

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037093

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.04

(21) Номер заявки
201692508

(22) Дата подачи заявки
2015.06.12

(51) Int. Cl. C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ ПОЛИЕНОВОВОГО МАКРОЛИДА

(31) 2014-121341

(32) 2014.06.12

(33) JP

(43) 2017.04.28

(86) PCT/JP2015/066976

(87) WO 2015/190587 2015.12.17

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИНОГИ ЭНД КО., ЛТД. (JP)

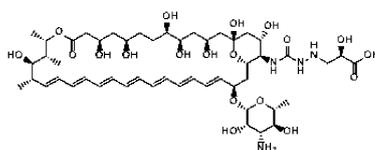
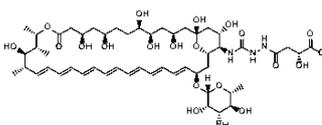
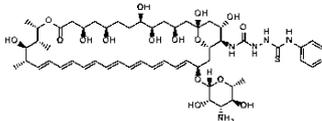
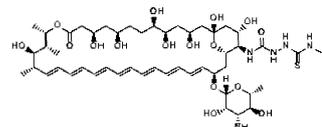
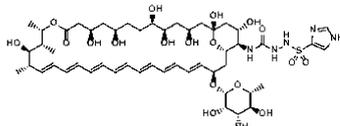
(72) Изобретатель:
Миядзаки Кейсуке, Такая Кендзи,
Охара Такафуми, Сугимото Хидеки,

Фудзитани Манабу, Огата Юки,
Судзуки Наююки (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) JP-A-2207093
WO-A1-2013186384
JP-A-6504295
JP-A-56123794
WO-A1-2007096137
WO-A1-1993017034
WO-A1-2015054148

(57) Изобретение относится к соединениям

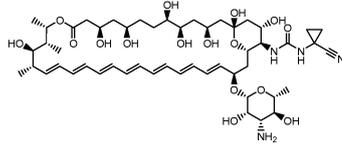


B1

037093

037093

B1



или их фармацевтически приемлемым солям. Изобретение также раскрывает фармацевтическую композицию, обладающую противогрибковой активностью, содержащую в эффективном количестве указанные выше соединения или их фармацевтически приемлемые соли.

037093 B1

037093 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к производным полиеновых макролидов. В частности, настоящее изобретение относится к производным полиеновых макролидов, которые являются пригодными для использования при лечении или предотвращении грибковой инфекции у людей или животных.

Уровень техники

Амфотерицин В известен в качестве лекарственного средства, обладающего бактерицидным воздействием посредством связывания с эргостеролом клеточной мембраны грибов и образования отверстий в мембране, в течение продолжительного времени. Амфотерицин В используют в качестве препарата с использованием дезоксихолево́й кислоты или липосом из-за его низкой растворимости в воде и высокой токсичности. Однако препарат с использованием дезоксихолево́й кислоты по-прежнему имеет высокую токсичность, так что нельзя достигнуть удовлетворительного введения и длительного лечения. Препарат с использованием липосом может в основном исключить возможность гепатотоксичности и нефротоксичности по сравнению с препаратом с использованием дезоксихолево́й кислоты, но эффективного лечения по-прежнему не достигается из-за понижения эффективности лекарственного средства (непатентные документы 1, 2).

По этой причине пытаются осуществить химическую модификацию амфотерицина В для улучшения его растворимости в воде или исключения его токсичности. Например, описано производное амфотерицина В, имеющее амид в 16-м положении (патентные документы 1, 3, 4, 5, 10), и сложноэфирное производное (патентные документы 2, 6, 7, 9, 11). В дополнение к этому описывается производное амфотерицина В, имеющее модификацию амина в сахарной части, как патентные документы 1-4, 6-8 и 11. Однако производное амфотерицина В, имеющее структуру мочевины в 16-м положении, не описано в указанных выше документах (непатентный документ 3).

В дополнение к этому производные амфотерицина В, имеющие структуру мочевины в 16-м положении, где конечная группа мочевины представляет собой метил, амина или карбокси, представлены Martin D. Burke et al. на конгрессе American Chemical Society (ACS) 18 марта 2014 г. (непатентный документ 4), и такие производные описаны в патентном документе 11 и представлены как статья в научном журнале (непатентный документ 5). Там говорится, что производное амфотерицина В, имеющее аминную группу в конечной части, имеет более низкую нефротоксичность, чем то, которое имеет карбоксигруппу в конечной части.

Ссылки на предыдущий уровень техники.

Патентный документ.

Патентный документ 1: WO 2007/096137.

Патентный документ 2: WO 2001/051061.

Патентный документ 3: WO 2001/009758.

Патентный документ 4: WO 93/17034.

Патентный документ 5: WO 96/32404.

Патентный документ 6: WO 96/35701.

Патентный документ 7: WO 99/51274.

Патентный документ 8: WO 91/07421.

Патентный документ 9: WO 2009/015541.

Патентный документ 10: JP H55-157598.

Патентный документ 11: WO 2015/054148.

Непатентный документ.

Непатентный документ 1: Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1998), 42(9), 2391-2398.

Непатентный документ 2: Clinical Infectious Diseases (2007), 44(10), 1289-1297.

Непатентный документ 3: Natural Product Reports (2010), 27, 1329-1349.

Непатентный документ 4: 247th ACS National Meeting & Exposition Web Abstracts (<http://www.acs.org/content/acs/en/meetings/spring-2014/program.html>) ORGN 334 Non-toxic amphotericin B derivatization guided by ligand-selective allosteric effects strategy.

Непатентный документ 5: Nature chemical biology published online 01 June 2015.

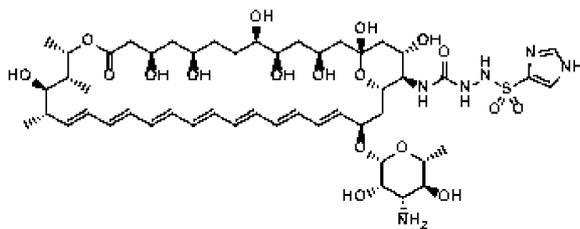
Сущность изобретения

Проблемы, которые должны решаться изобретением.

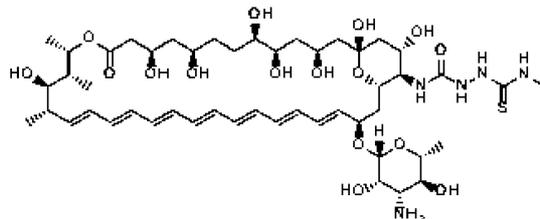
Настоящее изобретение предназначено для того, чтобы предложить производные амфотерицина В, имеющие высокую противогрибковую активность против различных грибов. Предпочтительно настоящее изобретение предлагает производные, имеющие более низкую токсичность, такую как нефротоксичность, гепатотоксичность и/или острую токсичность.

Средства решения проблем.

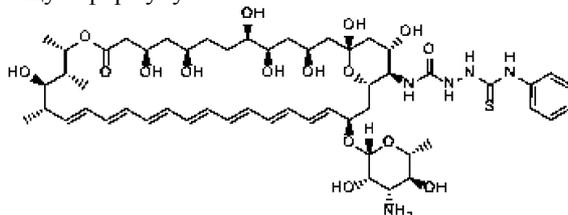
Настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение имеет следующую формулу:



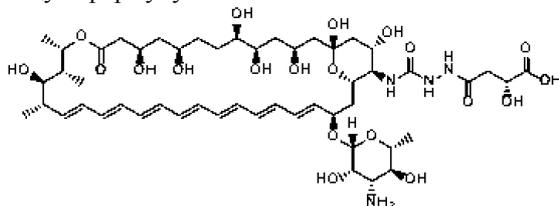
Настоящее изобретение также относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение имеет следующую формулу:



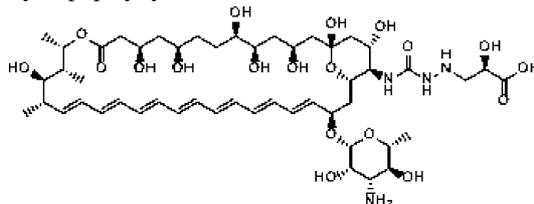
Настоящее изобретение также относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение имеет следующую формулу:



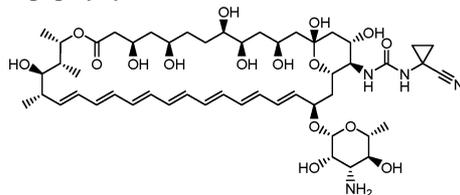
Настоящее изобретение также относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение имеет следующую формулу:



Настоящее изобретение также относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение имеет следующую формулу:



Настоящее изобретение также относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение имеет следующую формулу:



Настоящее изобретение также относится фармацевтической композиции, обладающей противогрибковой активностью, содержащей в эффективном количестве упомянутое выше соединение или его фармацевтически приемлемую соль 6.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции для лечения или предотвращении грибковой инфекции у людей или животных.

Сущность изобретения

Соединение по настоящему изобретению имеет противогрибковую активность против грибов. В дополнение к этому соединение по настоящему изобретению имеет применение в качестве лекарствен-

ного препарата, и оно предпочтительно оказывает превосходные воздействия по одному из следующих пунктов или по их части:

- a) низкая вероятность нефротоксичности,
- b) низкая вероятность гепатотоксичности,
- c) низкая вероятность острой токсичности,
- d) высокая растворимость в воде,
- e) низкая вероятность гемолитической токсичности,
- f) низкая вероятность цитотоксичности.

Также настоящее изобретение предлагает полезные промежуточные соединения, пригодные для использования при эффективном приготовлении противогрибкового агента. Соединение (I) может быть легко приготовлено с использованием промежуточных соединений с высоким выходом и с помощью небольшого количества стадий.

