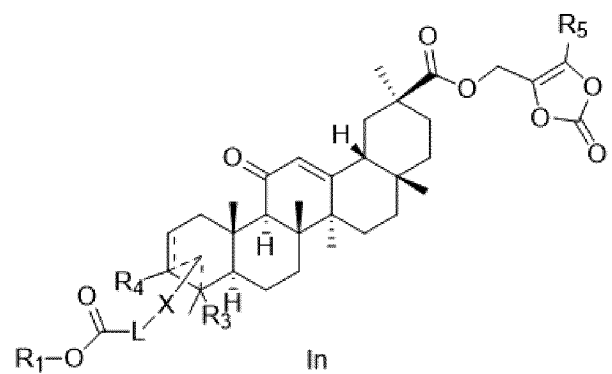
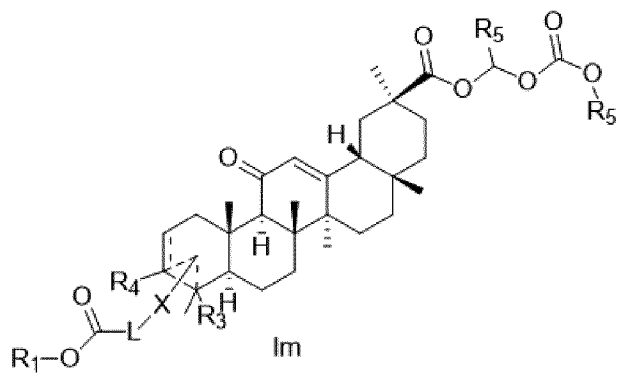
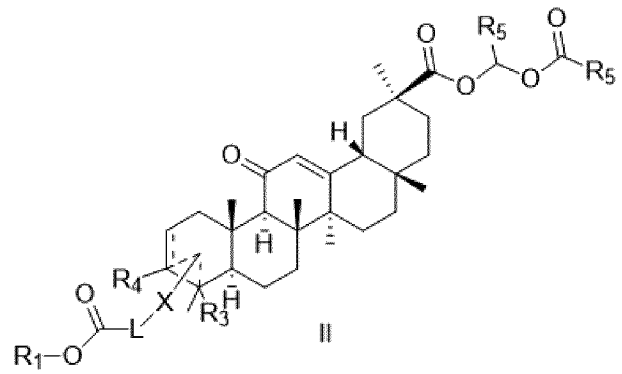
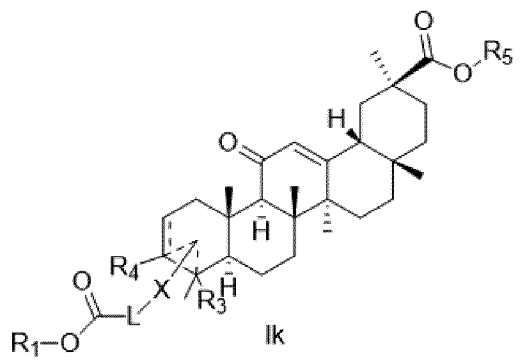
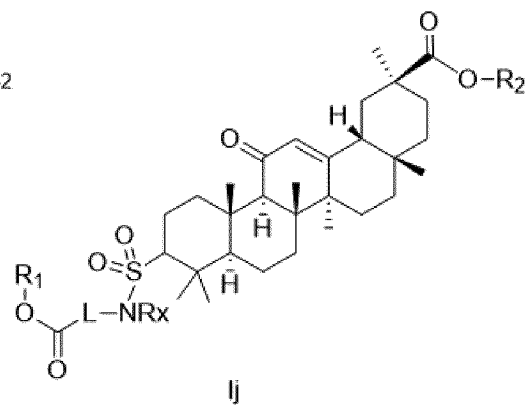
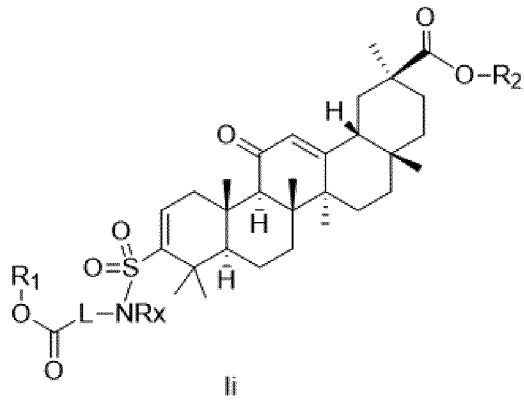
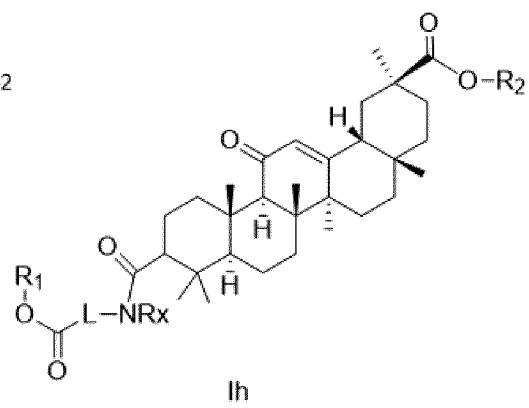
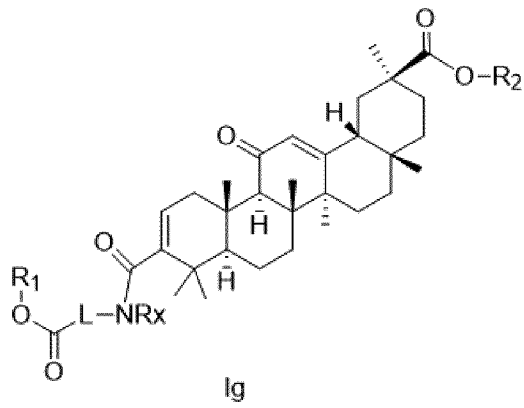
Ic

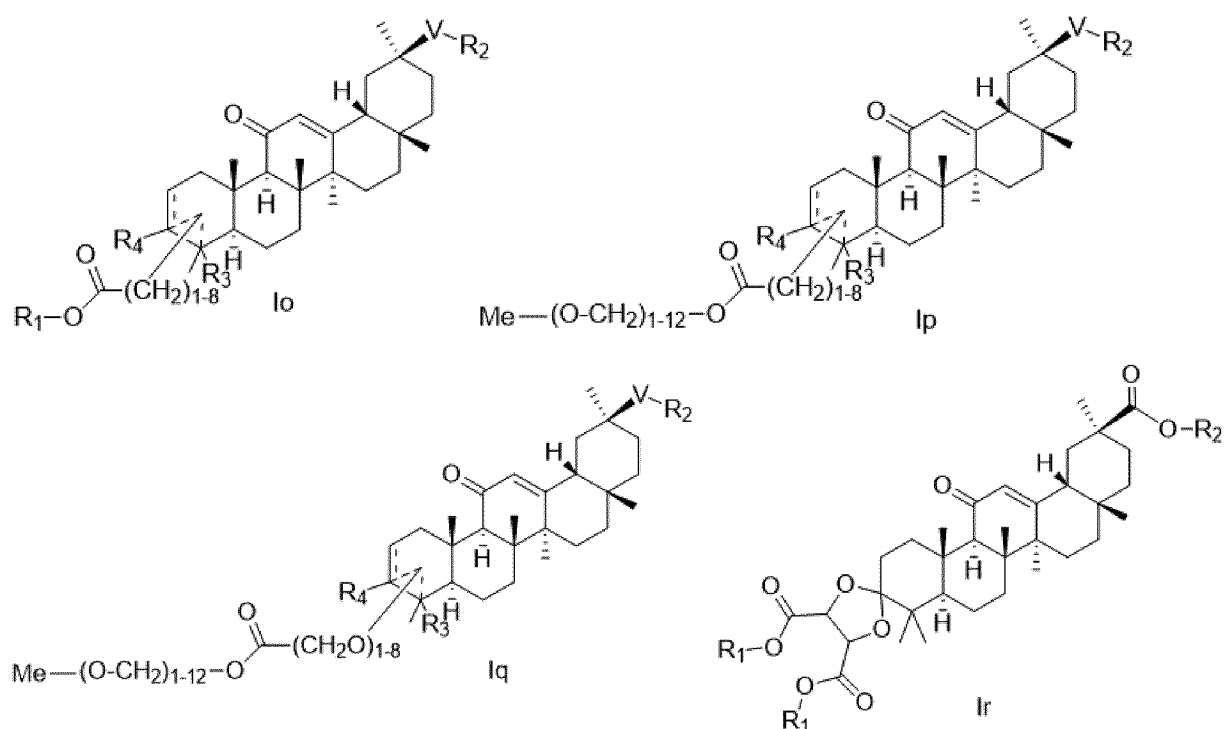
Id



Ie

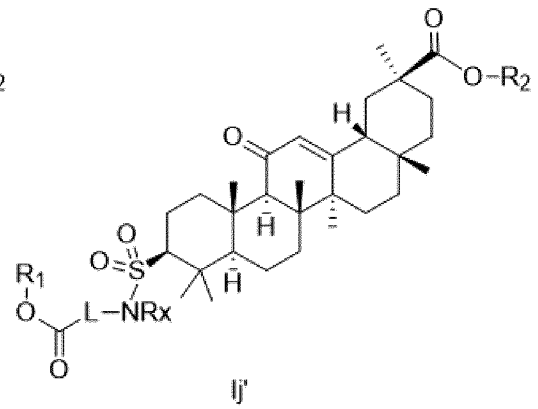
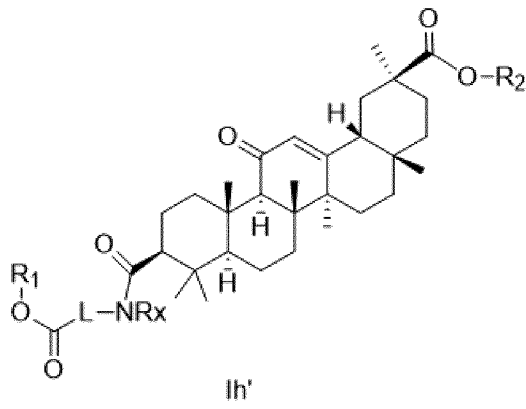
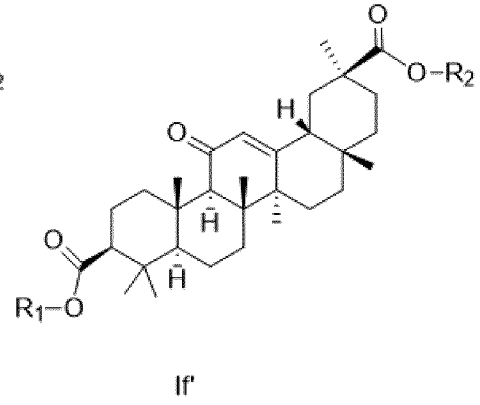
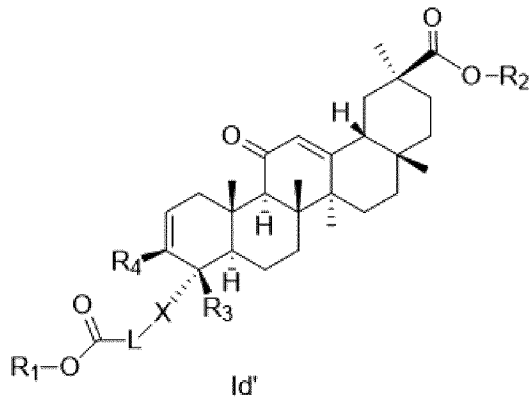
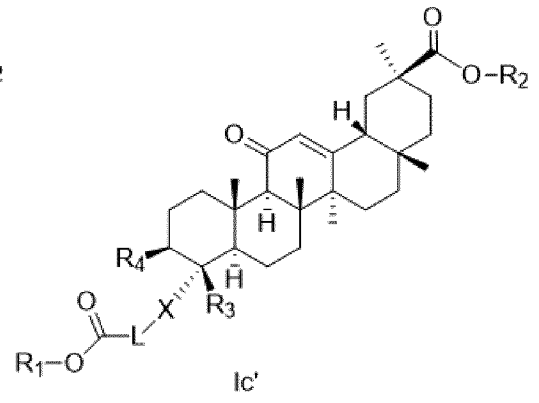
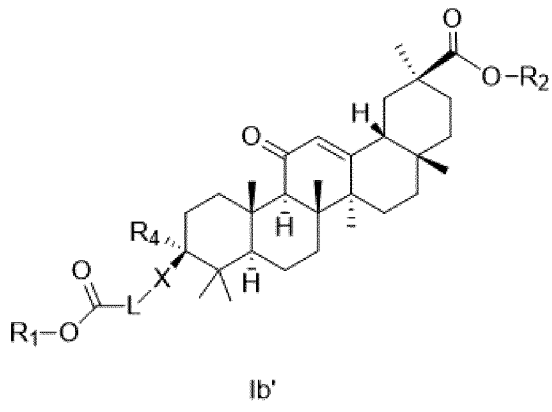
If

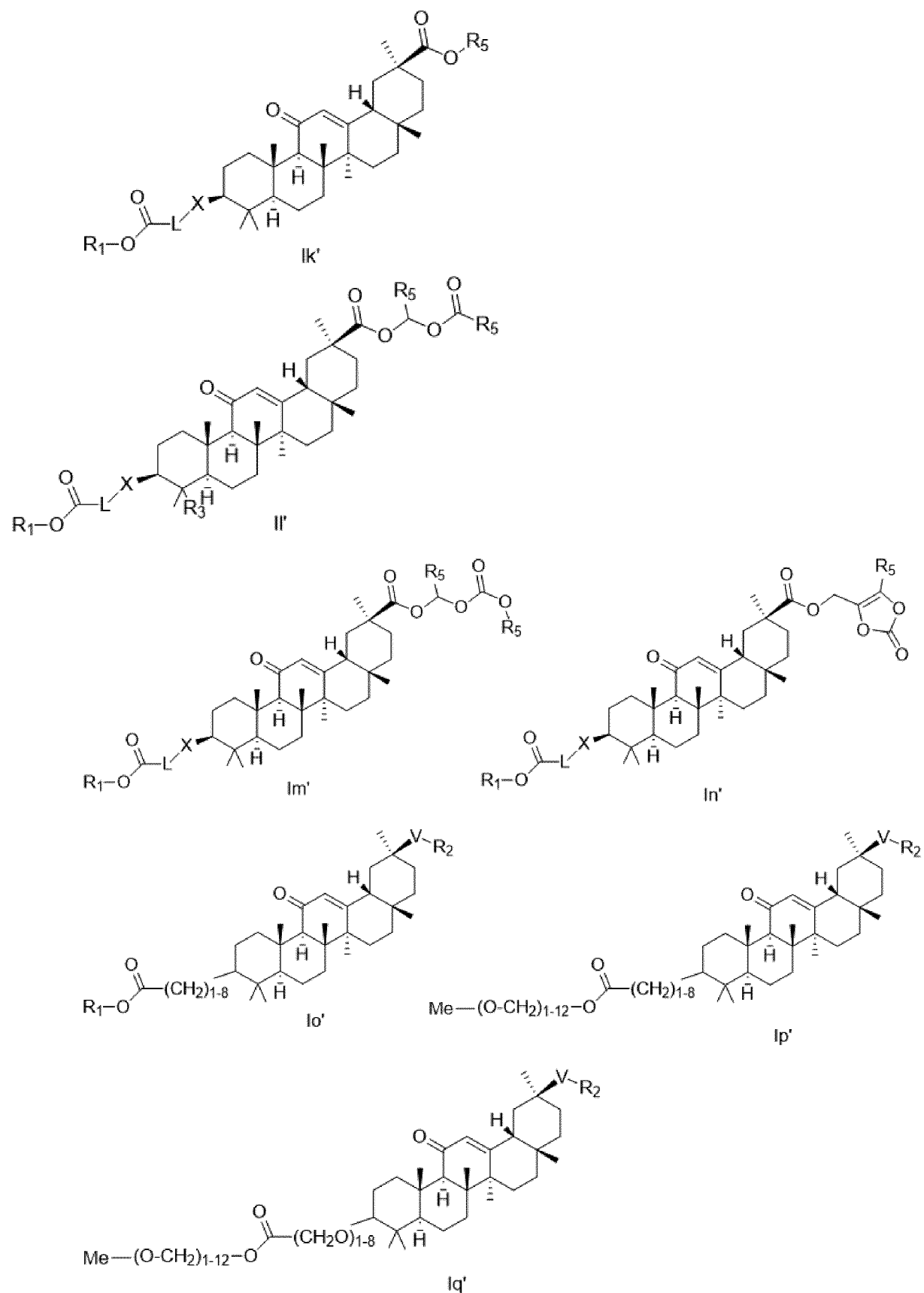




где X, L, R₁, R₂, R₃ и R₄ соответствуют определениям выше. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ia. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ib. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ic. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Id. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ie. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы If. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ig. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ih. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ii. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ij. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ik. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Il. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Im. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы In. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Io. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ip. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Iq. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ir.

В конкретных вариантах осуществления изобретения соединения формулы I имеют структуры, определенные формулой Ib', Ic', Id', If', Ih', Ij', Ik', Il', Im', In', Io', Ip' и Iq':





где X, L, R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ соответствуют определениям выше. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ib'. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ic'. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру

формулы Id'. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы If'. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ih'. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ij'. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ik'. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Il'. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Im'. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Io'. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Ip'. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения имеют структуру формулы Iq'.

В варианте осуществления изобретения соединение по данному изобретению имеет формулу любой одной из формулы I

В варианте осуществления изобретения X представляет собой связь, -O-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- или -N(R_x)-S(O)_n-; где R_x представляет собой H, -C(O)O-R₁, или алкил, необязательно замещенный -C(O)O-R₁; В варианте осуществления изобретения X представляет собой связь. В варианте осуществления изобретения X представляет собой -O-. В варианте осуществления изобретения X представляет собой -N(R_x)-. В варианте осуществления изобретения X представляет собой -NH-. В варианте осуществления изобретения X представляет собой -C(O)N(R_x)-. В варианте осуществления изобретения X представляет собой -C(O)NH-. В варианте осуществления изобретения X представляет собой -N(R_x)-C(O)-. В варианте осуществления изобретения X представляет собой -NH-C(O)-. В варианте осуществления изобретения X представляет собой -S(O)_n-N(R_x)-. В варианте осуществления изобретения X представляет собой -S(O) -NH-. В варианте осуществления изобретения X представляет собой -S(O)₂-NH-. В варианте осуществления изобретения X представляет собой -N(R_x)-S(O)_n-. В варианте осуществления изобретения X представляет собой -NH-S(O)-. В варианте осуществления изобретения X представляет собой -NH-S(O)₂-.

V представляет собой -C(O)O-, -C(O)N(R₅)-, -C(O)N(R₅)O-, -NH-C(O)-N(R₅)- или NH-S(O)_n-.

В варианте осуществления изобретения V представляет собой -C(O)O-. В варианте осуществления изобретения V представляет собой -C(O)O- и R₂ представляет собой H. В варианте осуществления изобретения V представляет собой -C(O)O- и R₂ представляет собой группу пролекарства. В варианте осуществления изобретения V представляет собой -C(O)O- и R₂ представляет собой алкил. В варианте осуществления изобретения V представляет собой -C(O)O- и R₂ представляет собой метил. В другом варианте осуществления изобретения V представляет собой -C(O)O- и R₂ представляет собой алкил, необязательно замещенный оксо, ацилокси, алкоксикарбонил, алкоксиацилокси, алкоксикарбонил, карбоцикл, необязательно замещенный алкилом и оксо, и гетероцикл, необязательно замещенный алкилом и оксо.

В варианте осуществления изобретения V представляет собой $-C(O)N(R_5)-$. В варианте осуществления изобретения V представляет собой $-C(O)N(R_5)-$ и оба R_2 и R_5 представляют собой H. В варианте осуществления изобретения V представляет собой $-C(O)N(R_5)-$ и R_2 и R_5 независимо представляют собой H и алкил, необязательно замещенный OH. В варианте осуществления изобретения V представляет собой $-C(O)N(R_5)-$ и R_5 представляет собой H и R_2 представляет собой гидроксиэтил.

В варианте осуществления изобретения V представляет собой $-C(O)N(R_5)O-$. В варианте осуществления изобретения V представляет собой $-C(O)N(R_5)O-$ и R_2 и R_5 независимо представляют собой H или алкил. В варианте осуществления изобретения V представляет собой $-C(O)N(R_5)O-$ и R_2 представляет собой метил и R_5 представляет собой H.

В варианте осуществления изобретения V представляет собой $-NH-C(O)-N(R_5)-$ и R_2 и R_5 независимо представляют собой H или алкил. В варианте осуществления изобретения V представляет собой $-NH-C(O)-N(R_2)-$ и R_2 представляет собой метил и R_5 представляет собой H. В варианте осуществления изобретения V представляет собой $-NH-C(O)-N(R_5)-$ и оба R_2 и R_5 представляют собой H.

В варианте осуществления изобретения V представляет собой $NH-S(O)_n-$. В варианте осуществления изобретения V представляет собой $NH-S(O)_2-$. В варианте осуществления изобретения V представляет собой $NH-S(O)_2-$ и R_2 представляет собой алкил. В варианте осуществления изобретения V представляет собой $NH-S(O)_2-$ и R_2 представляет собой метил.

L представляет собой связь, алкилен, причем одну или более несмежных метиленовых групп указанного алкилена заменяют $-O-$; двухвалентный арил или двухвалентный гетероарил; или L представляет собой алкилен-Y-алкилен, где Y представляет собой O, NR_x , S, SO, SO_2 или двухвалентный гетероцикл; причем указанные алкиленовые группы являются необязательно замещенными OH, $-C(O)O-R_1$, алкилом или алкилом, замещенным OH или $-C(O)O-R_1$; и где углерод указанных алкиленовых групп и R_x необязательно вместе образуют гетероцикл; при условии, что когда X является отличным от связи, тогда L является отличным от связи;

В варианте осуществления изобретения L представляет собой связь или алкилен, причем одну или более несмежных метиленовых групп указанного алкилена заменяют $-O-$. В варианте осуществления изобретения L представляет собой связь. В варианте осуществления изобретения L представляет собой алкилен. В варианте осуществления изобретения L представляет собой алкилен. В варианте осуществления изобретения L представляет собой алкилен, в котором одну или более смежных метиленовых групп, указанного алкилена, заменяют $-O-$. В варианте осуществления изобретения L представляет собой $-[(CH_2)_2-O]_{1-5}-$. В варианте осуществления изобретения L представляет собой $-(CH_2)_2-O-$. В варианте осуществления изобретения L представляет собой $-[(CH_2)_2-O]_2-$. В варианте осуществления изобретения L представляет собой $-[(CH_2)_2-O]_3-$. В

варианте осуществления изобретения L представляет собой- $[(\text{CH}_2)_2\text{-O}]_4$ -. В варианте осуществления изобретения L представляет собой- $[(\text{CH}_2)_2\text{-O}]_5$ -.

В варианте осуществления изобретения L представляет собой алкилен-Y-алкилен, где Y представляет собой O, NR_x, S, SO, SO₂ или двухвалентный гетероцикл; причем указанные алкиленовые группы являются необязательно замещенными OH, -C(O)O-R₁, алкилом или алкилом, замещенным OH или -C(O)O-R₁; и где углерод из указанных алкиленовых групп и R_x необязательно вместе образуют гетероцикл; при условии, что когда X является отличным от связи, тогда L является отличным от связи. В варианте осуществления изобретения L представляет собой алкилен-Y-алкилен, где Y представляет собой O. В варианте осуществления изобретения L представляет собой алкилен-Y-алкилен, где Y представляет собой NR_x. В варианте осуществления изобретения L представляет собой алкилен-Y-алкилен, где Y представляет собой NR_x, причем углерод из указанных алкиленовых групп и R_x вместе образуют гетероцикл. В варианте осуществления изобретения L представляет собой алкилен-Y-алкилен, где Y представляет собой S. В варианте осуществления изобретения L представляет собой алкилен-Y-алкилен, где Y представляет собой SO. В варианте осуществления изобретения L представляет собой алкилен-Y-алкилен, где Y представляет собой SO₂. В варианте осуществления изобретения L представляет собой алкилен-Y-алкилен, где Y представляет собой двухвалентный гетероцикл. В варианте осуществления изобретения L представляет собой арил. В варианте осуществления изобретения L представляет собой фенил. В варианте осуществления изобретения L представляет собой 1,4-фенилен. В варианте осуществления изобретения L представляет собой гетероарил. В варианте осуществления изобретения L представляет собой триазол. В варианте осуществления изобретения L представляет собой изоксазол.

R₁ представляет собой алкил, необязательно замещенный галогеном, OH, amino, оксо, карбокси, ацилокси, алкоксикарбонил, алкоксиацилокси, алкоксикарбонилокси, аминокарбонил, карбоцикл, необязательно замещенный алкилом, галогеналкилом, оксо, amino и галогеном, и гетероцикл, необязательно замещенный алкилом, оксо, amino и галогеном; и карбоцикл или гетероцикл, необязательно замещенный алкилом, галогеналкилом, оксо, amino и галогеном; причем одну или более несмежных метиленовых групп в любой из вышеуказанных алкильных групп заменяют O. В варианте осуществления изобретения R₁ представляет собой алкил. В варианте осуществления изобретения R₁ представляет собой алкил, замещенный OH. В варианте осуществления изобретения R₁ представляет собой алкил, замещенный оксо. В варианте осуществления изобретения R₁ представляет собой алкил, замещенный карбокси. В варианте осуществления изобретения R₁ представляет собой алкил, замещенный ацилокси. В варианте осуществления изобретения R₁ представляет собой алкил, замещенный алкоксикарбониллом. В варианте осуществления изобретения одну или более несмежных метиленовых групп в любой из алкильных групп в R₁ заменяют O. В варианте осуществления изобретения R₁ представляет собой алкил, замещенный алкоксиацилокси.

В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой алкил, замещенный алкоксикарбонилокси. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой алкил, замещенный аминокарбониллом. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой метил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой пропил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой гидроксипропил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой 2,2,2-трифторэтил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой 1,1-трифторметилэтил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой 2-морфолиноэтил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой 2-(1H-имидазол-1-ил)этил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой 2-(пиридин-2-ил)этил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Me}$. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NMe}_2$. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-t$ -бутил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой (пивалоилокси)метил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой ((изопропоксикарбонил)окси)метил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой (S)-1-((изопропоксикарбонил)окси)этил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой (R)-1-((изопропоксикарбонил)окси)этил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой 2-морфолино-2-оксоэтил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил. В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой (R)-хинуклидин-3-ил.

В варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой $-\text{[(CH}_2\text{)}_2\text{-O]}_p\text{-Me}$, где p равно от 1 до 20. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 19. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 18. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 17. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 16. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 15. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 14. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 13. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 12. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 11. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 10. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 9. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 8. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 7. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 6. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 5. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 4. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 3. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 2. В варианте осуществления изобретения p равно от 1 до 1.

В варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой H или R_1 . В варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой H. В варианте осуществления

изобретения R_2 представляет собой R_1 . В варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой метил. В варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой т-бутил. В варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой бензгидрил. В варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой бензил.

R_3 отсутствует, Me; при условии, что когда X находится у углерода, у которого находится R_3 , тогда R_3 отсутствует; или R_3 представляет собой $-Z-L-C(O)O-R_1$, где Z представляет собой связь, $-O-$, $-N(R_x)-$, $-C(O)N(R_x)-$, $-N(R_x)-C(O)-$, $-S(O)_n-N(R_x)-$ или $-N(R_x)-S(O)_n-$. В варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой метил. В варианте осуществления изобретения R_3 отсутствует и X находится у углерода, у которого находится R_3 . В варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой $-Z-L-C(O)O-R_1$, где Z представляет собой связь, $-O-$, $-N(R_x)-$, $-C(O)N(R_x)-$, $-N(R_x)-C(O)-$, $-S(O)_n-N(R_x)-$ или $-N(R_x)-S(O)_n-$. В варианте осуществления изобретения Z представляет собой $-O-$. В варианте осуществления изобретения Z представляет собой $-N(R_x)-$. В варианте осуществления изобретения Z представляет собой $-NH-$. В варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой $-C(O)N(R_x)-$. В варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой $-C(O)NH-$. В варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой $-N(R_x)-C(O)-$. В варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой $-NH-C(O)-$. В варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой $-S(O)_n-N(R_x)-$. В варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой $-S(O)-NH-$. В варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой $-S(O)_2-NH-$. В варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой $-N(R_x)-S(O)_n-$. В варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой $-NH-S(O)_1-$. В варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой $-NH-S(O)_2-$.

R_4 отсутствует, представляет собой H или OH; при условии, что когда $-X-L-C(O)O-R_1$ находится у углерода, у которого находится R_4 , тогда R_4 представляет собой H или отсутствует;

В варианте осуществления изобретения R_4 представляет собой H. В варианте осуществления изобретения R_4 представляет собой H и углерод, у которого он находится, представляет собой часть двойной связи. В варианте осуществления изобретения R_4 представляет собой H и углерод, у которого он находится, не представляет собой часть двойной связи. В варианте осуществления изобретения R_4 представляет собой OH. В варианте осуществления изобретения R_4 отсутствует и X в $-X-L-C(O)O-R_1$ находится у углерода, у которого находится R_4 , причем указанный углерод является частью двойной связи.

R_5 представляет собой H или алкил, необязательно замещенный карбоцикл или гетероцикл, причем указанные карбоцикл или гетероцикл необязательно замещены оксо и алкил. В варианте осуществления изобретения R_5 представляет собой H. В варианте осуществления изобретения R_5 представляет собой алкил. В варианте осуществления изобретения R_5 представляет собой метил. В варианте осуществления изобретения R_5 представляет собой

В варианте осуществления изобретения R_x представляет собой H. В варианте осуществления изобретения R_x представляет собой $-C(O)O-R_1$. В варианте осуществления изобретения R_x представляет собой алкил. В варианте осуществления изобретения R_x представляет собой алкил, необязательно замещенный $-C(O)O-R_1$.

В варианте осуществления изобретения 'n' равно 1. В другом варианте осуществления изобретения 'n' равно 2.

В варианте осуществления изобретения соединение по данному изобретению представляет собой одно из следующих соединений:

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(Метоксикарбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(Изопропоксикарбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-метилпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Гидроксиэтокси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-((2,2,2-трифторэтокси)карбонил)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(1H-Имидазол-1-ил)этокси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-10-((2-морфолиноэтокси)карбонил)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-(((R)-хинуклидин-3-ил)окси)карбонил)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-((2-(пиридин-2-ил)этокси)карбонил)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Амино-2-оксоэтокси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((Карбоксиметокси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоэтокси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(трет-Бутокси)-2-оксоэтокси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-10-(Метоксикарбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,12,12а,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоэтил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((карбоксиметил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Метокси-2-оксоэтил)(метил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-2-(Метоксикарбонил)пирролидин-1-карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12, 12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1,5-Диметокси-1,5-диоксопентан-2-ил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10, 11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-1,4-Диметокси-1,4-диоксобутан-2-ил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-Метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-3-Гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-2-оксоэтил)карбамоил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(2-Гидроксиэтокси)-2-оксоэтил)карбамоил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10-((2-(2-морфолиноэтокси)-2-оксоэтил)карбамоил)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-(((пивалоилокси)метокси)карбонил)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((изопропоксикарбонил)окси)метокси)карбонил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-((изопропоксикарбонил)окси)этокси)карбонил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-1-((Изопропоксикарбонил)окси)этокси)карбонил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(Диэтиламино)-2-оксоэтокси)карбонил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-10-((2-морфолино-2-оксоэтокси)карбонил)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-10-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)карбонил)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Метокси-2-оксоэтил)амино)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(бис(2-Метокси-2-оксоэтил)амино)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

Дибензил-2,2'-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-икозагидропицен-3-ил)азандиил)диацетат;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-Метокси-2,2-диметил-3-оксопропанамидо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-метокси-2-оксоацетамидо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-Метокси-3-оксопропанамидо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-Метокси-4-оксобутанамидо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((E)-4-Метокси-4-оксобут-2-енамидо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

Бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-метокси-3,3-диметил-4-оксобутанамидо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилат;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-Метокси-3,3-диметил-4-оксобутанамидо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Метокси-2-оксоэтил)сульфонамидо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((3-Метокси-3-оксопропил)сульфонамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2-Метокси-2-оксоэтокси)ацетамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((1-(2-Метокси-2-оксоэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-Метокси-2-оксоэтокси)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((1,3-Диметокси-1,3-диоксопропан-2-ил)окси)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-(4-(Этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропокси)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-((3-оксо-2,6,9,12-тетраоксатетрадекан-14-ил)карбамоил)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-((12-оксо-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан)сульфонамидо)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-(4-оксо-2,8,11,14-тетраокса-5-азапентадеканоил)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-Гидрокси-9-(метоксикарбонил)-2,4a,6a,6b,9,12a-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-((2-оксо-2-((R)-хинуклидин-3-ил)окси)этил)карбамоил)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота.

В другом варианте осуществления изобретения соединение по данному изобретению представляет собой одно из следующих соединений:

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-((12-оксо-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)окси)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10-((10-метил-12-оксо-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)окси)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2,5,9,12-тетраоксатридекан-7-илокси)-2-оксоэтокси)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2-этокси-2-оксоэтокси)этокси)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2-(2-метоксиэтокси)-2-оксоэтокси)этокси)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота; (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2-((1-метоксипропан-2-ил)окси)-2-оксоэтокси)этокси)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(бис(2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-2-оксоэтил)амино)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоэтил)(2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)амино)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-метокси-N-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)-4-оксобутанамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,5,8,11-тетраоксадодекан-1-оил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-10-(4-оксо-2,5,8,11,14-пентаоксапентадекан-1-оил)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-10-(5-метил-4-оксо-2,8,11,14-тетраокса-5-азапентадекан-1-оил)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10, 11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-10-(3-метил-4-оксо-2,8,11,14-тетраокса-5-азапентадекан-1-оил)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9, 10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3,5-диметил-4-оксо-2,8,11,14-тетраокса-5-азапентадекан-1-оил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8, 8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-(4-(2,5,8,11,14-пентаоксапентадекан-1-оил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-гидрокси-9-(метоксикарбонил)-2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а, 12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-оилокси)-9-(метоксикарбонил)-2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9, 10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-{3-[4,4-бис(метоксикарбонил)пиперидин-1-ил]-2-гидроксипропокси}-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[(2-метокси-2-оксоэтил)карбамоил]окси}-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(ацетилокси)-9-[(этилсульфанил)карбонил]-2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[3-(трет-бутокси)-3-оксопропокси]-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[(3R)-3-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил]-2,4a,6a,6b,9,12a-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2,9-дикарбоновая кислота; и

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[4-(метоксикарбонил)пиперидин-1-ил]-2,4a,6a,6b,9,12a-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2,9-дикарбоновая кислота.

Многие из перечисленных выше соединений (более 50%) были протестированы в анализах, описанных в примерах 59, для определения их активности в ингибировании HSD2 путем измерения количества кортизола до и после контакта с клеточным лизатом (человека и крысы) или органоида монослоя толстой кишки, полученного из ткани толстой кишки человека. Ингибирование HSD2 для соединений по данному изобретению, выраженное как IC_{50} , варьировалось от 8,9 до 7,7 (лизат человека) и от 8,9 до 7,5 (лизат крысы) и от > 8 до 5,9 (органойд человека). Для справки, глицирретиновую кислоту тестировали в тех же анализах HSD2: 8,5 (человеческий лизат), 6,4 (человеческий органойд). Разница IC_{50} между соединениями по данному изобретению и их соответствующим кислотным соединением варьировалась от 2,2 до 0,4 (человеческий лизат), от 1,3 до 0,8 (человеческий органойд), за исключением одного протестированного соединения, имеющего отрицательные различия IC_{50} (меньше ингибирующая активность HSD2) в обоих лизатах, но в органойде человека 1,3. Положительные различия демонстрируют большую ингибирующую активность по отношению к HSD2 соединения по данному изобретению по сравнению с соответствующим кислотным соединением.

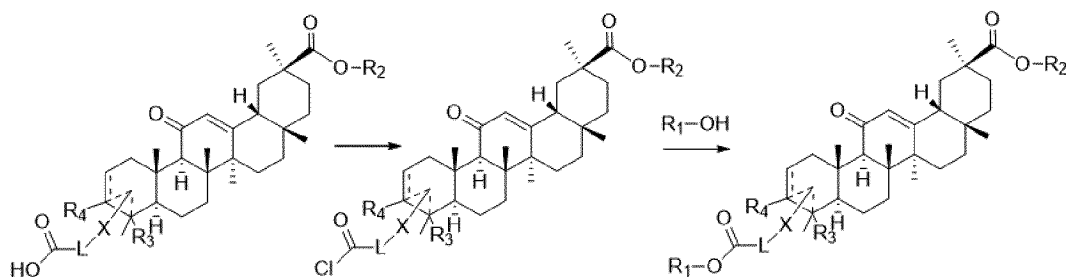
Соединения по данному изобретению могут содержать один или более асимметричных или хиральных центров. Соответственно, соединения могут существовать в виде диастереомеров, энантиомеров или их смесей. В синтезах соединений могут использоваться рацематы, диастереомеры или энантиомеры в качестве исходных материалов или в качестве промежуточных соединений. Диастереомерные соединения могут быть разделены методами хроматографии или кристаллизации. Аналогично, энантиомерные смеси могут быть разделены с использованием тех же методов или других методов, известных в данной области техники. Если не указано иное, каждый из асимметричных центров может находиться R или S в конфигурации, и обе указанные конфигурации находятся в пределах объема данного изобретения. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений, описанных в данном документе, включая, но не

ограничиваясь ими, диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, образуют часть данных соединений.