Варианты осуществления изобретения

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может вводиться перорально или парентерально. Способы парентерального введения включают дермальное, подкожное, внутривенное, внутриартериальное, внутримышечное, внутривнутрибрюшинное, чрезслизистое, ингаляционное, трансназальное, офтальмологическое введение, введение в ухо или вагинальное введение и тому подобное.

В случае перорального введения любые формы, которые обычно используются, такие как пероральные твердые препараты (например, таблетки, порошки, гранулы, капсулы, пилюли, пленки или что-либо подобное), пероральные жидкие препараты (например, суспензия, эмульсия, эликсир, сироп, лимонад, спиртовой раствор, ароматическая вода, экстракт, отвар, тинктура или что-либо подобное) и тому подобное, могут приготавливаться в соответствии с обычным способом и вводиться. Таблетки могут представлять собой таблетки с сахарным покрытием, таблетки с пленочным покрытием, таблетки с энтеральным покрытием, таблетки с замедленным высвобождением, пастилки, подъязычные таблетки, буккальные таблетки, жевательные таблетки или перорально разрыхляемые таблетки. Порошки и гранулы могут представлять собой сухие сиропы. Капсулы могут представлять собой мягкие капсулы, микрокапсулы или капсулы с замедленным высвобождением.

В случае парентерального введения любые формы, которые обычно используются, такие как препараты для инъекций, для капельного внутривенного вливания, наружные препараты (например, офтальмологические капли, капли в нос, ушные капли, аэрозоли, ингаляции, примочки, вливание, линимент, жидкость для полоскания рта, спринцовка, мазь, пластырь, гель, крем, повязка, горячий компресс, наружный порошок, суппозиторий или что-либо подобное) и тому подобное, могут вводиться предпочтительно. Препараты для инъекций могут представлять собой эмульсии, тип которых представляет собой масло/вода, вода/масло, масло/вода/масло, масло/вода/масло или что-либо подобное.

Фармацевтическая композиция может приготавливаться посредством смешивания эффективного количества соединений по настоящему изобретению с различными фармацевтическими добавками, пригодными для использования в препарате, такими как наполнители, связующие вещества, увлажняющие агенты, разрыхлители, смазывающие вещества, разбавители и тому подобное. В дополнение к этому фармацевтическая композиция может предназначаться для пациентов детского возраста, для пациентов пожилого возраста, для серьезных случаев или для операций, с помощью соответствующего изменения эффективного количества соединения по настоящему изобретению, препарата и/или различных фармацевтических добавок. Педиатрические фармацевтические композиции предпочтительно вводятся пациентам в возрасте меньше 12 или 15 лет. В дополнение к этому педиатрические фармацевтические композиции могут вводиться пациентам, которым меньше 27 дней после рождения, от 28 дней до 23 месяцев после рождения, в возрасте от 2 до 11 лет, пациентам в возрасте от 12 до 16 лет или в возрасте от 18 лет. Гериатрические фармацевтические композиции предпочтительно вводятся пациентам, которые находятся в возрасте 65 лет или больше.

Хотя дозировка фармацевтической композиции по настоящему изобретению должна определяться с учетом возраста и массы тела пациента, типа и степени заболеваний, способа введения и тому подобное, обычная пероральная доза составляет 0,05-100, а предпочтительно 0,1-10 мг/кг/день. Для парентерального введения, хотя доза сильно изменяется вместе со способом введения, обычная доза составляет 0,005-10, а предпочтительно 0,01-1 мг/кг/день. Доза может вводиться одной-несколькими порциями в день.

Соединения формулы (I) являются пригодными для использования в качестве терапевтического агента против грибковой инфекции, такой как гематогенная грибковая инфекция, грибковая болезнь дыхательной системы, грибковый менингит, диссеминированный микоз, под действием рода *Aspergillus*, рода *Candida*, рода *Cryptococcus*, рода *Mucor*, рода *Absidia*, рода *Rhizopus*, рода *Rhizomucor*, рода *Cladosporium*, рода *Cladophialophora*, рода *Fonsecaea*, рода *Phialophora*, рода *Exophiala*, рода *Coccidioides*, рода *Histoplasma* или рода *Blastomyces*.

Способы синтеза соединений по настоящему изобретению.

Например, соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут быть получены с помощью общих способов синтеза, описанных ниже. Способы извлечения, очистки и тому подобное могут осуществляться с использованием способа, обычного для экспериментов органической химии. Поскольку для

производного амфотерицина В осуществляется химическая модификация J¹, J², V¹, V² и L, они и будут упоминаться.

В качестве исходных материалов можно использовать коммерческие реагенты, или исходные материалы могут синтезироваться со ссылками на способы, известные в данной области.

В настоящем описании значение каждого сокращенного наименования является следующим:

Alloc - аллилоксикарбонил,

Alloc-Osu - аллил н-сукцинимидилкарбонат,

Alloc-Cl - аллилоксикарбонилхлорид,

AMB - амфотерицин В,

Woc - трет-бутоксикарбонил,

CSA - 10-камфорсульфоная кислота,

TBS - трет-бутилдиметилсилил,

DEAD - диэтилазодикарбоксилат,

DMAD - диметилазодикарбоксилат,

DMSO - диметилсульфоксид,

DIEA - N,N-диизопропилэтиламин,

DMF - N,N-диметилформамид,

DMA - N,N-диметилацетамид,

EDC - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид,

NMP - N-метилпирролидон,

Fmoc - 9-флуоренилметилоксикарбонил,

Teos - 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид,

TBAF - тетрабутиламмонийфторид,

TFA - трифторуксусная кислота,

HATU - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфат,

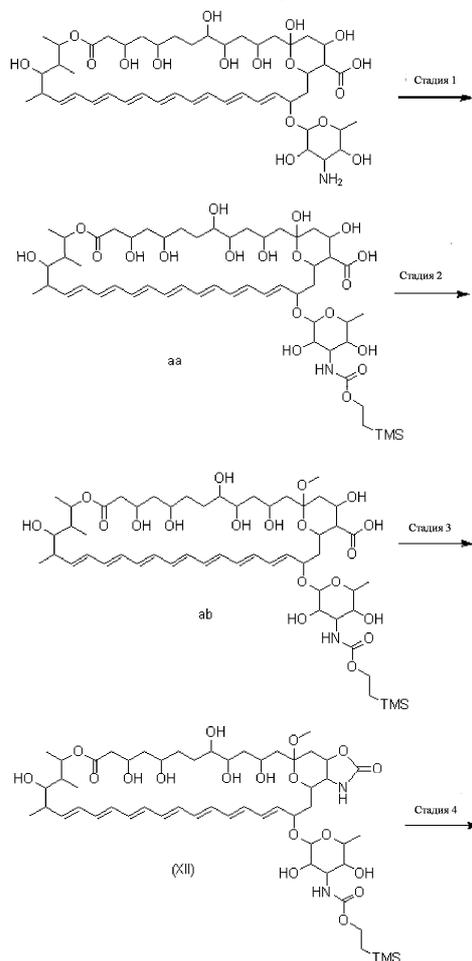
Pd(PPh₃)₄ - тетракис(трифенилфосфин)палладий(0),

PPTS - пиридиний р-толуолсульфонат,

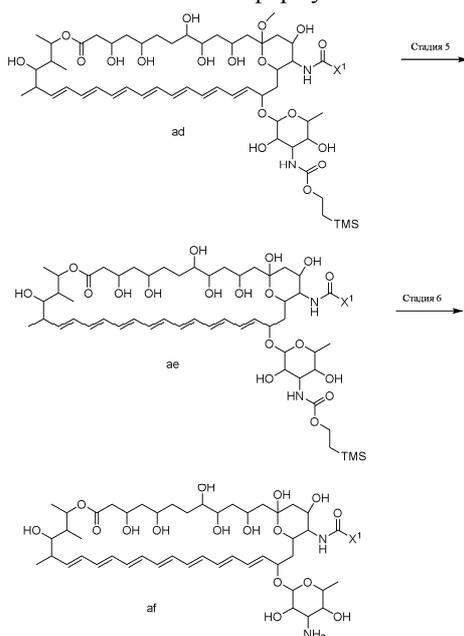
РuBOP - (1Н-бензотриазол-1-илокси)трипирролизинофосфоний гексафторфосфат.

Общий способ синтеза 1-1.

Химическая формула 25



Химическая формула 26



Стадия 1.

Соединение aa может быть синтезировано с помощью реакции, в которой третичный амин, такой как триэтиламин, DIEA, пиридин и тому подобное, и N-[2-(триметилсилил)-этоксикарбонил]оксисукцинимид добавляют по каплям к коммерчески доступному амфотерицину В в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или к смеси этих растворителей в течение от 0,5 до 24 ч, предпочтительно от 1 до 5 ч при 20-30°C.

Стадия 2.

Соединение ab может быть синтезировано с помощью реакции, в которой камфорсульфоновую кислоту добавляют к соединению aa при охлаждении на льду, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, простой эфир и тому подобное, или в смеси этих растворителей, содержащей метанол, в течение от 10 мин до 6 ч, предпочтительно от 30 мин до 3 ч при -30-10°C, предпочтительно от -15 до 0°C.

Стадия 3.

Соединение (XII) может быть синтезировано с помощью реакции, в которой третичный амин, такой как триэтиламин, DIEA, пиридин и тому подобное, и дифенилфосфорилиазид взаимодействуют с соединением ab в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей в течение от 0,5 до 2 ч при 20-30°C, затем в течение от 1 до 6 ч, предпочтительно от 3 до 4 ч при 40-70°C, предпочтительно при 40-60°C.

Стадия 4.