Также следует понимать, что некоторые соединения формулы I могут быть использованы в качестве промежуточных соединений для других соединений формулы I. Также будет понятно, что соединения, описанные в данном документе, могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное, и предполагается, что соединения охватывают как сольватированные, так и несольватированные формы.

Соединения по данному изобретению получают с использованием стандартных методов органического синтеза из коммерчески доступных исходных материалов и реагентов. Понятно, что синтетические методы, используемые при получении соединений по данному изобретению, будут зависеть от конкретных заместителей, присутствующих в соединении, и что могут потребоваться разнообразные стадии защиты и снятия защиты, которые являются стандартными в органическом синтезе, но не могут быть проиллюстрированы на следующих общих схемах. Исходные материалы обычно доступны из коммерческих источников или могут быть легко получены с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области техники. В иллюстративных целях на схемах в данном документе проиллюстрирован общий способ получения соединений по данному изобретению, а также основных промежуточных соединений. Специалистам в данной области понятно, что для синтеза соединений могут быть использованы другие пути синтеза. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены на схемах и обсуждаются ниже, другие исходные материалы и реагенты могут быть легко заменены для обеспечения разнообразных производных и/или условий реакции. Кроме того, многие из соединений, полученных способами, описанными ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного описания с использованием традиционной химии, хорошо известной специалистам в данной области техники. Как правило, соединения по данному изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 1, исходя из карбокси-производной глицирретиновой кислоты (i), которую превращают в соответствующий галогенангидрид, например, промежуточный хлорангидрид (ii), например, с оксалилхлоридом, при катализе диметилформамидом. Промежуточное соединение (ii) затем подвергают взаимодействию со спиртовым промежуточным соединением (iii) с получением конечного сложнэфирного соединения формулы I.

Схема 1



При получении соединений формулы I может потребоваться защита удаленных функциональных групп (например, первичных или вторичных аминов и т. д.) промежуточных соединений. Необходимость такой защиты будет варьироваться в зависимости от характера удаленной функциональности и условий методов получения. Необходимость такой защиты легко определяется специалистом в данной области техники. Для общего описания защитных групп и их использования, см. Greene, T.W. и P.G.M. Wuts. *Greene Protective Groups in Organic Synthesis*. 4-изд. Нью-Йорк: Wiley-Interscience, 2006.

Может быть выгодно отделять продукты реакции друг от друга и/или от исходных материалов. Желаемые продукты каждой стадии или серии стадий разделяют и/или очищают (далее разделяют) до желаемой степени гомогенности с помощью методик, известных в данной области техники. Обычно такие разделения включают многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать в себя любое количество методов, включая, например: обращенно-фазную и нормально-фазную; эксклюзионную по размеру; ионный обмен; методы и аппаратуру жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления; мелкомасштабную аналитическую; псевдодвижущийся слой («SMB») и препаративную тонкослойную или толстослойную хроматографию, а также методики мелкомасштабной тонкослойной и флэш-хроматографии. Специалист в данной области техники будет применять методы, наиболее вероятные для достижения желаемого разделения.

Диастереомерные и энантиомерные смеси могут быть разделены на их индивидуальные стереоизомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделением диастереомеров и превращением (например, гидролизом) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены с использованием колонки с хиральной ВЭЖХ.

Данное изобретение также включает фармацевтические композиции или лекарственные средства, содержащие соединения по данному изобретению и терапевтически инертный носитель, разбавитель или эксципиент, а также способы

применения соединений по данному изобретению для приготовления таких композиций и лекарств. Как правило, соединения формулы I, используемые в способах по данному изобретению, готовят путем смешивания при температуре окружающей среды при соответствующем рН и с желаемой степенью чистоты с физиологически приемлемыми носителями, то есть носителями, которые нетоксичны для реципиентов при используемых дозах и концентрациях. рН состава зависит, главным образом, от конкретного применения и концентрации соединения, но может варьироваться от около 3 до около 8. Состав в ацетатном буфере при рН 5 является подходящим вариантом осуществления изобретения. В одном варианте осуществления изобретения составы, содержащие соединения по данному изобретению, являются стерильными. Соединения обычно хранятся в виде твердой композиции, хотя приемлемы лиофилизированные составы или водные растворы.

Композиции, содержащие соединения по данному изобретению, будут составлять, дозировать и вводить способом, соответствующим хорошей медицинской практике. Факторы для рассмотрения в этом контексте включают конкретное расстройство, которое лечат, конкретное млекопитающее, которое лечат, клиническое состояние отдельного пациента, причину расстройства, место введения, способ введения, график введения и другие факторы, известные практикующим врачам. «Эффективное количество» вводимого соединения будет зависеть от таких соображений и является минимальным количеством, необходимым для ингибирования превращения кортизола в кортизон с помощью HSD2. Такое количество может быть ниже количества, которое является токсичным для нормальных клеток или млекопитающего в целом.

Соединение по данному изобретению может быть введено любым подходящим способом. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения вводят перорально. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения вводят ректально.

Как правило, начальное фармацевтически эффективное количество соединения по данному изобретению, вводимое парентерально на дозу, будет находиться в диапазоне от 0,01 до 1000 мг/кг/день, например, от 0,1 до 100 мг/кг веса тела пациента в день, с типичным начальным диапазоном применяемого соединения от 0,5 до 50 мг/кг/день. Стандартные лекарственные формы для перорального применения, такие как таблетки и капсулы, могут содержать от около 25 до около 1000 мг соединения по данному изобретению. В конкретном варианте осуществления изобретения эффективное количество представляет собой количество соединения по данному изобретению, достаточное для увеличения секреции калия ободочной кишкой на около 15 ммоль/день. В конкретном варианте осуществления изобретения эффективное количество представляет собой количество соединения по данному изобретению, достаточное для увеличения секреции калия ободочной кишкой на около 1 ммоль/день. В конкретном варианте осуществления изобретения эффективное количество представляет собой количество соединения по данному изобретению, достаточное для увеличения секреции калия ободочной кишкой на около 5 ммоль/день. В конкретном варианте осуществления

изобретения эффективное количество представляет собой количество соединения по данному изобретению, достаточное для увеличения секреции калия ободочной кишкой на около 10 ммоль/день. В конкретном варианте осуществления изобретения эффективное количество представляет собой количество соединения по данному изобретению, достаточное для увеличения секреции калия ободочной кишкой на около 15 ммоль/день. В конкретном варианте осуществления изобретения эффективное количество представляет собой количество соединения по данному изобретению, достаточное для увеличения секреции калия ободочной кишкой на около 20 ммоль/день.

Соединения можно вводить в любой удобной для введения форме, например, в форме таблеток, капсул, растворов, дисперсий, суспензий, сиропов, суппозиторий, гелей, эмульсий и т. д. Примером подходящей пероральной лекарственной формы является таблетка, содержащая около 25 мг, 50 мг, 100 мг, 250 мг или 500 мг соединения по данному изобретению, содержащая около 90-30 мг безводной лактозы, около 5-40 мг кроскармеллозы натрия, около 5-30 мг поливинилпирролидона («PVP») K30 и около 1-10 мг стеарата магния. Порошкообразные ингредиенты сначала смешивают вместе, а затем смешивают с раствором PVP. Полученная композиция может быть высушена, гранулирована, смешана со стеаратом магния и спрессована в форме таблеток с использованием традиционно принятого оборудования.

Другой состав может быть приготовлен путем смешивания соединения, описанного в данном документе, и носителя или эксципиента. Подходящие носители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники и подробно описаны, например, в Ansel, Howard C., et al., *Ansel Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Филадельфия: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Филадельфия: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; и Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Чикаго, Pharmaceutical Press, 2005. Составы могут также включать один или более буферов, стабилизирующих агентов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, кроющих агентов, глидантов, технологических добавок, красителей, подсластителей, ароматизаторов, вкусовых добавок, разбавителей и других известных добавок для обеспечения элегантного представления лекарственного средства (то есть соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтической композиции) или помощи в изготовлении фармацевтического продукта (то есть лекарственного средства).

В варианте осуществления изобретения состав высвобождает соединение в ответ на контакт с ферментом толстой кишки, например, ферментами, созданными энтеробактериями. Могут быть использованы определенные покрытия капсул на основе крахмала, которые устойчивы к перевариванию в желудке и тонкой кишке, но разрушаются микробными (нормальной кишечной микрофлорой) ферментами, как только лекарственная форма достигает толстой кишки.

В варианте осуществления изобретения соединение по данному изобретению вводят перорально. В другом варианте осуществления изобретения состав составляют для доставки в толстую кишку. Доставка в толстую кишку может осуществляться в зависимости от времени рН, микробов и давления. В варианте осуществления изобретения, состав высвобождает соединение в ответ на рН толстой кишки. Высвобождение соединения вызывается повышением рН, когда состав проходит через желудочно-кишечный тракт. Составы готовят на основе полимеров, которые нерастворимы при более низком рН в желудке и верхнем тонком кишечнике и растворимы при более высоком рН, обнаруженном в дистальном отделе тонкого кишечника, например, полимеры, которые являются производными акриловой кислоты и целлюлозы, которые выдерживают такую низкую окружающую среду, как рН ~1,2. Подходящие энтеросолубильные полимеры включают поливинилацетатфталат (PVAP), например, Coateric[®], ацетат-тримеллитат целлюлозы (CAT), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), например, HP-50, HP-55, HP-55S, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), например, сополимер метакриловой кислоты марки LF, MF или HF, например, Eudragit[®] L100-55, L30D-55, L-1000, L12,5, S-100, S12,5, FS30D, ацетат-фталат целлюлозы (CAP), например, Aquateric[®] и шеллак, например, MarCoat[®] 125 или 125N.

В одном аспекте изобретения предложен способ ингибирования превращения кортизола в кортизон посредством HSD2, включающий приведение в контакт HSD2 с соединением формулы I. В другом аспекте изобретения предложен способ стимулирования активации MR у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы I. В другом аспекте изобретения предложен способ снижения уровней калия в плазме млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения Формула I. В другом аспекте изобретения предложен способ стимулирования секреции ионов калия в просвет толстой кишки млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы I.

В аспекте изобретения предложен способ лечения и/или профилактики гиперкалиемии у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы I. Гиперкалиемия встречается особенно часто у пациентов с хроническим заболеванием почек (СКД), гипертонией, сердечной недостаточностью и диабетом. Соответственно, в варианте осуществления изобретения способы лечения и/или профилактики гиперкалиемии находятся у пациента, страдающего СКД, сердечной недостаточностью и диабетом. Пациентов, страдающих данными патологическими состояниями, часто лечат определенными классами лекарств, такими как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB) или другие ингибиторы системы ренин-ангиотензин-альдостерон (RAAS) для регулирования кровяного давления. Однако такие лекарства способствуют задержке калия. Соответственно, предложен способ лечения и/или предотвращения

гиперкалиемии у млекопитающего, включающий введение соединения формулы I в комбинации с ингибитором системы RAAS. В варианте осуществления изобретения ингибитор RAAS представляет собой ингибитор ACE.

Соединения, описанные в данном документе, и стереоизомеры, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры и их фармацевтически приемлемые соли могут применяться отдельно или в сочетании с другими антигиперкалиемическими агентами, которые действуют по другому механизму действия. Соединение по данному изобретению можно вводить вместе с другим антигиперкалиемическим агентом в виде единой фармацевтической композиции или отдельно, а при отдельном введении это может происходить одновременно или последовательно в любом порядке. Такое последовательное введение может быть близким во времени или удаленным во времени.

В варианте осуществления изобретения другое антигиперкалиемическое соединение представляет собой связующее ионы калия, такое как поперечно-сшитые полимерные полистиролсульфонатные смолы (PSS). В варианте осуществления изобретения смола PSS сшита с сополимером дивинилбензола (DVB). DVB-сшитая PSS является наиболее распространенным средством, используемым при лечении гиперкалиемии у госпитализированных пациентов. PSS обычно предложен в виде соли натрия или кальция, и в просвете кишечника он обменивает ионы натрия или кальция на секретлируемые ионы калия. Большая часть этого происходит в толстой кишке, месте наибольшей секреции калия в кишечнике. В варианте осуществления изобретения антигиперкалиемическая смола PSS описана в WO2016111855 (включен в данный документ посредством ссылки). В варианте осуществления изобретения смола PSS представляет собой кальциевую соль полимерных смол PSS, сшитых с сополимером DVB. В варианте осуществления изобретения смола PSS сшита с от 1,0 до 1,9 процентами DVB. В варианте осуществления изобретения смола PSS сшита с от 1,6 до 1,9 процентами DVB. В варианте осуществления изобретения смола PSS сшита с около 1,8 процентами DVB.

В варианте осуществления изобретения другой антигиперкалиемический агент представляет собой Kayexalate®, Argamate®, Kionex®, Resonium® или RDX7675. В другом варианте осуществления изобретения другой антигиперкалиемический агент представляет собой фторакрилатный полимер, включающий калийсвязывающую карбоксилатную группу, например патиромер (Veltassa®). В варианте осуществления изобретения другой антигиперкалиемический агент представляет собой нерастворимый неабсорбированный цирконий-натриевый силикат, который улавливает ионы калия в структуре своей кристаллической решетки, например ZS-9 (Lokelma®). В варианте осуществления изобретения другой антигиперкалиемический агент представляет собой сшитую полиакриловую кислоту, например CLP-1001.

В другом аспекте изобретения неожиданно было обнаружено, что ингибирование HSD2 в сочетании с ингибированием натрий-водородной ионообменной смолы (NHE) синергетически увеличивает экскрецию калия в фекалии. NHE находится в проксимальном канале нефрона почки и в апикальной мембране энтероцитов кишечника. Изоформа,

известная как NHE3, в первую очередь отвечает за поддержание баланса, а также косвенно связана с буферизацией pH крови. Антипортер NHE3 импортирует один ион натрия в цитозоль клетки, поскольку он выбрасывает один ион водорода из клетки в просвет кишечника и проксимальный канал просвета кишечника. Как проиллюстрировано на Фиг. 1, было продемонстрировано, что существует синергетический эффект на экскрецию фекального калия при ингибировании HSD2 и NHE. Соответственно, предложен способ удаления калия из плазмы и/или ткани млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества ингибитора HSD2 или агониста MR в сочетании с соединением, которое увеличивает объем жидкости в толстой кишке. Также предложен способ удаления калия из плазмы и/или ткани млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества ингибитора HSD2 или агониста MR в сочетании с соединением, которое удаляет натрий из плазмы и/или ткани. Также предложен способ удаления калия из плазмы и/или ткани млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества ингибитора HSD2 или агониста MR в сочетании с соединением, которое способствует экскреции натрия в желудочно-кишечный тракт. В варианте осуществления изобретения соединение является слабительным, которое увеличивает количество жидкости в толстой кишке. В варианте осуществления изобретения слабительное представляет собой бисакодил. В варианте осуществления изобретения слабительное представляет собой пикосульфат. В варианте осуществления изобретения слабительное представляет собой MgOH. В варианте осуществления изобретения слабительное представляет собой MiraLAX® (PEG 3350). В варианте осуществления изобретения слабительное представляет собой лактулозу. В варианте осуществления изобретения соединение представляет собой активатор кишечной гуанилатциклазы. В варианте осуществления изобретения агонист гуанилатциклазы представляет собой линаклотид. В варианте осуществления изобретения агонист гуанилатциклазы представляет собой плеканатид. В варианте осуществления изобретения соединение представляет собой активатор хлоридного канала кишечной CIC-2. В варианте осуществления изобретения активатор хлоридных каналов CIC-2 представляет собой любипростон.

Также предложен способ удаления калия из плазмы и/или ткани млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества ингибитора HSD2 или агониста MR в комбинации с ингибитором NHE. В варианте осуществления изобретения ингибитор HSD2 или агонист MR и соединения ингибитора NHE вводят одновременно. В варианте осуществления изобретения агонист HSD2 или MR и соединения ингибитора NHE вводят последовательно. В варианте осуществления изобретения ингибитор HSD2 или агонист MR вводят до ингибитора NHE или агониста MR. В варианте осуществления изобретения соединения ингибитора NHE или агониста MR вводят до ингибитора HSD2 или агониста MR. В варианте осуществления изобретения ингибитор NHE представляет собой ингибитор NHE3.

В другом аспекте данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор HSD2 и ингибитор NHE. В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая агонист MR и ингибитор NHE.

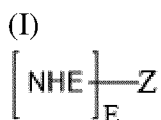
В другом аспекте предложен способ лечения гиперкалиемии у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества ингибитора HSD2 или агониста MR в комбинации с ингибитором NHE. В варианте осуществления изобретения ингибитор NHE представляет собой ингибитор NHE3.

В варианте осуществления изобретения агонист MR представляет собой флудрокортизон.

В другом аспекте предложен способ лечения гиперкалиемии у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества ингибитора HSD2 в комбинации с ингибитором NHE. В варианте осуществления изобретения ингибитор NHE представляет собой ингибитор NHE3. В другом аспекте предложена композиция, содержащая ингибитор HSD2 и ингибитор NHE. В варианте осуществления изобретения композиция представляет собой фармацевтическую композицию. В варианте осуществления изобретения существует эффективное количество соединения ингибитора HSD2 и соединения ингибитора NHE. В варианте осуществления изобретения композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент и/или разбавитель. В варианте осуществления изобретения ингибитор HSD2 представляет собой глицирретиновую кислоту или ее аналог. В варианте осуществления изобретения ингибитор HSD2 представляет собой глицирретиновую кислоту. В варианте осуществления изобретения ингибитор HSD2 представляет собой глицирризин. В варианте осуществления изобретения ингибитор HSD2 представляет собой соединение формулы I в данном документе. В варианте осуществления изобретения ингибитор NHE представляет собой ингибитор NHE3. В варианте осуществления изобретения ингибитор NHE3 представляет собой соединение, описанное в: патентах США № 5866610; 6399824; 6911453; 6703405; 6005010; 6736705; 6887870; 6737423; 7326705; 5824691 (WO94/026709); 6399824 (WO02/024637); публикациях патентов США № 2004/0039001 (WO02/020496); 2005/0020612 (WO03/055490); 2004/0113396 (WO03/051866); 2005/0020612; 2005/0054705; 2008/0194621; 2007/0225323; 2004/0039001; 2004/0224965; 2005/0113396; 2007/0135383; 2007/0135385; 2005/0244367; 2007/0270414; международных публикациях № WO 01/072742; WO 01/021582 (CA2387529); WO97/024113 (CA02241531) WO2010078449; WO2014029983; WO2014029984; и европейском патенте № EP0744397 (CA2177007); каждый из которых включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

В варианте осуществления изобретения ингибитор NHE представляет собой соединение, которое является минимально системным, то есть оно ингибирует NHE в кишечнике и по существу не является биодоступным. В варианте осуществления изобретения ингибитор NHE представляет собой соединение формулы (I) или (IX):

NHE—Z



(IX)

где:

NHE представляет собой NHE-связывающую малую молекулу, которая содержит (i) гетероатом-содержащий фрагмент и (ii) циклический или гетероциклический остов или поддерживающий фрагмент, связанный прямо или косвенно с ним, причем гетероатом-содержащий фрагмент выбирают из замещенного гуанидинильного фрагмента и замещенного гетероциклического фрагмента, который необязательно может быть конденсирован с остовом или поддерживающим фрагментом с образованием конденсированной бициклической структуры; и,

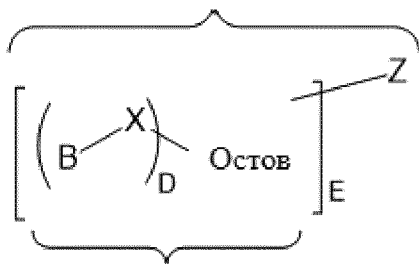
Z представляет собой фрагмент, имеющий по меньшей мере один сайт на нем для присоединения к NHE-связывающей малой молекуле, причем полученная молекула NHE-Z обладает общими физико-химическими свойствами, которые делают ее по существу непроницаемой или по существу системно недоступной; и,

E равно целому числу, имеющему значение, равное 1 или более.

В определенных вариантах осуществления изобретения общее количество свободно вращающихся связей в молекуле NHE-Z составляет по меньшей мере около 10. В определенных вариантах осуществления изобретения общее число доноров водородных связей в молекуле NHE-Z составляет по меньшей мере около 5. В некоторых вариантах осуществления изобретения общее число акцепторов водородных связей в молекуле NHE-Z составляет по меньшей мере около 10. В определенных вариантах осуществления изобретения общее число доноров водородных связей и акцепторов водородных связей в молекуле NHE-Z равно по меньшей мере около 10. В некоторых вариантах осуществления изобретения Log P NHE-Z связывающего соединения составляет по меньшей мере около 5. В определенных вариантах осуществления изобретения log P соединения NHE-Z равно менее чем около 1 или менее чем около 0. В определенных вариантах осуществления изобретения состав представляет собой 5-членный или 6-членный циклический или гетероциклический фрагмент. В определенных вариантах осуществления изобретения остов является ароматическим.

В некоторых вариантах осуществления изобретения остов NHE-связывающей малой молекулы связан с фрагментом, Z, соединением, имеющим структуру формулы (II):

Существенно непроницаемое и/или существенно системно небiodоступное NHE-ингибирующее соединение



NHE-ингибирующая малая молекула

(II)

где:

Z представляет собой ядро, имеющее один или более сайтов на нем для присоединения к одной или нескольким NHE-связывающим малым молекулам, получающаяся молекула NHE- Z обладает общими физико-химическими свойствами, которые делают ее по существу непроницаемой или по существу системно небiodоступной;

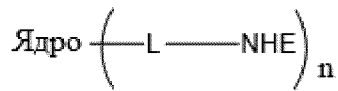
B представляет собой гетероатом-содержащий фрагмент NHE-связывающей малой молекулы выбран из замещенного гуанидинильного фрагмента и замещенного гетероциклического фрагмента, который необязательно может быть конденсирован с фрагментом остова с образованием конденсированной бициклической структуры;

Остов представляет собой циклический или гетероциклический остов или фрагмент подложки NHE-связывающей малой молекулы, которая прямо или косвенно связана с гетероатом-содержащим фрагментом B , и которая необязательно замещена одной или более дополнительными гидрокарбильными или гетерогидрокарбильными группами;

X представляет собой связь или спейсерный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из замещенных или незамещенных гидрокарбильных или гетерогидрокарбильных фрагментов и, в частности, замещенных или незамещенных C_{1-7} гидрокарбильных или гетерогидрокарбильных групп и замещенных или незамещенных, насыщенных или ненасыщенных, циклических или гетероциклических фрагментов, которые связывают B и остов; и

D и E равны целым числам, каждое из которых независимо имеет значение, равное 1 или более.

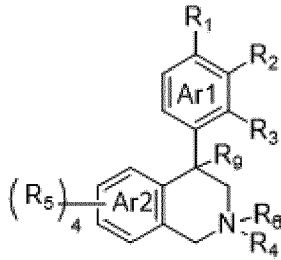
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой олигомер, дендример или полимер, и, кроме того, где Z представляет собой фрагмент ядра, имеющий два или более сайтов в нем для присоединения к множественным NHE-связывающим малым молекулам, прямо или косвенно через связывающий фрагмент, L , причем соединение имеет структуру формулы (X):



(X)

где L представляет собой связь или линкер, соединяющий ядро с NHE-связывающей малой молекулой, и n равно целому числу от 2 или более, и, кроме того, каждая NHE-связывающая малая молекула может быть одинаковой или отличаться от других.

В некоторых вариантах осуществления изобретения NHE-связывающая малая молекула имеет структуру формулы (IV):



(IV)

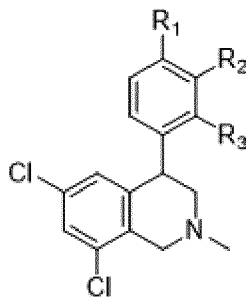
или его стереоизомер, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль, где: каждый R₁, R₂, R₃, R₅ и R₉ независимо выбирают из H, галогена, -NR₇(CO)R₈, -(CO)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NR₇SO₂R₈, -NR₇R₈, -OR₇, -SR₇, -O(CO)NR₇R₈, -NR₇(CO)OR₈ и -NR₇SO₂NR₈, где R₇ и R₈ независимо выбирают из H или связи, соединяющей NHE-связывающую малую молекулу с L, при условии, что по меньшей мере одна из них представляет собой связь, соединяющую NHE-связывающую малую молекулу с L;

R₄ выбирают из H, C₁-C₇ алкила или связи, соединяющей NHE-связывающую малую молекулу с L;

R₆ отсутствует или выбирают из H и C₁-C₇ алкила; и

Ar1 и Ar2 независимо представляют собой ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо.

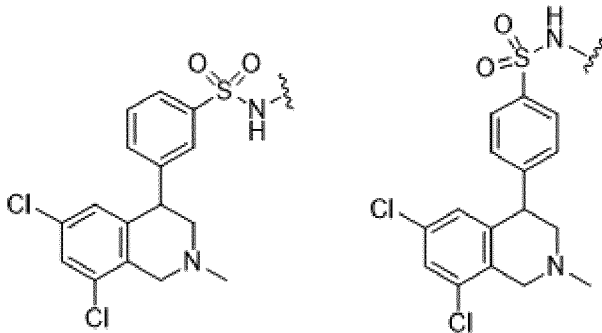
В определенных вариантах осуществления изобретения NHE-связывающая малая молекула имеет следующую структуру:



или его стереоизомер, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль, где: каждый R₁, R₂ и R₃ независимо выбирают из H, галогена, -NR₇(CO)R₈, -(CO)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NR₇SO₂R₈, -NR₇R₈, -OR₇, -SR₇, -O(CO)NR₇R₈, -NR₇(CO)OR₈ и -NR₇SO₂NR₈, где R₇ и R₈ независимо выбирают из H или связи, соединяющей NHE-связывающую

малую молекулу с L, при условии, что по меньшей мере одна из них представляет собой связь, соединяющую NHE-связывающую малую молекулу с L.

В некоторых вариантах осуществления изобретения NHE-связывающая малая молекула имеет одну из следующих структур:



или

или ее стереоизомер, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль. В определенных вариантах осуществления изобретения L представляет собой полиалкиленгликолиевый линкер. В определенных вариантах осуществления изобретения L представляет собой полиэтиленгликолиевый линкер. В некоторых вариантах осуществления n равно 2.

В определенных вариантах осуществления изобретения ядро имеет следующую структуру:



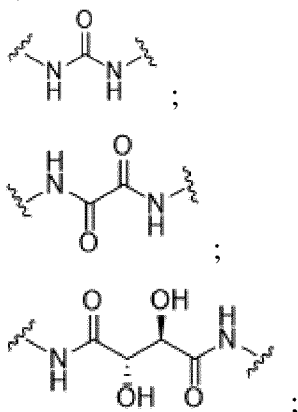
где:

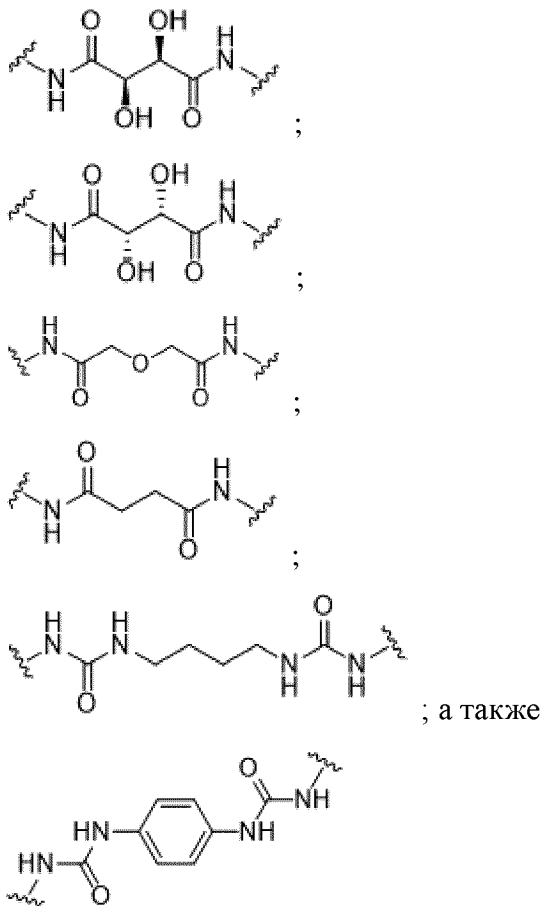
X выбирают из группы, состоящей из связи, -O-, -NH-, -S-, C₁₋₆алкилена, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -SO₂NH- и -NHSO₂-;

Y выбирают из группы, состоящей из связи, необязательно замещенного C₁₋₈алкилена, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, полиэтиленгликолиевого линкера, -(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₆- и -(CH₂)₁₋₆NY₁(CH₂)₁₋₆-; и

Y₁ выбирают из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁₋₈алкила, необязательно замещенного арила или необязательно замещенного гетероарила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ядро выбирают из группы, состоящей из :





где: L представляет собой связь или связующий фрагмент; NHE представляет собой NHE-связывающую малую молекулу; и n равно ненулевому целому числу.

В варианте осуществления изобретения ингибитор NHE представляет собой:

N, N',N''-(2,2',2''-нитрилотрис(этан-2,1-диил))трис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N'-(2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N'-(1,4-фениленбис(метилен))бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N'-(1,4-фениленбис(метилен))бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N'-(бутан-1,4-диил)бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N'-(додекан-1,12-диил)бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N',N'',N'''-(3,3',3'',3'''-(бутан-1,4-диилбис(азантриил))тетракис(пропан-3,1-диил))тетракис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N'-(бутан-1,4-диил)бис(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N'-(додекан-1,12-диил)бис(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N',N''-(2,2',2''-нитрилотрис(этан-2,1-диил))трис(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N',N'',N'''-(3,3',3'',3'''-(бутан-1,4-диилбис(азантриил))тетракис(пропан-3,1-диил))тетракис(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N'-(1,4-фениленбис(метилен))бис(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N'-(2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N1,N8-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этокси)этил)октандиаמיד;

2-(N-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенил)сульфамоиламино)этилфосфоновая кислота;

2-(N-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенил)сульфамоиламино)этилфосфоновая кислота;

N, N'-(бутан-1,4-диил)бис[(E)-N-(диаминометилен)-3-(3,5-дифтор-4-(4-сульфамоилфеноксифенил)-2-метилакриламид)];

N, N'-(1,4-фениленбис(метилен))бис[(E)-N-(диаминометилен)-3-(3,5-дифтор-4-(4-сульфамоилфеноксифенил)-2-метилакриламид)];

N, N'-(2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис[(E)-N-(диаминометилен)-3-(3,5-дифтор-4-(4-сульфамоилфеноксифенил)-2-метилакриламид)];

N, N'-(2,2'-(2,2'-оксибис(этан-2,1-диил)бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис[(E)-N-(диаминометилен)-3-(3,5-дифтор-4-(4-сульфамоилфеноксифенил)-2-метилакриламид)](E)-3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)этил)сульфамоил)феноксифенил)-N-(диаминометилен)-2-метилакриламид);

N, N'-(13-оксо-3,6,9,17,20,23-гексаокса-12,14-диазапентакозан-1,25-диил)бис[(E)-N-(диаминометилен)-3-(3,5-дифтор-4-(4-сульфамоилфеноксифенил)-2-метилакриламид)];

N, N'-(13,20-диоксо-3,6,9,24,27,30-гексаокса-12, 21-диазадотриконтан-1,32-диил)бис[(E)-N-(диаминометилен)-3-(3,5-дифтор-4-(4-сульфамоилфеноксифенил)-2-метилакриламид)];

N, N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(4,4'-оксибис(метилен)бис(1H-1,2,3-триазол-4,1-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис[(E)-N-(диаминометилен)-3-(3,5-дифтор-4-(4-сульфамоилфеноксифенил)-2-метилакриламид)];

N, N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(4,4'-оксибис(метилен)бис(1H-1,2,3-триазол-4,1-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид)

1-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-1H-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоновая кислота;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N31-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-нонаоксагептаконтан-1,31-диамид;

N1,N31-бис(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-нонаоксагептаконтан-1,31-диамид;

N, N'-(13-оксо-3,6,9,17,20,23-гексаокса-12,14-диазапентакозан-1,25-диил)бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N1,N31-бис(2-(2-(2-(2-(4-(4-((E)-3-(диаминометиленамино)-2-метил-3-оксопроп-1-енил)-2,6-дифторфеноксид)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-нонаоксагептаконтан-1,31-диамид;

N, N'-(13-оксо-3,6,9,17,20,23-гексаокса-12,14-диазапентакозан-1,25-диил)бис(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N1,N4-бис(20-(4-(4-((E)-3-(диаминометиленамино)-2-метил-3-оксопроп-1-енил)-2,6-дифторфеноксид)фенилсульфонамидо)-3,6,9,12,15,18-гексаоксаикозил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N4-бис(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-этил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

3,3'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-оксибис(этан-2,1-диил)бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(6,8-дихлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолине-4,2-диил))дианилин;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фениламино)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N4-бис(1-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фениламино)-1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-13-ил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N2-бис(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)оксаламид;

N1,N4-бис(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этил)сукцинамид;

2,2'-оксибис(N-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этил)ацетамид);

(2R,3R)-N1,N4-бис(2-(2-(2-(3-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фениламино)-3-оксопропокси)этокси)этокси)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N2-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этокси)этил)оксаламид;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этокси)этил)сукцинамид;

N1,N3-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этокси)этил)-2,2-диметилмалонамид;

N1,N3-бис(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этил)-2,2-диметилмалонамид;

N, N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(пиридин-2,6-диилбис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)бензолсульфонамид);

2,2'-(метиляндиил)бис(N-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этил)ацетамид) трис(2,2,2-трифторацетат);

5-амино-N1,N3-бис(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этил)изофталамид трис(2,2,2-трифторацетат);

2,2'-оксибис(N-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этокси)этил)ацетамид);

5-бром-N1,N3-бис(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этил)изофталамид бис(2,2,2-трифторацетат);

N1,N3-бис(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этил)-2-гидроксималонамид-бис(2,2,2-трифторацетат);

N1,N2-бис(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этил)оксаламид;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этил)сукцинамид;

3,5-бис(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этилкарбамоил)бензолсульфоновой кислоты;

N1,N3-бис(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этил)-5-гидроксиизофталамид;

(2R,3R)-N1,N4-бис(3-((3-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)пропил)(метил)амино)пропил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

2,2'-оксибис(N-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)ацетамид);

N1,N3-бис(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)-2,2-диметилмалонамид;

N1,N2-бис(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)оксаламид;

2,2'-оксибис(N-(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)ацетамид);

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)сукцинамид;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(4-((S или R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)сукцинамид;

2,2'-оксибис(N-(2-(2-(2-(4-((S или R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)ацетамид);

(S или R)-N, N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил)бис(3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

(S или R)-N, N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(1,4-фениленбис(азандиил))бис(оксометилен)бис(азандиил)бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(3-((S или R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N'-(бутан-1,4-диил)бис(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)ацетамидо)ацетамидо)ацетамид);

N1,N4-бис(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N, N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(1,4-фениленбис(метилен))бис(азандиил)бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

(2R,3R)-N1,N4-бис(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N, N'-(13,20-диоксо-3,6,9,24,27,30-гексаокса-12,14,19,21-тетраазадотриаконтан-1,32-диил)бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N'-(1,1'-(1,4-фениленбис(азандиил))бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-13,1-диил))бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

(2R,3R)-N1,N4-бис(20-(4-(4-((E)-3-(диаминометиленамино)-2-метил-3-оксопроп-1-енил)-2,6-дифторфеноксифенилсульфонамидо)-3,6,9,12,15,18-гексаоксаикозил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

(E)-3-(4-(4-(N-(20-амино-3,6,9,12,15,18-гексаоксаикозил)сульфамоил)феноксифенил)-3,5-дифторфенил)-N-(диаминометилен)-2-метилакриламид;

(2R,3R)-N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(4-(4-((E)-3-(диаминометиленамино)-2-метил-3-оксопроп-1-енил)-2,6-дифторфеноксифенилсульфонамидо)этокси)этокси)этокси)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

2,2',2"-нитрилотрис(N-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этокси)этил)ацетамид);

N-(32-амино-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-декаоксадотриаконтил)-3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)бензолсульфонамид;

N1,N3,N5-трис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этокси)этил)бензол-1,3,5-трикарбоксамид;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этокси)этил)терефталамид;

N1,N31-бис(32-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-декаоксадотриаконтил)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-нонаоксагентаконтан-1,31-диамид;

2R,3R)-N1,N4-бис(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N3-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этокси)этил)бензол-1,3-дисульфенамид;

N4,N4'-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этокси)этил)бифенил-4,4'-дисульфенамид;

(14R,15R)-1-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)-14,15-дигидрокси-13-оксо-3,6,9-триокса-12-азагексадекан-16-овую кислоту;

(2S,3S)-N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этокси)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(3-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этокси)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(3-((S) или (R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этокси)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(4-((S) или (R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этокси)этокси)этокси)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(4-((R или S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N3-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)изофталамид;

(2R,3S)-N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

N1,N2-бис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)фталамид;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)терефталамид;

N, N'-(10-оксо-3,6,14,17-тетраокса-9,11-дiazанодекан-1,19-диил)бис(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)терефталамид;

N1,N4-бис(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)терефталамид;

N, N'-(10-оксо-3,6,14,17-тетраокса-9,11-дiazанодекан-1,19-диил)бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетразагексакозан-1,26-диил)бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(1,4-фениленбис(азандиил))бис(оксометилен)бис(азандиил)бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N, N'-(10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетразагексакозан-1,26-диил)бис(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)бензолсульфонамид);

Фенилен-бис(азандиил))бис(оксометилен)бис(азандиил)бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(окси)бис(этан-2,1-диил))бис(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)бензолсульфонамид);

(2S,3S)-N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(3-((S или R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

(2R,3R)-N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(3-((S или R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

(2S,3S)-N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(4-((S или R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

(2R,3R)-N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(4-((S или R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-2,3-дигидроксисукцинимид;

(S или R)-N, N'-(13,20-диоксо-3,6,9,24,27,30-гексаокса-12,14,19,21-тетраазадотриаконтан-1,32-диил)бис(3-((S или R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

(S или R)-N, N'-(1,1'-(1,4-фениленбис(азандиил))бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-13,1-диил))бис(3-((S или R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

N1,N4-бис(2-(2-(2-(2-(4-((S или R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-терефталамид;

N1-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенилсульфонамидо)этоксид)этоксид)этоксид)этил)сукцинамид;

N, N'-(13,20-диоксо-3,6,9,24,27,30-гексаокса-12,14,19,21-тетраазадотриаконтан-1,32-диил)бис(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

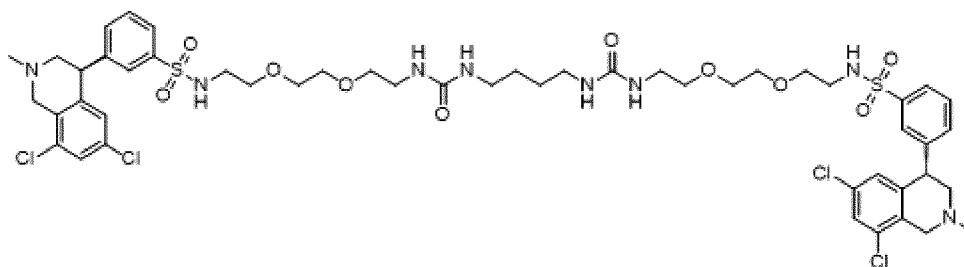
N, N'-(1,1'-(1,4-фениленбис(азандиил))бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-13,1-диил))бис(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

(S или R)-N, N'-(13-оксо-3,6,9,17,20,23-гексаокса-12,14-диазапентакозан-1,25-диил)бис(4-((S или R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид);

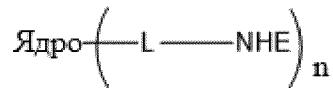
(S или R)-N, N'-(13,20-диоксо-3,6,9,24,27,30-гексаокса-12,14,19,21-тетраазадотриаконтан-1,32-диил)бис(4-((S или R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид); или

(S или R)-N, N'-(1,1'-(1,4-фениленбис(азандиил))бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-13,1-диил))бис(4-((S или R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид).

В варианте осуществления изобретения ингибитор NHE представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет следующую структуру формулы (I-H):

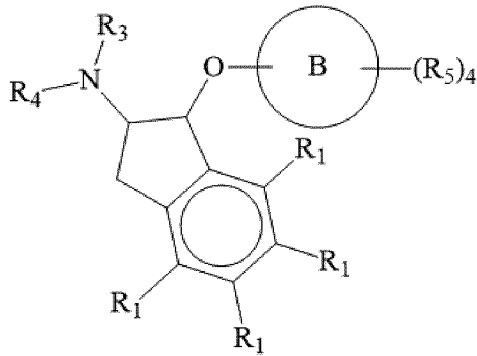


(I-H)

или его стереоизомер, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль.

где:

- (a) n равно целому числу, равному 2 или более;
- (b) Ядро представляет собой фрагмент ядра, имеющий два или более сайтов на нем для присоединения к двум или более NHE-связывающим маломолекулярным фрагментам;
- (c) L представляет собой связь или линкер, соединяющий фрагмент ядра с двумя или более фрагментами NHE-связывающих малых молекул; и
- (d) NHE представляет собой фрагмент NHE-связывающей малой молекулы, имеющий следующую структуру формулы (XI-H):



(XI-H)

где:

В выбирают из группы, состоящей из арила и гетероциклила;

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁₋₄алкила, необязательно замещенного C₁₋₄алкокси, необязательно замещенного C₁₋₄тиоалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, гидроксила, оксо, циано, нитро, -NR₇R₈, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇C(=O)OR₈, -NR₇C(=O)NR₈R₉, -NR₇SO₂R₈, -NR₇S(O)₂NR₈R₉, -C(=O)OR₇, -C(=O)R₇, -C(=O)NR₇R₈, -S(O)₁₋₂R₇ и -SO₂NR₇R₈, где R₇, R₈, и R₉ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила или связи, соединяющей фрагмент NHE-связывающей малой молекулы с L, при условии, что по меньшей мере один из них представляет собой связь, соединяющую фрагмент NHE-связывающей малой молекулы с L;

R₃ и R₄ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁₋₄алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно

замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероцикла и необязательно замещенного гетероарила; или

R_3 и R_4 образуют вместе с азотом, с которым они связаны, необязательно замещенный 4-8-членный гетероцикл; и

каждый R_1 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила и необязательно замещенного C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления n равно 2. В определенных вариантах осуществления изобретения L представляет собой полиалкиленгликолиевый линкер. В определенных вариантах осуществления изобретения L представляет собой полиэтиленгликолиевый линкер.

В определенных вариантах осуществления изобретения ядро имеет следующую структуру:



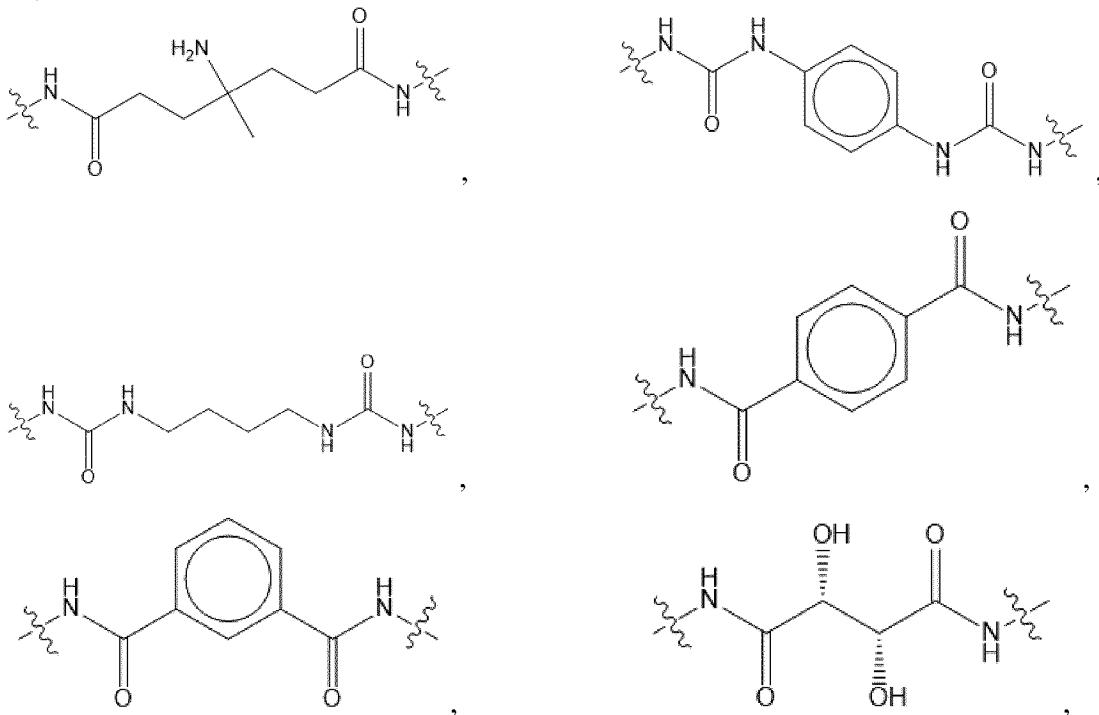
где:

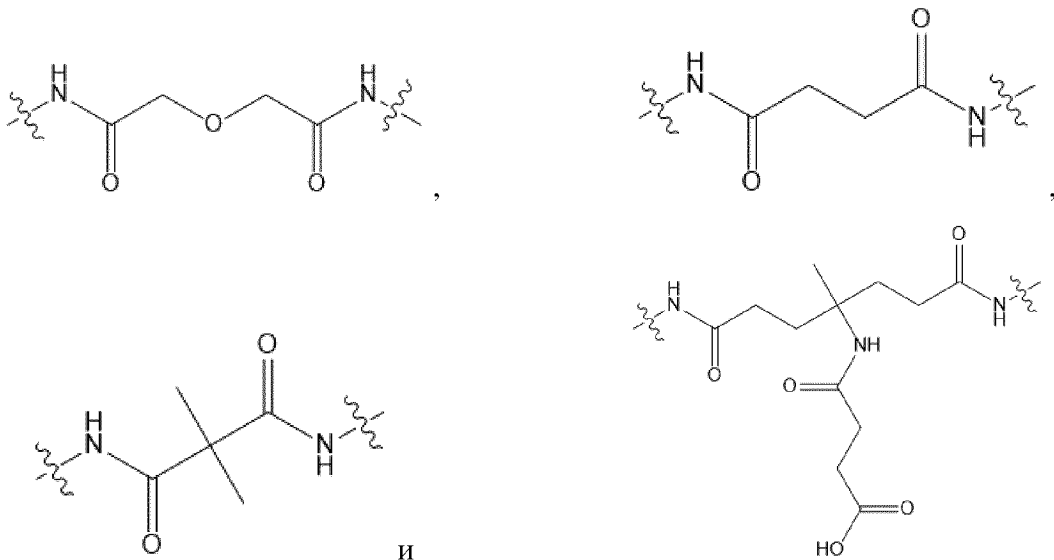
X выбирают из группы, состоящей из связи, -O-, -NH-, -S-, C_{1-6} алкилена, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -SO₂NH- и -NHSO₂-;

Y выбирают из группы, состоящей из связи, необязательно замещенного C_{1-8} алкилена, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, полиэтиленгликолиевого линкера, -(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₆- и -(CH₂)₁₋₆NY₁(CH₂)₁₋₆-; и

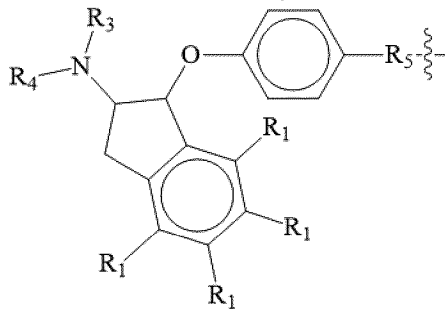
Y₁ выбирают из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_{1-8} алкила, необязательно замещенного арила или необязательно замещенного гетероарила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ядро выбирают из группы, состоящей из





В определенных вариантах осуществления изобретения фрагмент NHE-связывающей малой молекулы имеет следующую структуру формулы (XII-H):



(XII-H)

где:

каждый R_3 и R_4 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_{1-4} алкила, или R_3 и R_4 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-8 членный гетероцикл;

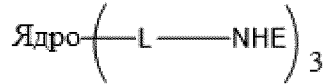
каждый R_1 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

R_5 выбирают из группы, состоящей из $-SO_2-NR_7-$ и $-NHC(=O)NH-$, где R_7 представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R_3 и R_4 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 5 или 6 членный гетероцикл. В определенных вариантах осуществления изобретения необязательно замещенный 5 или 6 членный гетероцикл представляет собой пирролидинил или пиперидинил. В определенных вариантах осуществления изобретения, необязательно замещенный 5 или 6 членный гетероцикл представляет собой пирролидинил или пиперидинил, каждый из которых замещен по меньшей мере одним амино или гидроксилем. В некоторых вариантах осуществления изобретения R_3 и R_4 независимо представляют собой C_{1-4} алкил. В определенных вариантах осуществления

изобретения R_3 и R_4 представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R_1 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода или галогена. В определенных вариантах осуществления изобретения каждый R_1 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, F и Cl.

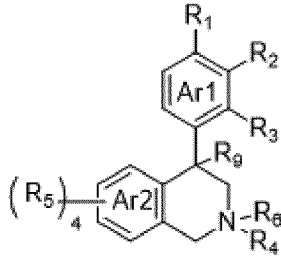
В определенных вариантах осуществления изобретения соединение имеет следующую структуру формулы (I-I):



(I-I)

или его стереоизомер, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль, где:

(a) NHE представляет собой фрагмент NHE-связывающей малой молекулы, имеющий следующую структуру формулы (A-I):



(A-I)

где:

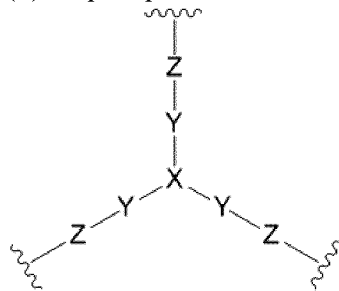
каждый R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и R_9 независимо выбирают из H, галогена, $-\text{NR}_7(\text{CO})\text{R}_8$, $-(\text{CO})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7(\text{CO})\text{OR}_8$ и $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{NR}_8$, где R_7 и R_8 независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил-ОН или связи, соединяющей NHE-связывающую малую молекулу с L, при условии, что по меньшей мере одна из них представляет собой связь, соединяющую NHE-связывающую малую молекулу с L;

R_4 выбирают из H, C_1-C_7 алкила или связи, соединяющей NHE-связывающую малую молекулу с L;

R_6 отсутствует или выбирают из H и C_1-C_7 алкила; и

Ar1 и Ar2 независимо представляют собой ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо;

(b) Ядро представляет собой ядро, имеющее следующую структуру формулы (B-I):



(B-I)

где:

X выбирают из C(X₁), N и N(C₁₋₆алкила);

X₁ выбирают из водорода, необязательно замещенного алкила, -NX_aX_b, -NO₂, -NX_c-C(=O)-NX_c-X_a, -C(=O)NX_c-X_a, -NX_c-C(=O)-X_a, -NX_c-SO₂-X_a, -C(=O)-X_a и -OX_a,

каждый X_a и X_b независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилаалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилаалкила;

Y представляет собой C₁₋₆алкилен;

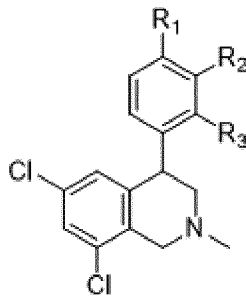
Z выбирают из -NZ_a-C(=O)-NZ_a-, -C(=O)NZ_a-, -NZ_a-C(=O)- и гетероарила, когда X представляет собой CX₁;

Z выбирают из -NZ_a-C(=O)-NZ_a-, -NZ_a-C(=O)- и гетероарила, когда X представляет собой N или N(C₁₋₆алкил); и

каждый X_c и Z_a независимо выбирают из водорода и C₁₋₆алкила; и

(с) L представляет собой связь или линкер, соединяющий фрагмент ядра с фрагментами NHE-связывающей малой молекулы.

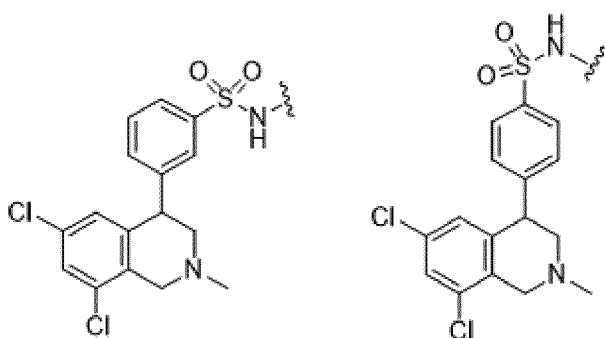
В некоторых вариантах осуществления изобретения фрагмент NHE-связывающей малой молекулы имеет следующую структуру:



где:

каждый R₁, R₂ и R₃ независимо представляют собой выбирают из H, галогена, -NR₇(CO)R₈, -(CO)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NR₇SO₂R₈, -NR₇R₈, -OR₇, -SR₇, -O(CO)NR₇R₈, -NR₇(CO)OR₈, и -NR₇SO₂NR₈, где R₇ и R₈ независимо выбирают из H, C₁₋₆алкили, -C₁₋₆алкил-ОН или связи, соединяющей NHE-связывающую малую молекулу с L, при условии, что по меньшей мере одна из них представляет собой связь, соединяющую NHE-связывающую малую молекулу сL.

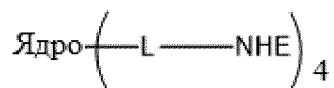
В некоторых вариантах осуществления изобретения фрагмент NHE-связывающей малой молекулы имеет одну из следующих структур:



или

В некоторых вариантах осуществления изобретения L представляет собой полиалкиленгликолиевый линкер. В определенных вариантах осуществления изобретения L представляет собой полиэтиленгликолиевый линкер. В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой C(X₁). В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый X_c представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления изобретения X представляет собой N. В определенных вариантах осуществления изобретения каждый Z_a представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структуру формулы (II):

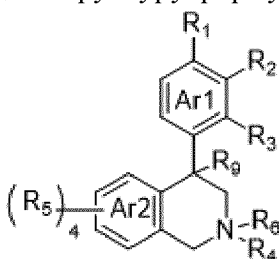


(II-I)

или его стереоизомер, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль.

где:

(а) NHE представляет собой фрагмент NHE-связывающей малой молекулы, имеющий структуру формулы (A-I):



(A)

где:

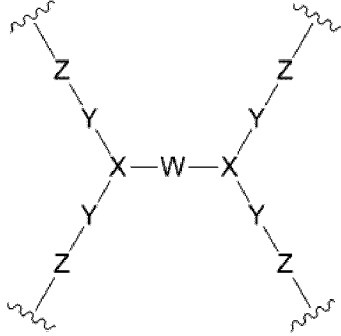
каждый R₁, R₂, R₃, R₅ и R₉ независимо выбирают из H, галогена, -NR₇(CO)R₈, -(CO)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NR₇SO₂R₈, -NR₇R₈, -OR₇, -SR₇, -O(CO)NR₇R₈, -NR₇(CO)OR₈ и -NR₇SO₂NR₈, где R₇ и R₈ независимо выбирают из H, C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкил-ОН или связи, соединяющей NHE-связывающую малую молекулу с L, при условии, что по меньшей мере одна из них представляет собой связь, соединяющую NHE-связывающую малую молекулу с L;

R_4 выбирают из H, C_1 - C_7 алкила или связи, соединяющей NHE-связывающую малую молекулу с L;

R_6 отсутствует или выбирают из H и C_1 - C_7 алкила; и

Ar_1 и Ar_2 независимо представляют собой ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо;

(b) Ядро представляет собой ядро, имеющее следующую структуру формулы (C-I):



(C-I)

где:

W выбирают из алкилена, полиалкиленглиголя, $-C(=O)-NH-(алкилена)-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-(полиалкиленглиголя)-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-(алкилена)-C(=O)-$, $-C(=O)-(полиалкиленглиголя)-C(=O)-$ и циклоалкила,

X представляет собой N;

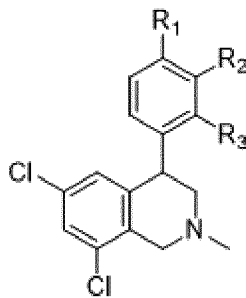
Y представляет собой C_{1-6} алкилен;

Z выбирают из $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$, $-C(=O)NZ_a-$, $-NZ_a-C(=O)-$ и гетероарила;

каждый Z_a независимо выбирают из водорода и C_{1-6} алкила; и

(c) L представляет собой связь или линкер, соединяющий фрагмент ядра с NHE-связывающими малыми молекулами.

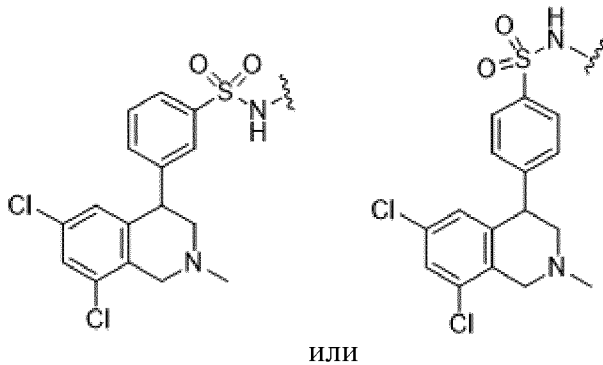
В определенных вариантах осуществления изобретения фрагмент NHE-связывающей малой молекулы имеет следующую структуру:



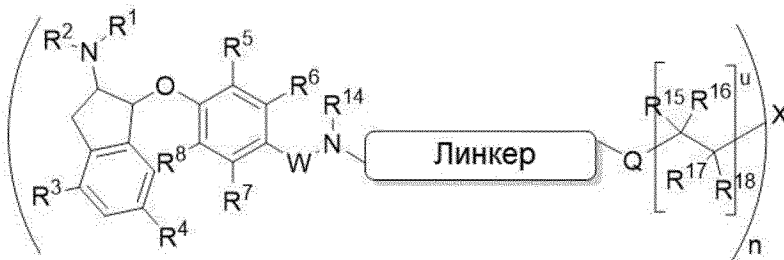
где:

каждый R_1 , R_2 и R_3 независимо представляют собой выбирают из H, галогена, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$, и $-NR_7SO_2NR_8$, где R_7 и R_8 независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил-ОН или связи, соединяющей NHE-связывающую малую молекулу с L, при условии, что по меньшей мере одна из них представляет собой связь, соединяющую NHE-связывающую малую молекулу с L.

В определенных вариантах осуществления изобретения фрагмент NHE-связывающей малой молекулы имеет одну из следующих структур:



В другом варианте осуществления изобретения ингибитор NHE представляет собой:



и его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сольваты, гидраты, изомеры и таутомеры,

где:

линкер представляет собой $-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z$;

W независимо представляет собой в каждом случае $S(O)_2$, $C(O)$ или $-(CH_2)_m-$; Z независимо представляет собой в каждом случае связь, $C(O)$ или $-C(O)NH-$;

Y независимо представляет собой в каждом случае O, S, NH, $N(C_1-C_3\text{алкил})$ или $-C(O)NH-$;

Q представляет собой связь, NH, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)N(CH_3)-$ или $-NHC(O)NH-(CHR^{13})$; m равно целому числу от 1 до 2; n равно целому числу от 1 до 4;

r и p независимо равны в каждом случае целым числам от 0 до 8;

s равно целому числу от 0 до 4;

t равно целому числу от 0 до 4;

u равно целому числу от 0 до 2;

R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_4-C_8 циклоалкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_4-C_8 циклоалкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом,

арилом или гетероарилом; или

R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем гетероциклильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)R^{10}$, C_1 - C_6 алкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_4 - C_8 циклоалкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом;

R^3 и R^4 независимо представляют собой галоген, OH, CN, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O,

X представляет собой связь, H, N, O, $CR^{11}R^{12}$, CR^{11} , C, $-NHC(O)NH-$ или C_3 - C_6 циклоалкил;

R^{11} и R^{12} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, OH, NH_2 , CN или NO_2 ;

R^{13} независимо представляет собой в каждом случае связь, H, C_1 - C_6 алкил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19} ;

R^{14} независимо представляет собой в каждом случае H, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил; или


R^6 и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием, независимо, в каждом случае 5-6-членного гетероциклила, причем каждый C_3 - C_8 циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или более R^{19} ; или

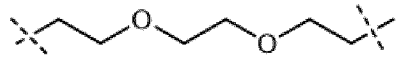
R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае C_3 - C_8 циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19} ;

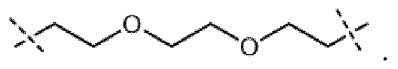
R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2 или C_1 - C_3 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более R^{19} ; и

R^{19} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2 , оксо, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси.

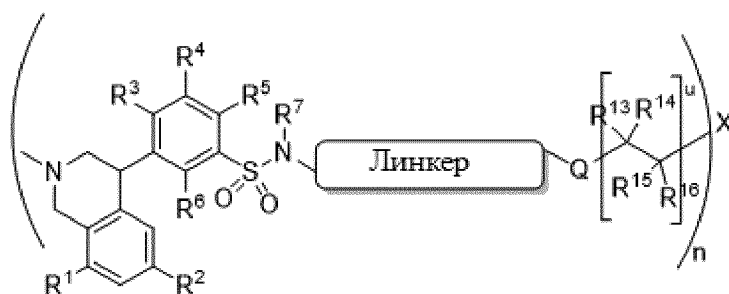
В варианте осуществления изобретения соединение ингибитора NHE3 представляет собой соединение согласно приведенной выше формуле при условии, что:

- (1) когда X представляет собой H, n равно 1;
- (2) когда X представляет собой связь, O или $CR^{11}R^{12}$, n равно 2;
- (3) когда n равно 3, X представляет собой CR^{11} или N;
- (4) когда n равно 4, X представляет собой C;
- (5) только один из Q или X представляет собой $-NHC(O)NH-$ в одно и то же время,
- (6) R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, не могут образовывать пирролидинил;
- (7) когда R^1 и R^2 представляют собой метил, R^3 и R^4 представляют собой галоген, и R^5 и R^8 представляют собой H, линкер не представляет собой  ;

(8) когда R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, R^3 и R^4 представляют собой галоген, и R^5 и R^8 представляют собой H, линкер не представляет собой  ; или

(9) когда R^1 и R^2 , вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-аминопиперидин-1-ил, R^3 и R^4 представляют собой галоген, и R^5 , R^6 , R^7 , и R^8 представляют собой H, линкер не представляет собой .

В варианте осуществления изобретения соединение NHE3 имеет структуру следующей формулы:



и его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сольваты, гидраты, изомеры и таутомеры, где:

Линкер представляет собой $-(CHR^8)_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^8-(CH_2)_t-Z-$;

Q представляет собой связь или $-NHC(O)NH-$; Z независимо представляет собой, в каждом случае, связь, C(O) или $-C(O)NH-$;

Y независимо представляет собой, в каждом случае, O, S, NH, $N(C_1-C_3\text{алкил})$ или $-C(O)NH-$;

X представляет собой связь, N, O, $CR^{11}R^{12}$, CR^{11} , C или $-NHC(O)NH-$;

n равно целому числу от 2 до 4;

r и t независимо представляют собой, в каждом случае, целые числа от 0 до 8;

s равно целому числу от 0 до 4;

t равно целому числу от 0 до 4;

u равно целому числу от 0 до 2;

R^1 и R^2 независимо представляют собой галоген, OH, CN, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$;

R^7 независимо представляет собой, в каждом случае, H, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

R^8 независимо представляет собой, в каждом случае, связь, H, C_1 - C_6 алкил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил, или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{17} ; или

R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться, образуя независимо в каждом случае гетероциклил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, где каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{17} ;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_4 - C_8 циклоалкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R^{11} и R^{12} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, OH, NH_2 , CN или NO_2 ;

R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо представляют собой, в каждом случае, H, OH, NH_2 или C_1 - C_3 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более R^{17} ; и

R^{17} независимо представляет собой, в каждом случае, H, OH, NH_2 , оксо, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 алкокси.

В варианте осуществления изобретения соединение ингибитора NHE3 имеет структуру согласно приведенной выше формуле при условии, что:

(1) когда X представляет собой связь, O или $CR^{11}R^{12}$, n равно 2;

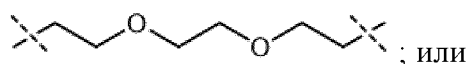
(2) когда n равно 3, X представляет собой CR^{11} или N;

(3) когда n равно 4, X представляет собой C;

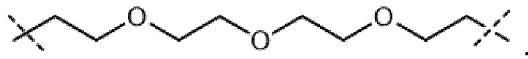
(4) только один из Q или X представляет собой $-NHC(O)NH-$ в одно и то же время;

(5) когда R^1 и R^2 представляют собой хлор, Q представляет собой $-NHC(O)NH-$ и

R^3 , R^4 , R^5 , и R^6 представляют собой H, линкер не представляет собой



(6) когда R^1 и R^2 представляют собой хлор, Q представляет собой $-NHC(O)NH-$ и R^3 , R^4 , R^5 , и R^6 представляют собой H, линкер не представляет собой



В варианте осуществления изобретения соединение ингибитора NHE3 имеет структуру следующей формулы:

N, N'-(10,17-Диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил)бис[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид];

N, N'-(10,17-Диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил)бис[3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид];

N, N'-(10,17-Диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил)бис[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид];

N, N'-(10,17-Диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил)бис[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид];

N, N'-(10,17-Диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил)бис[3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид];

N, N'-(10,17-Диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил)бис[5-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид];

N, N'-(10,17-Диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил)бис[5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид];

N, N'-(10,17-Диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил)бис(5-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид);

N, N'-(10,17-Диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил)бис[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид];

N, N'-(10,17-Диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил)бис[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид];

N, N'-(10,17-Диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-диил)бис[3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид];

1,1'-[(3R,3'R)-(7,14-Диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаикозан-1,20-диил)бис(пирролидин-1,3-диил)]бис[N-([3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенил]сульфонил)формамид];

1,1'-[(3R,3'R)-(7,14-Диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаикозан-1,20-диил)бис(пирролидин-1,3-диил)]бис[N-([3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенил]сульфонил)формамид];

1,1'-(5,12-Диоксо-4,6,11,13-тетраазагексадекан-1,16-диил)бис[N-([3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенил]сульфонил)пиперидин-4-карбоксамид];

1,1'-(5,12-Диоксо-4,6,11,13-тетраазагексадекан-1,16-диил)бис[N-([3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенил]сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид];

N¹,N¹⁸-Бис([3-(6,8-дихлор-2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенил]сульфонил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамид;

N, N'-[(3S,3'S)-(6,13-Диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиоил)бис(пирролидин-1,3-диил)]бис[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид];

N, N'-[(3S,3'S)-(6,13-Диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиоил)бис(пирролидин-1,3-диил)]бис[3-(6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид];

1-[2-(2-[(1-[(3-[(S)-6,8-Дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пиперидин-4-ил)окси]этокс)этил]-3-[4-(3-[2-(2-[(1-[(3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пиперидин-4-ил)окси]этокс)этил]уреидо)бутил]мочевина;

1-(2-(2-(((R)-1-((3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)этокс)этил)-3-(4-(3-(2-(2-(((R)-1-((3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)этокс)этил)уреидо)бутил)мочевина;

1-(2-[2-([(S)-1-[(3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пирролидин-3-ил)окси]этокс)этил)-3-(4-[3-(2-[2-([(S)-1-[(3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пирролидин-3-ил)окси]этокс)этил]уреидо)бутил)мочевина;

3-[(S)-6,8-Дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]-N-[(3R,28R)-28-[(3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонамидо]-2,29-диметил-12,19-диоксо-5,8,23,26-тетраокса-11,13,18,20-тетраазатриконтан-3-ил]бензолсульфонамид;

N, N'-(10-Оксо-3,6,14,17-тетраокса-9,11-диазанонадекан-1,19-диил)бис[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид];

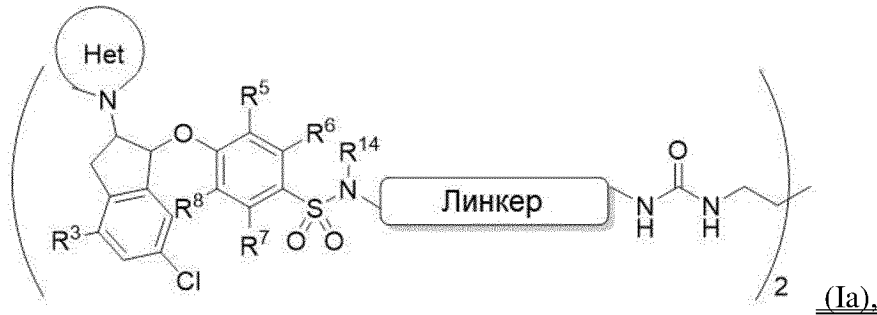
N, N'-[(3S,3'S)-(7-Оксо-3,11-диокса-6,8-дiazатридекан-1,13-диил)]бис[пирролидин-1,3-диил)бис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид];

N^1, N^{18} -Бис(1-[(3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пиперидин-4-ил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамид;

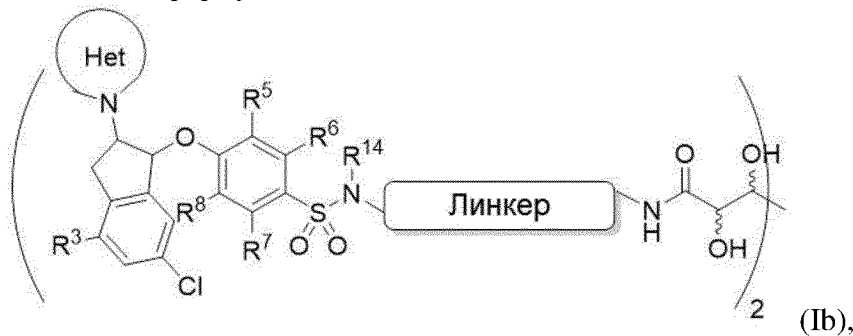
N^1, N^{18} -Бис(1-[(3-[(S)-6-хлор-8-циано-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пиперидин-4-ил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамид;
или

N^1, N^{18} -Бис(1-[(3-[(S)-6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]фенил)сульфонил]пиперидин-4-ил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамид.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор NHE3 представляет собой соединение формулы:



В одном варианте осуществления изобретения ингибитор NHE3 представляет собой соединение формулы:



В варианте осуществления изобретения ингибитор NHE3 представляет собой одно из следующих соединений:

1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этоксид]этоксид]этил]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этоксид]этоксид]этил)карбамоил)амино)бутил]мочевина;

3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этоксид]этоксид]этил]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этоксид]этоксид]этил)карбамоил)амино)бутил]мочевина;

3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этоксид]этоксид]этил]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этоксид]этоксид]этил)карбамоил)амино)бутил]мочевина;

3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-

([[[4-[[[3R)-1-[4-[[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол]сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил]метил]карбамоил]амино]бутил]мочевина;

3-[4-[[[3S)-1-[4-[[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол]сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил]метил]-1-[4-[[[4-[[[3S)-1-[4-[[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол]сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил]метил]карбамоил]амино]бутил]мочевина;

3-[4-[[[3R)-1-[4-[[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол]сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил]метил]-1-[4-[[[4-[[[3R)-1-[4-[[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол]сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил]метил]карбамоил]амино]бутил]мочевина;

3-(2-[2-[3S)-3-[4-[[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол]сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси)этил)-1-(4-[[[2-[2-[(3S)-3-[4-[[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол]сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси)этил]карбамоил]амино]бутил]мочевина;

3-(2-[2-[3R)-3-[4-[[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол]сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси)этил)-1-(4-[[[2-[2-[(3R)-3-[4-[[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол]сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси)этил]карбамоил]амино]бутил]мочевина;

3-(2-[2-[3S)-3-[4-[[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол]сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси)этил)-1-(4-[[[2-[2-[3S)-3-[4-[[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол]сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси)этил]карбамоил]амино]бутил]мочевина;

3-(2-[2-[3R)-3-[4-[[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол]сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси)этил)-1-(4-[[[2-[2-[3R)-3-[4-[[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол]сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси)этил]карбамоил]амино]бутил]мочевина;

1-[[1-[2-(2-[2-[4-[[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол]сульфонамидо]этокси)этокси)этил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил]-3-(4-[[[1-[2-(2-[2-[4-[[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол]сульфонамидо]этокси)этокси)этил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил]карбамоил]амино]бутил]мочевина;

(2R,3S,4R,5S)-N1,N6-бис([1-[2-(2-[2-[4-[[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол]сульфонамидо]этокси)этокси)этил]-

1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиаמיד;

3-[(1-[4-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]бутил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1-[4-([(1-[4-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]бутил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

3-[(1-[6-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]гексил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1-[4-([(1-[6-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]гексил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

(4R,4aS,8S,8aR)-N4, N8 -бис([1-(4-[4-((1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-илокси)фенилсульфонамидо]бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-[1,3]диоксино[5,4-d][1,3]диоксин-4,8-дикарбоксамид;

(4R,4aS,8S,8aR)-N4, N8 -бис([1-(6-[4-((1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-илокси)фенилсульфонамидо]гексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-2,2,6,6-тетраметил-тетрагидро-[1,3]диоксино[5,4-d][1,3]диоксин-4,8-дикарбоксамид;

3-[8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-([(8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

3-[8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-([(8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

3-[8-[(4-[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-([(8-[(4-[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

3-[8-[(4-[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-([(8-[(4-[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(2R)-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси)этокси)этил]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(2R)-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси)этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(2S)-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-

4-[(1S,2S)-4,6-дихлор-1-[4-[(2-[2-[2-[[4-[[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-[4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]карбамоил]амино)этокси]этокси)этил]сульфамоил]-2-метилфеноксид]-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-N, N-диметилпиперазин-1-карбоксамид;

3-[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

3-[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины гидрохлорид;

1-[2-(2-[2-[(3-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2,4-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-[[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

3-[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

3-[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

1-[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-[[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины гидрохлорид;

1-[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-[[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

3-[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-

инден-1-ил]окси]-3,5-дифторбензол)сульфонамидо]этокси]этоксиэтил]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3,5-дифторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

4-([1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[26-([4-([1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3,5-дифторфенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]-3,5-дифторбензолсульфонамид;

3-[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этоксиэтил]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-

метилбензол)сульфонамидо]этокси]этоксиэтил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

3-[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

3-[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-

метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

3-[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси)этил)-3-(4-([2-[(2-[(3S)-3-[(4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси)этил)-3-(4-([2-[(2-[(3S)-3-[(4-[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

3-[2-(2-[(3R)-1-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]-1-[4-([2-(2-[(3R)-1-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

1-[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-[[2-(2-[2-[(4-[[1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;

4-[[1S,2S)-2-[(R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[26-[[4-[[1S,2S)-2-[(R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-хлорфенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]-2-хлорбензолсульфонамид;

4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-[[4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-[[4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-[[4-[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-[[4-[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-[[4-[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторфенил)сульфонамид)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-[[4-[[1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторфенил)сульфонамид)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-[[4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-[[4-[[1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-