Соединение ad может быть синтезировано с помощью реакции, в которой соединение, содержащее аминогруппу, представленную как X¹, такое как первичные амины, вторичные амины, гидразин, замещенный гидразин, алкоксиамин, аминокислота и тому подобное, которое является коммерчески доступным или может быть синтезировано в соответствии с известными способами, добавляют к соединению (XII) в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей в течение от 0,1 до 24 ч, предпочтительно от 1 до 12 ч при 20-70°C, предпочтительно при 20-40°C.

Стадия 5.

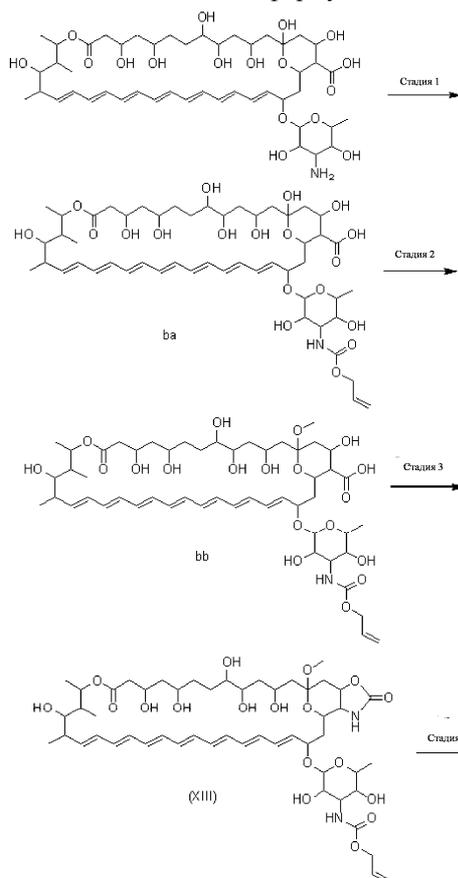
Соединение ae может быть синтезировано с помощью реакции, в которой добавляют воду, и PPTS добавляют к соединению ad в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей в течение от 0,1 до 24 ч, предпочтительно от 1 до 6 ч при 20-40°C, предпочтительно при 20-30°C.

Стадия 6.

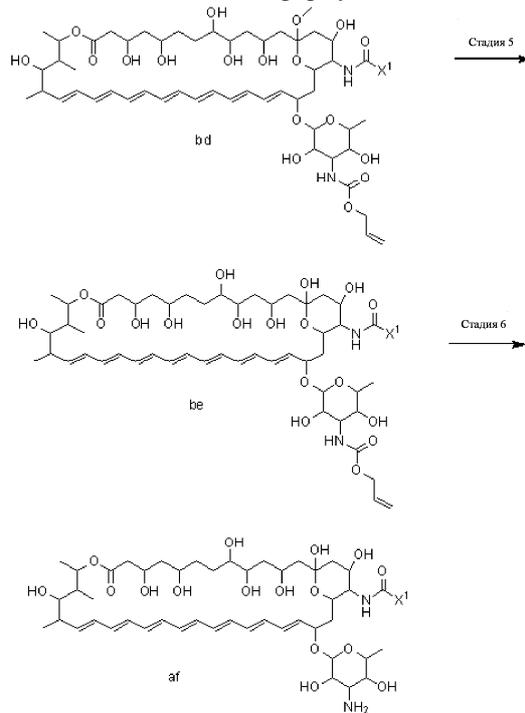
Соединение af может быть синтезировано с помощью повсеместно известной реакции снятия защиты карбаматной защитной группы с соединения ae в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей.

Общий способ синтеза 1-2.

Химическая формула 27



Химическая формула 28



Стадия 1.

Соединение **ba** может быть синтезировано с помощью реакции, в которой третичный амин, такой как триэтиламин, DIEA, пиридин и тому подобное, и N-(аллилоксикарбонил)сукцинимид добавляют по каплям к коммерчески доступному амфотерицину В в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей в течение от

0,5 до 24 ч, предпочтительно от 1 до 5 ч при 20-30°C.

Стадия 2.

Соединение bb может быть синтезировано с помощью реакции, в которой камфорсульфоновою кислоту добавляют к соединению ba при охлаждении на льду, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, простой эфир и тому подобное, или в смеси этих растворителей, содержащей метанол, в течение от 10 мин до 6 ч, предпочтительно от 30 мин до 3 ч при -30-10°C, предпочтительно при -15-0°C.

Стадия 3.

Соединение (XIII) может быть синтезировано с помощью реакции, в которой третичный амин, такой как триэтиламин, DIEA, пиридин и тому подобное, и дифенилфосфорилазид взаимодействуют с соединением bb в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей, в течение от 0,5 до 2 ч при 20-30°C, затем в течение от 1 до 6 ч, предпочтительно от 3 до 4 ч при 40-70°C, предпочтительно при 40-60°C.

Стадия 4.

Соединение bd может быть синтезировано с помощью реакции, в которой соединение, содержащее аминогруппу, представленную как X¹, такое как первичные амины, вторичные амины, гидразин, замещенный гидразин, алкоксиамин, аминокислота и тому подобное, которое является коммерчески доступным или может быть синтезировано в соответствии с известными способами, добавляют к соединению (XIII) в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей в течение от 0,1 до 24 ч, предпочтительно от 1 до 12 ч при 20-70°C, предпочтительно при 20-40°C.

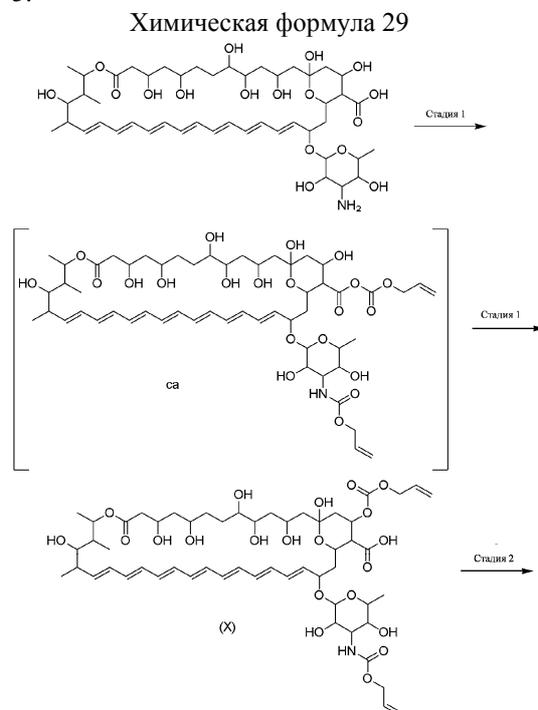
Стадия 5.

Соединение be может быть синтезировано с помощью реакции, к которой добавляют воду, и добавляют PPTS к соединению bd в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей в течение от 0,1 до 24 ч, предпочтительно от 1 до 6 ч при 20-40°C, предпочтительно при 20-30°C.

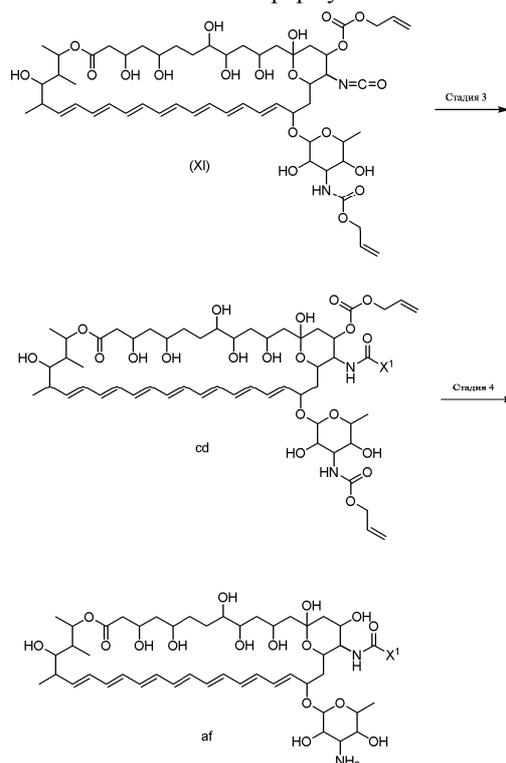
Стадия 6.

Соединение af может быть синтезировано с помощью обычной известной реакции снятия защиты карбаматной защитной группы с соединения be в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей.

Общий способ синтеза 1-3.



Химическая формула 30



Стадия 1.

Третичный амин, такой как триэтиламин, DIEA, пиридин и тому подобное, и аллилоксикарбонилхлорид добавляют по каплям к коммерчески доступному амфотерицину В в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей в течение от 0,5 до 6 ч, предпочтительно от 2 до 3 ч при 0-20°C, предпочтительно при температуре внутри реакционной смеси, равной 0-4°C. При этом может быть синтезировано ангидридное промежуточное соединение са.

Соединение (X) может быть синтезировано посредством внутримолекулярной перегруппировки группы Allos при нагреве до 20-40°C, предпочтительно до 20-30°C в течение от 0,5 до 6 ч, предпочтительно от 2 до 4 ч.

Стадия 2.

Третичный амин, такой как триэтиламин, DIEA, пиридин и тому подобное, и дифенилфосфорилазид взаимодействуют с (X) в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей при 20-30°C в течение от 0,5 до 2 ч, затем при 40-60°C в течение от 1 до 6 ч, предпочтительно от 2 до 4 ч. При этом может быть синтезировано соединение (XI).

Соединение (XI) может также использоваться как реагент для стадии 3 реакции в одной емкости без очистки.