3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-([(1S,2S)-6-хлор-2-[(R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-(4-([(1S,2S)-6-хлор-2-[(R)-3-

(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3-метилфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-([(1S,2S)-6-хлор-2-[(R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-(4-([(1S,2S)-6-хлор-2-[(R)-3-

(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3-метилфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[1-(18-[4-(4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-

ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканойл)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(14-[(S)-3-(4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-

ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-4,11,14-триоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадеканойл)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-[(2S,13S)-14-[(S)-3-(4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-

инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2,13-диметил-4,11,14-триоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадеканойл)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

N1,N14-бис(2-[(S)-3-(4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамид;

N1,N14-бис(2-[(R)-3-(4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-

3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамид;

N1,N18-бис(1-(4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)пиперидин-4-ил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-

тетраазаоктадекандиамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[26-(4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-

(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамид;

-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(S)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[26-(4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(S)-3-

(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-

10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[1-(20-[4-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамид]пиперидин-1-ил)-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил]пиперидин-4-ил)бензолсульфонамид;

N1,N18-бис([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамид;

N-[4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)-1-[16-(4-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)карбамоил]пиперидин-1-ил)-5,12-диоксо-4,6,11,13-тетраазагексадецил]пиперидин-4-карбоксамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-

3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(S)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(S)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(S)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(S)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-2-оксопиперидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)-2-оксопиперидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[2-(2-[2-(3-[(1r,4r)-4-(3-[2-(2-[2-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)этокси]этокси)этил]уреидо)циклогексил]уреидо)этокси]этокси)этил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(18-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканойл)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)бензолсульфонамид;

N-(2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил)-4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)бензолсульфонамид;

- N-[1-(4-аминобутаноил)пиперидин-4-ил]-4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)бензолсульфонамид;
- 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-(3-оксо-7,10-диокса-2,4-диазадодекан-12-ил)бензолсульфонамид;
- 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-(1-[4-(3-метилуреидо)бутаноил]пиперидин-4-ил)бензолсульфонамид;
- 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(2S,3R,4S,5R)-1,3,4,5,6-пентагидроксигексан-2-ил]бензолсульфонамид;
- 4-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-N-[(2S,3R,4S,5R)-1,3,4,5,6-пентагидроксигексан-2-ил]пиперидин-1-карбоксамид;
- 4-(3-[4-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-4-оксобутил]уреидо)-N-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)бутанамид;
- 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[1-(4-[3-(4-[4-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-4-оксобутил]уреидо)бутаноил]пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид;
- 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[19-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10-оксо-3,6,14,17-тетраокса-9,11-диазанонадецил]бензолсульфонамид;
- 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-амидо-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[26-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-амидо-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамид;
- 4-([(1S,2S)-4-циано-6-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[26-([4-([(1S,2S)-4-циано-6-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамид;
- 1,1'-(бутан-1,4-диил)бис[3-(4-[6-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-4-оксобутил)мочевина];
- 1,1'-(бутан-1,4-диил)бис[3-(4-[7-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-4-оксобутил)мочевина];
- N, N'-(6,14-диоксо-10-окса-5,7,13,15-тетраазанонадекан-1,19-диил)бис[6-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид];
- N, N'-(6,14-диоксо-10-окса-5,7,13,15-тетраазанонадекан-1,19-диил)бис[7-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид];

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(18-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканойл)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(18-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканойл)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[1-(18-[4-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканойл)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид;

N1,N14-бис(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамид;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[1-(20-[4-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

N1,N14-бис(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамид;

1,1'-(бутан-1,4-диил)бис(3-[2-(2-[6-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил]этокси)этил]мочевина); и

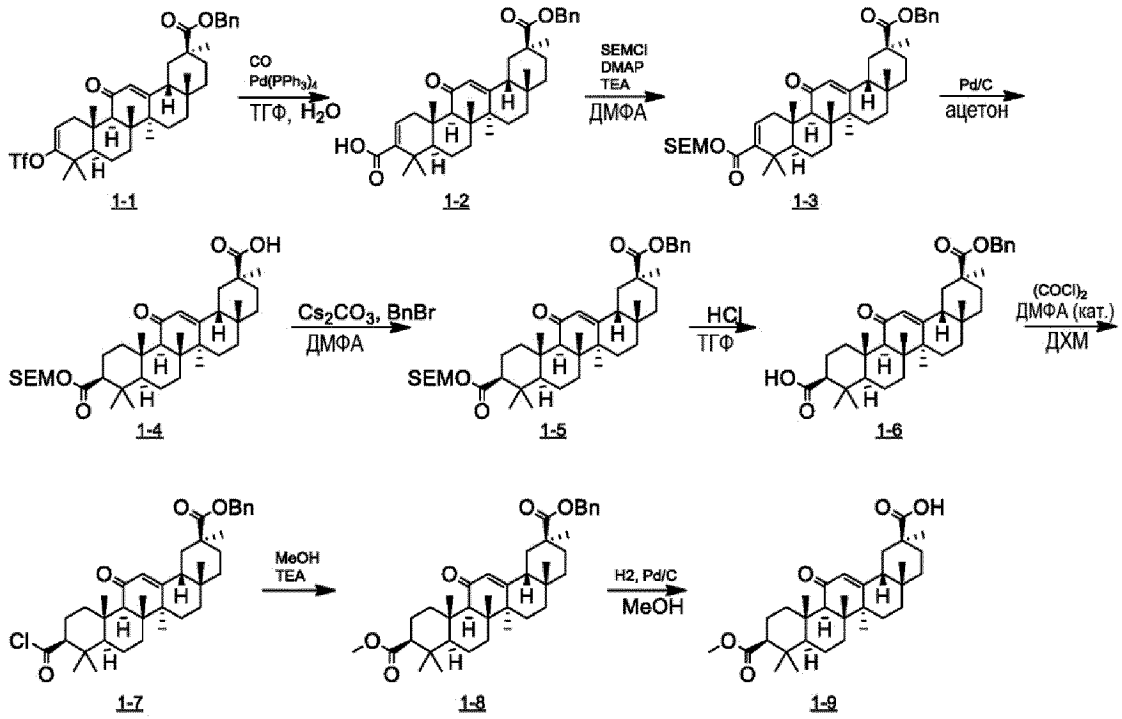
1,1'-(бутан-1,4-диил)бис(3-[2-(2-[5-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил]этокси)этил]мочевина);

ПРИМЕРЫ

Данное изобретение будет более полно понято при ссылке на следующие примеры. Однако их не следует истолковывать как ограничивающие объем данного изобретения. Например, синтез не приведенных в качестве примера соединений может быть успешно выполнен с помощью модификаций, очевидных для специалистов в данной области техники, например, путем подходящей защиты мешающих групп, с использованием других подходящих реагентов, известных в данной области техники, отличных от описанных, и/или путем внесения рутинных изменений условий реакции. Альтернативно, другие реакции, описанные в данном документе или известные в данной области техники,

будут признаны подходящими для получения других соединений, описанных в данном документе.

Пример 1 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(Метоксикарбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (1-9)



Синтез (4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-октадекагидропицен-3-карбоновой кислоты (1-2). В 1 л реактор высокого давления (10 атм) продували CO и поддерживали инертную атмосферу CO, поместили бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-10-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,12,12а,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбоксилат (получен согласно методу, описанному в патенте США20160151387) (11 г, 15,92 ммоль, 1,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (4г, 3,46 ммоль, 0,20 экв.), ТГФ (250 мл) и воду (150 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 дней при 50 °С. Полученный раствор экстрагировали 3×150 мл ДХМ, и органические слои объединили. Полученную смесь промывали 3×150 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:10). Неочищенный продукт (20 мл) очищали флэш-препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (CombiFlash-1): Колонка, С₁₈ силикагель; подвижная фаза, АСN:вода=100:0; Детектор, УФ 254 нм. Получили 1 л продукта. Это позволило получить 6,5 г (69,6%) 1-2 в виде светло-желтого твердого вещества.

Синтез 2-бензил-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил) (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b, 13,14b-октадекагидропицен-2,10-дикарбоксилата (1-3). В 250 мл круглодонную колбу поместили 1-2 (3г, 5,11 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (30 мл), DMAP (102,4 мг, 0,84 ммоль, 0,10 экв.). После чего при перемешивании по каплям прибавляли TEA (3 мл, 5,80 экв.) при 0 °С. К этому по каплям прибавили SEMCl (4,2 мл, 4,80 экв.) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением 50 мл водн. K₂CO₃. Полученный раствор разбавляли 250 мл ДХМ. Полученную смесь промывали 3×150 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:10). Это позволило получить 3,5 г (95,5%) 1-3 светло-желтое масло.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-(((2-(триметилсилил)этокси)метокси)карбонил)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (1-4). В 300 мл реактор высокого давления (40 атм.) продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂, поместили 1-3 (6,6г, 9,20 ммоль, 1,00 экв.), палладий на сухом и активированном угле (1,32г, 0,20 экв.), ацетон (150 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50 °С. Твердые вещества собирали фильтрованием. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это позволило получить 4,2 г (73%) 1-4 в виде белого твердого вещества.

Синтез 2-бензил-10-(((2-(триметилсилил)этокси)метил)- (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (1-5). В 250 мл круглодонную колбу поместили 1-4 (5,25г, 8,35 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (70 мл), Cs₂CO₃ (4,1г, 12,58 ммоль, 1,50 экв.), VnBr (2,86г, 16,72 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°С. Полученный раствор разбавляли 250 мл ДХМ. Полученный раствор экстрагировали 2×100 мл ДХМ и органические слои объединили и сушили в печи при пониженном давлении.

Полученный остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:10). Это позволило получить 6 г (99%) 1-5 в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Синтез (3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-икозагидропицен-3-карбоновой кислоты (1-6). В 250 мл круглодонную колбу поместили 1-5 (5,6 г, 7,79 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (40 мл). Затем прибавляли соляную кислоту (4М, 30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°С. Значение pH раствора довели до 3 с помощью гидрокарбоната натрия (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл ДХМ, и органические слои объединили. Полученную смесь промывали 2×150 мл насыщенным водным раствором хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Неочищенный продукт (20 мл) очищали флэш-

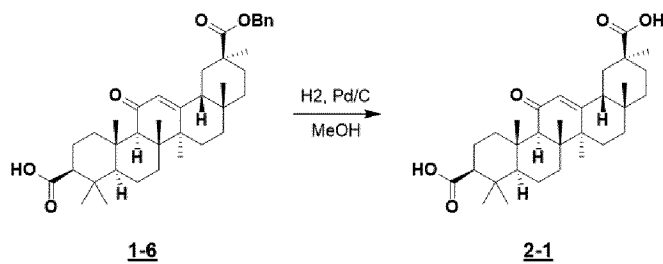
препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (CombiFlash-1): Колонка, C₁₈ силикагель; подвижная фаза, ACN:вода=100:0; Детектор, УФ 254 нм. Получили 1 л продукта. Это позволило получить 3,1 г (68%, чистота 97%) 1-6 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 589,4; ¹H-NMR (400 MHz, Хлороформ-d: δ 0.76 (s, 4H), 0.91 (s, 5H), 1.01-1.21 (m, 12H), 1.24-1.49 (m, 9H), 1.56-1.75 (m, 4H), 1.83 (td, J=13.6, 4.6 Hz, 1H), 1.91-2.10 (m, 5H), 2.23 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.86 (d, J=13.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J=12.0 Hz, 1H), 5.23 (d, J= 12.4 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H).

Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(хлоркарбонил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (1-7). Оксалилхлорид (0,144 мл, 1,70 ммоль) по каплям прибавляли к 1-6 (0,50 г, 0,85 ммоль) и ДМФА (1 капля) в ДХМ (50 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем выпарили досуха. Материал использовали на следующих стадиях без очистки.

Синтез 2-бензил-10-метил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (1-8). В 250 мл круглодонную колбу поместили 1-7 (200 мг, 0,33 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (20 мл), TEA (0,274 мл, 6,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это позволило получить 198 мг (100%) 1-8 в виде светло-желтого неочищенного твердого вещества.

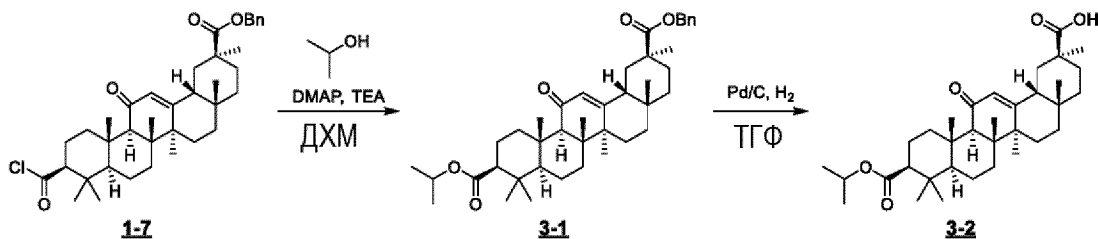
Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(метоксикарбонил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (1-9). В 250 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂, поместили 1-8 (198 мг, 0,33 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (40 мл), Pd/C (20 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (200 мг) очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Prep C₁₈ OBD колонка, 190*150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O) и ACN (50,0% ACN до 62,0% в течение 7 мин); Детектор, УФ 254/220 нм. Получили 111,8 мг продукта. Это позволило получить 111,8 мг (66%) 1-9 в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 513,60; ¹H-NMR (400 MHz, Хлороформ-d) δ 0.76 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.88-0.96 (m, 4H), 0.99-1.08 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.19-1.28 (m, 7H), 1.31-1.39 (m, 4H), 1.40-1.48 (m, 4H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 3H), 1.79-1.89 (m, 1H), 1.91-2.09 (m, 4H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.82 (dt, J= 10.4, 3.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 5.70 (s, 1H), 9.89 (s, 1H).

Пример 2 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоновая кислота (2-1)



В 50 мл круглодонную колбу поместили 1-6 (300 мг, 0,51 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (30 мл), Pd/C (30 мг, 0,10 экв.). В указанную выше смесь ввели водород (1 атм). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (60,0% ACN до 77,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 110 мг (43%) 2-1 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 499,25$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4): δ 0.81 (s, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.93-1.01 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.13-1.20 (m, 9H), 1.21-1.31 (m, 1H), 1.32-1.54 (m, 9H), 1.63-1.81 (m, 3H), 1.81-2.00 (m, 4H), 2.09-2.26 (m, 3H), 2.50 (s, 1H) 2.75 (d, J= 13.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 5.59 (s, 1H).

Пример 3 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(Изопропоксикарбонил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (3-2)

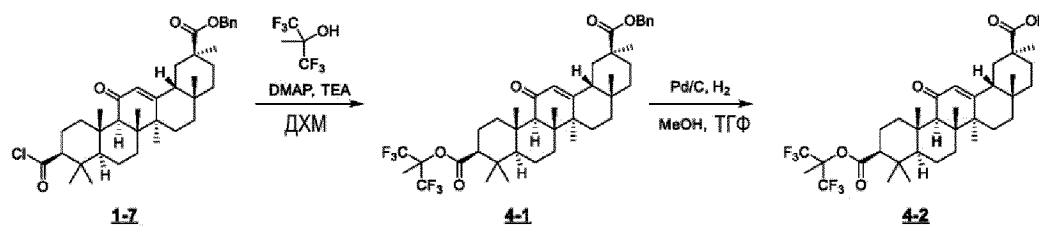


Синтез 2-бензил-10-изопропил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (3-1). В 25 мл круглодонную колбу поместили 1-7 (154 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (10 мл), пропан-2-ол (46 мг, 0,77 ммоль, 3,00 экв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.), TEA (0,05 мл, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:5). Это позволило получить 114 мг (71%) 3-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(изопропоксикарбонил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (3-2). В 50 мл круглодонную колбу продували H_2 и поддерживали инертную атмосферу H_2 , 3-1 (114 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (10 мл), Pd/C (12 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в

вакууме. Неочищенный продукт (100 мг) очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% NH₃H₂O) и ACN (41,0% ACN до 57,0% в 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Получили 34,9 мг продукта. Это позволило получить 34,9 мг (36%) 3-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 541,40; ¹H-NMR (400 МГц, Хлороформ-d) δ 0.74 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 0.83-0.94 (m, 7H), 1.01-1.05 (m, 4H), 1.13-1.17 (m, 3H), 1.18-1.27 (m, 13H), 1.32-1.52 (m, 9H), 1.60-1.70 (m, 3H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.91-2.07 (m, 4H), 2.11-2.21 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.97-5.04 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 9.9 (s, 1H).

Пример 4 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-метилпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (4-2)

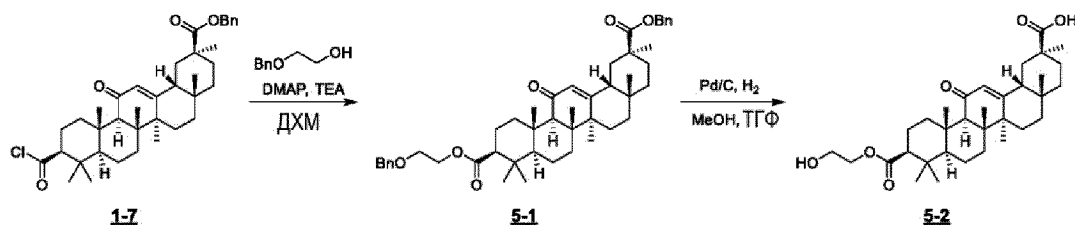


Синтез 2-бензил-10-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-метилпропан-2-ил) (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (4-1). В 50 мл круглодонную колбу поместили 1-7 (154 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (10 мл), 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-метилпропан-2-ол (93 мг, 0,51 ммоль, 2,00 экв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.), TEA (0,053 мл, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:5). Это позволило получить 226 мг (118%) 4-1 в виде белого неочищенного твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-метилпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (4-2). В 100 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂, поместили 4-1 (226 мг, 0,30 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10 мл), THF (10 мл), Pd/C (23 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (190 мг) очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O) и ACN (5,0% ACN до 55,0% в течение 1 мин, до 68,0% в течение 7 мин); Детектор, УФ 254 нм. Получали 80,9 мг продукта. Это позволило получить 80,9 мг (41%) 4-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 663,30; ¹H-NMR (400 МГц, MeOH-d₄) δ 0.82-0.98 (m, 7H), 1.00-1.13 (m, 5H), 1.17-

1.30 (m, 10H), 1.39-1.61 (m, 9H), 1.65-1.83 (m, 3H), 1.84-2.09 (m, 7H), 2.12-2.28 (m, 2H), 2.35 (dd, $J=12.8, 3.2$ Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.81 (dt, $J=10.4, 3.6$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H).

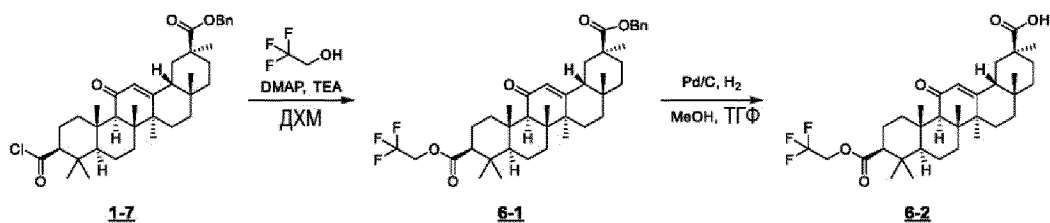
Пример 5 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Гидроксиэтоксикарбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (5-2)



Синтез 2-бензил-10-(2-(бензилокси)этил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (5-1). В 25 мл круглодонную колбу поместили 1-7 (154 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (10 мл), 2-(бензилокси)этан-1-ол (58 мг, 0,38 ммоль, 1,50 экв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.), TEA (0,05 мл, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:5). Это позволило получить 107 мг (58%) 5-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-гидроксиэтоксикарбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (5-2). В 100 мл круглодонную колбу продували H_2 и поддерживали инертную атмосферу H_2 , поместили 5-1 (107 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10 мл), TFA (10 мл), Pd/C (20 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 7 дней при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (100 мг) очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л $NH_4HCO_3+0,1\% NH_3 \cdot H_2O$) и ACN (40,0% ACN до 70,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Получали 23,2 мг продукта. Это позволило получить 23,2 мг (29%) 5-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[M+H]^+=543,35$; ^1H-NMR (400 МГц, MeOH- d_4): δ 0.74 (s, 3H), 0.77-0.83 (m, 4H), 0.89-0.95 (m, 5H), 1.05-1.09 (m, 9H), 1.13-1.17 (m, 1H), 1.26-1.44 (m, 9H), 1.55-1.71 (m, 3H), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 2H), 1.96-2.10 (m, 1H), 2.11-2.24 (m, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.67 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 5.51 (s, 1H).

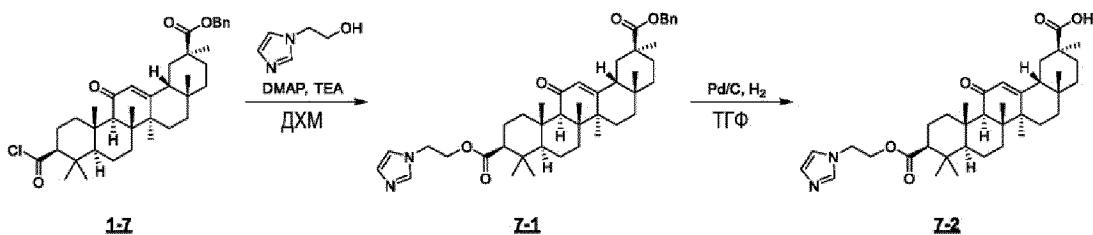
Пример 6 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-((2,2,2-трифторэтоксикарбонил)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (6-2)



Синтез 2-бензил-10-(2,2,2-трифторэтил)(2*S*,4*aS*,6*aS*,6*bR*,8*aS*,10*S*,12*aS*,12*bR*,14*bR*)-2,4*a*,6*a*,6*b*,9,9,12*a*-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (6-1). В 25 мл круглодонную колбу поместили 1-7 (154 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (10г, 117,74 ммоль, 464,30 экв.), 2,2,2-трифторэтан-1-ол (51 мг, 0,51 ммоль, 2,00 экв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.), TEA (0,053 мл, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:5). Это позволило получить 256 мг (150%) 6-1 в виде белого неочищенного твердого вещества.

Синтез (2*S*,4*aS*,6*aS*,6*bR*,8*aS*,10*S*,12*aS*,12*bR*,14*bR*)-2,4*a*,6*a*,6*b*,9,9,12*a*-гептаметил-13-оксо-10-((2,2,2-трифторэтокси)карбонил)-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (6-2). В 100 мл круглодонную колбу продували H_2 и поддерживали инертную атмосферу H_2 , поместили 6-1 (256 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10 мл), ТГФ (10 мл), Pd/C (26 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (200 мг) очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Prep OBD C18 колонка, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (82,0% ACN до 89,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Получали 96,9 мг продукта. Это позволило получить 96,9 мг (44%) 6-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 581,30$; 1H -NMR (400 МГц, MeOH- d_4): δ 0.82-1.00 (m, 7H), 1.01-1.11 (m, 5H), 1.17-1.37 (m, 10H), 1.38-1.60 (m, 9H), 1.67-1.81 (m, 3H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.93-2.09 (m, 2H), 2.11-2.27 (m, 2H), 2.38 (dd, $J=12.8, 3.6$ Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.81 (dt, $J=13.5, 3.4$ Hz, 1H), 4.50-4.76 (m, 2H), 5.61 (s, 1H).

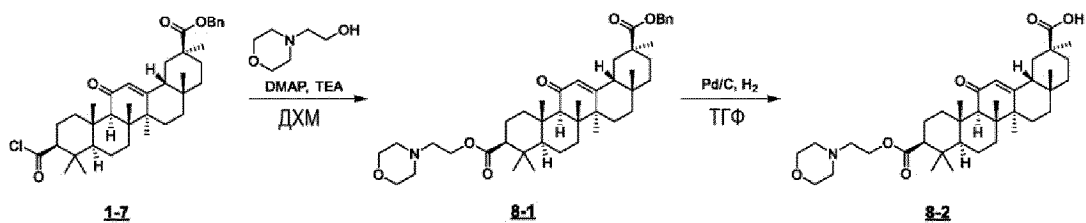
Пример 7 (2*S*,4*aS*,6*aS*,6*bR*,8*aS*,10*S*,12*aS*,12*bR*,14*bR*)-10-((2-(1*H*-Имидазол-1-ил)этокси)карбонил)-2,4*a*,6*a*,6*b*,9,9,12*a*-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (7-2)



Синтез 10-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)2-бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (7-1). В 25 мл круглодонную колбу поместили 1-7 (137 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (10 мл), 2-(1H-имидазол-1-ил)этан-1-ол (51 мг, 0,45 ммоль, 2,00 экв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.), TEA (0,047 мл, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с ДХМ/MeOH (20:1). Это позволило получить 140 мг (91%) 7-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (7-2). В 50 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂, поместили 7-1 (140 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (10 мл), Pd/C (14 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (120 мг) очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃·H₂O) и ACN (30,0% ACN до 66,0% в течение 7 мин); Детектор, УФ 254/220 нм. Получали 67,4 мг продукта. Это позволило получить 67,4 мг (55%) 7-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺= 593,40; ¹H-NMR (400 МГц, MeOH-d₄): δ 0.69 (s, 3H), 0.71-0.75 (m, 4H), 0.80 (s, 3H), 0.84-0.98 (m, 2H), 1.04-1.09 (m, 9H), 1.10-1.21 (m, 2H), 1.27-1.30 (m, 3H), 1.31- 1.32 (m, 4H), 1.35-1.38 (m, 1H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 4H), 1.99- 2.19 (m, 3H), 2.39 (s, 1H), 2.64 (d, J= 13.6 Hz, 1H), 4.20-4.33 (m, 4H), 5.49 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

Пример 8 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-10-((2-морфолиноэтокси)карбонил)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (8-2)

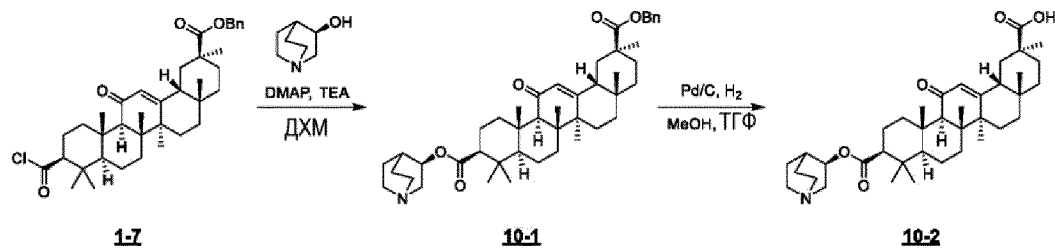


Синтез 2-бензил-10-(2-морфолиноэтил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (8-1). В 25 мл круглодонную колбу поместили 1-7 (137 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (10 мл), 2-(морфолин-4-ил)этан-1-ол (59 мг, 0,45 ммоль, 2,00 экв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.), TEA (0,047 мл, 1,50 экв.).

Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с ДХМ/MeOH (20:1). Это позволило получить 151 мг (95%) 8-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10-((2-морфолиноэтокси)карбонил)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (8-2). В 50 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂, поместили 8-1 (151 мг, 0,22 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (10 мл), Pd/C (15 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (150 мг) очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и ACN (30,0% ACN до 66,0% в течение 7 мин); Детектор, УФ 254/220 нм. Получали 28,6 мг продукта. Это позволило получить 28,6 мг (22%) 8-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺= 612,70; ¹HNMR (300 MHz, Хлороформ-d): δ 0.49-0.98 (m, 8H), 1.02 (s, 4H), 1.09 -1.28 (m, 10H), 1.29-1.48 (m, 8H), 1.49-1.75 (m, 4H), 1.77-2.12 (m, 5H), 2.20 (d, J=12.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.44-2.75 (m, 6H), 2.83 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 4H), 4.00-4.70 (m, 2H), 5.70 (s, 1H).

Пример 9 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-(((R)-хинуклидин-3-ил)окси)карбонил)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (10-2)

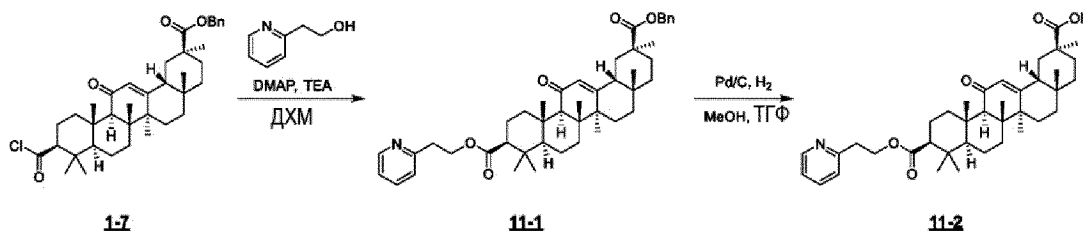


Синтез 2-бензил-10-((R)-хинуклидин-3-ил)ил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (10-1). В 25 мл круглодонную колбу поместили 1-7 (154 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (10 мл), (3R)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ол (65 мг, 0,51 ммоль, 2,02 экв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.), TEA (0,053 мл, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с ДХМ/MeOH (10:1). Это позволило получить 72 мг (41%) 10-1 в виде белого неочищенного твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-(((R)-хинуклидин-3-ил)окси)карбонил)-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (10-2). В 100 мл круглодонную колбу продували H_2 и поддерживали инертную атмосферу H_2 , поместили 10-1 (72 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10 мл), ТГФ (10 мл), Pd/C (7 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (50 мг) очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (40,0% ACN до 54,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Получали 11,3 мг продукта. Это позволило получить 11,3 мг (18%) 10-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 608,40$; 1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 0.84-1.93 (m, 4H), 0.95 (s, 3H), 0.99 -1.12 (m, 5H), 1.16-1.23 (m, 9H), 1.24-1.38 (m, 2H), 1.39-1.53 (m, 8H), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 3H), 1.81-2.05 (m, 6H), 2.06-2.19 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.31-2.41 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.82 (dt, J=13.2, 3.4 Hz, 1H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.78 (ddd, J=14.0, 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.12 (dt, J= 7.8, 3.5 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H).

Пример 10 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-((2-(пиридин-2-ил)этокси)карбонил)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (11-2)



Синтез

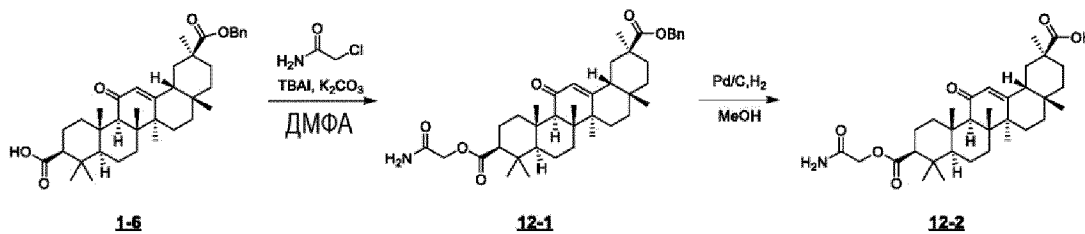
2-бензил-10-(2-(пиридин-2-

ил)этил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (11-1). В 25 мл круглодонную колбу поместили 1-7 (154 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (10 мл), 2-(пиридин-2-ил)этан-1-ол (63 мг, 0,51 ммоль, 2,00 экв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.), TEA (0,053 мл, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:1). Это позволило получить 217 мг (123%) 11-1 в виде белого неочищенного твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-((2-(пиридин-2-ил)этокси)карбонил)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13, 14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (11-2). В 25 мл круглодонную колбу поместили 11-1 (176 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10 мл), ТГФ (10 мл), Pd/C (18 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (150 мг) очищали

препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и АСН (40,0% АСН до 55,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Получали 35,8 мг продукта. Это позволило получить 35,8 мг (23%) 11-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[M]^+ = 604,35$; $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOH- d_4): δ 0.77 (s, 3H), 0.79-0.90 (m, 7H), 0.91 -1.01 (m, 1H), 1.03-1.10 (m, 1H), 1.17 (d, J=14.4 Hz, 9H), 1.25-1.33 (m, 1H), 1.37-1.50 (m, 9H), 1.58- 1.82 (m, 3H), 1.82-2.08 (m, 4H), 2.09-2.30 (m, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.75 (dt, J= 13.6, 3.5 Hz, 1H), 3.39 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.50 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 7.87 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.45 (td, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (dd, J=6.0, 0.8 Hz, 1H).

Пример 11 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Амино-2-оксоэтокси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (12-2)

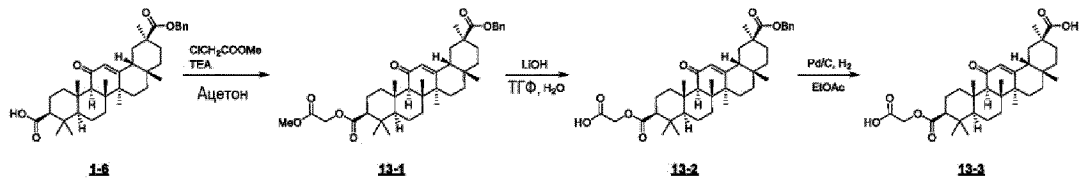


Синтез 10-(2-амино-2-оксоэтил) 2-бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (12-1). В 50 мл круглодонную колбу поместили 1-6 (59 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.), ДМФА (5 мл, 0,07 ммоль, 0,683 экв.), TBAI (18 мг, 0,05 ммоль, 0,486 экв.), 2-хлорацетамид (11 мг, 0,12 ммоль, 1,174 экв.), K_2CO_3 (17 мг, 0,12 ммоль, 1,228 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 65°C. Полученный раствор разбавляли 30 мл ДХМ. Полученную смесь промывали 2×15 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с ЕА. Это позволило получить 50 мг (77,26%) 12-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-амино-2-оксоэтокси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (12-2). В 100 мл круглодонную колбу продували H_2 и поддерживали инертную атмосферу H_2 , поместили 12-1 (200 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.), MeOH (10 мл, 0,31 ммоль, 1,008 экв.), Pd/C (20 мг, 0,19 ммоль, 0,607 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и АСН (5% Фазы В до 54% в течение 1 мин, до 68% в

течение 7 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 84,6 мг (49,16%) 12-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 556,46$; 1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 0.82-0.96 (m, 7H), 0.99-1.08 (m, 5H), 1.13-1.19 (m, 9H), 1.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.40-1.49 (m, 8H), 1.55-1.60 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 3H), 1.83-2.00 (m, 4H), 2.15-2.19 (m, 2H), 2.35 (d, J=0.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.78 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H).

Пример 12 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((Карбоксиметокси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (13-3)



Синтез

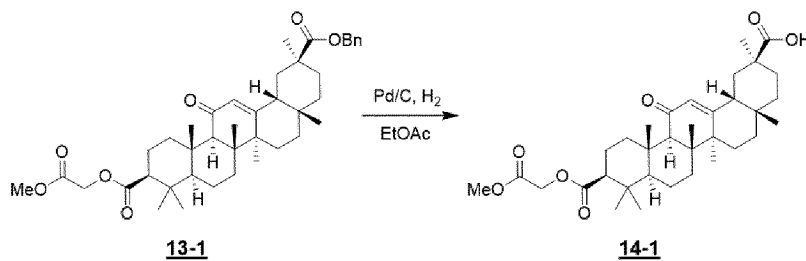
2-бензил-10-(2-метокси-2-оксоэтил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (13-1). В 50 мл круглодонную колбу поместили 1-6 (590 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), ацетон (20 мл), TEA (510 мг, 5,04 ммоль, 5,00 экв.), метил-2-хлорацетат (440 мг, 4,05 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор нагревали до кипения в течение 4 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество промывали 3x10 мл гексана. Это позволило получить 600 мг (91%) 13-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез 2-(((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-икозагидропицен-3-карбонил)окси)уксусной кислоты (13-2). В 50 мл круглодонную колбу поместили бензил 13-1 (600 мг, 0,91 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (10 мл), воду (10 мл), LiOH.H₂O (190 мг, 4,52 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 30 мл воды. Значение pH раствора довели до 2-3 с помощью 1,0 М соляной кислоты. Полученный раствор экстрагировали 3x30 мл ДХМ, и органические слои объединили. Полученную смесь промывали 1x40 мл воды и 1x40 мл насыщ. хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Это позволило получить 520 мг (89%) 13-2 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((карбоксиметокси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (13-3). В 100 мл круглодонную колбу поместили 13-2 (150 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), EA (16 мл), Pd/C (4,9 мг, 0,05 ммоль, 0,199 экв.). В указанную выше смесь ввели водород (g). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт (130 мг) очищали препаративной ВЭЖХ со

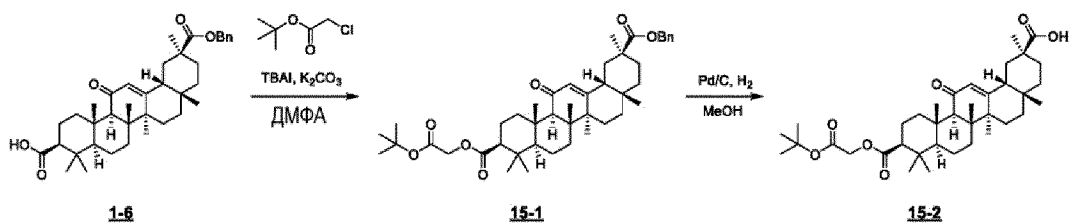
следующими условиями: Колонка, XBridge Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (5% Фазы В до 62% в течение 1 мин, до 76% в течение 7 мин); Детектор, УФ. Получили продукт. Это позволило получить 89,2 мг (69,09%) 13-3 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺= 557,30; ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 0.84 (s, 3H), 0.85-0.89 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.95-1.09 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.17 (t, J= 4.5 Hz, 9H), 1.20-1.30 (m, 1H), 1.38-1.62 (m, 9H), 1.63-1.79 (m, 3H), 1.80-2.09 (m, 4H), 2.10-2.28 (m, 2H), 2.33 (q, J= 5.5 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.78 (d, J= 13.2 Hz, 1H), 4.58 (q, J= 13.2 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H).