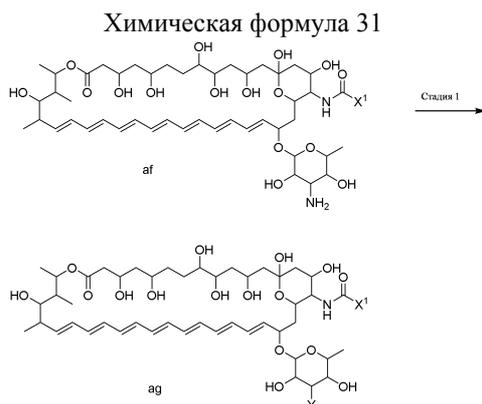
Стадия 3.

Соединение, содержащее аминогруппу, такое как первичные амины, вторичные амины, гидразин, замещенный гидразин, алкоксиамин, аминокислота и тому подобное, которое является коммерчески доступным или может быть синтезировано в соответствии с известными способами, добавляют к соединению (XI) в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей при -20-50°C, предпочтительно при 20-40°C в течение от 0,1 ч до 4 дней, предпочтительно от 1 до 12 ч. При этом может быть синтезировано соединение cd.

Стадия 4.

Соединение af может быть синтезировано с помощью повсеместно известной реакции снятия защиты защитной группы, такой как аллилоксикарбонильная группа соединения cd, в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей.

Общий способ синтеза 2.



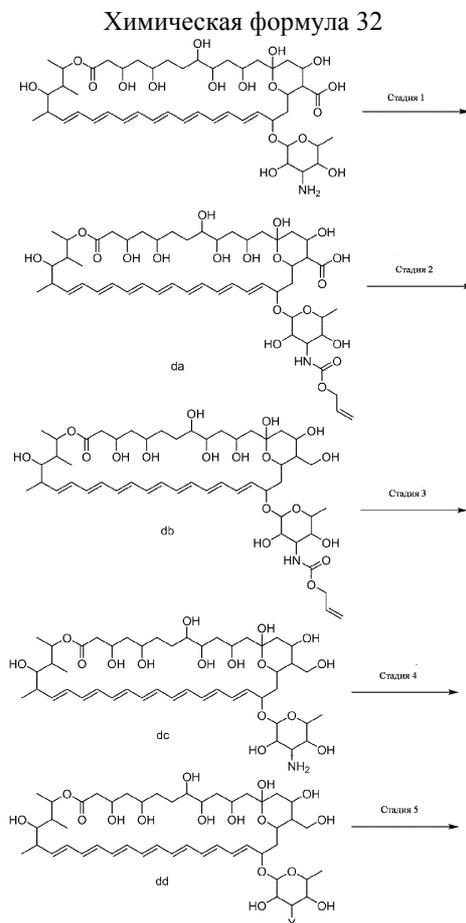
Стадия 1.

Соединение ag может быть синтезировано с помощью реакции, в которой соединение, содержащее аминогруппу, такое как первичные амины, вторичные амины, гидразин, замещенный гидразин, алкоксиамин, аминокислота и тому подобное, которое является коммерчески доступным или может быть синтезировано в соответствии с известными способами, добавляют к соединению af в растворителе, таком как DMF, DIEA, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей при $-20-50^{\circ}\text{C}$, предпочтительно при $20-40^{\circ}\text{C}$ в течение от 0,1 ч до 4 дней, предпочтительно от 1 до 12 ч.

Как рассмотрено выше, соединение (I), имеющее группу X, представленную $-\text{N}(\text{R}^{\text{F}})-\text{CO}-\text{X}^1$, может быть синтезировано с использованием промежуточного соединения по настоящему изобретению (X), (XI), (XII) или (XIII) с легкостью, с высоким выходом, с небольшим количеством стадий. Различные соединения (I) могут быть синтезированы из полученного соединения (I) посредством химической модификации гидроксичасти или части сахарной цепи и тому подобное, сердцевинной структуры в соответствии с известной реакцией.

Соединение (I), представленное как X, имеющее формулу (II), может также быть синтезировано посредством индуцирования реакции с помощью карбоксигруппы или изоцианатной группы.

Общий способ синтеза.



Стадия 1.

Соединение da может быть синтезировано с помощью реакции, в которой третичный амин, такой как триэтиламин, DIEA, пиридин и тому подобное, и аллилоксикарбонилхлорид или аллилоксикарбонилхлорид сложного сукцинимидного диэфира добавляют по каплям к коммерчески доступному амфотерицину В в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей при 20-40°C, предпочтительно при 20-30°C в течение от 0,5 до 6 ч, предпочтительно от 2 до 4 ч.

Стадия 2.

Активный сложный эфир синтезируют посредством взаимодействия соединения da с третичным амином, таким как триэтиламин, DIEA, пиридин и тому подобное, и с фосфониевым конденсирующим агентом, таким как PyBOP, BOP, BtOP, PyBtBOP и тому подобное, в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей при 0-20°C, предпочтительно при 0-10°C в течение от 0,5 до 4 ч, предпочтительно от 0,5 до 1 ч. После этого соединение db может быть синтезировано с помощью реакции, в которую добавляют натрий борогидрид или его эквиваленты, восстанавливающие агенты на основе бора, и они взаимодействуют при 0-20°C, предпочтительно при 0-10°C в течение от 0,5 до 4 ч, предпочтительно от 0,5 до 1 ч.

Стадия 3.

Соединение dc может быть синтезировано с помощью обычной известной реакции снятия защиты аллилоксикарбонильной группы с соединения db в растворителе, таком как DMF, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей.

Стадия 4.

Соединение dd может быть синтезировано с помощью реакции, в которой соединение, содержащее аминогруппу, такое как первичные амины, вторичные амины, гидразин, замещенный гидразин, алкоксиамин, аминокислота и тому подобное, которое является коммерчески доступным или может быть синтезировано в соответствии с известными способами, добавляют к соединению dc в растворителе, таком как DMF, DIEA, DMA, NMP, дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, или в смеси этих растворителей при -20-50°C, предпочтительно при 20-40°C в течение от 0,1 ч до 4 дней, предпочтительно от 1 до 12 ч.

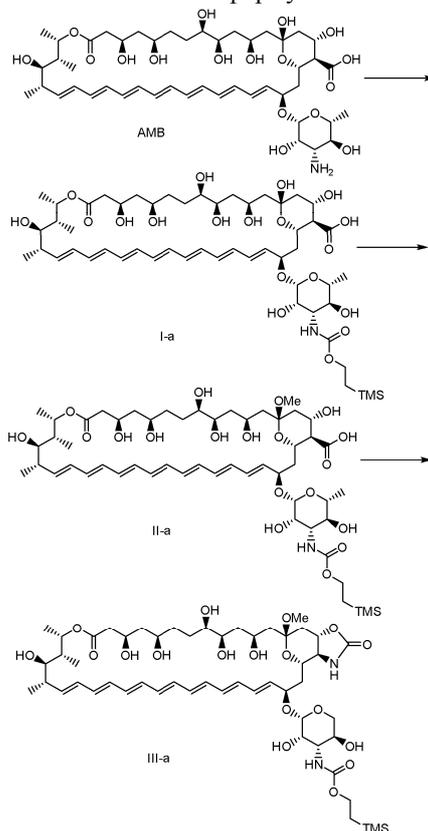
Примеры

Настоящее изобретение будет описываться более подробно со ссылками на следующие далее примеры, справочные примеры и примеры исследований, но, не ограничиваясь этим.

Анализ ЯМР каждого примера осуществляют при 300 МГц с использованием DMSO-d₆ или CDCl₃.

Справочный пример 1. Синтез соединения III-a.

Химическая формула 33



Стадия 1. Синтез соединения I-a.

Амфотерицин В (5 г, 5,41 ммоль) растворяют в DMF (25 мл) и добавляют триэтиламин (10 мл, 72,1 ммоль) и N-[2-(триметилсилил)этоксикарбонил]сукцинимид (3,51 г, 13,5 ммоль) и смесь перемешивают в течение одного часа при комнатной температуре. Добавляют простой диизопропиловый эфир и ацетонитрил и полученные в результате твердые продукты отфильтровывают. Соединение I-a (7,11 г) получают в виде сырого продукта посредством выпаривания в вакууме.

$[M+Na]^+=1090$.

Стадия 2. Синтез соединения II-a.

Соединение I-a (2 г, 1,87 ммоль) растворяют в метаноле (20 мл) и перемешивают в течение 10 мин на ледяной бане. Добавляют камфорсульфоновую кислоту (0,609 г, 2,62 ммоль) и перемешивают в течение одного часа на ледяной бане. Метанол удаляют посредством выпаривания в вакууме и остаток растворяют в небольшом количестве метанола. Полученный в результате метанольный раствор добавляют по каплям к простому диизопропиловому эфиру (500 мл) с получением соединения II-a (1,8 г, 89%).

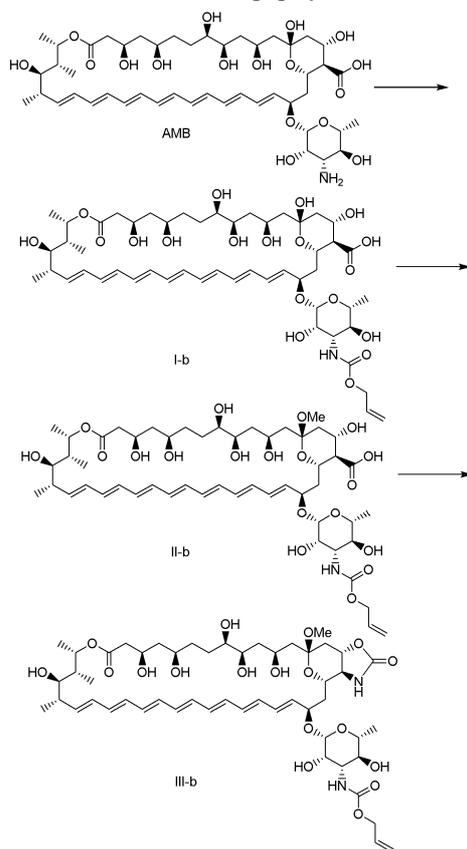
Стадия 3. Синтез соединения III-a.