Пример 13 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоэтокси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (14-1)



В 100 мл круглодонную колбу поместили 13-1 (125 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.), EA (12 мл), Pd/C (25 мг, 0,23 ммоль, 1,242 экв.). В указанную выше смесь ввели водород (g). Полученный раствор перемешивали в течение 1 в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт (100 мг) очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Prep C18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (66% Фазы В до 83% в течение 8 мин); Детектор. УФ. Получили продукт. Это позволило получить 127,6 мг (118,20%) 14-1 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺= 571,30; ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ: 0.84 (s, 3H), 0.85-0.89 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.98-1.31 (m, 16H), 1.32-1.59 (m, 9H), 1.65-1.79 (m, 3H), 1.80-2.04 (m, 4H), 2.08-2.27 (m, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.78 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.62 (q, J= 14.5 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H).

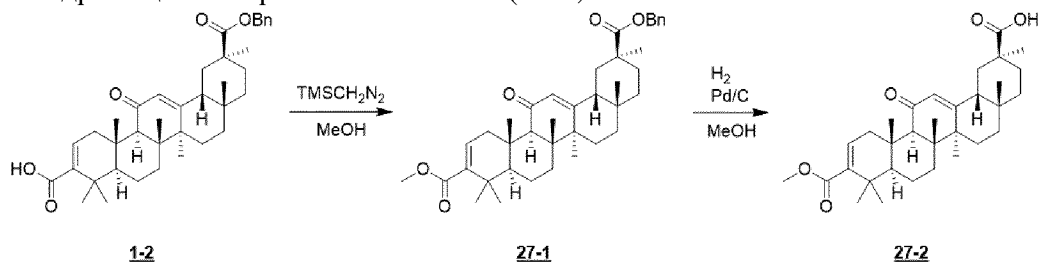
Пример 14 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(трет-Бутокси)-2-оксоэтокси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (15-2)



Синтез 2-бензил-10-(2-(трет-бутоксигидрокси)этил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (15-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили 1-6 (295 мг, 0,50 ммоль, 1 экв.), ДМФА (5 мл, 0,07 ммоль), ТВАІ (92 мг, 0,25 ммоль, 0,497 экв.), K_2CO_3 (83 мг, 0,60 ммоль, 1,199 экв.), трет-бутил-2-хлорацетат (91 мг, 0,60 ммоль, 1,206 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 65 °С. Полученный раствор разбавляли 50 мл ДХМ. Полученную смесь промывали 2×15 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:3). Это позволило получить 200 мг (56,79%) 15-1 в виде желтого масла.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(трет-бутоксигидрокси)этил)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (15-2). В 100 мл круглодонную колбу продували H_2 и поддерживали инертную атмосферу H_2 , поместили бензил 15-1 (200 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.), MeOH (10 мл, 0,31 ммоль), Pd/C (30 мг, 0,28 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (5% Фазы В до 80% в течение 1 мин, до 90% в течение 7 мин); Детектор, УФ 254 нм. Получили продукт. Это позволило получить 21 мг (12,04%) 15-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ = 613,40; 1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 0.72-0.99 (m, 8H), 1.00-1.29 (m, 15H), 1.32-1.59 (m, 17H), 1.63-1.68 (m, 4H), 1.91-2.17 (m, 5H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.29 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.84 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 4.47 (q, J= 5.6Hz, 2H), 5.71 (s, 1H).

Пример 15 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-10-(Метоксикарбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,12,12а,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбоновая кислота (27-2)

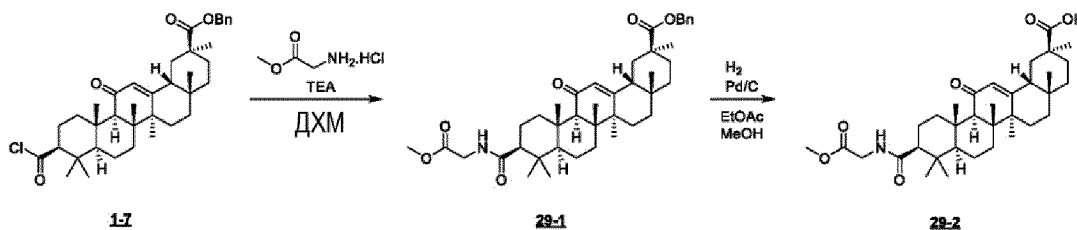


Синтез 2-бензил-10-метил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,12,12а,12b,13,14b-октадекагидропицен-2,10-дикарбоксилата (27-1). (Триметилсилил)дiazометан в эфире (2M) по каплям прибавляли к 1-2 (100 мг, 0,170 ммоль) в MeOH (3 мл) до устойчивого желтого цвета

(прибавляли ~1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем выпаривали с получением 27-1 (0,1 г, количественно) в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-10-(метоксикарбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,12,12а,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбоновой кислоты (27-2). В 100 мл круглодонную колбу продували водород и поддерживали инертную атмосферу водорода (1 атм.), поместили 27-1 (100 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (25 мл), Pd/C (20 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (70,0% ACN до 82,0% в течение 7 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 25,7 мг (30%) 27-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 511,25; ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, ppm): δ 0.73-0.83 (m, 3H), 0.91-0.97 (m, 1H), 1.03-1.17 (m, 15H), 1.18-1.23 (m, 2H), 1.28-1.35 (m, 6H), 1.41-1.52 (m, 2H), 1.53-1.69 (m, 3H), 1.71-1.93 (m, 4H), 2.03-2.18 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 5.54 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

Пример 16 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоэтил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (29-2)

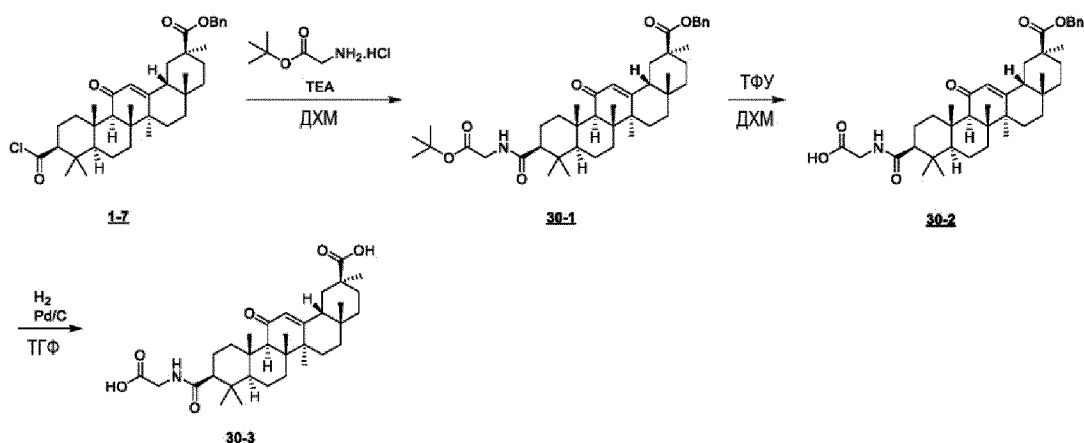


Синтез бензил-(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоэтил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (29-1). В 250 мл круглодонную колбу поместили метил-2-аминоацетат гидрохлорид (540 мг, 4,30 ммоль, 3,00 экв.), ДХМ (60 мл), TEA (0,59 мл, 3,00 экв.), раствор PH-RDX-013-291-4 (860 мг, 1,42 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это позволило получить 900 мг (96%) 29-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоэтил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (29-2). В 250 мл круглодонную колбу поместили 29-1 (500 мг, 0,76 ммоль, 1,00 экв.) EtOAc (15 мл), MeOH (15 мл), Pd/C (50 мг). В указанную выше смесь ввели водород

(1 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 8 мл ТГФ-МеОН (1:1). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и АСН (52,0% АСН до 70,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 284,1 мг (66%) 29-2 в виде белого твердого вещества. MS-PH (ES, m/z): $[M+H]^+ = 570,30$; 1H -NMR (400 MHz, MeOH-d₄, ppm): δ 0.74 (s, 3H), 0.76 (s, 1H), 0.83 (s, 3H), 0.90-0.95 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 1.08 (s, 3H), 1.16 (d, J=13.6 Hz, 1H), 1.27-1.29 (m, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.34-1.38 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 3H), 1.77 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.11-2.15 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.67-2.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.75 (d, J= 17.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J= 17.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H).

Пример 17 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((карбоксиметил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (30-3)



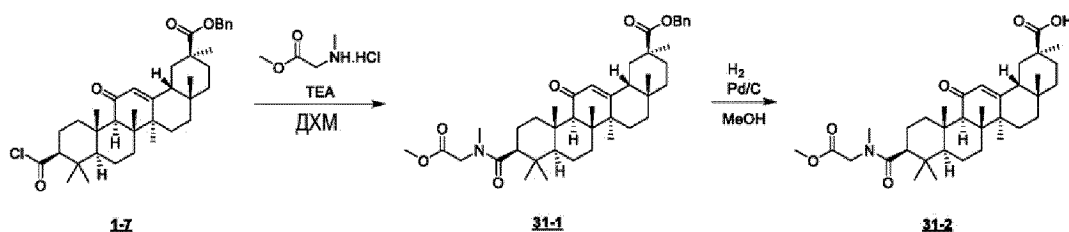
Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (30-1). В 250 мл круглодонную колбу поместили трет-бутил-2-аминоацетат гидрохлорид (828 мг, 4,94 ммоль, 3,00 экв.), ДХМ (80 мл), ТЕА (0,728 мл, 6,00 экв.), раствор 1-7 (1,0г, 1,65 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:1). Это позволило получить 1,19 г (99%) 30-1 в виде светло-желтого твердого вещества.

Синтез ((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-икозагидропицен-3-карбонил)глицина (30-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 30-1 (1,19г, 1,70 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (10 мл), трифторуксусную кислоту (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре.

Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученную смесь промывали 2×100 мл н-гексаном. Это позволило получить 1,0 г (91%) 30-2 в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((карбоксиметил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (30-3). В 100 мл круглодонную колбу поместили 30-2 (560г, 848,62 ммоль, 1,00 экв.), Pd/C (50 мг), ТГФ (30 мл). В указанную выше смесь ввели водород (1 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Prep OBD C18 Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и АСN (45,0% АСN до 65,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 289 мг 30-3 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 556,30; ¹H-NMR (300 МНz, MeOH-d₄, ppm): δ 0.87 (s, 3H), 0.90 (s, 1H), 0.96 (s, 3H), 1.02 (d, J= 14.0 Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.28 (d, J=14.4 Hz, 1H), 1.40-1.56 (m, 9H), 1.67-2.22 (m, 10H), 2.50 (s, 1H), 2.78 (dt, J=13.4 Hz, 3.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J=17.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H).

Пример 18 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Метокси-2-оксоэтил)(метил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (31-2)

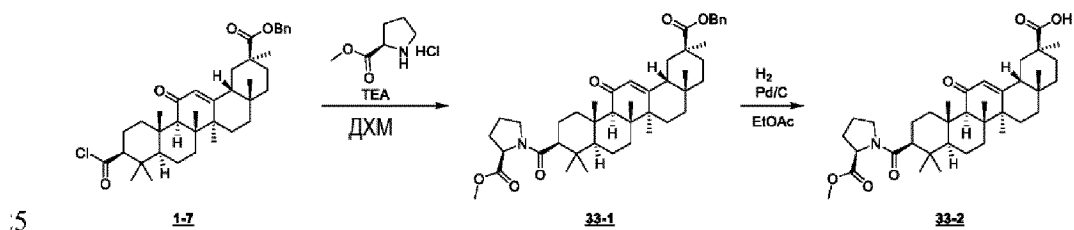


Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоэтил)(метил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (31-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили метил-2-(метиламино)ацетат гидрохлорид (172 мг, 1,23 ммоль, 3,00 экв.), ДХМ (15 мл), ТЕА (0,171 мл, 3,00 экв.), раствор 1-7 (250 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это позволило получить 0,25 г (90%) 31-1 в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоэтил)(метил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (31-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 31-1 (250 мг, 0,37 ммоль, 1,00

экв.), MeOH (15 мл), Pd/C (25 мг). В указанную выше смесь ввели водород (1 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (58,0% ACN до 74,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 28,6 мг (13%) 31-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 584,35; ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, ppm): δ 0.84 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.93-0.98 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.06-1.08 (m, 1H), 1.15 (d, J=4.0 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.19 (d, J=2.4 Hz, 3H), 1.26 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.33-1.43 (m, 5H), 1.45 (s, 3H), 1.48-1.49 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 3H), 1.84-1.90 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.18-2.21 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.74-2.80 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.98 (d, J= 17.2 Hz, 1H), 4.23 (d, J= 17.2 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H).

Пример 19 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-2-(Метоксикарбонил)пирролидин-1-карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (33-2)

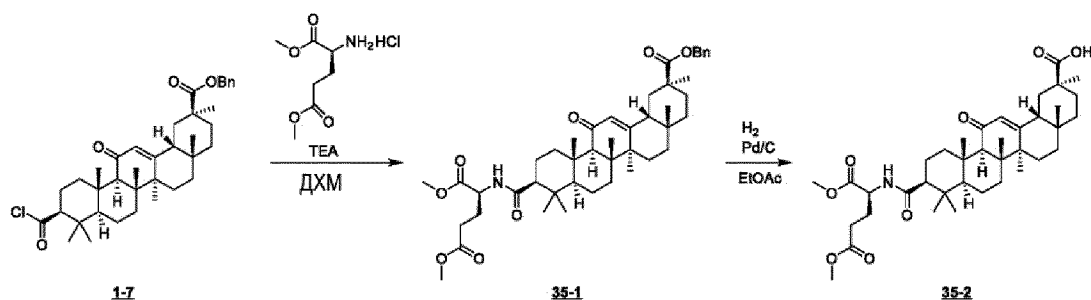


Синтез метил((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-икозагидропицен-3-карбонил)-D-пролината (33-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили (2R)-пирролидин-2-карбоновой кислоты гидрохлорид (245 мг, 1,62 ммоль, 3,00 экв.), ДХМ (15 мл), ТЕА (0,206 мл, 3,00 экв.), раствор 1-7 (300 мг, 0,49 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это позволило получить 320 мг (93%) 33-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (33-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 33-1 (320 мг, 0,46 ммоль, 1,00 экв.), EtOAc (20 мл), Pd/C (32 мг). В указанную выше смесь ввели водород (1 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворили в 8 мл MeOH. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм;

подвижная фаза, вода (10 ммоль/л $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0,1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) и ACN (35,0% ACN до 65,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 26 мг (9%) 33-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 610,4$; $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOH-d_4 , ppm): δ 0.86 (s, 3H), 0.93 (s, 1H), 0.97 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.05-1.09 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.27 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 1.35 -1.45 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.48-1.51 (m, 2H), 1.65-1.87 (m, 3H), 1.90-2.03 (m, 7H), 2.05-2.26 (m, 3H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.81 (dt, $J=13.4, 3.3$ Hz, 1H), 3.71-3.76 (m, 5H), 4.44 (dd, $J=8.6, 3.8$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H).

Пример 20 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1,5-Диметокси-1,5-диоксопентан-2-ил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (35-2)

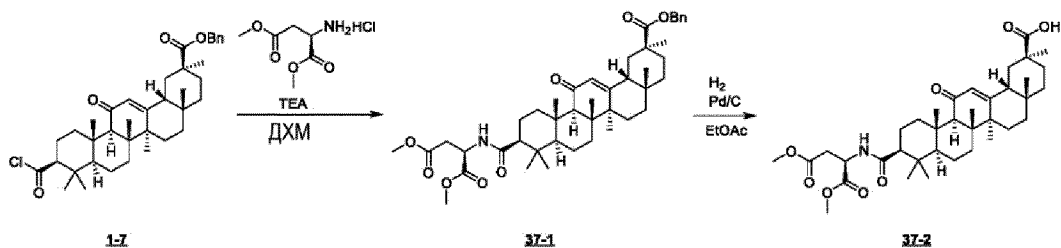


Синтез диметил((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-икозагидропицен-3-карбонил)-L-глутамата (35-1). В 250 мл круглодонную колбу поместили 1,5-диметил(2S)-2-аминопентандиоат гидрохлорид (261 мг, 1,23 ммоль, 3,00 экв.), ДХМ (15 мл), ТЕА (0,171 мл, 3,00 экв.), раствор 1-7 (250 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это позволило получить 250 мг (81%) 35-1 в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1,5-диметокси-1,5-диоксопентан-2-ил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (35-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 35-1 (250 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.), EtOAc (20г, 226,99 ммоль, 677,32 экв.), Pd/C (30 мг). В указанную выше смесь ввели водород (1 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (53,0% ACN до 71,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 33,3 мг (15%) 35-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 656,35$; $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, Хлороформ-d, ppm): δ 0.75 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.97 (s, 1H), 1.02 (s, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.24-1.30 (m, 1H), 1.33-1.49 (m, 9H),

1.59-1.68 (m, 3H), 1.83-2.07 (m, 7H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.24-2.49 (m, 3H), 2.86 (d, J=13.5, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.60-4.64 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.28 (d, J= 7.5 Hz, 1H).

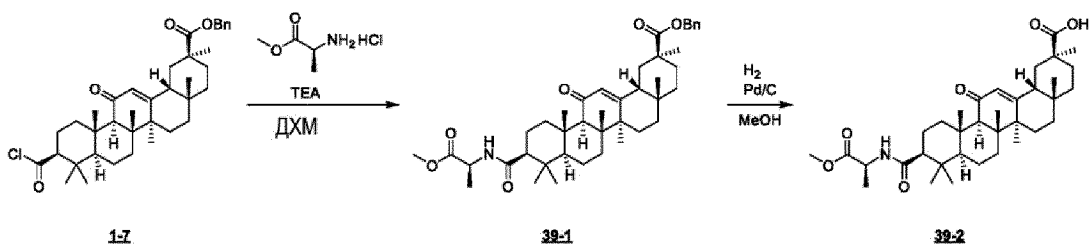
Пример 21 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-1,4-Диметокси-1,4-диоксобутан-2-ил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (37-2)



Синтез диметил((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-икозагидропицен-3-карбонил)-D-аспартата (37-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили 1,4-диметил-(2R)-2-аминобутандиоат гидрохлорид (201 мг, 1,02 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (20 мл), ТЕА (0,353 мл, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 часа при комнатной температуре. Затем по каплям прибавляли раствор 1-7 (309 мг, 0,51 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это позволило получить 372 мг (100%) 37-1 в виде светло-желтого неочищенного твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-1,4-диметокси-1,4-диоксобутан-2-ил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (37-2). В 100 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂, поместили 37-1 (372 мг, 0,51 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10 мл), ТГФ (10 мл), Pd/C (37 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (5,0% ACN до 56,0% в течение 1 мин, до 72,0% в течение 7 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 206 мг (63%) 37-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 642; ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, ppm): δ 0.84 (s, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.95 -1.00 (m, 5H), 1.13-1.21 (m, 9H), 1.25 (d, J=13.2 Hz, 1H), 1.38-1.52 (m, 9H), 1.62-1.81 (m, 3H), 1.82-2.04 (m, 4H), 2.05-2.26 (m, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.72-2.86 (m, 2H), 2.95 (dd, J= 16.4, 5.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.76 (dd, J= 8.0, 5.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H).

Пример 22 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-Метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (39-2)

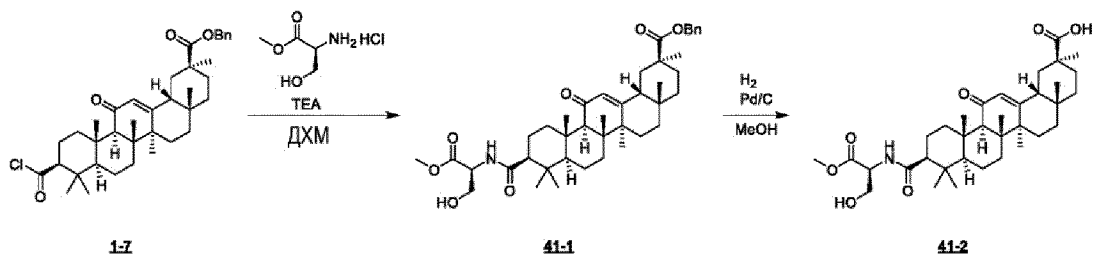


Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (39-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили метил-(2S)-2-аминопропаноат гидрохлорид (172 мг, 1,23 ммоль, 2,993 экв.), ДХМ (15 мл), ТЕА (0,171 мл, 1,23 ммоль, 2,988 экв.), раствор 1-7 (250 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре.

Полученную смесь концентрировали. Это позволило получить 250 мг (90,11%) РН-RDX-013-455-1 в виде светло-желтого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12, 12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (39-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 39-1 (250 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (25 мл), Pd/C (25 мг). В указанную выше смесь ввели водород (1 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (53,0% ACN до 71,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 31,7 мг (15%) 39-2 в виде белого твердого вещества. (ES, m/z): [M+H]⁺ = 584,35; ¹H-NMR (300 МГц, Хлороформ-d, ppm) δ 0.77 (d, J= 11.7 Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.29-1.32 (m, 1H), 1.32-1.51 (m, 11H), 1.59-1.79 (m, 3H), 1.83-2.07 (m, 9H), 2.19 (d, J=10.5, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.86 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.56-4.66 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.95 (d, J= 7.2 Hz, 1H).

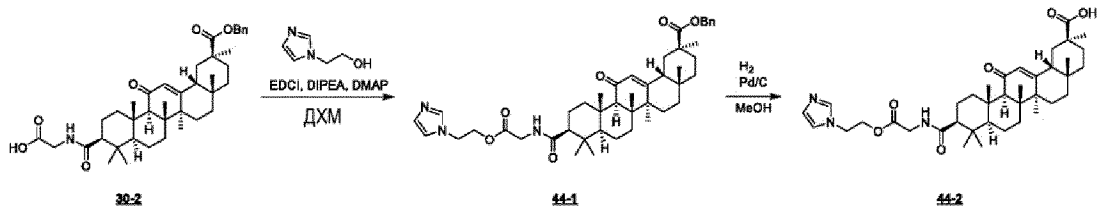
Пример 23 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-3-Гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (41-2)



Синтез бензил(2*S*,4*aS*,6*aS*,6*bR*,8*aS*,10*S*,12*aS*,12*bR*,14*bR*)-10-(((*S*)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)-2,4*a*,6*a*,6*b*,9,9,12*a*-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-икозагидропицен-2-карбоксилата (41-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили метил-(2*S*)-2-амино-3-гидроксипропаноат гидрохлорид (211 мг, 1,36 ммоль, 2,00 экв.), ДХМ (20 мл), ТЕА (0,283 мл, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Затем по каплям прибавляли раствор 1-7 (412 мг, 0,68 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это позволило получить 468 мг (100%) 41-1 в виде светло-желтого неочищенного твердого вещества.

Синтез (2*S*,4*aS*,6*aS*,6*bR*,8*aS*,10*S*,12*aS*,12*bR*,14*bR*)-10-(((*S*)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)-2,4*a*,6*a*,6*b*,9,9,12*a*-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (41-2). В 100 мл круглодонную колбу продували и поддерживали инертную атмосферу H_2 , поместили 41-1 (468 мг, 0,68 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (20 мл), ТГФ (10 мл), Pd/C (50 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (45,0% ACN до 63,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 283 мг (70%) 41-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 600,40$; 1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4 , ppm): δ 0.81-0.89 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.95-1.07 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.13-1.20 (m, 9H), 1.20-1.30 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.43-1.52 (m, 5H), 1.61-1.79 (m, 3H), 1.80-2.08 (m, 4H), 2.09-2.29 (m, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.78 (dt, $J=13.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.78 (dd, $J=11.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J=11.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.40-4.57 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 7.87 (d, $J=7.7$ Hz, 1H).

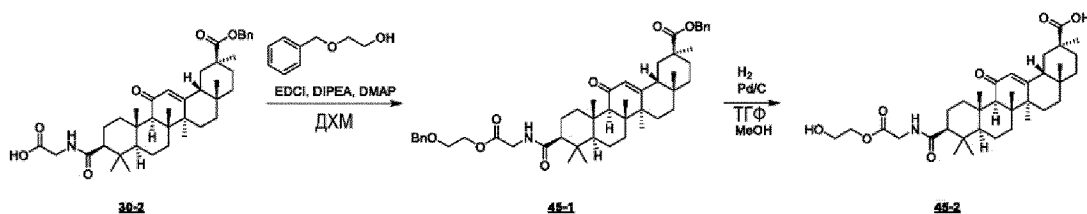
Пример 24 (2*S*,4*aS*,6*aS*,6*bR*,8*aS*,10*S*,12*aS*,12*bR*,14*bR*)-10-((2-(2-(1*H*-имидазол-1-ил)этокси)-2-оксоэтил)карбамоил)-2,4*a*,6*a*,6*b*,9,9,12*a*-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (44-2)



Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-2-оксоэтил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (44-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили EDCI (53,4 мг, 0,28 ммоль, 1,50 экв.), ДХМ (15 мл), DMAP (113 мг, 0,92 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Прибавляли 30-2 (120 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор оставляли вступать в реакцию, при перемешивании, в течение 1 ч при 55 °С. Прибавляли 2-(1H-имидазол-1-ил)этан-1-ол (83 мг, 0,74 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор оставляли вступать в реакцию, при перемешивании, в течение дополнительной ночи при 55 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с ДХМ/MeOH (9:1). Это позволило получить 85 мг (62%) 44-1 в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-2-оксоэтил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10, 11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (44-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 44-1 (125 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (20 мл), Pd/C (30 мг). В указанную выше смесь ввели водород (1 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (32,0% ACN до 50,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 108,9 мг (99%) 44-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 650,45; ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, ppm): δ 0.84 (s, 3H), 0.85 (s, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.94-0.99 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.05-1.07 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.26 (d, J=13.8 Hz, 1H), 1.37-1.48 (m, 9H), 1.66-1.75 (m, 3H), 1.83-2.19 (m, 7H), 2.49 (s, 1H), 2.78 (dt, J=13.4 Hz, 3.3 Hz, 1H), 3.87-3.91 (m, 2H), 4.51-4.55 (m, 4H), 5.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.20 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H).

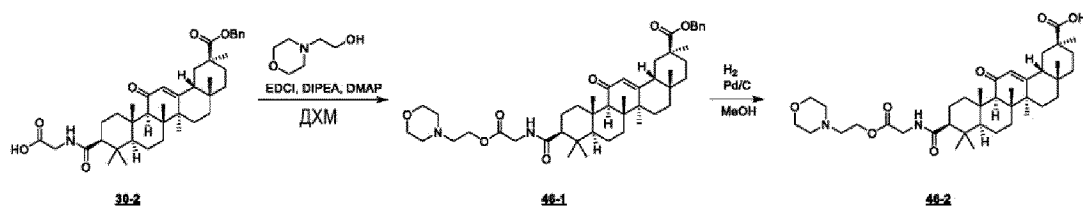
Пример 25 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(2-Гидроксиэтокси)-2-оксоэтил)карбамоил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а, 9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (45-2)



Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(2-(бензилокси)этокси)-2-оксоэтил)карбамоил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (45-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили EDCI (44 мг, 0,23 ммоль, 1,50 экв.), ДХМ (15 мл), DMAP (95 мг, 0,78 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Прибавляли 30-2 (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор оставляли вступать в реакцию, при перемешивании, в течение 1 ч при 55 °С. Прибавляли 2-(бензилокси)этан-1-ол (0,088 мл, 4,00 экв.). Полученный раствор оставляли вступать в реакцию, при перемешивании, в течение дополнительной ночи при 55 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с ДХМ/MeOH (9:1). Это позволило получить 95 мг (79%) 45-1 в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(2-гидроксиэтокси)-2-оксоэтил)карбамоил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (45-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 45-1 (120 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (10 мл), MeOH (10 мл), Pd/C (30 мг). В указанную выше смесь ввели водород (1 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (42,0% ACN до 61,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 58,8 мг (64%) 45-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 600,35; ¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄, ppm): δ 0.83 (s, 3H), 0.86 (s, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.96-1.01 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.25 (d, J= 13.9 Hz, 1H), 1.40-1.52 (m, 9H), 1.71 (t, J= 13.4 Hz, 3H), 1.81-2.03 (m, 4H), 2.07-2.24 (m, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.79 (dt, J=13.2 Hz, 3.3 Hz, 1H), 3.71-3.74 (m, 2H), 3.88 (d, J= 17.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.17-4.20 (m, 2H), 5.58 (s, 1H).

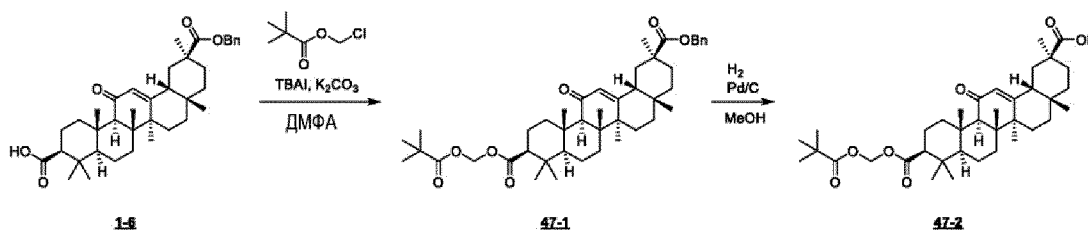
Пример 26 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10-((2-(2-морфолиноэтокси)-2-оксоэтил)карбамоил)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (46-2)



Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10-((2-(2-морфолиноэтокси)-2-оксоэтил)карбамоил)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (46-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили EDCI (53,4 мг, 0,28 ммоль, 1,50 экв.), ДХМ (15 мл), DMAP (226 мг, 1,85 ммоль, 10,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Прибавляли 30-2 (120 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор оставляли вступать в реакцию, при перемешивании, в течение 1 ч при 55 °С. Прибавляли 2-(морфолин-4-ил)этан-1-ол (0,09 мл, 4,00 экв.). Полученный раствор оставляли вступать в реакцию, при перемешивании, в течение 2 дней при 55 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с ДХМ/MeOH (9:1). Это позволило получить 125 мг (89%) 46-1 в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10-((2-(2-морфолиноэтокси)-2-оксоэтил)карбамоил)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (46-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 46-1 (160 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (15 мл), Pd/C (30 мг). В указанную выше смесь ввели водород (1 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (32,0% ACN до 50,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 77,2 мг (55%) 46-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ = 669,45; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH- d_4 , ppm) δ 0.87 (s, 3H), 0.92 (s, 1H), 0.96 (s, 3H), 1.02-1.07 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.29 (d, J=14.3 Hz, 1H), 1.40 -1.56 (m, 10H), 1.73 (t, J=13.5 Hz, 3H), 1.82-2.10 (m, 4H), 2.14-2.29 (m, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.80 (dt, J=13.3 Hz, 3.3 Hz, 1H), 3.53 (t, J= 5.0 Hz, 4H), 3.72-4.20 (m, 6H), 4.53 (q, J=4.6 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H).

Пример 27 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-(((пивалоилокси)метокси)карбонил)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (47-2)



Синтез

2-бензил-10-

((пивалоилокси)метил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (47-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили 1-6 (100 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), ДМФА (5 мл, 0,07 ммоль), хлорметил-2,2-диметилпропаноат (30 мг, 0,20 ммоль, 1,173 экв.), ТВАI (30 мг, 0,08 ммоль, 0,478 экв.), K₂CO₃ (28 мг, 0,20 ммоль, 1,193 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 65 °С. Полученный раствор разбавляли 30 мл ДХМ. Полученную смесь промывали 2×15 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:3). Это позволило получить 65 мг (54,45%) 47-1 в виде желтого масла.

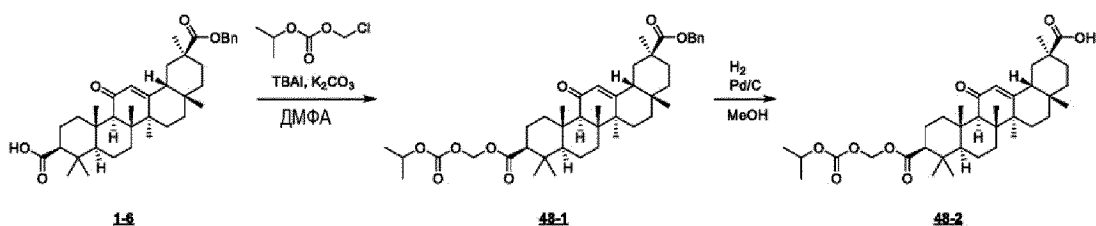
Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-(((пивалоилокси)метокси)карбонил)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (47-2). В 100 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂ (1 атм.), поместили 47-1 (300 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.), MeOH (10 мл, 0,31 ммоль, 0,733 экв.), Pd/C (30 мг, 0,662 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (5% Фазы В до 80% в течение 1 мин, до 95% в течение 7 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 47,6 мг (18,25%) 47-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 613,46; ¹H-NMR (400 МГц, MeOH-d₄, ppm): δ 0.83-0.89 (m, 7H), 1.00-1.06 (m, 5H), 1.15-1.19 (m, 18H), 1.22-1.29 (m, 3H), 1.40-1.51(m, 8H), 1.65-1.68 (m, 3H), 1.82-1.98 (m, 3H), 2.14-2.29 (m, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.77 (d, J=13.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.69 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J= 5.6 Hz, 1H).

Пример

28

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-

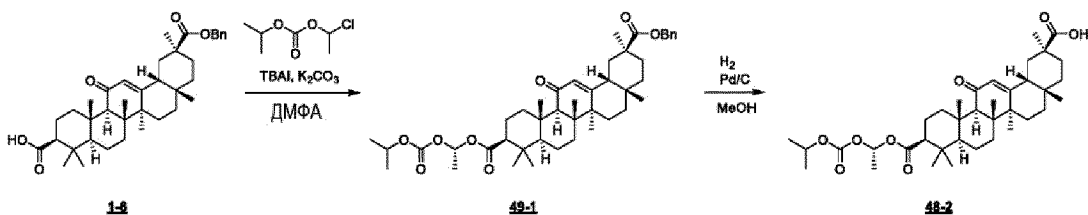
(((изопропоксикарбонил)окси)метокси)карбонил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (48-2)



Синтез 2-бензил-10-(((изопропоксикарбонил)окси)метил) (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (48-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили 1-6 (300 мг, 0,51 ммоль, 1 экв.), ДМФА (5 мг, 0,07 ммоль, 0,134 экв.), хлорметилпропан-2-илкарбонат (93 мг, 0,61 ммоль, 1,196 экв.), K_2CO_3 (84 мг, 0,61 ммоль, 1,193 экв.), TBAI (90 мг, 0,24 ммоль, 0,478 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 65 °С. Полученный раствор разбавляли 50 мл ДХМ. Полученную смесь промывали 2×25 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:3). Это позволило получить 200 мг (55,69%) 48-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((изопропоксикарбонил)окси)метокси)карбонил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (48-2). В 100 мл круглодонную колбу продували и поддерживали инертную атмосферу H_2 (1 атм.), поместили 48-1 (300 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.), MeOH (10 мл, 0,31 ммоль, 0,733 экв.), Pd/C (30 мг, 0,662 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (5% Фазы В до 74% в течение 1 мин, до 88% в течение 7 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 148,2 мг (56,64%) 48-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 615,40$; 1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4 , ppm): δ 0.83-0.89 (m, 7H), 0.97-1.06 (m, 5H), 1.13-1.23 (m, 16H), 1.40-1.53 (m, 9H), 1.66-2.03 (m, 7H), 2.11-2.30 (m, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.77 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.84-4.90 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.68 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 5.75 (d, J= 5.6 Hz, 1H).

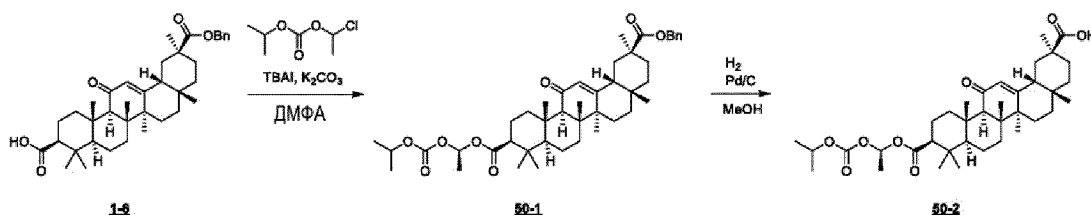
Пример 29 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-((изопропоксикарбонил)окси)этокси)карбонил)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (49-2)



Синтез 2-бензил-10-(1-((изопропоксикарбонил)окси)этил) (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (49-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили 1-6 (400 мг, 0,68 ммоль, 1,00 экв.), 1-хлорэтилпропан-2-илкарбонат (135,8 мг, 0,82 ммоль, 1,20 экв.), ТВАI (125 мг, 0,89 ммоль, 0,50 экв.), метанпероксоат калия (112 мг, 0,80 ммоль, 1,20 экв.), ДМФА (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 3×150 мл ДХМ, и органические слои объединили. Полученную смесь промывали 2×250 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:3). Это позволило получить 450 мг смеси стереоизомеров. Дальнейшая очистка препаративной SFC и сбор пика с более быстрым элюированием дала получить 180 мг 49-1.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-((изопропоксикарбонил)окси)этокси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (49-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 49-1, Pd/C (40 мг), MeOH (20 мл), вводили водород (1 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (5,0% ACN до 80,0% в течение 1 мин, до 90,0% в течение 7 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 87,6 мг (56%) 49-2. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 629,4; ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, ppm) δ 0.82 (s, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.96 -1.11 (m, 5H), 1.15-1.28 (m, 9H), 1.28-1.36 (m, 7H), 1.33-1.58 (m, 12H), 1.71-1.82 (m, 3H), 1.82-2.02 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.80 (dt, J=13.6, 3.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.73 (q, J= 5.4 Hz, 1H).