Соединение II-a (1,8 г, 1,66 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют дифенилфосфорилизид (1,075 мл, 4,99 ммоль) и триметиламин (1,2 мл, 8,32 ммоль) и смесь перемешивают в течение одного часа при комнатной температуре, а затем еще 3 ч при 40°C. Реакционную смесь преобразуют в порошок посредством добавления по каплям к смеси растворителей простого диизопропилового эфира и метанола. Полученный в результате остаток отфильтровывают с получением соединения III-a (1,37 г, 76%).

$[M+Na]^+=1101$.

Справочный пример 2. Синтез соединения III-b.

Химическая формула 34



Стадия 1. Синтез соединения I-b.

Амфотерицин В (10,07 г, 10,9 ммоль) растворяют в N-метилпирролидоне (50 мл) и метаноле (50 мл) и добавляют N,N-диизопропилэтиламин (5,7 мл, 32,7 ммоль) и Alloc-OSu (2,6 г, 13,1 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь добавляют к простому диизопропиловому эфиру/метанолу (10/1, 550 мл) и энергично перемешивают. Осажденный порошок отфильтровывают. Полученные в результате твердые продукты промывают простым изопропиловым эфиром и выпаривают в вакууме с получением соединения I-b (11,58 г) в виде сырого продукта. Время удерживания соединения I-b составляет 10,4 мин согласно анализу ВЭЖХ (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% PIC-B7=градиент от 70/30 до 100/0, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм). Время удерживания исходных материалов амфотерицина В составляет 8,6 мин при таких же условиях.

$[M+Na]^+=1032,5$.

Стадия 2. Синтез соединения II-b.

Соединение I-b (9,8 г, 7,78 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (150 мл) и метаноле (150 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют камфорсульфоновую кислоту (1,5 г, 6,45 ммоль) на ледяной бане и смесь перемешивают в течение 2 ч 30 мин. Добавляют триэтиламин (1,12 мл, 6,45 ммоль) и реакцию гасят. Смесь выпаривают в вакууме до 50 мл с помощью роторного испарителя. Концентрированный раствор добавляют по каплям к смеси простой диэтиловый эфир/гексан (1/1, 1 л) при перемешивании. Полученные в результате твердые продукты отфильтровывают с получением соединения II-b (желтый порошок, 12,48 г). Время удерживания соединения II-b составляет 8,5 мин согласно анализу ВЭЖХ (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% PIC-B7=градиент от 70/30 до 100/0, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм).

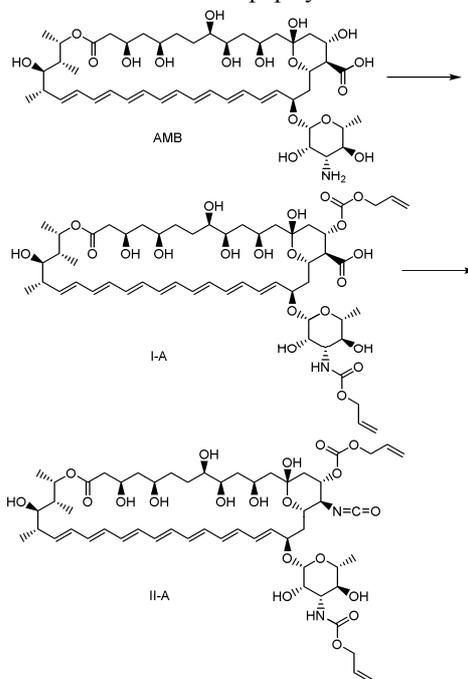
Стадия 3 Синтез соединения III-b.

Соединение II-b (7,17 г, 7,01 ммоль) растворяют в DMF (36 мл) и добавляют DIEA (7,35 мл, 42,1 ммоль) и дифенилфосфорилазид (4,52 мл, 21,4 ммоль) и смесь перемешивают в течение еще 1 ч при комнатной температуре, а затем перемешивают 3 ч при 50°C. Реакционную смесь добавляют по каплям к смеси растворителей простого диизопропилового эфира и метанола (10/1, 525 мл) с получением порошка. Полученные в результате твердые продукты отфильтровывают с получением соединения III-b (4,85 г, 87%). Время удерживания составляет 8,1 мин согласно анализу ВЭЖХ (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% PIC-B7=градиент от 70/30 до 100/0, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм).

$[M+Na]^+ = 1041,4$.

Справочный пример 3-1. Синтез соединения I-A и соединения II-A.

Химическая формула 35



Стадия 1. Синтез соединения I-A.

Амфотерицин В (5 г, 5,41 ммоль) растворяют в DMF (50 мл), с последующим добавлением DIEA (10 мл, 27,1 ммоль). Аллилоксикарбонилхлорид (3,51 г, 13,5 ммоль) добавляют по каплям при температуре 4°C или ниже под контролем и смесь перемешивают в течение 2 ч 50 мин на ледяной бане. После нагрева до комнатной температуры смесь перемешивают в течение 4 ч. Смесь добавляют по каплям к смеси растворителей из простого диизопропилового эфира/метанола (4/1, 500 мл). После чего смесь инкубируют при комнатной температуре, полученные твердые продукты отфильтровывают с получением соединения I-A (5,85 г). Время удерживания составляет 12,4 мин согласно анализу ВЭЖХ (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% PIC-B7=градиент от 70/30 до 100/0, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм).

$[M+H]^+ = 1093,9$.

Стадия 2. Синтез соединения II-A.

Соединение I-A (5,28 г, 4,83 ммоль) растворяют в DMA (25 мл) с последующим добавлением DIEA (1,26 мл, 7,25 ммоль). Добавляют дифенилфосфорилазид (1,56 мл, 7,25 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч 20 мин при комнатной температуре и в дополнение к этому ее перемешивают в течение 2 ч при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют ацетонитрилом (25 мл) и добавляют простой диизопропиловый эфир (350 мл). Полученные в результате твердые про-

дукты отфильтровывают с получением соединения II-A (5,01 г) в виде желтого порошка. Время удерживания составляет 12,5 мин согласно анализу ВЭЖХ (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% PIS-B7=градиент от 70/30 до 100/0, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм).

Инфракрасная спектроскопия поглощения (ИК-спектр): 2141,85 (см⁻¹).

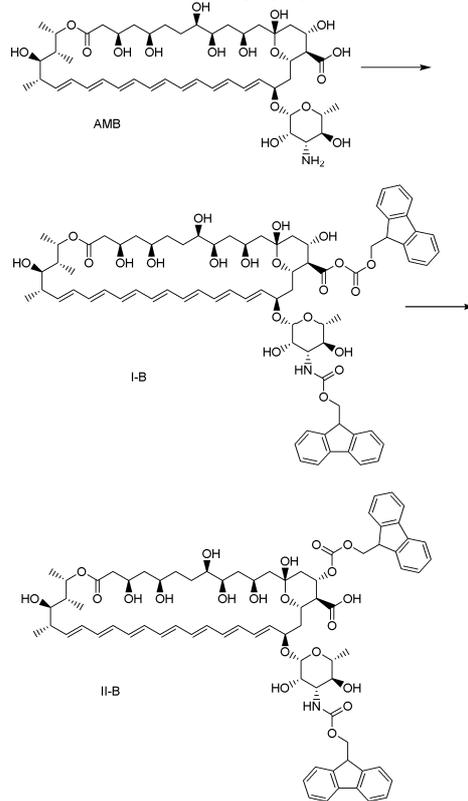
Элементный анализ: (C₅₅H₈₀N₂O₂₀)(C₃H₇NO)₃·5(H₂O)₁.

Вычисленное значение: C 57,72; H 7,88; N 5,65 (%).

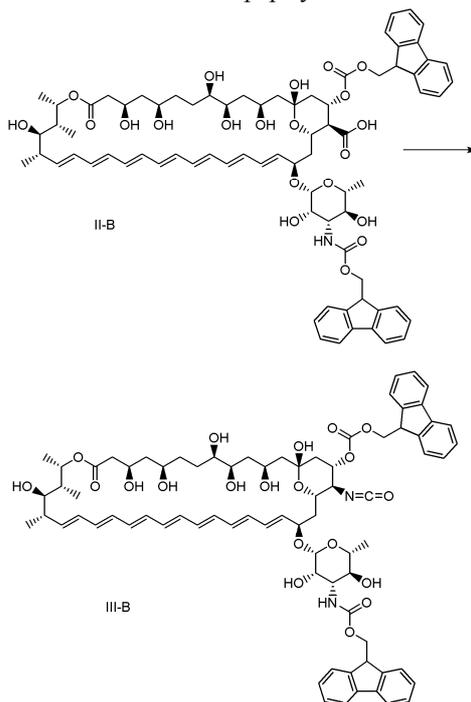
Реальное значение: C 57,81; H 7,31; N 6,03 (%).

Справочный пример 3-2. Синтез соединения I-B, соединения II-B и соединения III-B

Химическая формула 36



Химическая формула 37



Стадия 1. Синтез соединения I-B.

Амфотерицин В (10,00 г, 10,82 ммоль) растворяют в DMA (78 мл) с последующим добавлением DIEA (2,53 г, 19,58 ммоль). Добавляют осторожно по каплям 9-флуоренилметилоксикарбонилхлорид (5,32 г, 20,6 ммоль) при температуре 4°C или ниже под контролем на ледяной бане. После нагрева до комнатной температуры смесь перемешивают в течение 1 ч 30 мин. После чего смесь добавляют к смеси растворителей ацетонитрила (100 мл) и DMA (3,6 мл), добавляют по каплям простой диизопропиловый эфир (500 мл). Смесь инкубируют при комнатной температуре и фильтруют с получением сырого соединения I-B (15,92 г, 11,63 ммоль).

Стадия 2. Синтез соединения II-B.

Соединение I-B (10,00 г, 7,31 ммоль) растворяют в DMA (50 мл) и добавляют триметиламин (0,506 мл, 3,65 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч 40 мин при комнатной температуре. После добавления ацетонитрила (50 мл) добавляют по каплям простой диизопропиловый эфир (500 мл). После инкубирования при комнатной температуре полученный порошок отфильтровывают с получением сырого соединения II-B (8,79 г, 6,42 ммоль). Сырое соединение II-B (4,50 г, 3,29 ммоль) очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси хлороформ/метанол (89/11) с получением соединения II-B (2,02 г, 1,48 ммоль). Время удерживания составляет 16,7 мин согласно анализу ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/дистиллированная вода, содержащая 0,1% муравьиную кислоту=градиент от 20/80 до 90/10, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм).

$[M+Na]^+ = 1392$.

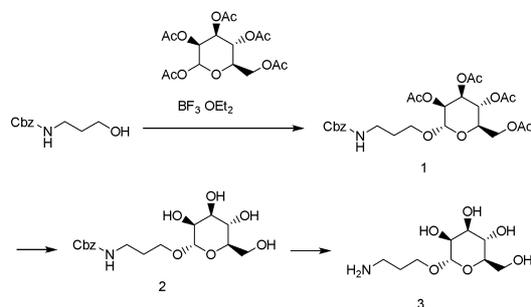
Стадия 3. Синтез соединения III-B.

Соединение II-B (1,50 г, 1,10 ммоль) растворяют в THF/DMA (1/4, 7,5 мл) с последующим добавлением DIEA (325,5 мкл, 1,86 ммоль). Добавляют дифенилфосфорилазид (400,5 мкл, 1,86 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, в дополнение к этому ее перемешивают в течение 9,5 ч при 40°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляют по каплям ацетонитрил (25 мл). После инкубирования при комнатной температуре полученный порошок отфильтровывают с получением желтого порошка соединения III-B (0,59 г, 0,435 ммоль). Время удерживания составляет 17,2 мин согласно анализу ВЭЖХ (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты=градиент от 20/80 до 90/10, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм).

Инфракрасная спектроскопия поглощения (ИК-спектр): 2143 или 2165 (cm^{-1}).

Пример 1. Синтез соединения I-1.

Химическая формула 38



Стадия 1 Синтез соединения 1.

Пентаацетилманнозу (4 г, 10,25 ммоль) и N-бензилоксикарбониламинопропанол (4,29 г, 20,49 ммоль) растворяют в дихлорметане (20 мл) и добавляют комплекс трифторида бора и простого диэтилового эфира (10,39 мл, 82 ммоль) и смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасят посредством добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и раствора 2 моль/л гидроксида натрия, реакционную смесь экстрагируют этилацетатом и органическую фазу промывают водой и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан-этилацетат) с получением соединения 1 (2,55 г, 46%).

TLC (тонкослойная хроматография): $R_f=0,3$ (гексан/этилацетат=1/1).

Стадия 2. Синтез соединения 2.

Соединение 1 (2,55 г, 4,73 ммоль) растворяют в метаноле (10 мл), добавляют метоксид натрия (5,2 моль/л, 1,8 мл, 9,45 ммоль) и смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре. После исчезновения исходных материалов добавляют Dowex, и смесь фильтруют и концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат, метанол) с получением соединения 2 (1,3 г, 74%).

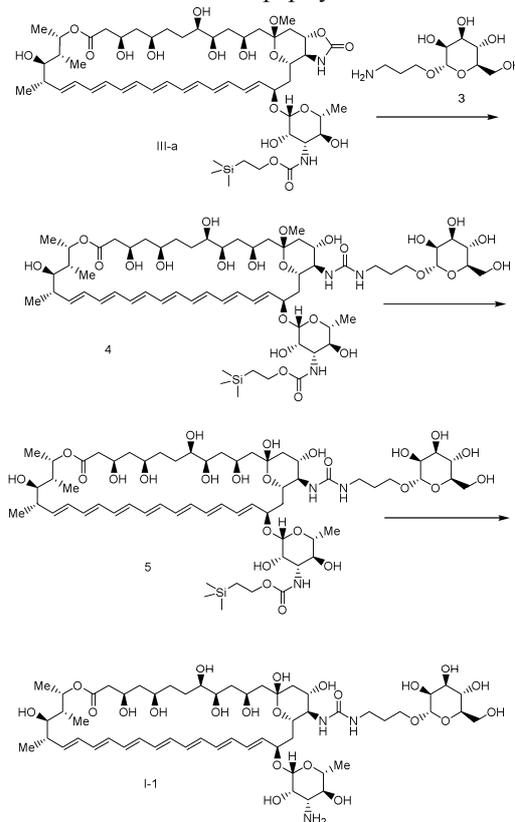
TLC: $R_f=0,2$ (хлороформ/метанол=4/1).

Стадия 3. Синтез соединения 3.

Соединение 2 (1,3 г, 3,5 ммоль) растворяют в метаноле (20 мл) и добавляют 5% Pd-C (373 мг, 0,175 ммоль) и смесь перемешивают в течение 15 ч при давлении водорода 1 атм. Смесь фильтруют и концен-

трируют с получением 3-аминопропил-β-D-маннопиранозида (соединение 3, 840 мг). Сырое соединение 3 используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Химическая формула 39



Стадия 4. Синтез соединения I-1.

Соединение III-a (500 мг, 0,463 ммоль) и 3-аминопропил-β-D- маннопиранозид (соединение 3) (154 мг, 0,649 ммоль) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют DIEA (0,405 мл, 2,32 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем перемешивают в течение еще 2 дней при 40°C, а затем перемешивают в течение еще 6 ч при 55°C. После исчезновения исходных материалов добавляют простой диизопропиловый эфир с получением порошка. Получают сырое соединение 4 (497 мг). Соединение 4 (470 мг, 0,357 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (3 мл), воде (3 мл) и DMF (0,3 мл) и добавляют PPTS (269 мг, 1,07 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляют простой диизопропиловый эфир для образования порошка с получением сырого соединения 5 (465 мг). Полученное в результате соединение 5 (465 мг, 0,357 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (6 мл) и DMF (3 мл) и добавляют TBAF (1 моль/л, 1,78 мл) и смесь перемешивают в течение 3 дней при комнатной температуре. Из смеси удаляют масло посредством добавления простого диизопропилового эфира и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=50/50/5-20/80/8). Полученные в результате твердые продукты снова растворяют в DMF (1 мл) и добавляют простой диизопропиловый эфир для отверждения. Получают соединение I-1 (44 мг, общий выход 8%).

LC/MS: 1158,6 [M+H]⁺.

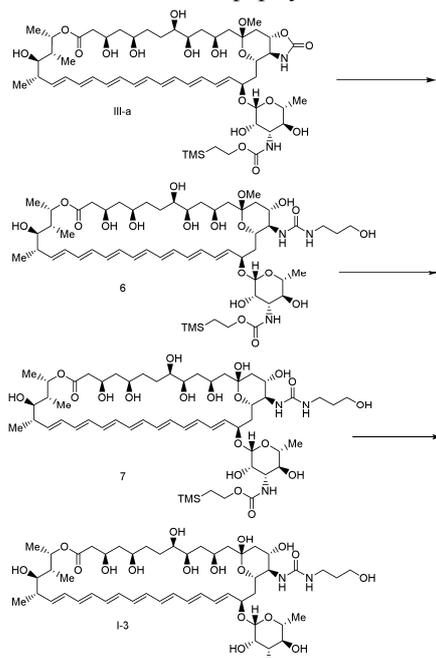
Элементный анализ: C₅₆H₉₁N₃O₂₂(C₃H₇N)_{0,9}(H₂O)_{7,1}.

Вычисленное значение: C 52,78; H 8,40; N 4,09 (%).

Реальное значение: C 52,71; H 8,40; N 4,08 (%).

Пример 2. Синтез соединения 1-3.

Химическая формула 40



Соединение III-a (420 мг, 0,389 ммоль) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют 3-аминопропанол (175 мг, 2,34 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Из смеси удаляют масло посредством добавления простого диизопропилового эфира с получением сырого соединения 6 (365 мг). Соединение 6 растворяют в тетрагидрофуране (2 мл), DMF (1 мл) и воде (0,5 мл) и добавляют PPTS (238 мг, 0,948 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Соединение 7 (360 мг) получают посредством добавления простого диизопропилового эфира с образованием порошка. Соединение 7 растворяют в DMF (5 мл) и добавляют TBAF (1 моль/л, 3,16 мл, 10 экв.) и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После того как из реакционной смеси удаляют масло посредством добавления простого диизопропилового эфира, смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения I-3 (110 мг, общий выход 28%).

LC/MS: 996,9 [M+H]⁺.

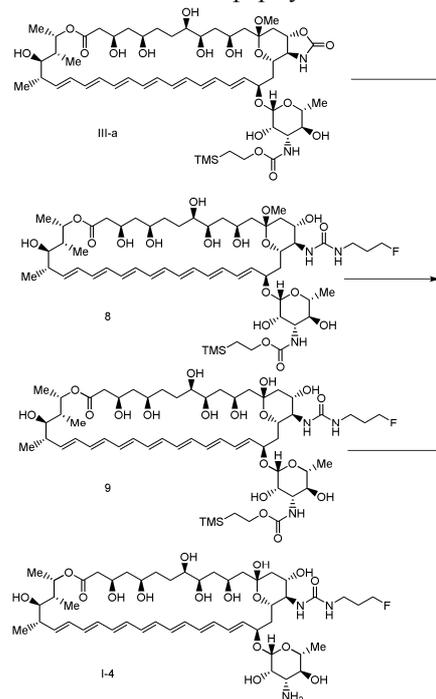
Элементный анализ: C₅₀H₈₁N₃O₁₇(C₃H₇NO)₁(H₂O)_{4,3}.