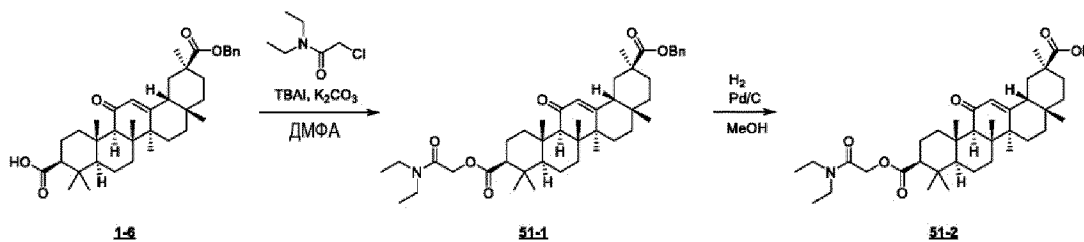
Пример 30 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-1-((Изопропоксикарбонил)окси)этокси)карбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (50-2)



Синтез 2-бензил-10-((R)-1-((изопропоксикарбонил)окси)этил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (50-1). Сбор более медленного элюирующего пика при очистке 49-1 дал получить 150 мг 50-1.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-1-((изопропоксикарбонил)окси)этоксикарбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (50-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 50-1 (150 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.), Pd/C (40 мг), MeOH (20 мл), вводили H₂ (1 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (5,0% ACN до 80,0% в течение 1 мин, до 90,0% в течение 7 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 79 мг (60%) 50-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 629,93; ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, ppm): δ 0.78-0.93 (m, 7H), 0.95-1.15 (m, 5H), 1.15-1.21 (m, 9H), 1.21-1.33 (m, 7H), 1.33-1.56 (m, 12H), 1.60-1.80 (m, 3H), 1.83-2.02 (m, 4H), 2.06-2.25 (m, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.79 (dt, J=13.4, 3.6 Hz, 1H), 4.86 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.75 (q, J= 5.4 Hz, 1H).

Пример 31 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(Диэтиламино)-2-оксоэтоксикарбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (51-2)

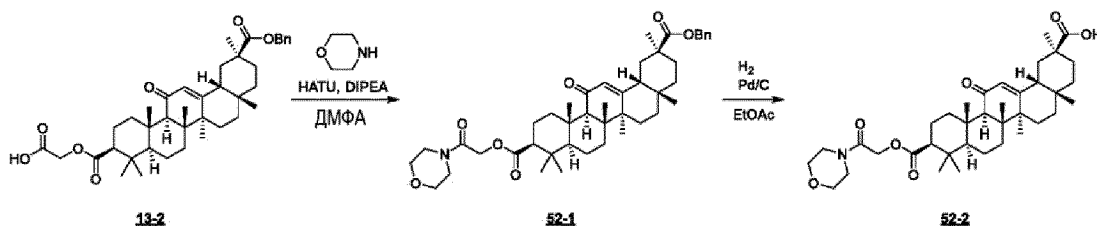


Синтез 2-бензил-10-(2-(диэтиламино)-2-оксоэтил) (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (51-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили 1-6 (589 мг, 1,00 ммоль, 1 экв.), ДМФА (10 мг, 0,14 ммоль), TBAI (185 мг, 0,501 экв.), K₂CO₃ (165 мг, 1,19 ммоль, 1,194 экв.), 2-хлор-N, N-диэтилацетамид (180 мг, 1,20 ммоль, 1,203 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 65 °С. Полученную смесь концентрировали. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролевым эфиром (1:3). Это позволило получить 600 мг (85,45%) 51-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(диэтиламино)-2-оксоэтоксикарбонил)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (51-2). В 100 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂ (1 атм.), поместили 51-1 (200 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.), MeOH (10 мл, 0,31 ммоль), Pd/C (30 мг, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18

OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (5% Фазы В до 66% в течение 1 мин, до 80% в течение 7 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 91,4 мг (52,43%) 51-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 612,55; ¹H-NMR (400 МГц, MeOH-d₄, ppm): δ 0.84-0.98 (m, 4H), 0.93-1.01 (m, 3H), 1.04-1.10 (m, 2H), 1.10-1.18 (m, 15H), 1.21-1.27 (m, 4H), 1.38-1.48 (m, 8H), 1.57-1.60 (m, 1H), 1.61-1.75 (m, 3H), 1.76-2.03 (m, 4H), 2.15-2.19 (m, 2H), 2.34 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.77 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.30-3.40 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 5.58 (s, 1H).

Пример 32 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-10-((2-морфолино-2-оксоэтокси)карбонил)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (52-2)



Синтез

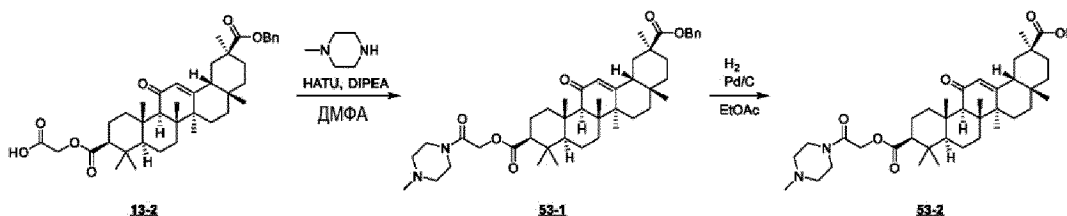
2-бензил-10-(2-морфолино-2-оксоэтил)

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (52-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили 13-2 (150 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), ДМФА (15 мл), HATU (0,2г, 0,47 ммоль, 2,041 экв.), морфолин (0,06 мл, 3 экв.), DIPEA (0,08 мл, 0,48 ммоль, 2,087 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 500 мл ДХМ. Полученную смесь промывали 1 x500 мл воды. Полученную смесь промывали 1×500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровали. Это позволило получить 200 мг (120,46%, неочищенное) 52-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10-((2-морфолино-2-оксоэтокси)карбонил)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (52-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 52-1 (200 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.), EA (16 мл), Pd/C (5,9 мг, 0,06 ммоль, 0,198 экв.). В указанную выше смесь ввели водород (g). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Prep OBD C18 Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (5% Фазы В до 60% в течение 2 мин, до 75% в течение 8 мин); Детектор, УФ. Это позволило получить 56,7 мг (32,43%) 52-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 626,45; ¹H-NMR (300 МГц, MeOH-d₄, ppm): 0.85 (s, 3H), 0.89-1.00 (m, 4H), 1.02-1.31 (m, 15H), 1.33-1.52 (m, 8H), 1.52-1.64 (m, 1H), 1.63-1.80 (m, 3H), 1.81 -2.08 (m, 4H), 2.09-2.27

(m, 2H), 2.28-2.42 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.72-2.88 (m, 1H), 3.42-3.61 (m, 4H), 3.62-3.78 (m, 4H), 4.80-4.86 (m, 2H), 5.58 (s, 1H).

Пример 33 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)карбонил)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (53-2)



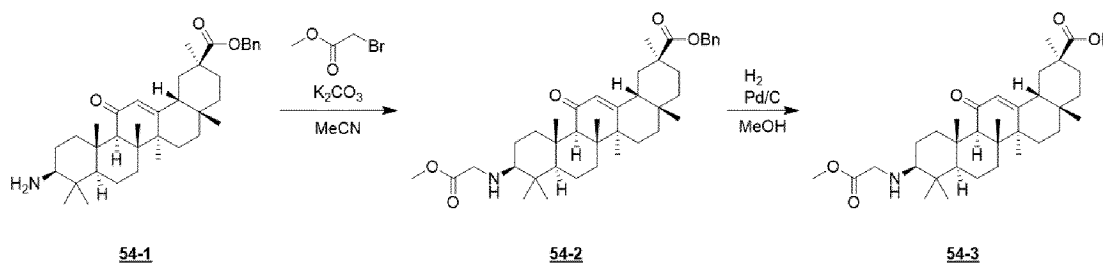
Синтез

2-бензил-10-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (53-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили 13-2 (150 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), ДМФА (15 мл), HATU (180 мг, 0,47 ммоль, 2,041 экв.), 1-метилпиперазин (0,077 мл, 3 экв.), DIPEA (0,08 мл, 0,48 ммоль, 2,087 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 200 мл ДХМ. Полученную смесь промывали 1×200 мл водой. Полученную смесь промывали 1×200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровали. Это позволило получить 150 мг (88,73%) 53-1 в виде белого полутвердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)карбонил)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (53-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 53-1 (150 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.), EA (16 мл), Pd/C (4,4 мг, 0,201 экв.). В указанную выше смесь ввели водород (g). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Prep OBD C18 Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (41% Фазы В до 59% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 85,8 мг (65,27%) 53-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 639,45; ¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄, ppm): 0.79-1.00 (m, 8H), 1.02-1.15 (m, 5H), 1.15-1.22 (m, 9H), 1.23-1.35 (m, 2H), 1.36-1.51 (m, 8H), 1.52-1.64 (m, 2H), 1.73 (t, J= 13.5 Hz, 3H), 1.80-2.27 (m, 7H), 2.32-2.46 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.70-2.88 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.34 -3.47 (m, 2H), 3.52-4.09 (m, 3H), 5.58 (s, 1H).

Пример 34 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Метокси-2-оксоэтил)амино)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-

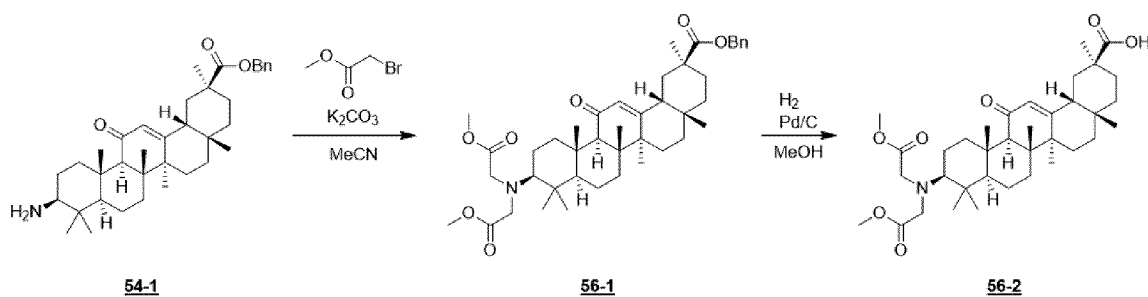
1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (54-2)



Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоэтил)амино)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (54-2). В 50 мл круглодонную колбу поместили 54-1 (получали, следу методу, описанному в Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 433-454)(100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.), CH₃CN (5 мл), метил-2-бромацетат (55 мг, 0,36 ммоль, 2,00 экв.), карбонат калия (74 мг, 0,54 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл EtOAc, и органические слои объединили и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролевым эфиром (1/2). Собранные фракции объединили и концентрировали в вакууме. Это позволило получить 100 мг (89%) 54-2 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоэтил)амино)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (54-3). В 50 мл круглодонную колбу поместили 54-2 (160 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), Pd/C (80 мг), MeOH (5 мл) в атмосфере водорода. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (30,0% ACN до 48,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 30,7 мг (22%) 54-3 в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 542,45; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.42(s, 1H), 4.22-3.94 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.67 (d, J=13.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.07 (dd, J=11.7, 5.5 Hz, 2H), 1.93-1.49 (m, 7H), 1.35 (s, 8H), 1.11 (d, J=9.4 Hz, 7H), 1.04(d, J= 2.6 Hz, 6H), 0.97 (d, J= 13.7 Hz, 2H), 0.85 (s, 4H), 0.76 (s, 3H).

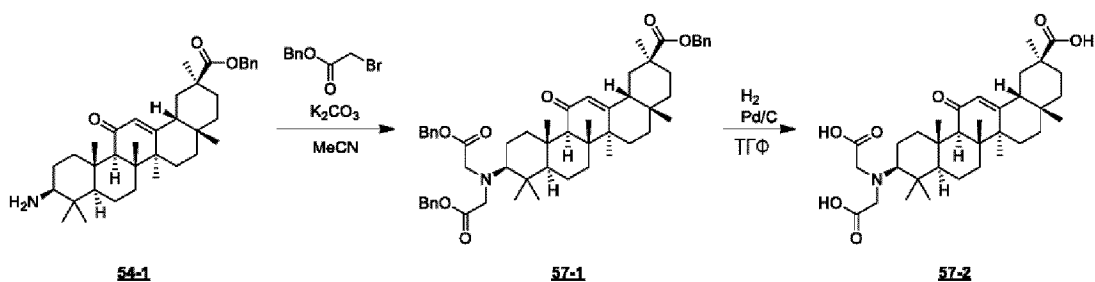
Пример 35 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(бис(2-Метокси-2-оксоэтил)амино)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (56-2)



Синтез диметил-2,2'-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-икозагидропицен-3-ил)азандиил)диацетата (56-1). В 50 мл круглодонную колбу поместили 54-1 (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.), метил-2-бромацетат (273 мг, 1,78 ммоль, 10,00 экв.), АСN (10мл), карбонат калия (370 мг, 2,68 ммоль, 15,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл EtOAc, и органические слои объединили и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1/2). Собранные фракции объединили и концентрировали в вакууме. Это позволило получить 105 мг (84%) 56-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(бис(2-метокси-2-оксоэтил)амино)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b, 13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (56-2). В 25 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂, поместили 56-1 (80 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (5 мл), Pd/C (80 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и АСN (67,0% АСN до 80,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 36,8 мг (53%) 56-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 614; ¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 5.55 (s, 1H), 3.71 (d, J=12.1 Hz, 10H), 2.78 (d, J=13.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 2H), 2.22-2.05 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.82 (d, J=13.7 Hz, 4H), 1.70 (d, J=13.3 Hz, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.38 (d, J=4.9 Hz, 7H), 1.25 (d, J=6.8 Hz, 1H), 1.23-1.07 (m, 10H), 1.02 (d, J=14.5 Hz, 6H), 0.80 (d, J= 2.6 Hz, 7H).

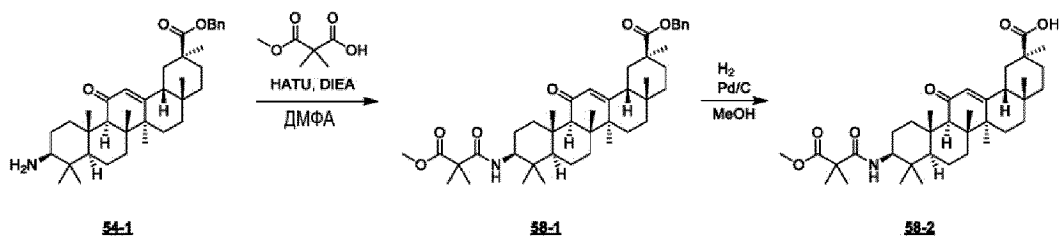
Пример 36 2,2'-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-Карбокси-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-икозагидропицен-3-ил)азандиил)диуксусная кислота (57-2)



Синтез дибензил-2,2'-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-икозагидропицен-3-ил)азандиил)диацетата (57-1). В 250 мл круглодонную колбу поместили 54-1 (500 мг, 0,89 ммоль, 1,00 экв.), CH₃CN (50 мл), карбонат калия (1,85г, 13,39 ммоль, 15,00 экв.), бензил-2-бромацетат (1,42 г, 6,20 ммоль, 10,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60 °С. Прибавляли карбонат калия (0,92г, 7,50 экв.), бензил-2-бромацетат (0,71 мг, 5,00 экв.). Полученный раствор оставляли вступать в реакцию, при перемешивании, в течение 6 ч при 60 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворили в 100 мл ДХМ. Полученную смесь промывали 1×100 мл водой. Твердое вещество сушили в печи при пониженном давлении. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролевым эфиром (1:5). Это позволило получить 380 мг (50%) 57-1 в виде светло-желтого масла.

Синтез 2,2'-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-карбокси-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-икозагидропицен-3-ил)азандиил)диуксусной кислоты (57-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 57-1 (466 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (30 мл), Pd/C (50 мг). В указанную выше смесь ввели водород. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворили в 10 мл MeOH. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Prep OBD C18 Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (32,0% ACN до 55,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 263,9 мг (83%) PH-RDX-013-431-0 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 586,35; ¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄, ppm): δ 0.87 (s, 3H), 0.95 (s, 1H), 1.00 (s, 3H), 1.08 (d, J=13.6 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.31 -1.39 (m, 2H), 1.38-1.59 (m, 8H), 1.65-2.26 (m, 10H), 2.51 (s, 1H), 2.89-2.97 (m, 2H), 3.97 (d, J= 3.3 Hz, 4H), 5.59 (s, 1H).

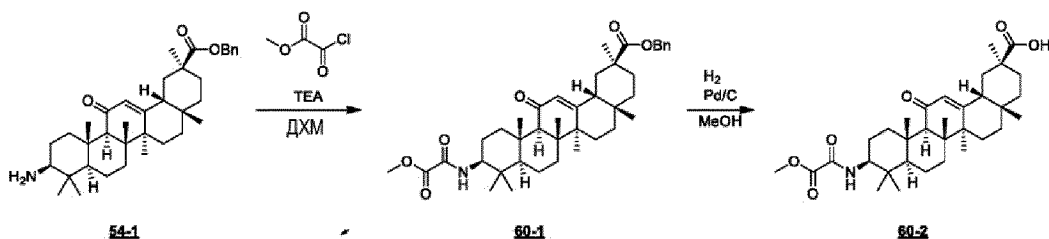
Пример 37 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-Метокси-2,2-диметил-3-оксопропанамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (58-2)



Синтез бензил-(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропанамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11, 12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (58-1). В 25 мл круглодонную колбу продували азот и поддерживали инертную атмосферу азота, поместили 3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропановую кислоту (26 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (5 мл), 54-1 (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (65 мг, 0,50 ммоль, 3,00 экв.), HATU (102 мг, 0,27 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 3×10 мл EtOAc, и органические слои объединили и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1/2). Собранные фракции объединили и концентрировали в вакууме. Это позволило получить 110 мг (90%) 58-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропанамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (58-2). В 50 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂, поместили 58-1 (50 мг, 0,07 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10 мл), Pd/C (25 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (60,0% ACN до 78,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 12,3 мг (28%) 58-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 598; ¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 0.81-0.98 (m, 12H), 1.06 (d, J=14.2 Hz, 2H), 1.13-1.33 (m, 12H), 1.43 (q, J=4.6, 4.1 Hz, 14H), 1.71 (dd, J=27.4, 13.7 Hz, 4H), 1.81-1.98 (m, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.77 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 5.59 (s, 1H), 7.11 (d, J=9.6 Hz, 1H).

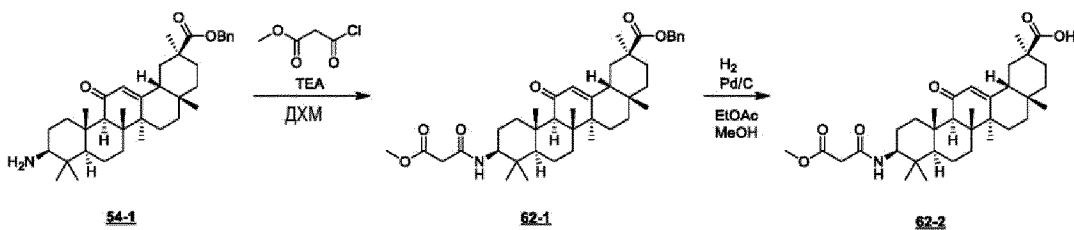
Пример 38 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-метокси-2-оксоацетиамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (60-2)



Синтезбензил-(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-метокси-2-оксоацетида)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (60-1). В 50 мл круглодонную колбу поместили 54-1 (90 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), ДХМ (4 мл, 0,05 ммоль, 0,293 экв.), DIEA (45,7 мг, 0,35 ммоль, 2,2 экв.). Затем по каплям прибавляли метил-2-хлор-2-оксоацетат (21,7 мг, 0,18 ммоль, 1,1 экв.) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это позволило получить 110 мг (105,94%) 60-1 в виде неочищенного желтого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-метокси-2-оксоацетида)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (60-2). В 25 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂, поместили 60-1 (104 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), MeOH (5 мг, 0,16 ммоль, 0,969 экв.), Pd/C (50 мг, 0,47 ммоль, 2,918 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм,19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (58% Фазы В до 72% в течение 8 мин); Детектор, УФ. Это позволило получить 45,5 мг (50,84%) 60-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z):[M+H]⁺ = 555,76; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.30 (d, J=9.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (ddd, J=13.2, 9.6, 4.1 Hz, 1H), 2.63 (d, J= 13.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.08 (q, J= 9.8, 6.6 Hz, 2H), 1.79 (d, J=13.5 Hz, 3H), 1.69 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.53 (d, J=13.2 Hz, 1H), 1.46-1.16 (m, 9H), 1.17-0.95 (m, 13H), 0.81-0.73 (m, 9H).

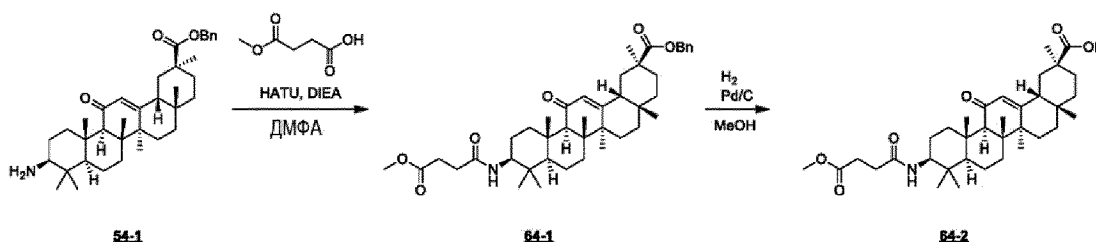
Пример 39 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-Метокси-3-оксопропанамида)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (62-2)



Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-метокси-3-оксoproпанамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (62-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили 54-1 (500 мг, 0,89 ммоль, 1 экв.), метил-3-хлор-3-оксoproпаноат (243,9 мг, 1,79 ммоль, 2 экв.), TEA (271,1 мг, 2,68 ммоль, 3 экв.), CH₂Cl₂ (10 мл, 0,12 ммоль, 0,132 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролевым эфиром (1:1). Это позволило получить 439 мг (74,49%) 62-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-метокси-3-оксoproпанамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (62-2). В 100 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂, поместили 62-1 (439 мг, 0,67 ммоль, 1 экв.), ТГФ (200 мг, 2,77 ммоль, 4,169 экв.), MeOH (10 мл, 0,31 ммоль, 0,469 экв.), Pd/C (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (5% Фазы В до 56% в течение 1 мин, до 70% в течение 7 мин); Детектор, УФ. Это позволило получить 61,4 мг (16,20%) 62-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 570; ¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 5.59 (s, 1H), 3.72 (s, 4H), 3.35 (s, 2H), 2.77 (dt, J= 13.4, 3.7 Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.18 (ddd, J= 19.3, 13.0, 4.5 Hz, 2H), 2.01-1.61 (m, 7H), 1.59-1.34 (m, 9H), 1.33-1.13 (m, 11H), 1.07 (d, J= 14.9 Hz, 2H), 0.98-0.81 (m, 10H).

Пример 40 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-Метокси-4-оксobутанамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (64-2)

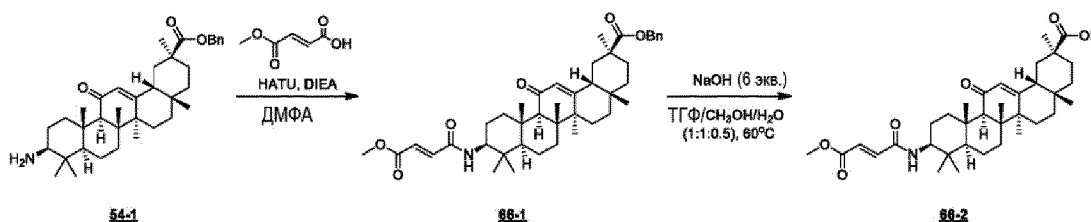


Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-метокси-4-оксobутанамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (64-1). В 25 мл круглодонную колбу поместили 4-метокси-4-оксobутановую кислоту (28 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.), 54-1 (120 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (5 мл), DIEA (78 мг, 0,60 ммоль, 3,00 экв.), HATU (122 мг, 0,32 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор

перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл EtOAc, и органические слои объединили и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1/2). Собранные фракции объединили и концентрировали в вакууме. Это позволило получить 140 мг (98%) 64-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-метокси-4-оксобутанамидо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (64-2). В 50 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂, поместили 64-1 (50 мг, 0,07 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (5 мл), Pd/C (25 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали перекристаллизацией из ACN. Это позволило получить 39,9 мг (92%) 64-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 584; ¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 0.81-0.96 (m, 10H), 0.99-1.20 (m, 11H), 1.20-1.58 (m, 11H), 1.59-1.82 (m, 4H), 1.82-2.08 (m, 3H), 2.08-2.33 (m, 2H), 2.42-2.72 (m, 5H), 2.75 (dq, J=12.1, 5.0, 4.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 4H), 5.65 (s, 1H).

Пример 41 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((E)-4-Метокси-4-оксобут-2-енамидо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (66-2)

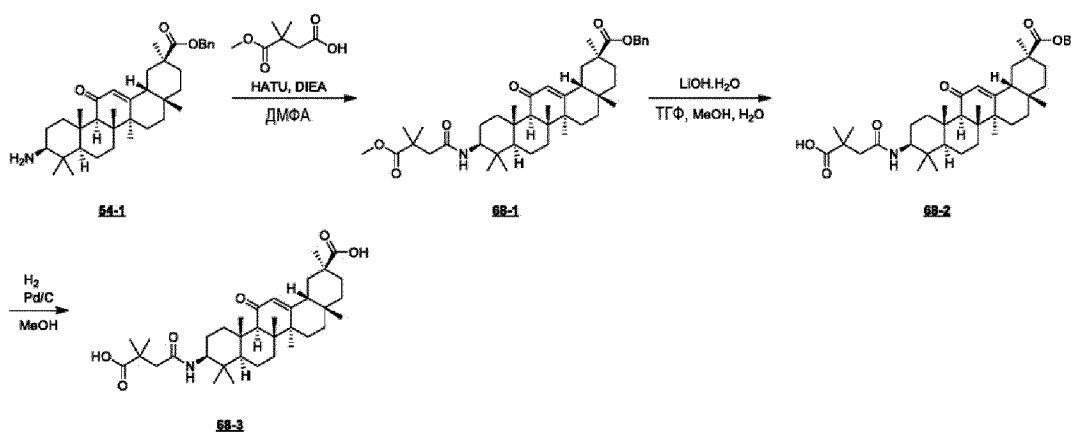


Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((E)-4-метокси-4-оксобут-2-енамидо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (66-1). В 8 мл круглодонную колбу поместили (2E)-4-метокси-4-оксобут-2-еновую кислоту (66,48 мг, 0,51 ммоль, 1,20 экв.), 54-1 (200 мг, 0,36 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (220,13 мг, 1,70 ммоль, 4,00 экв.), ДМФА (2 мл), HATU (343 мг, 0,90 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (100:1). Это позволило получить 200 мг (83%) 66-1 в виде желтого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((E)-4-метокси-4-оксобут-2-енамидо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (66-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 66-1 (250 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (10 мл), воду (5 мл), гидроксид натрия (90 мг, 2,25 ммоль, 6,00 экв.), MeOH (10 мл). Полученный раствор перемешивали в

течение 4 дней при 60°C. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (0-35%). Это позволило получить 31,8 мг (15%) 66-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 582; ¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.26 (d, J= 9.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J= 15.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J= 15.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.35 (s, 2H), 2.79 (d, J= 13.5 Hz, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.16 (t, J=12.3 Hz, 2H), 2.04-1.61 (m, 6H), 1.56-1.38 (m, 8H), 1.38-1.21 (m, 2H), 1.21-0.80 (m, 20H).

Пример 42 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-Карбокси-3-метилбутанамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (68-3)



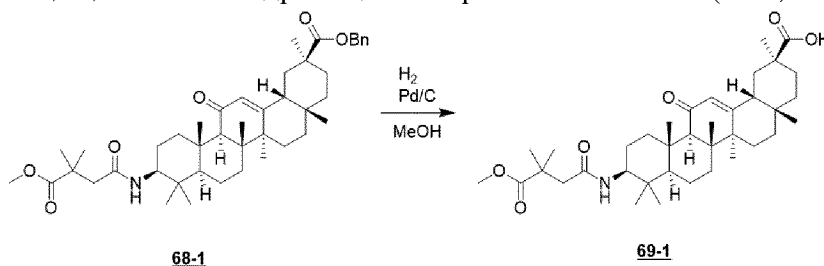
Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-метокси-3,3-диметил-4-оксобутанамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10, 11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (68-1). В 25 мл круглодонную колбу поместили 54-1 (150 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.), ДМФА (2 мл, 0,03 ммоль, 0,102 экв.), 4-метокси-3,3-диметил-4-оксобутановую кислоту (51,5 мг, 0,32 ммоль, 1,2 экв.), DIEA (138,5 мг, 1,07 ммоль, 4,0 экв.), HATU (152,8 мг, 0,40 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли EA. Полученную смесь промывали х насыщенного водного раствора хлорида натрия. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром. Это позволило получить 170 мг (90,38%) 68-1 в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Синтез 4-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-икозагидропицен-3-ил)амино)-2,2-диметил-4-оксобутановой кислоты (68-2). В 25 мл круглодонную колбу поместили 68-1 (100 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.), MeOH (5 мл, 49,40 ммоль, 346,760 экв.), ТГФ (5 мл, 24,69 ммоль, 173,289 экв.), H₂O (2 мл, 111,02 ммоль, 779,31 экв.), LiOH·H₂O (54 мг, 1,29 ммоль, 9,033 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Значение pH раствора довели до 5-6 с помощью HCl. Полученный раствор экстрагировали

3×100 мл EtOAc. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с ДХМ/MeOH. Это позволило получить 80 мг (81,63%) 68-2 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-карбокси-3-метилбутанамидо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (68-3). В 25 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂, поместили 68-2 (80 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.), MeOH (5 мл, 0,16 ммоль, 1,342 экв.), Pd/C (40 мг, 0,38 ммоль, 3,232 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O) и ACN (48% Фазы В до 73% в течение 8 мин); Детектор, УФ. Это позволило получить 14,1 мг (20,28%) 68-3 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 598; ¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 5.61 (s, 1H), 3.64-3.53 (m, 1H), 2.74 (d, J= 13.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.28-2.09 (m, 2H), 1.91 (dd, J=24.4, 10.9 Hz, 3H), 1.81-1.60 (m, 2H), 1.43 (d, J=10.2 Hz, 8H), 1.24 (d, J=1.8 Hz, 8H), 1.16 (d, J= 4.3 Hz, 11H), 1.05 (d, J= 14.1 Hz, 2H), 0.96-0.81 (m, 11H).

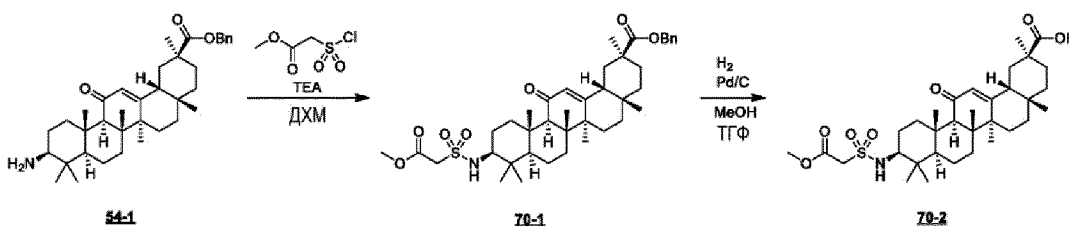
Пример 43 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-Метокси-3,3-диметил-4-оксобутанамидо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (69-1)



В 25 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂, поместили 68-1 (116 мг, 1 экв.), MeOH (10 мл), Pd/C (100 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Prep C18 OBD Колонка 19*150 нм 5 мкм C-0013; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (61% Фазы В до 81% в течение 8 мин); Детектор, УФ. Это позволило получить 16,5 мг 69-1 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 612; ¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 5.59 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 2.75 (d, J=12.8 Hz, 1H), 2.52 (d, J=5.4 Hz, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.70 (dd, J= 27.6, 13.7 Hz, 4H), 1.43 (d, J=10.0 Hz, 10H), 1.33 -1.12 (m, 16H), 1.05 (d, J= 13.5 Hz, 2H), 0.90-0.80 (m, 9H).

Пример 44 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Метокси-2-оксоэтил)сульфонамидо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-

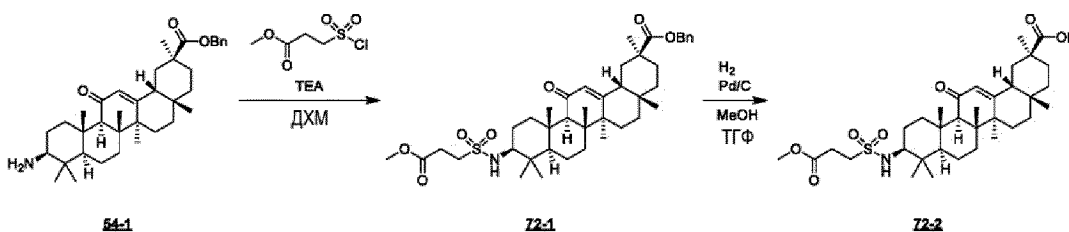
1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (70-2)



Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоэтил)сульфонамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилат (70-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили 54-1 (500 мг, 0,89 ммоль, 1 экв.), метил 2-(хлорсульфонил)ацетат (308,3 мг, 1,79 ммоль, 2 экв.), TEA (271,1 мг, 2,68 ммоль, 3 экв.), CH_2Cl_2 (15 мл, 235,95 ммоль, 264,181 экв.), DMAP (11 мг, 0,09 ммоль, 0,101 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:1). Это позволило получить 250 мг (40,22%) 70-1 в виде желтого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоэтил)сульфонамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (70-2). В 50 мл круглодонную колбу продували H_2 и поддерживали инертную атмосферу H_2 , поместили MeOH (5 мл), ТГФ (5 мл), Pd/c (100 мг, 0,94 ммоль, 1,308 экв.), 70-1 (500 мг, 0,72 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridgeShield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (5% Фазы В до 59% в течение 1 мин, до 73% в течение 7 мин); Детектор, УФ. Это позволило получить 44,5 мг (10,22%) 70-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 606$; $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, MeOH- d_4) δ 5.59 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.03 (dd, J=11.6, 5.1 Hz, 1H), 2.76 (dt, J= 13.5, 3.5 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.28-2.08 (m, 2H), 2.01-1.63 (m, 8H), 1.60-1.36 (m, 8H), 1.33-0.99 (m, 15H), 0.83 (d, J=8.6 Hz, 7H).

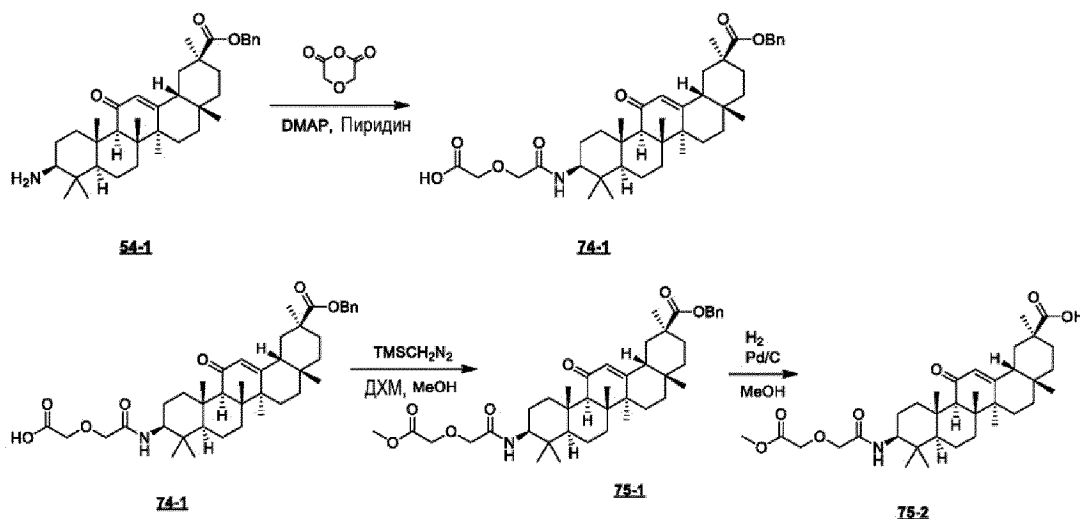
Пример 45 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((3-Метокси-3-оксопропил)сульфонамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (72-2)



Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((3-метокси-3-оксопропил)сульфонамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a, 12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (72-2). В 50 мл круглодонную колбу поместили 54-1 (300 мг, 1 экв.), ДХМ (10 мл), метил 3-(хлорсульфонил)пропаноат (200 мг, 2,0 экв.), ТЕА (0,223 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролевым эфиром (1:2). Это позволило получить 326 мг (86%) 72-2 в виде светло-желтого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((3-Метокси-3-оксопропил)сульфонамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (72-3). В 50 мл круглодонную колбу продували H_2 и поддерживали инертную атмосферу H_2 , поместили 72-2 (326 мг, 0,46 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10 мл), ТГФ (10 мл), Pd/C (33 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Prep OBD C18 колонка, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$) и ACN (34,0% ACN до 50,0% в течение 9 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 200 мг (70%) 72-3 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 620,70$; 1H -NMR (400 МГц, MeOH- d_4 , ppm): δ 0.78-0.96 (m, 7H), 1.01-1.14 (m, 5H), 1.15-1.24 (m, 9H), 1.25-1.33 (m, 1H), 1.38-1.58 (m, 8H), 1.59-2.08 (m, 8H), 2.12-2.29 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.73-2.90 (m, 3H), 2.98 (dd, J= 12.4, 4.0 Hz, 1H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.62 (s, 1H).