Вычисленное значение: C 55,51; H 8,49; N 4,89 (%).

Реальное значение: C 55,53; H 8,61; N 4,98 (%).

Пример 3. Синтез соединения I-4.

Химическая формула 41



Соединение III-a (400 мг, 0,371 ммоль) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют 3-фторпропаноламингидрохлорид (168 мг, 1,48 ммоль) и триметиламин (0,2 мл, 1,48 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляют диизопропилэтиламин (0,26 мл, 1,48 ммоль) и смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Сырое соединение 8 (260 мг, 0,225 ммоль) получают посредством добавления простого диизопропилового эфира для удаления масла. Соединение 8 (260 мг, 0,225 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (2 мл), DMF (1 мл) и воде (0,5 мл) и добавляют PPTS (169 мг, 0,674 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученное соединение 9 после добавления простого диизопропилового эфира для удаления масла используют на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 9 (257 мг) растворяют в DMF (3 мл) и добавляют TBAF (1 моль/л, 2,2 мл) и смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Из смеси удаляют масло посредством добавления простого диизопропилового эфира и ее очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения I-4 (54 мг, общий выход 15%).

LC/MS: 998,5 [M+H]⁺.

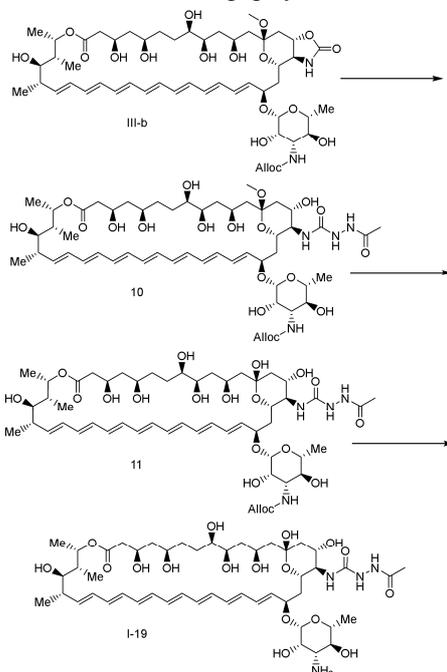
Элементный анализ: (C₅₀H₈₀FN₃O₁₆)(C₃H₇NO)(H₂O)₃.

Вычисленное значение: C 56,57; H 8,33; N 4,98; F 1,69 (%).

Реальное значение: C 56,20; H 8,64; N 4,94; F 2,16 (%).

Пример 4. Синтез соединения I-19.

Химическая формула 42



Соединение III-b (2 г, 1,96 ммоль) растворяют в DMA (20 мл) и добавляют DIEA (2 мл, 11,7 ммоль) и ацетогидразид (0,58 г, 7,85 ммоль) и смесь перемешивают в течение 12 ч при 70°C. После преобразования в порошок с помощью смеси простой диизопропиловый эфир/метанол сырое соединение 10 (1,79 г) отфильтровывают. Сырое соединение 10 используют на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 10 (1,79 г, 1,64 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (10 мл), DMF (5 мл) и воде (1,25 мл) и добавляют PPTS (2,05 г, 8,19 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят триметиламином (1,36 мл, 9,82 ммоль). После концентрирования из смеси удаляют масло посредством добавления простого диизопропилового эфира. Смесь растворяют в хлороформе и метаноле. После добавления аминсиликагеля смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминсиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=80/20/2) с получением соединения 11 (2 95 мг, 17%). Соединение 11 (2 95 мг, 0,27 ммоль) растворяют в DMF (3 мл) и добавляют морфолин (0,24 мл, 2,7 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (93 мг, 0,091 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления смеси простой диизопропиловый эфир/метанол (10/1) получают соединение I-19 (160 мг, 59%) с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=90/10/1-4 0/60/6).

LC-MS (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия: m/z 995,5 [M+H]⁺.

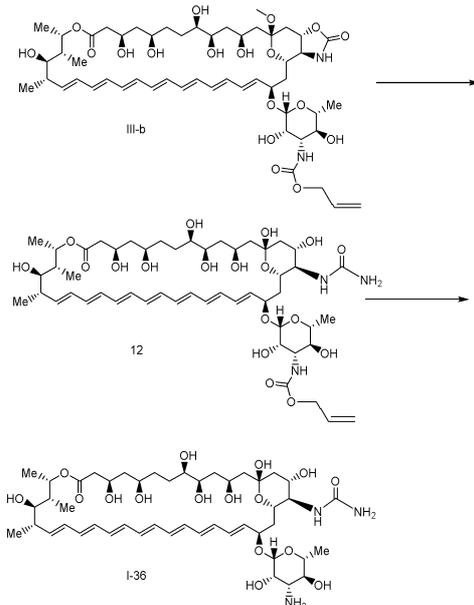
Элементный анализ: (C₄₉H₇₈N₄O₁₇)(C₃H₇NO)(H₂O)₃,7.

Вычисленное значение: C 55,03; H 8,21; N 6,17 (%).

Реальное значение: C 54,97; H 8,15; N 6,53 (%).

Пример 5. Синтез соединения I-36.

Химическая формула 43



Стадия 1.

Соединение III-b (3,08 г, 1,87 ммоль) растворяют в DMA (20 мл) и добавляют аммиак (2 моль/л, метанольный раствор, 15 мл, 30 ммоль) и смесь перемешивают в течение 3 ч 20 мин при комнатной температуре. В дополнение к этому добавляют аммиак (2 моль/л, метанольный раствор, 15 мл, 30 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч 30 мин при 45°C. К реакционной смеси добавляют смесь простой диизопропиловый эфир/метанол (10/1, 400 мл) с получением желтого порошка (2,14 г). Полученный в результате порошок растворяют в тетрагидрофуране (10 мл), DMF (5 мл) и воде (2,5 мл) и добавляют PPTS (0,778 г, 3,1 ммоль) и смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят посредством добавления триметиламина (0,429 мл, 3,1 ммоль). Реакционную смесь добавляют к смеси гексан/простой диэтиловый эфир (1/1, 1 л) с получением сырого соединения 12 (1,84 г) посредством преобразования в порошок. Время удерживания составляет 9,5 мин согласно анализу ВЭЖХ (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% PIC-B7=градиент от 70/30 до 100/0, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм).

Стадия 2.

Соединение 12 (1,844 г, 1,804 ммоль) растворяют в DMF (11 мл) и добавляют DMF (11 мл), морфолин (0,47 мл, 0,54 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (104 мг, 0,009 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира смесь очищают посредством хроматографии с обращенной фазой (HP20ss, водный раствор хлористоводородной кислоты (0,5 мМ)/ацетонитрил=100/0-70/30). После лиофилизации получают соединение I-36 (126 мг, 8%). Время удерживания составляет 6,7 мин согласно анализу ВЭЖХ (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% PIC-B7=градиент от 70/30 до 100/0, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм).

LC-MS: m/z 938,5 [M+H]⁺.

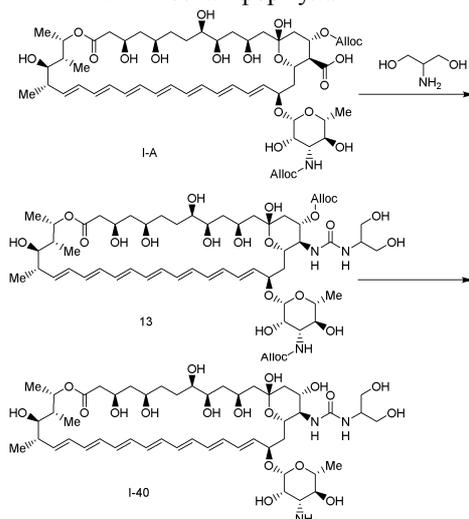
Элементный анализ: (C₄₇H₇₅N₃O₁₆)(HCl)_{0,7}(H₂O)₆.

Вычисленное значение: C 52,67; H 8,25; N 3,92; Cl 2,32.

Реальное значение: C 52,97; H 8,01; N 4,01; Cl 2,62.

Пример 6. Синтез соединения I-40.

Химическая формула 44



Соединение I-A (1 г, 0,916 ммоль) растворяют в DMA (10 мл) и добавляют DIEA (0,24 мл, 1,37 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,295 мл, 1,37 ммоль) и смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. После преобразования в азид кислоты осуществляют перегруппировку Куртиуса посредством перемешивания в течение 30 мин при 50°C. Добавляют 2-аминопропан-1,3-диол (250 мг, 2,75 ммоль) и осуществляют его взаимодействие с генерируемым в реакционной смеси изоцианатом, и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. После удаления масла из смеси посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0, 5-50/50/5) с получением соединения 13 (180 мг, 17%). Соединение 13 (180 мг, 0,152 ммоль) растворяют в DMF (2 мл) и добавляют морфолин (0,13 мл, 1,52 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (17 мг, 0,015 ммоль) и смесь перемешивают в течение 40 мин при комнатной температуре. В дополнение к этому добавляют Pd(PPh₃)₄ (17 мг, 0,015 ммоль) и смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления смеси простой диизопропиловый эфир/метанол (10/1) смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=90/10/1-50/50/5) с получением соединения I-40 (76 мг, 49%).

LC-MS: 1012,4 [M+H]⁺, 1034,5 [M+Na]⁺.