Пример 46 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2-Метокси-2-оксоэтокси)ацетамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (75-2)

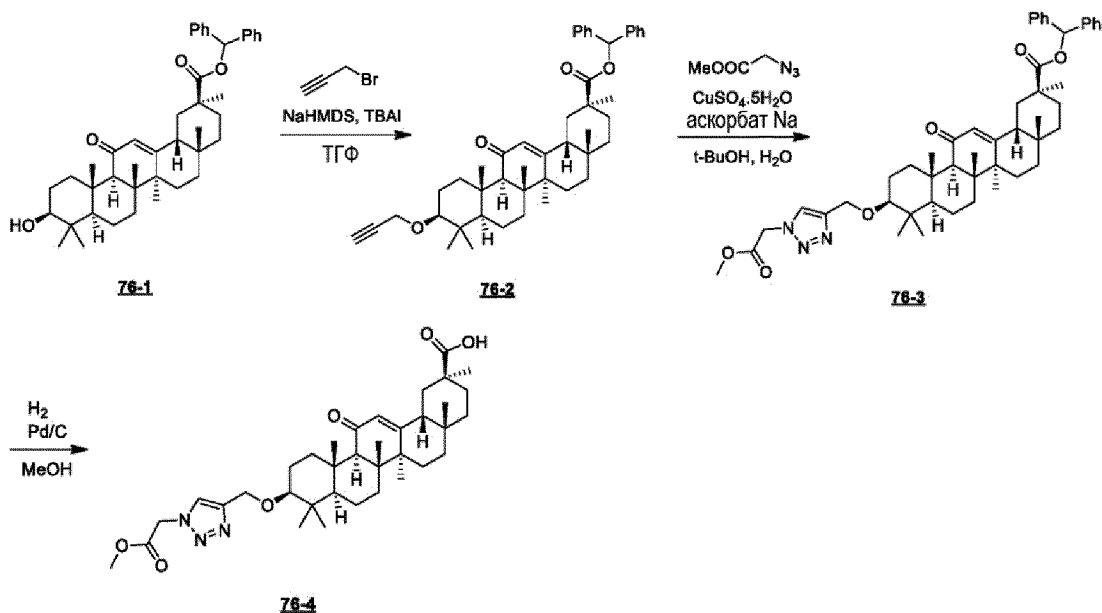


Синтез 2-(2-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-икозагидропицен-3-ил)амино)-2-оксоэтокси)уксусной кислоты (74-1). В 100 мл круглодонную колбу продували азот и поддерживали инертную атмосферу азота, поместили 54-1 (1,0 г, 1,79 ммоль, 1 экв.), ДМАР (0,1 г, 0,893 ммоль, 0,5 экв.), пиридин (10 мл, 0,13 ммоль, 0,071 экв.). Затем по каплям прибавляли 1,4-диоксан-2,6-дион (228 мг, 1,96 ммоль, 1,100 экв.) при перемешивании при 0 градусов на ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 110 градусах С на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток разбавляли 100 мл воды. Значение рН раствора доводили до 7 с помощью HCl (2 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл EtOAc, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (PE:EA=1:2). Это позволило получить 410 мг (33,96%) 74-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2-метокси-2-оксоэтокси)ацетамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (75-1). В 25 мл круглодонную колбу поместили 74-1 (110 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), ДХМ (6 мл, 94,38 ммоль, 579,919 экв.), MeOH (2 мл, 49,40 ммоль, 303,524 экв.). Затем по каплям прибавляли (триметилсилил)диазометан (0,12 мл, 0,11 ммоль, 1,5 экв., 2М в ТГФ) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:1). Это позволило получить 110 мг (97,97%) 75-1 в виде твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2-метокси-2-оксоэтокси)ацетамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (75-2). В 25 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂, поместили 75-1 (110 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), MeOH (2 мл, 0,06 ммоль, 0,391 экв.), Pd/C (50 мг, 0,47 ммоль, 2,947 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (5% Фазы В до 56% в течение 1 мин, до 70% в течение 7 мин); Детектор, УФ. Это позволило получить 36,6 мг (38,27%) 75-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 600,40; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 7.22 (d, J=9.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.56 (t, J=11.2 Hz, 1H), 2.63 (d, J=13.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.86-1.60 (m, 6H), 1.54 (d, J=14.9 Hz, 1H), 1.36 (d, J= 14.0 Hz, 9H), 1.21-0.85 (m, 13H), 0.83-0.72 (m, 9H).

Пример 47 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((1-(2-Метокси-2-оксоэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (76-4)

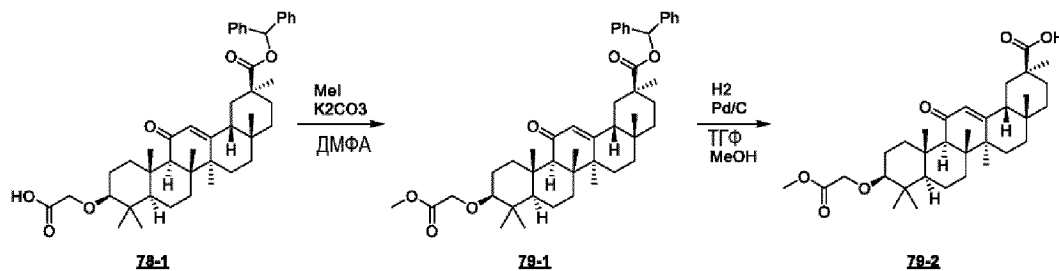


Синтез бензгидрил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-10-(проп-2-ин-1-илокси)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (76-2). В 25 мл круглодонную колбу поместили 76-1 (получали, как описано в Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 433-454) (1,674г, 2,63 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (2,15 мл), NaHMDS (2,63 мл, 2,00 экв.), 3-бромпроп-1-ин (0,45 мл, 2,00 экв.), TBAI (486 мг, 1,32 ммоль, 0,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2×50 мл ДХМ и органические слои объединили и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:10). Это позволило получить 1,395 г (79%) 76-2 в виде светло-желтого твердого вещества.

Синтез бензгидрил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (76-3). В 50 мл круглодонную колбу поместили 76-2 (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.), t-BuOH-H₂O(3:1) 8 мл, метил-2-азидоацетат (0,043 мл, 3,00 экв.), аскорбат Na(17,6 мг, 0,09 ммоль, 0,60 экв.), CuSO₄·5H₂O (11,1 мг, 0,04 ммоль, 0,30 экв.). В указанное выше вводили N₂ (г). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 40 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с ДХМ/MeOH (10:1). Это позволило получить 110 мг (94%) 76-3 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а, 9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (76-4). В 50 мл круглодонную колбу поместили 76-3 (106 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.), EtOAc (15 мл), палладий на угле (50 мг). В указанную выше смесь ввели водород. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворили в. Неочищенный продукт (8 мл) очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Prep OBD C18 Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (64,0% ACN до 80,0% в течение 9 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 35,4 мг (42%) 76-4 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 624,55; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 0.70-0.85 (d, 7H), 0.86 (s, 3H), 0.89 -1.01 (m, 2H), 1.02-1.10 (m, 6H), 1.10-1.19 (m, 4H), 1.21-1.56 (m, 10H), 1.62-1.81 (m, 6H), 2.05- 2.09 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.66 (d, J= 13.6 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=11.6, 4.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.45 (d, J=12.4 Hz, 1H), 4.67 (d, J= 12.4 Hz, 1H), 5.40 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 8.07 (s, 1H), 12.21 (br s, 1H).

Пример 48 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-Метокси-2-оксоэтокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (79-2)

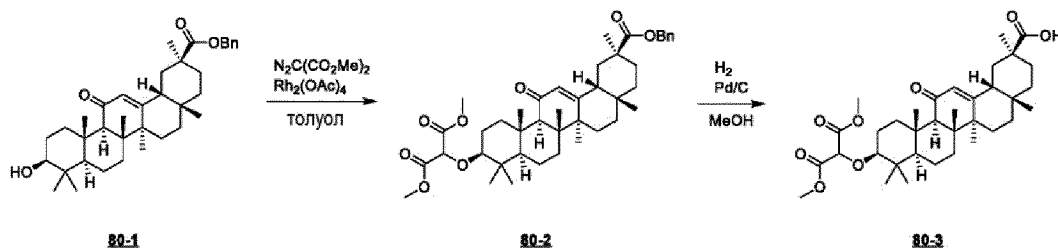


Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-бензгидрил-10-(2-метокси-2-оксоэтокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а, 12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (79-1). Смесь 78-1 (50 мг 0,072 ммоль), иодметан (170 мг, 1,2 ммоль) и K₂CO₃ (30 мг, 0,22 ммоль) в ДМФА (0,30 мл) перемешивали и нагревали при 60°C. Через 3 ч прибавляли EtOAc (20 мл), и смесь промывали водой (5 мл), 10% Na₂S₂O₃ (3 мл) и водой (5 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали флэш-хроматографией (4 г SiO₂, 0-20% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (32,7 мг).

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-метокси-2-оксоэтокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (79-2). Смесь 79-1 (32,7 мг, 0,046 ммоль) и 10% Pd/C (~50% воды, 18 мг влаги по массе) в MeOH (2,0 мл) и ТГФ (1,0 мл) перемешивали при 1 атм. H₂. Через 2 часа, смесь отфильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (4 г SiO₂, 20-60% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке

соединения (24 мг). MS (ES, m/z): 543,3 $[M+H]^+$; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 5.71 (s, 1H), 4.17 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.94 (dd, $J=11.8$ Hz, $J=4.5$ Hz, 1H), 2.82 (dt, $J=13.5$ Hz, $J=3.5$ Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.18 (dd, $J=13.3$ Hz, $J=3.5$ Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.69 (d, $J=10.2$ Hz, 1H).

Пример 49 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((1,3-Диметокси-1,3-диоксопропан-2-ил)окси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (80-3)

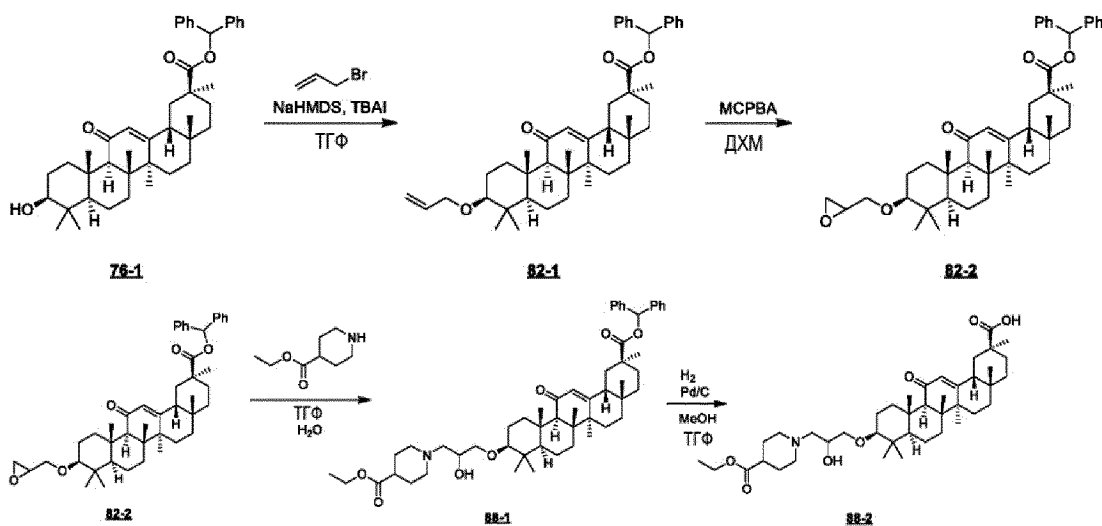


Синтез диметил-2-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-икозагидропицен-3-ил)окси)малоната (80-2). В 100 мл 3-горлую круглодонную колбу поместили 80-1 ((получали, как описано в *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 22, 3473-3479) (680 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.), толуол (20 мл), $Rh_2(OAc)_4$ (8 мг). Затем по каплям прибавляли раствор 1,1-бис(метоксикарбонил)диазиридин-1-ия (383 мг, 2,38 ммоль, 1,96 экв.) в толуоле (4 мл) при перемешивании при $90^\circ C$ в течение 1 ч. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при $90^\circ C$. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:3). Это позволило получить 700 мг (84%) 80-2 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((1,3-диметокси-1,3-диоксопропан-2-ил)окси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (80-3). В 100 мл круглодонную колбу продували H_2 и поддерживали инертную атмосферу H_2 (1 атм.), поместили 80-2 (700 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10 мл), палладий на угле (70 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): Колонка, XBridge Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (76,0% ACN до 81,0% в течение 10 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 59,7 мг (10%) 80-3 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ 601,40; 1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4 , ppm): δ 0.78-0.86 (m, 1H), 0.88-0.98 (m, 6H), 0.99-1.07 (m, 4H), 1.16-1.19 (m, 9H), 1.19-1.26 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 9H), 1.63-1.87 (m, 7H),

1.91-1.96 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.77 (d, J= 13.2 Hz, 1H), 3.08-3.12 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 4.86 (s, 1H), 5.61 (s, 1H).

Пример 50 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-(4-(Этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (88-2)



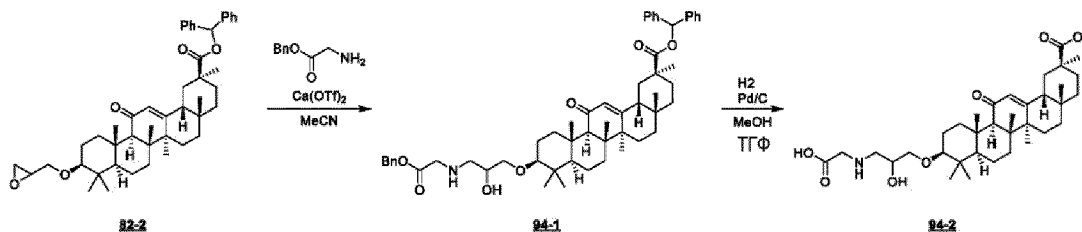
Синтез бензгидрил-(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(аллилокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (82-1). В 250 мл круглодонную колбу поместили 76-1 (2,3г, 3,61 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (5 мл), NaHMDS (2М в ТГФ) (3,61 мл, 2,00 экв.), 3-бромпроп-1-ен (870 мг, 7,19 ммоль, 2,00 экв.), TBAI (667 мг, 0,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 50 °С. Полученный раствор разбавляли 100 мл ЕА. Полученную смесь промывали 2×50 мл H₂O. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролевым эфиром (1:50). Это позволило получить 1,37 г (56%) 82-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез бензгидрил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-10-(оксиран-2-илметокси)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (82-2). В 250 мл круглодонную колбу поместили раствор 82-1 (1,37г, 2,02 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл). Затем по каплям прибавляли раствор м-ХПБК (1,75г, 10,14 ммоль, 5,00 экв.) в ДХМ (10 мл) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 30 °С. Реакционную смесь затем погасили прибавлением 15 мл 3М раствора гидроксида натрия. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор экстрагировали 3×150 мл EtOAc и органические слои объединили. Полученную смесь промывали 1×100 мл воды и 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с ДХМ/EtOAc (50:1). Собранные фракции объединили

и концентрировали в вакууме. Это позволило получить 1,1 г (78%) 82-2 в виде белого твердого вещества.

Синтез этил-1-(3-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензгидрилокси)карбонил)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-икозагидропицен-3-ил)окси)-2-гидроксипропил)пиперидин-4-карбоксилата (88-1). Раствор 82-2 (430 мг, 0,62 ммоль) и изонипекотат (340 мг) в ТГФ (6,0 мл) и воду (1,0 мл) нагревали при 70°C. Через 2,5 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и использовали непосредственно на следующей стадии. Смесь 88-1 (0,62 ммоль) и влажного 10% Pd/C (~50% воды, 100 мг влаги по массе) в ТГФ (4,0 мл) и MeOH (4,0 мл) перемешивали при одной атм. H₂. Через 2 ч конечный продукт очищали флэш-хроматографией (4 г SiO₂, 0-15% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. MS (ES, m/z): 684,2 [M+H]⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.68 (s, 1H), 4.14 (quar, J=7.0 Hz, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 1H), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

Пример 51 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-((Карбоксиметил)амино)-2-гидроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (94-2)

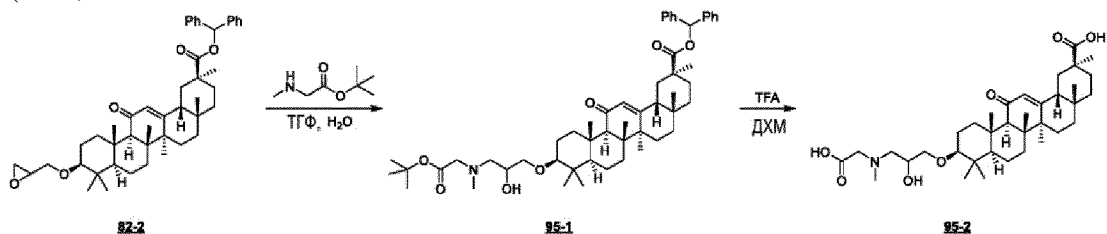


Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-бензгидрил-10-(3-(2-(бензилокси)-2-оксоэтиламино)-2-гидроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6, 6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (94-1). Смесь 82-2 (30 мг 0,043 ммоль), бензилглицината (14 мг, 0,086 ммоль) и трифторметилсульфоната кальция (5 мг, 0,014 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) нагревали при 80°C в течение 2 часов, а затем охлаждали до комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь затем нагревали при 80°C в течение 2 ч, прибавляли к 5% Na₂CO₃ (5 мл) и экстрагировали ДХМ (4×10 мл). Объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения (57 мг).

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-((Карбоксиметил)амино)-2-гидроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (94-2). Смесь неочищенного 94-1 со стадии 1 (57 мг) и влажного 10% Pd/C (50% воды, 10 мг воды по массе) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл) перемешивали при 1 атм. H₂ в течение 2 дней. Смесь отфильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ

с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения (2,5 мг) в виде белого порошка. MS (ES, m/z): 602,2 [M+H]⁺

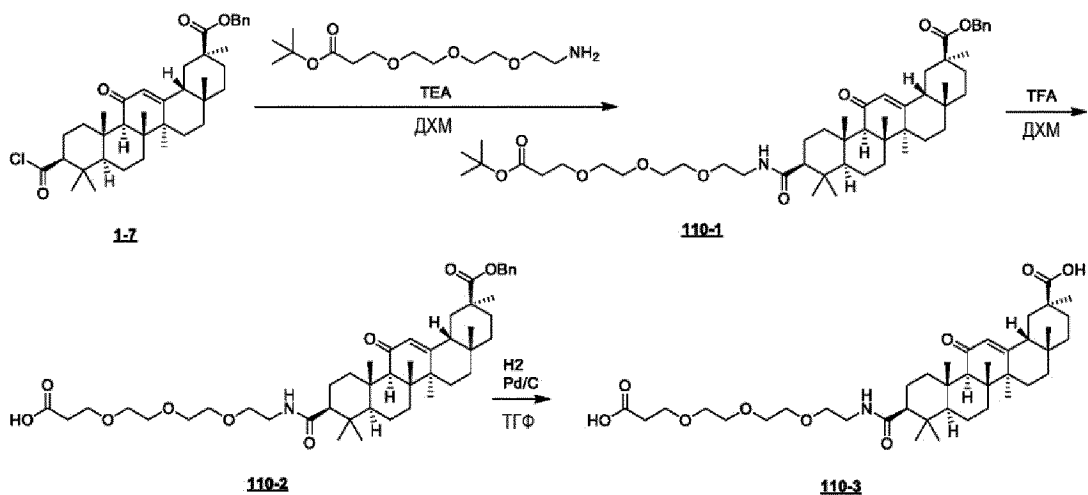
Пример 52 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-((Карбоксиметил)(метил)амино)-2-гидроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (95-2)



Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-бензгидрил-10-(3-((2-трет-бутокси-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-гидроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (95-1). Раствор 82-2 (40 мг, 0,058 ммоль) и *трет*-бутилсаркозина (46 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (0,50 мл) и воды (0,10 мл) нагревали при 65°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали флэш-хроматографией (4 г SiO₂, 0-5% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (47 мг).

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-((карбоксиметил)(метил)амино)-2-гидроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (95-2). Медленно прибавляли трифторуксусную кислоту (0,30 мл) к раствору 95-1 (47 мг, 0,056 ммоль) в ДХМ (0,30 мл). Через 4,5 ч прибавляли гептан (10 мл) и смесь концентрировали досуха. Неочищенный продукт 4 согласно ЖХ-МС показал, что продукт содержал ~10% лактона. MS (ES, m/z): 616,3 [M+H]⁺; ¹H-NMR (DMSO, d₆) δ 5.41 (s, 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.57 (dd, J=10.0 Hz, J=4.7 Hz, 0.5 H), 3.45 (dd, J= 9.6 Hz, J= 6.1 Hz, 0.5 H), 3.30-3.05 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.66 (d, J= 13.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 6H), 0.95 (s, 3H), 0.76 (s, 1H), 0.73 (s, 3H).

Пример 53 1-((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-Карбокси-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-икозагидропицен-3-ил)-1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатетрадекан-14-овая кислота (110-3)



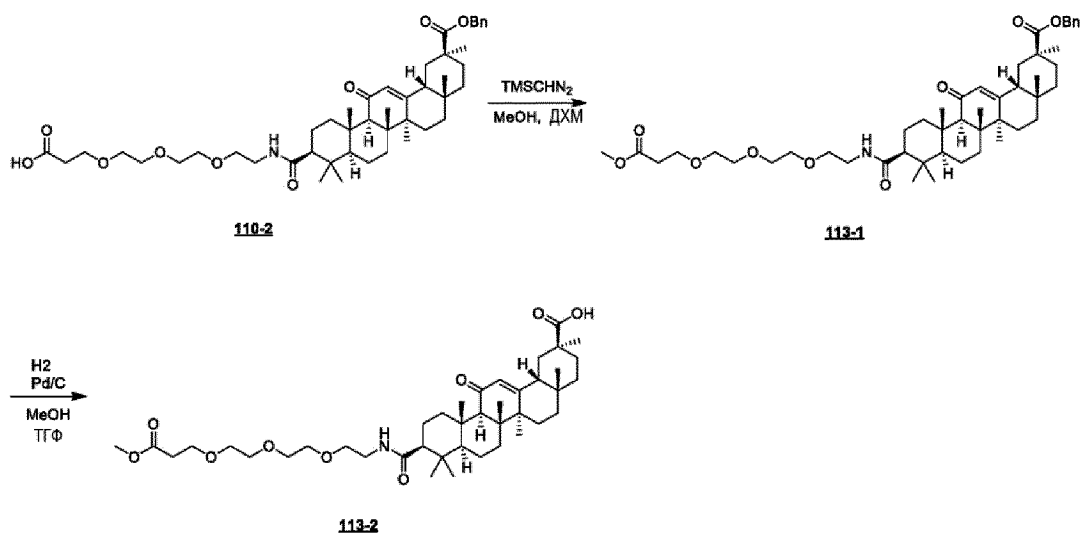
Синтез трет-бутил-1-((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-икозагидропицен-3-ил)-1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатетрадекан-14-оата (110-1). В 250 мл круглодонную колбу поместили 1-7 (515 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (50 мл), трет-бутил-3-2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этоксипропаноат (589 мг, 2,12 ммоль, 2,50 экв.), ТЕА (0,885 мл, 7,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1:1). Это позволило получить 533 мг (74%) 110-1 в виде светло-желтого твердого вещества.

Синтез 1-((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-икозагидропицен-3-ил)-1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатетрадекан-14-овой кислоты (110-2). В 250 мл круглодонную колбу поместили 110-1 (533 мг, 0,63 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (15 мл), трифторуксусную кислоту (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученную смесь промывали 2×10 мл диэтиловым эфиром. Это позволило получить 497 мг (100%) 110-2 в виде светло-желтого неочищенного масла.

Синтез 1-((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-карбоксо-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-икозагидропицен-3-ил)-1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатетрадекан-14-овой кислоты (110-3). В 50 мл круглодонную колбу продували Н₂ и поддерживали инертную атмосферу Н₂ (1 атм.), поместили 110-2 (150 мг, 1 экв.), ТГФ (10 мл), Pd/C (15 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (42% ACN до 60% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 65,8 мг (49,5%) 110-3 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 702,40; ¹H-NMR (400 MHz,

MeOH-d₄, ppm): δ 0.86 (s, 3H), 0.88 (s, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.99-1.11 (m, 5H), 1.17 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.21 (d, J=7.3 Hz, 1H), 1.35-1.55 (m, 9H), 1.61-2.08 (m, 8H), 2.10-2.29 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.57 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.80 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.34-3.47 (m, 2H), 3.55 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.60-3.69 (m, 8H), 3.76 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 1H).

Пример 54 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-((3-оксо-2,6,9,12-тетраоксатетрадекан-14-ил)карбамоил)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (113-2)



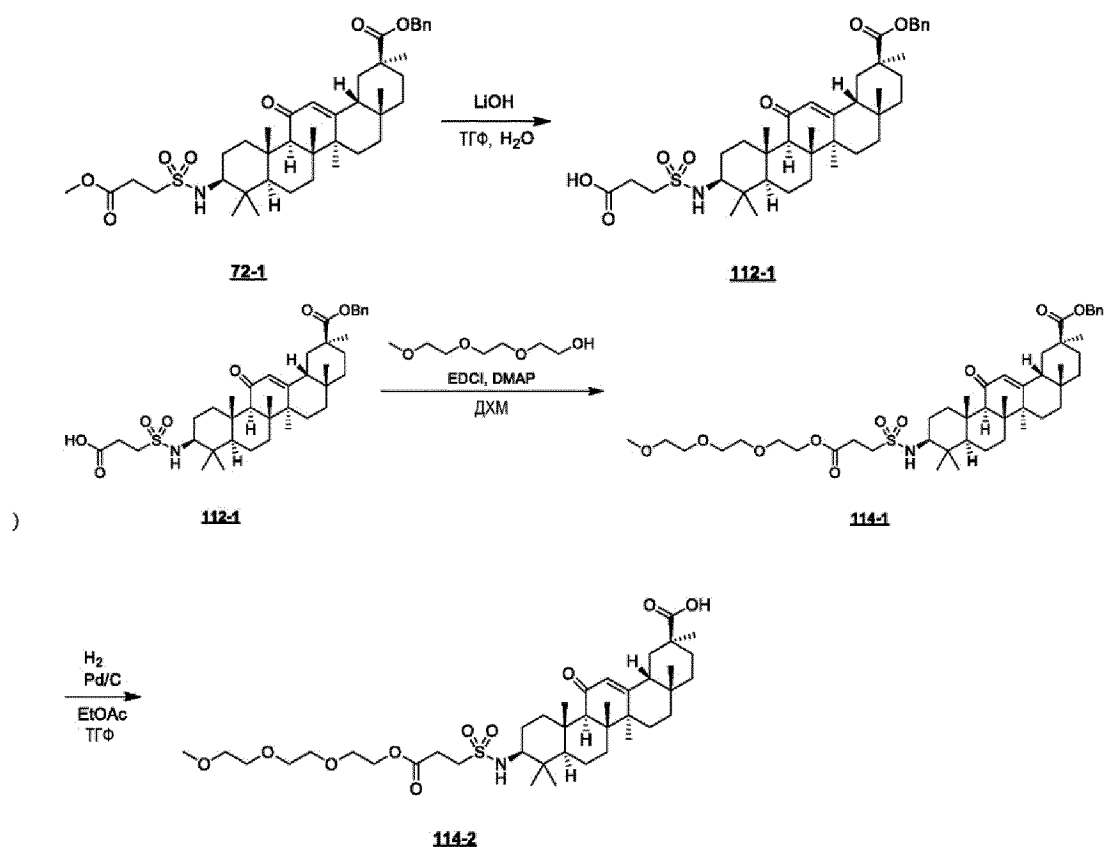
Синтез метил-1-((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-икозагидропицен-3-ил)-1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатетрадекан-14-оата (113-1)

В 250 мл круглодонную колбу поместили 110-2 (508 мг, 0,64 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (15 мл), MeOH (15 мл). Затем по каплям прибавляли TMSCHN₂ в н-гексане (2M) (0,96 мл, 3,00 экв.) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это позволило получить 517 мг (100%) 113-1 в виде неочищенного желтого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-((3-оксо-2,6,9,12-тетраоксатетрадекан-14-ил)карбамоил)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (113-2). В 250 мл круглодонную колбу продували H₂ и поддерживали инертную атмосферу H₂ (1 атм.), поместили 113-1 (517 мг, 1 экв.), MeOH (10 мг), ТГФ (10 мг), Pd/C (52 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (48% Фазы В до 68% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это

позволило получить 29,6 мг (6,45%) 113-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 716,45$; 1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4 , ppm): δ 0.86 (s, 3H), 0.88 (s, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.97-1.11 (m, 5H), 1.17 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.28 (d, J= 13.8 Hz, 1H), 1.34-1.55 (m, 9H), 1.63-1.81 (m, 3H), 1.82-2.09 (m, 5H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.58 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 2.78 (d, J= 13.6 Hz, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.53 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 8H), 3.67 (s, 3H), 3.74 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H).

Пример 55 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-((12-оксо-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан)сульфонамидо)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (114-2)



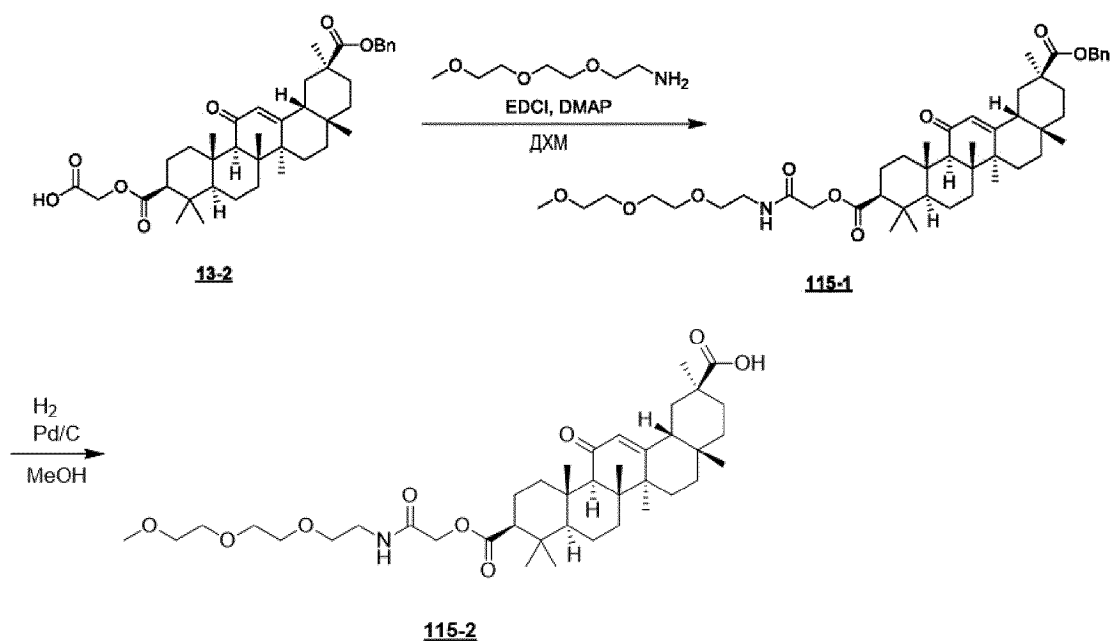
Синтез 3-(N-((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-икозагидропицен-3-ил)сульфамоил)пропановой кислоты (112-1). 72-1 (200 мг, 0,282 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (13,0 мг, 0,309 ммоль) в ТГФ и воду перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли бН НСl, частично выпарили в вакууме, разбавили водой и экстрагировали ДХМ. Экстракт сушили (Na₂SO₄) и выпарили с получением 0,195 г (99%) 112-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-((12-оксо-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан)сульфонамидо)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (114-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили 112-1 (200 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.), ДМФА (20

мл), 2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этан-1-ол (190 мг, 1,16 ммоль, 4,03 экв.), EDCI (140 мг, 0,73 ммоль, 2,54 экв.), DMAP (210 мг, 1,72 ммоль, 5,98 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 65 °С. Полученный раствор экстрагировали 200 мл EtOAc. Полученную смесь промывали 1 x 200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровали. Это позволило получить 100 мг (41,3%) 114-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-((12-оксо-2,5,8,11-тетраоксотетрадекан)сульфонамидо)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (114-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 114-1 (100 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.), ТГФ (5 мл), ЕА (10 мл), Pd/C (20 мг, 0,19 ммоль, 1,583 экв.). В указанную выше смесь ввели водород (g, 1 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (54% Фазы В до 67% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 7,9 мг (8,9%) 114-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 752,35; ¹H-NMR (400 МГц, MeOH-d₄, ppm): δ 0.78-0.94 (m, 7H), 0.95-1.24 (m, 15H), 1.53-2.07 (m, 9H), 2.08-2.28 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.70-2.90 (m, 3H), 2.97-3.11 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 5H), 3.52-3.62 (m, 3H), 3.63- 3.72 (m, 9H), 3.73-3.86 (m, 2H), 4.20-4.32 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 7.25 (d, J= 12.8 Hz, 1H).

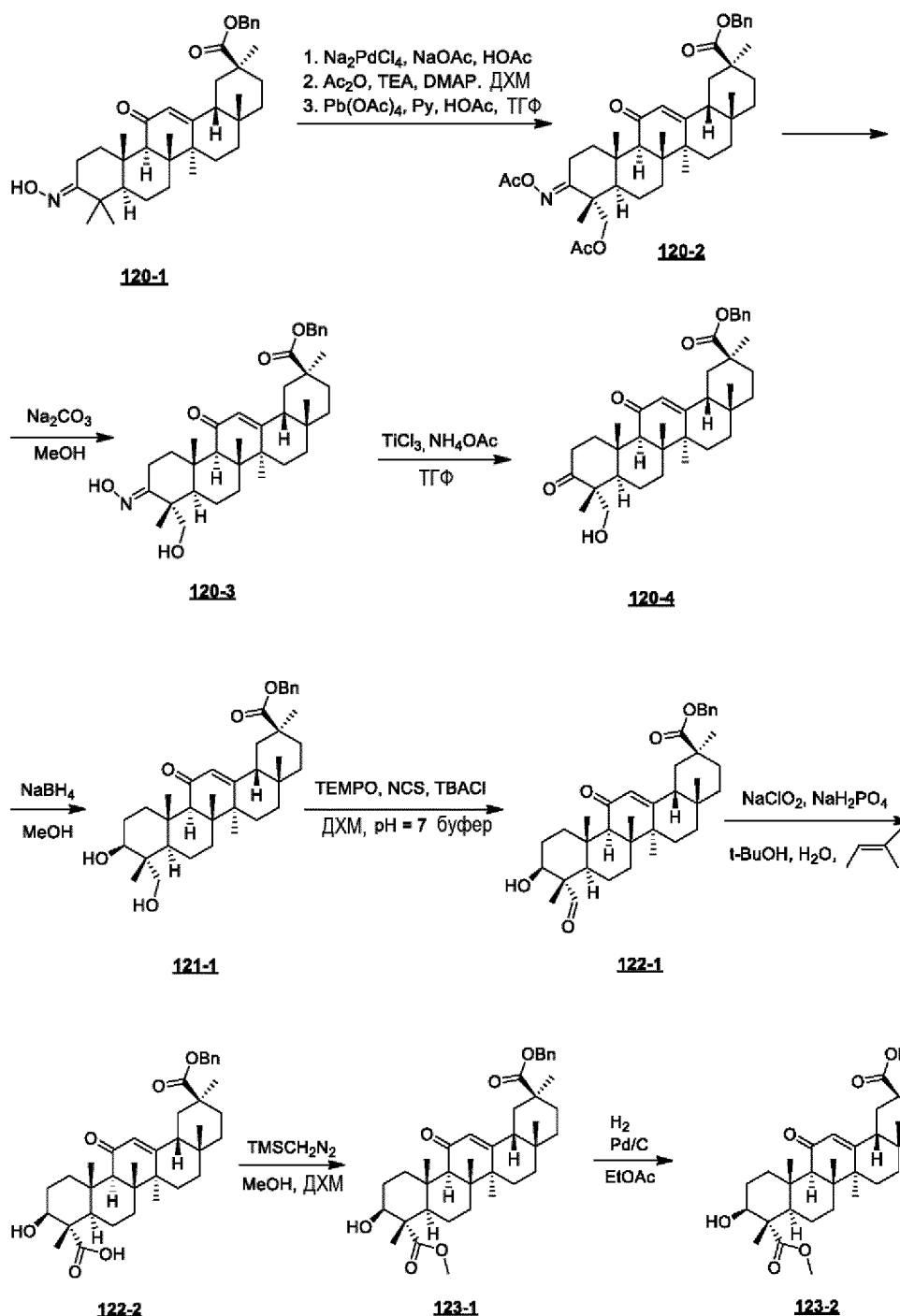
Пример 56 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-(4-оксо-2,8,11,14-тетраокса-5-азапентадеканоил)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,2,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (115-2)



Синтез 2-бензил-10-(12-оксо-2,5,8-триокса-11-азатридекан-13-ил) (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S, 12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12, 12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2,10-дикарбоксилата (115-1). В 200 мл круглодонную колбу поместили 13-2 (200 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.), ДХМ (10 мл, 0,12 ммоль), DMAP (18 мг, 0,15 ммоль, 0,477 экв.), EDCI (116 мг, 0,61 ммоль, 1,957 экв.), 1-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-2-метоксиэтан (59 мг, 0,36 ммоль, 1,169 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с EtOAc/петролевым эфиром (1:1). Это позволило получить 200 мг (81,67%) 115-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-10-(4-оксо-2,8,11,14-тетраокса-5-азапентадеканойл)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12, 12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (115-2). В 100 мл круглодонную колбу продували и поддерживали инертную атмосферу H₂ (1 атм.), поместили 115-1 (200 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.), MeOH (10 мл, 0,31 ммоль, 1,236 экв.), Pd/C (20 мг, 0,19 ммоль, 0,744 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (53% Фазы В до 68% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 39,3 мг (22,17%) 115-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 702,50; ¹NMR-PH-RDX-013-585-0: (400 MHz, MeOH-d₄, ppm): δ 0,81-0,94 (m, 7H), 1,09-1,18 (m, 5H), 1,19-1,21 (m, 9H), 1,22-1,26 (m, 1H), 1,43-1,74 (m, 12H), 1,76-2,01 (m, 4H), 2,15-2,24 (m, 2H), 2,38 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,81(d, J=13,2 Hz, 1H), 3,33-3,34 (m, 3H), 3,35-3,43 (m, 2H), 3,56-3,67 (m, 10H), 4,70 (AB q, J=11,6 Hz, 2H), 5,60 (s, 1H).

Пример 57 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-Гидрокси-9-(метокси карбонил)-2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (123-2)



Синтез бензил-(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,12aS,12bR,14bR, E)-10-(ацетоксиимино)-9-(ацетоксиметил)-2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (120-2). В 250 мл круглодонную колбу поместили 120-1 (получали, из 109-1 как описано в *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 433-454) (1,0г, 1,7 ммоль, 1,00 экв.), AcOH (100 мл), Na_2PdCl_4 (0,76г, 2,04 ммоль, 1,20 экв.), NaOAc (0,21г, 1,36 ммоль, 0,80 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре ($\sim 15\text{-}20^\circ\text{C}$) в течение 72 ч. Затем ее вылили на лед. Через несколько часов осадок собрали фильтрованием, смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Затем прибавляли ДХМ (120 мл), уксусный ангидрид (0,435г, 3,24 ммоль, 1,80

экв.), ТЕА (0,364г, 2,72 ммоль, 1,60 экв.) и DMAP (6 мг, 0,02 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь промывали 1×300 мл водой. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Прибавляли пиридин (0,6 мл), ТГФ (100 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем охлаждали до -78 °С, медленно прибавляли Pb(OAc)₄ (4,9г, 8,5 ммоль, 5 экв.), растворенный в AcOH (100 мл). После завершения прибавления смесь оставили нагреваться докомнатной температуры, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Прибавляли раствор NaBH₄ (60 мг) в 1 N водном растворе NaOH(50 мл), и перемешивание продолжали в течение 10 мин. Смесь фильтровали через целит. Полученный раствор экстрагировали 300 мл ДХМ и органические слои объединили. Полученную смесь промывали 3×300 мл насыщ. NaHCO₃ и 2×300 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это позволило получить 1,03 г (88%, неочищенное) 120-2 в виде светло-желтого твердого вещества.

Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,12aS,12bR,14bR, E)-10-(гидроксиимино)-9-(гидроксиметил)-2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (120-3). В 250 мл круглодонную колбу поместили 120-2 (1,03г, 1,53 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (120 мл), карбонат натрия (820 мг, 7,74 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор экстрагировали 200 мл ДХМ и органические слои объединили. Полученную смесь промывали 2×200 мл гидрокарбоната натрия и 1×200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Твердое вещество сушили в печи при пониженном давлении. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это позволило получить 1,1 г (неочищенное)120-3 в виде желтого твердого вещества.

Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,12aS,12bR,14bR)-9-(гидроксиметил)-2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-10,13-диоксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (120-4). В 250 мл круглодонную колбу поместили NH₄OAc (3,88г, 27,00 экв.), воду (80 мл), TiCl₃ (4 мл). Затем по каплям прибавляли раствор 120-3 (1,1 г, 1,87 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (70 мл) при перемешивании в течение 15 мин. К нему прибавляли ТГФ (70 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор экстрагировали 200 мл ДХМ и органические слои объединили. Полученную смесь промывали 1×200 мл гидрокарбоната натрия и 1×200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с

EtOAc/петролейным эфиром (1:1). Это позволило получить 190 мг (18%) 120-4 в виде белого твердого вещества.

Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,10S,12aS,12bR,14bR)-10-гидрокси-9-(гидроксиметил)-2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (121-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили 120-4 (150 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (20 мл), NaBH₄ (40 мг, 1,06 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем погасили прибавлением 5 мл воды. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор экстрагировали 100 мл ДХМ и органические слои объединили. Полученную смесь промывали x мл и 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Это позволило получить 140 мг (93%) 121-1 в виде белого твердого вещества.

Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-формил-10-гидрокси-2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (122-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили 121-1 (300 мг, 0,52 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (25 мл), буфер pH 8,6 (5 мл), TEMPO (240 мг, 1,54 ммоль, 3,00 экв.), TBACl (0,36г, 2,50 экв.), NCS (280 мг, 2,10 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40 °С. Полученный раствор экстрагировали 200 мл ДХМ и органические слои объединили. Полученную смесь промывали 1×200 мл воды и 1×200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Это позволило получить 0,4 г (134%, неочищенное) 122-1 в виде желтого полутвердого вещества.

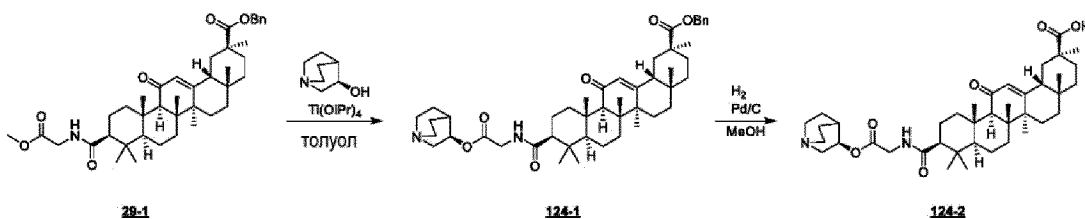
Синтез (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбонил)-3-гидрокси-4,6а,6b,8а,11,14b-гексаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-икозагидропицен-4-карбоновой кислоты (122-2). В 250 мл круглодонную колбу поместили 122-1 (400 мг, 0,70 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутанол (12 мл), воду (6 мл), 2-метилбут-2-ен (2 мл), NaH₂PO₄ (0,5г, 6,00 экв.), NaClO₂ (0,38г, 6,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -2 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор экстрагировали 200 мл ДХМ и органические слои объединили. Полученную смесь промывали 1×200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это позволило получить 0,758 г (184%, неочищенное) 122-2 в виде желтого полутвердого вещества.

Синтез 2-бензил-9-метил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-гидрокси-2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2,9-дикарбоксилата (123-1). В 100 мл круглодонную колбу поместили 122-2 (500 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (10 мл), MeOH (10 мл), TMSCH₂N₂ (5 мл, 10,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре.

Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор экстрагировали 200 мл ДХМ и органические слои объединили. Полученную смесь промывали 1×200 мл воды и 1×200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это позволило получить 0,6 г (117%, неочищенное) 123-1 в виде желтого полутвердого вещества.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-Гидрокси-9-(метоксикарбонил)-2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновой кислоты (123-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 123-1 (600 мг, 0,99 ммоль, 1,00 экв.), EtOAc (20 мл), палладий на угле (0,12г, 0,20 экв.). В указанную выше смесь ввели водород (1 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (48,0% ACN до 62,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это позволило получить 29,7 мг (6%) 123-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 515,30; ¹ NMR (400 MHz, MeOH-d₄, ppm): δ 0.75 (s, 3H), 0.88-1.01 (m, 2H), 1.02-1.18 (m, 14H), 1.28-1.39 (m, 7H), 1.43 (d, J=1.6 Hz, 1H), 1.48-1.59 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 3H), 1.71-1.92 (m, 3H), 2.01-2.22 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.79 (dt, J=13.6, 3.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.87 (dd, J=1.8, 4.7 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H).

Пример 58 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-((2-оксо-2-(((R)-хинуклидин-3-ил)окси)этил)карбамоил)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (124-2)



Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-hepta метил-13-оксо-10-((2-оксо-2-(((R)-хинуклидин-3-ил)окси)этил)карбамоил)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b, 7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилата (124-1). В 50 мл круглодонную колбу поместили 29-1 (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.), толуол (10 мл), (3R)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ол (60 мг, 0,47 ммоль, 3,00 экв.), изопропоксид титана (IV) (0,14 мл, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с ДХМ/MeOH (5:1). Это позволило получить 20 мг (17%) 124-1 в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-((2-оксо-2-(((R)-хинуклидин-3-ил)окси)этил)карбамоил)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10, 11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоновая кислота (124-2). В 100 мл круглодонную колбу поместили 124-1 (45 мг, 0,06 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (20 мл), палладий на угле (10 мг). В указанную выше смесь ввели водород (1 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (30,0% ACN до 56,0% в течение 8 мин); Детектор, УФ 254/220 нм. Это позволило получить 11,6 мг (29%) 124-2 в виде белого твердого вещества. MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ = 665,45; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH- d_4 , ppm): δ 0.84 (s, 3H), 0.87 (s, 1H), 0.92(s, 3H), 0.96-1.01 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) 1.23-1.29 (m, 1H), 1.40-1.53 (m, 8H), 1.63-1.76 (m, 3H), 1.79-2.32 (m, 11H), 2.38 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.80 (dt, J=13.5 Hz, 3.3 Hz, 1H), 3.33-3.40 (m, 6H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.88 (d, J=17.3 Hz, 1H), 3.99 (d, J= 17.3 Hz, 1H), 5.10-5.17 (m, 1H), 5.58 (s, 1H).

Пример 59 Активность HSD2

Эпителиальные стволовые клетки нисходящей кишки человека культивировали в виде 3D органоидов в соответствии с Sato et al. *Gastroenterology*. апрель 2011;141(5):1762-72)). Органоиды диссоциировали с использованием TrypLE Express (life technologies) и высевали на 96-луночные трансвеллы (корнинг) в дополненную базальную среду (SBM - расширенный DMEM/F12, содержащую 10 mM HEPES, 1:100 Glutamax, 1:100 пенициллин/стрептомицин, 1:100 N2, 1:50 B27, 1 mM N-ацетилцистеина, 10 нМ [Leu15] - гастрин I), содержащую 100 нг/мл Wnt3A (W), 50 нг/мл EGF (E), 100 нг/мл Noggin (N), 500 нг/мл RSpondin1 (R), 500 нМ A83-01 (A) и 2,5 мкМ тиазовидина (T). Культуры дифференцировали с использованием SBM, содержащего ENRA и 30 нМ альдостерона, на 3-й день, и культуры использовали для анализа на 6-й или 7-й день. Соединения разбавляли в ДМСО, а серийные разведения готовили титрованием в ДМСО. Соединения затем разбавляли DMEM/F12. Трансвеллы, содержащие нисходящие культуры толстой кишки, дважды промывали DMEM/F12 и соединение добавляли в апикальный компартмент. Клетки инкубировали с тестируемым соединением в течение 30 мин при 37°C, 5% CO₂ для уравнивания через клеточную мембрану. Готовили второй планшет с соединениями, в котором серийно разбавленные соединения в ДМСО разбавляли до DMEM/F12, содержащий 40 нМ кортизола. После 30-минутной стадии предварительной инкубации апикальную среду аспирировали и к апикальной стороне трансвела добавляли соединения, разбавленные в DMEM/F12 40 нМ кортизолом. Затем планшет инкубировали в течение четырех часов при 37°C, 5% CO₂. Уровни кортизола измеряли с использованием набора для анализа кортизола HTRF, как описано производителем (Cisbio). Затем наносили кривые концентрация-эффект на график и значения IC₅₀ определяли, используя нелинейную регрессию по методу наименьших квадратов.

Пример 60 Анализы стабильности

Образец анализировали на тройном квадрупольном ЖХ-МС Agilent 6410, состоящем из Agilent 1260 LC с колонкой Phenomenex Gemini 5 мкм (NX-C18, 110А, 30×2 мм) и масс-спектрометре с интерфейсом электрораспыления, работающим в режиме ионизации положительных ионов. Подвижные фазы состояли из 0,1% муравьиной кислоты в воде и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Стабильность плазмы. Плазму от объединенного самца крысы или человека (приобретенную у Bioreclamation IVT, LLC) предварительно нагревали до 37 °С. Соединения затем добавляли в образцы плазмы для достижения конечной концентрации 1 мкМ и перемешивали на вортексе. Дубликаты образцов 100 мкл, каждый, были взяты в 0, 10, 20, 30 и 60 мин для экстракции и анализа. Экстракцию и анализ исходного препарата проводили путем добавления 300 мкл ацетонитрила, содержащего 500 нг/мл внутреннего стандарта (лабеталол), встряхивания и центрифугирования. Прибавляли 150 мкл супернатанта в 100 мкл деионизированной воды и инжестировали в 10 мкл в LC/MS.

Стабильность гомогената печени S9. Гомогенат печени S9 от объединенного самца крысы или человека (приобретен у Xenotech, LLC, 20 мг белка/мл) разбавляли 0,05М KH_2PO_4 , pH 7,4 буфером для получения 0,8 мг белка/мл и предварительно нагревали до 37 °С. Затем к гомогенатным образцам добавляли соединения до конечной концентрации 1 мкМ и перемешивали на вортексе. Дубликаты образцы объемом 100 мкл, каждый, отбирали в моменты времени 0, 5, 15, 30 и 120 мин для экстракции и анализа. Экстракцию и анализ исходного препарата проводили путем добавления 300 мкл ацетонитрила, содержащего 100 нг/мл внутреннего стандарта (лабеталол), встряхивания и центрифугирования. Прибавляли 150 мкл супернатанта в 100 мкл деионизированной воды и инжестировали в 10 мкл в LC/MS.

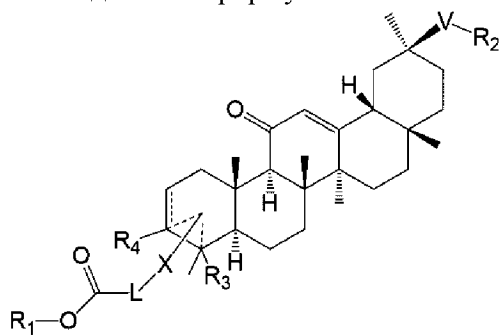
Микросомальная стабильность печени - микросома печени от объединенного самца крысы или человека (приобретен у Xenotech, LLC, 20 мг белка/мл) разбавляли 0,05М KH_2PO_4 , pH 7,4 буфером, содержащим 5 мМ MgCl_2 для получения 0,5 мг белка/мл и предварительно нагревали до 37 °С. Затем к гомогенатным образцам добавляли соединения до конечной концентрации 1 мкМ и перемешивали на вортексе. Затем добавляли NADPH в 0,05М KH_2PO_4 , буфер pH 7,4 для достижения конечной концентрации 2 мМ для начала реакции. Дубликаты образцы объемом 100 мкл, каждый, отбирали в моменты времени 0, 3, 6, 10, 15, 20 и 30 мин для экстракции и анализа. Экстракцию и анализ исходного препарата проводили путем добавления 100 мкл ацетонитрила, содержащего 100 нг/мл внутреннего стандарта (лабеталол), встряхивания и центрифугирования. 10 мкл супернатанта инжестировали в LC/MS. Инкубация без добавления NADPH была использована в качестве контроля для эксперимента.

Стабильность экстракта слепой кишки - самок крыс (без голодания) подвергали эвтаназии, слепую кишку и толстую кишку вынимали и взвешивали. Содержимое кишечника в слепой кишке и ободочной кишке промывали 20 мл деионизированной воды и ткани снова взвешивали. Деионизированную воду добавляли к смеси с содержанием слепой кишки и толстой кишки для разбавления 10 X мас./об. Затем смесь

гомогенизировали гомогенизатором Polytron в течение 2 минут и центрифугировали при 5000 об./мин в центрифуге Beckman Allegra 25r в течение 10 минут. Супернатант вынимали и нагревали до 37 °С во встряхиваемой воде. Затем в 1,5 мл аликвоты добавляли соединения до конечной концентрации 1 мкМ и перемешивали на вортексе. Дубликаты образцов 100 мкл, каждый, были взяты в 0, 10, 20, 40, 60 и 180 мин для экстракции и анализа. Экстракцию и анализ исходного препарата проводили путем добавления 300 мкл ацетонитрила, содержащего 500 нг/мл внутреннего стандарта (лабеталол), встряхивания и центрифугирования. Прибавляли 150 мкл супернатанта в 100 мкл деионизированной воды и инжестировали в 10 мкл в LC/MS.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его соль:



I

где,

X представляет собой связь, -O-, -C(O)-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- или -N(R_x)-S(O)_n-;

V представляет собой -C(O)O-, -C(O)N(R₅)-, -C(O)N(R₅)O-, -NH-C(O)-N(R₅)- или NH-S(O)_n-;

L представляет собой связь, алкилен, причем одну или более несмежных метиленовых групп указанного алкилена заменяют -O-; двухвалентный арил или двухвалентный гетероарил; или L представляет собой алкилен-Y-алкилен, где Y представляет собой O, NR_x, S, SO, SO₂ или двухвалентный гетероцикл; причем указанные алкиленовые группы являются необязательно замещенными OH, -C(O)O-R₁, алкилом или алкилом, замещенным OH или -C(O)O-R₁; и где углерод из указанных алкиленовых групп и R_x необязательно вместе образуют гетероцикл; при условии, что когда X является отличным от связи, тогда L является отличным от связи;

R₁ представляет собой алкил, необязательно замещенный галогеном, OH, амино, оксо, карбокси, ацилокси, алкоксикарбонилем, алкоксиацилокси, алкоксикарбонилокси, аминокарбонилем, карбоциклом, необязательно замещенный алкилом, галогеналкилом, оксо, амино и галогеном, и гетероцикл, необязательно замещенный алкилом, оксо, амино и галогеном; и карбоцикл или гетероцикл, необязательно замещенный алкилом, галогеналкилом, оксо, амино и галогеном; причем одну или более несмежных метиленовых групп в любой из вышеуказанных алкильных групп заменяют O;

R₂ представляет собой H или R₁;

R₃ отсутствует, представляет собой Me; при условии, что когда -X-L-C(O)O-R₁ находится у углерода, у которого находится R₃, тогда R₃ отсутствует; или R₃ представляет собой -Z-L-C(O)O-R₁, где Z представляет собой связь, -O-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- или -N(R_x)-S(O)_n-; и

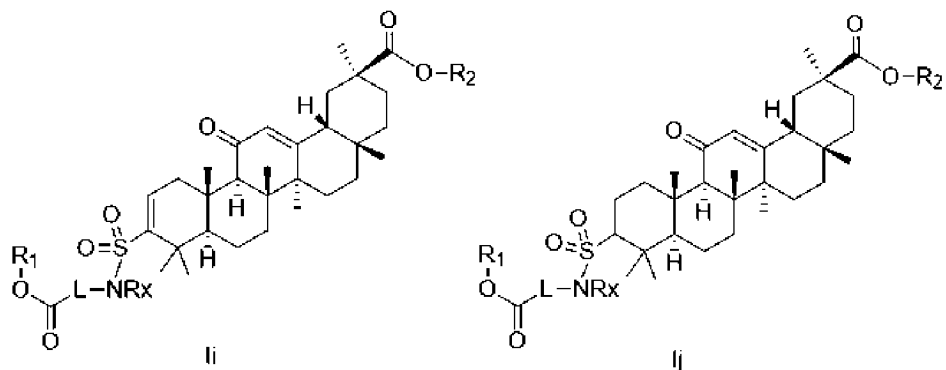
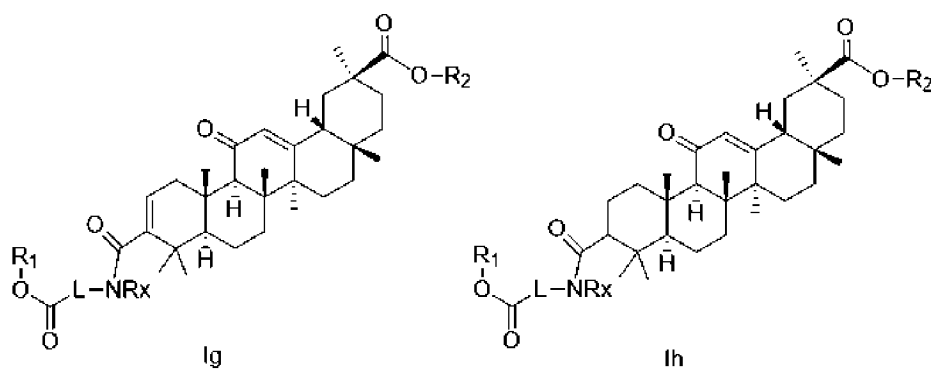
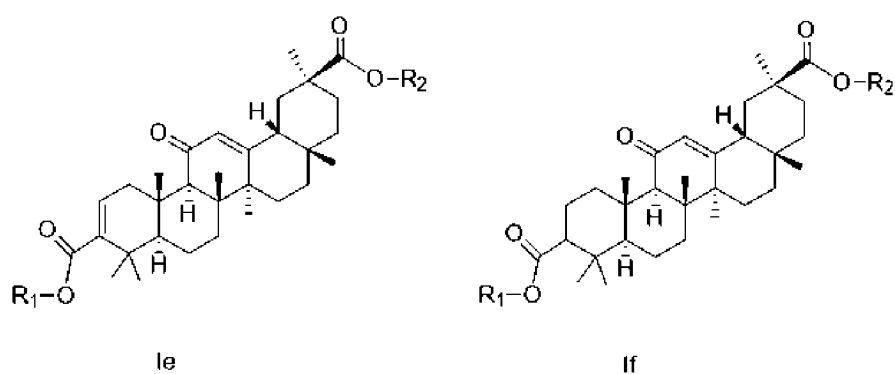
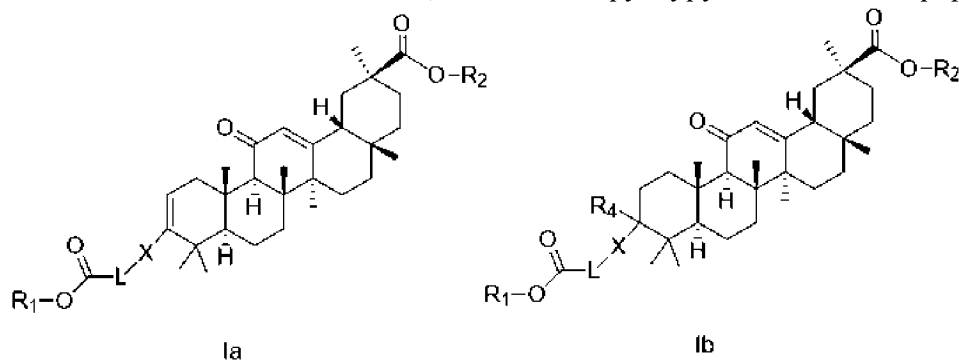
R₄ отсутствует, представляет собой H или OH; при условии, что когда -X-L-C(O)O-R₁ находится у углерода, у которого находится R₄, тогда R₄ представляет собой H или отсутствует;

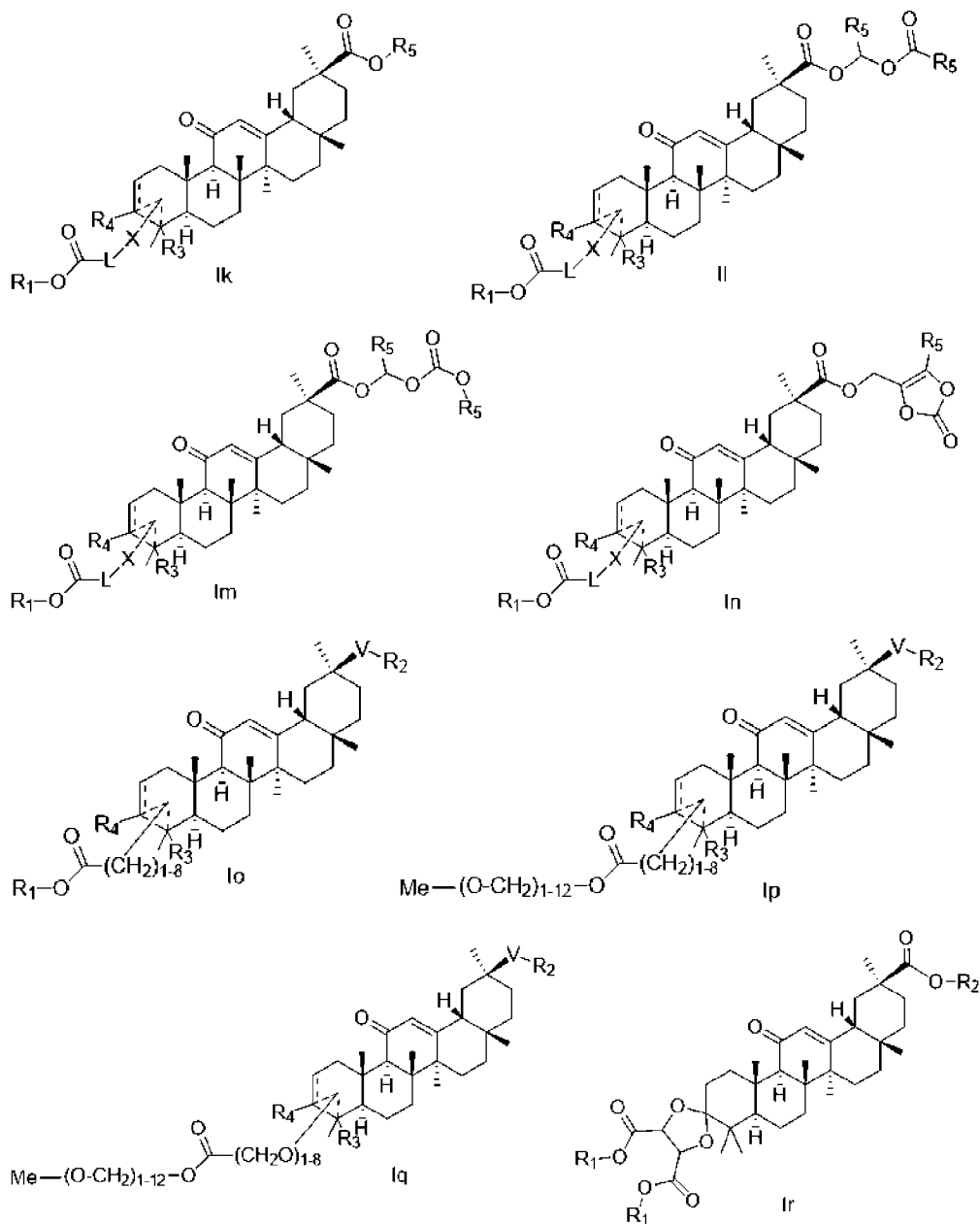
R₅ представляет собой H или алкил;

R_x представляет собой H, $-C(O)O-R_1$, или алкил, необязательно замещенный $-C(O)O-R_1$; и

n равно 1 или 2.

2. Соединение или соль по п. 1, имеющее структуру любой одной формулы Ia -Ij:





или его соль.

3. Соединение или соль по п. 1 или п. 2, где X представляет собой связь.
4. Соединение или соль по п. 1 или п. 2, где L представляет собой связь.
5. Соединение или соль по п. 1 или п. 2, где X и L оба представляют собой связи.
6. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-5, где R₂ представляет собой H.
7. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-6, где R₃ представляет собой H.
8. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-7, где R₄ представляет собой H.
9. Соединение или соль по любому одному из пп 1-2 и 6-8, где X отсутствует и L представляет собой арил или гетероарил.
10. Соединение или соль по п. 9, где L представляет собой фенил, триазол или изоксазол.
11. Соединение или соль по п. 10, где R₃ представляет собой водород.
12. Соединение или соль по п. 11, где каждый R₂ и R₄ представляет собой H.

13. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-2 и 6-8, где X представляет собой O.

14. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-2 и 6-8, где X представляет собой -C(O)-.

15. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-14, где R₁ представляет собой алкил, необязательно замещенный галогеном, OH, amino, оксо, карбокси, ацилокси, алкоксикарбонилем, алкоксиацилокси, алкоксикарбонилокси, аминокарбонилем, карбоцикл, необязательно замещенный алкилом, галогеналкилом, оксо, amino и галогеном и гетероцикл, необязательно замещенный алкилом, оксо, amino и галогеном; и гетероцикл, необязательно замещенный алкилом, галогеналкилом, оксо, amino и галогеном; причем одну или более несмежных метиленовых групп в указанном алкиле заменяют O.

16. Соединение или соль по п. 15, где R₁ представляет собой метил, пропил, гидроксипропил, 2,2,2-трифторэтил, 1,1-трифторметилэтил, 2-морфолиноэтил, 2-(1H-имидазол-1-ил)этил, 2-(пиридин-2-ил)этил, -CH₂-C(O)OH, -CH₂-C(O)O-Me, -CH₂-C(O)NH₂, -CH₂-C(O)NMe₂, -CH₂-C(O)O-t-бутил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил, (пивалоилокси)метил, ((изопропоксикарбонил)окси)метил, (S)-1-((изопропоксикарбонил)окси)этил, (R)-1-((изопропоксикарбонил)окси)этил, 2-морфолино-2-оксоэтил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил или (R)-хинуклидин-3-ил.

17. Соединение или соль по п. 15, где R₁ представляет собой метил.

18. Способ ингибирования превращения кортизола в кортизон с помощью HSD2, включающий приведение в контакт HSD2 с соединением по любому одному из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой солью.

19. Способ лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного превращением кортизола в кортизон с помощью HSD2, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли.

20. Способ стимулирования секреции ионов калия в просвет толстой кишки млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли.

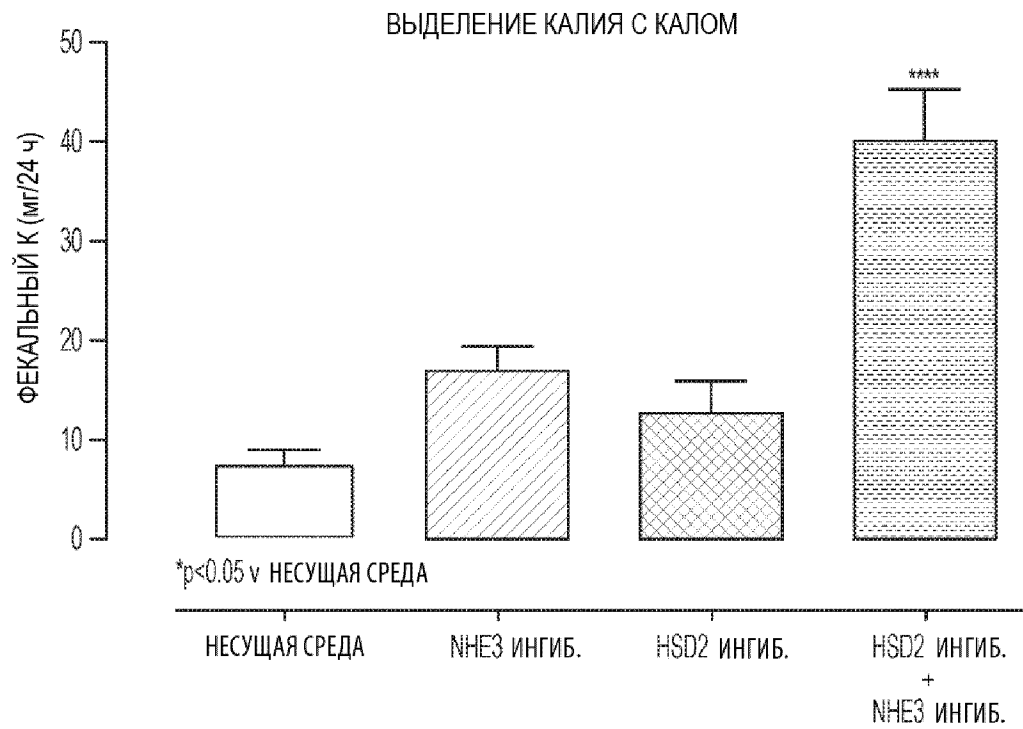
21. Способ лечения гиперкалиемии у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

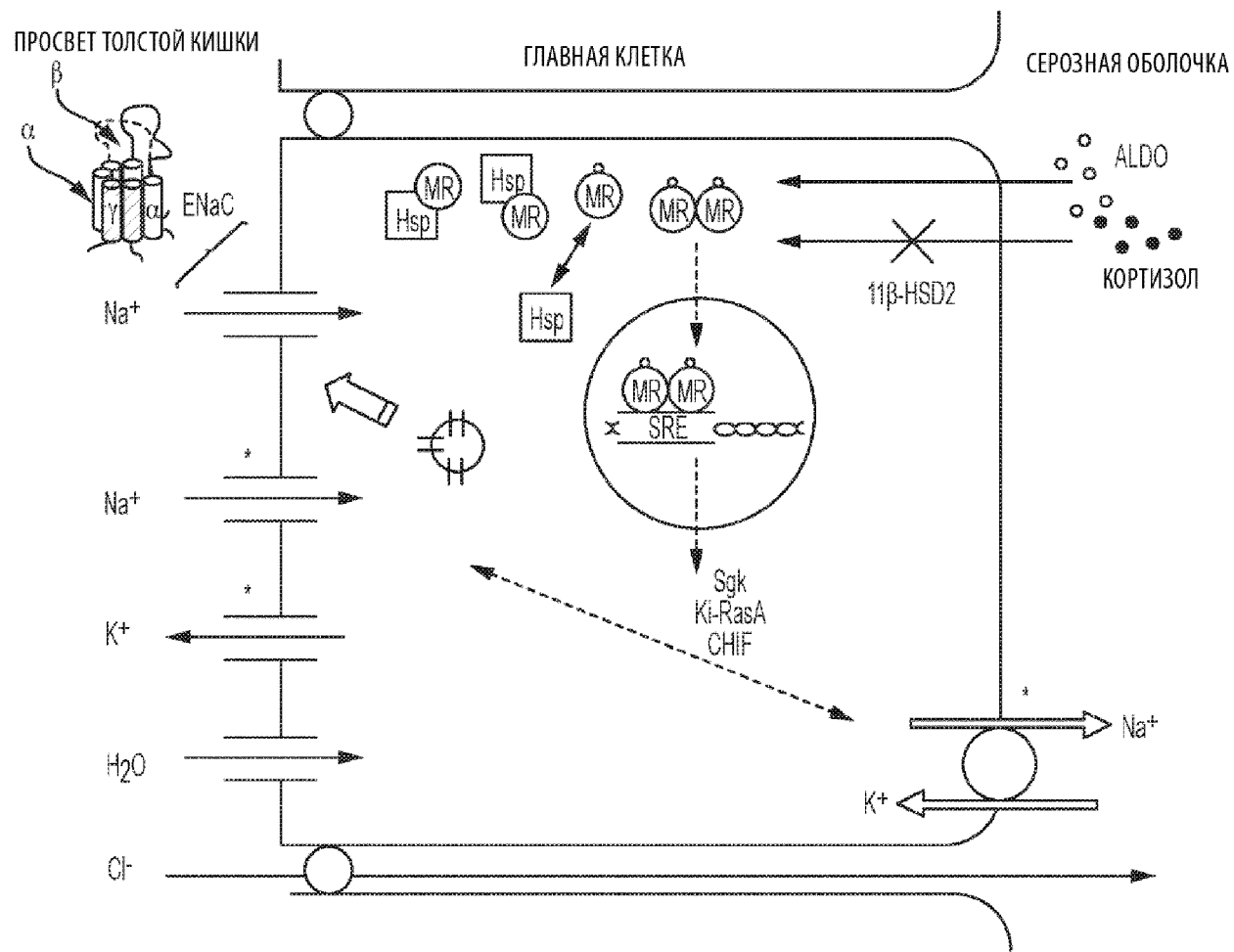
23. Применение соединения по пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для лечения патологического состояния, заболевания или расстройства, опосредованного HSD2.

24. Применение соединения по пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для лечения гиперкалиемии.

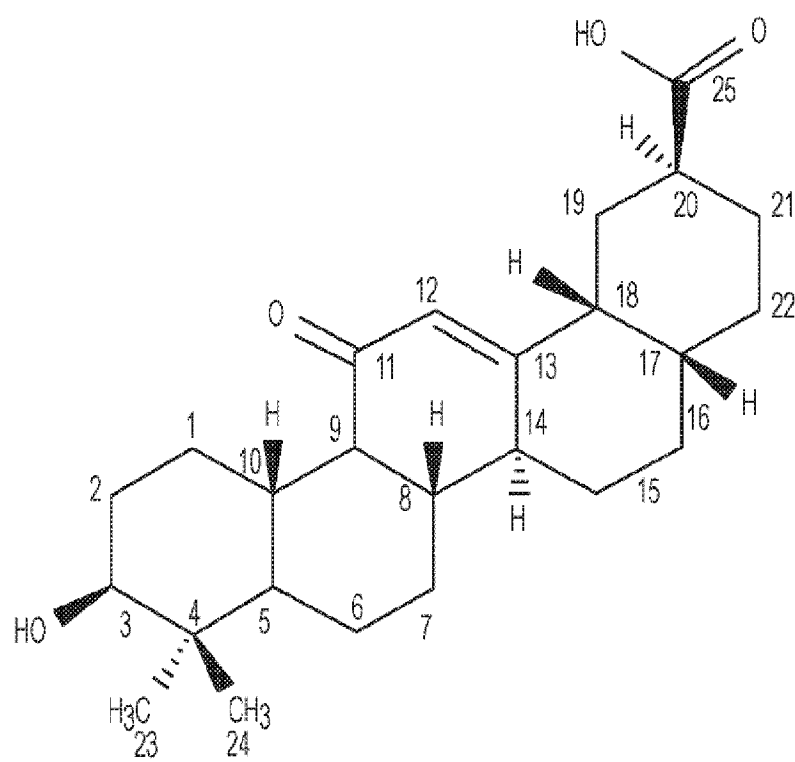
По доверенности



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3