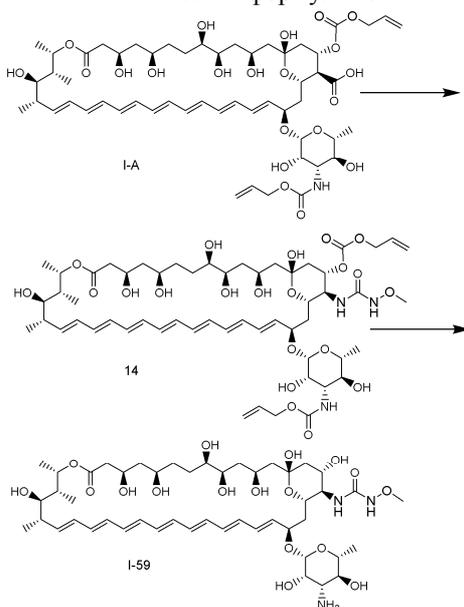
Элементный анализ: C₅₀H₈₁N₃O₁₈(C₃H₇NO)_{1,3}(H₂O)_{4,1}.

Вычисленное значение: C 54,81; H 8,39; N 5,10 (%).

Реальное значение: C 54,85; H 8,34; N 5,08 (%).

Пример 7. Синтез соединения I-59.

Химическая формула 45



Стадия 1.

Соединение I-A (500 мг, 0,458 ммоль) растворяют в DMF (1,5 мл) и добавляют DIEA (0,096 мл,

0,549 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,118 мл, 0,549 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч 10 мин при комнатной температуре, в дополнение к этому ее перемешивают в течение 40 мин при 50°C. Добавляют *O*-метилгидроксиламин гидрохлорид (76 мг, 0,916 ммоль) и DIEA (0,19 мл, 1,1 ммоль) и смесь перемешивают в течение 80 мин при 50°C. После удаления масла из смеси посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0,5-85/15/1,5, содержащая 0,2% триэтиламин) с получением соединения 14 (163 мг, 17%).

LC-MS: 1158,5 [M+Na]⁺.

Стадия 2.

Соединение 14 (163 мг, 0,143 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (4 мл) и добавляют воду (0,4 мл). Добавляют морфолин (0,125 мл, 1,435 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (8 мг, 0,007 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После концентрирования смесь выпаривают в вакууме. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения I-59 (60 мг, 43%).

LC-MS: m/z 968,5 [M+H]⁺.

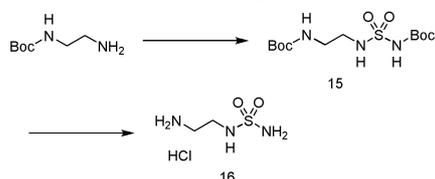
Элементный анализ: C₄₈H₇₇N₃O₁₇(H₂O)_{3,5}.

Вычисленное значение: C 55,91; H 8,21; N 4,07 (%).

Реальное значение: C 55,95; H 8,13; N 4,21 (%).

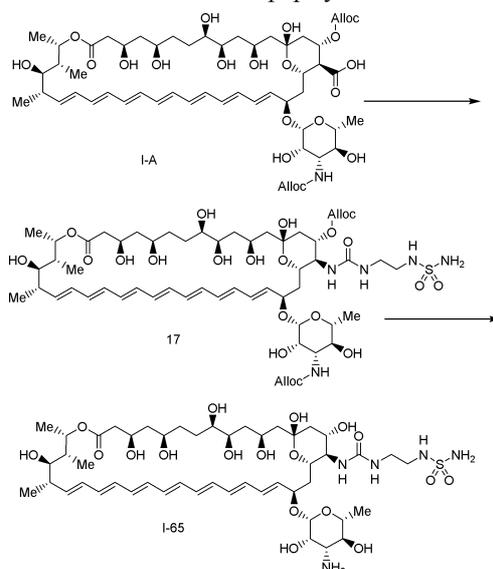
Пример 8. Синтез соединения I-65.

Химическая формула 46



трет-Бутанол (2,4 мл, 24,9 ммоль) растворяют в дихлорметане (20 мл) и охлаждают до -15°C. Добавляют хлорсульфонилоцианат (2,2 мл, 24,9 ммоль) и смесь перемешивают в течение 5 мин при -15°C в качестве раствора А. С другой стороны, трет-бутил 2-аминоэтилкарбамат (2 г, 12,5 ммоль) растворяют в дихлорметане (20 мл), добавляют триэтиламин (1,7 мл, 12,5 ммоль) и охлаждают до -30°C. Раствор А добавляют к реакционной смеси, смесь перемешивают в течение 1 ч при -15°C с помощью контроля внутренней температуры. После гашения реакции с помощью насыщенного водного раствора аммония хлорида дихлорметан удаляют посредством выпаривания в вакууме и смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и фильтруют. Смесь конденсируют и фильтруют с получением соединения 15 (2,6 г, 61%). Соединение 15 растворяют в дихлорметане (20 мл) и добавляют смесь хлористоводородная кислота-диоксан (4 моль/л, 11,5 мл, 4,6 ммоль) и смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Смесь конденсируют с получением соединения 16 (1,345 г, 7,66 ммоль).

Химическая формула 47



Соединение I-A (2,5 г, 2,289 ммоль) растворяют в DMA (12 мл) и добавляют DIEA (0,6 мл, 3,43 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,74 мл, 3,43 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, в дополнение к этому ее перемешивают в течение 1 ч при 50°C. Раствор 2-

сульфамоиламиноэтиламина гидрохлорида (соединение 16, 1,345 г, 7,66 ммоль) и DIEA (1,6 мл, 9,16 ммоль) в DMA добавляют к смеси и смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Из смеси удаляют масло посредством добавления простого диизопропилового эфира и очищают ее с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0, 5-80/20/2) с получением соединения 17 (250 мг, 9%). Соединение 17 (250 мг) растворяют в DMF (3 мл) и добавляют морфолин (0,177 мл, 2,03 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (24 мг, 0,02 ммоль) и смесь перемешивают в течение одного часа при комнатной температуре. После преобразования в порошок с помощью смеси простой диизопропиловый эфир/метанол (10/1) полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-50/50/5) с получением соединения I-65 (216 мг, 62%).

LC-MS: m/z 1060,5 [M+H]⁺, 1082,5 [M+Na]⁺.

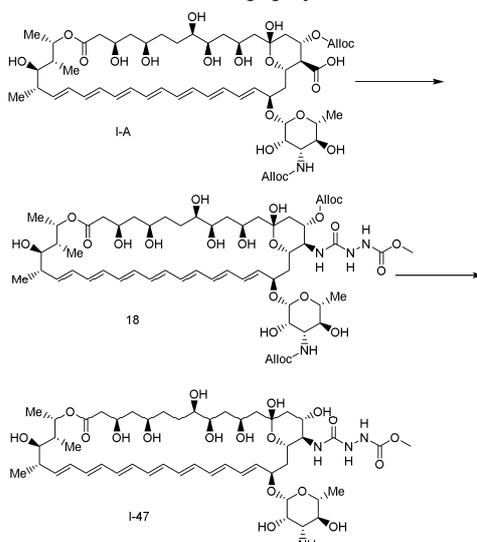
Элементный анализ: C₄₉H₈₁N₅O₁₈(H₂O)_{3,4}(C₃H₇NO)_{0,4}.

Вычисленное значение: C 52,40; H 7,94; N 6,57; S 2,79 (%).

Реальное значение: C 52,40; H 7,82; N 6,60; S 2,63 (%).

Пример 9. Синтез соединения I-47.

Химическая формула 48



Соединение I-A (1 г, 0,916 ммоль) растворяют в DMA (5 мл) и добавляют DIEA (0,24 мл, 1,37 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,295 мл, 1,37 ммоль) и смесь перемешивают в течение 40 мин при комнатной температуре, в дополнение к этому ее перемешивают в течение 1 ч при 50°C. Добавляют метоксикарбонилгидразин (247 мг, 2,75 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Из смеси удаляют масло с помощью простого диизопропилового эфира и очищают ее с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0, 5-80/20/2) с получением соединения 18 (311 мг, 29%). Соединение 18 (311 мг, 0,264 ммоль) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют морфолин (0,46 мл, 5,2 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (61 мг, 0,052 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок с помощью смеси простой диизопропиловый эфир/метанол (10/1) полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-50/50/5) с получением соединения I-47 (89 мг, 33%).

LC-MS: m/z 1011,4 [M+H]⁺, 1033,4 [M+Na]⁺.

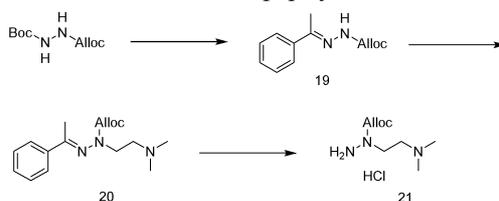
Элементный анализ: (C₄₉H₇₈N₄O₁₈)(C₃H₇NO)(H₂O)₄.

Вычисленное значение: C 54,01; H 8,11; N 6,06 (%).

Реальное значение: C 54,00; H 8,02; N 6,22 (%).

Пример 10. Синтез соединения I-78.

Химическая формула 49



Стадия 1. Синтез соединения 19.

1-Аллил 2-трет-бутил гидразин-1,2-дикарбоксилат (8,06 г, 37,3 ммоль) растворяют в дихлорметане (100 мл) и добавляют смесь гидрохлорид-диоксан (4 моль/л, 28 мл), смесь перемешивают в течение 4 ч

при комнатной температуре. Полученный в результате преципитат отфильтровывают с получением Алос гидразина гидрохлорида (5,2 г, 91%). Полученный в результате Алос гидразин гидрохлорид (4 г, 2 6,2 ммоль) растворяют в этаноле и добавляют ацетофенон (4,6 мл, 39,3 ммоль) и смесь перемешивают в течение 6 ч при нагреве с обратным холодильником. После выпаривания в вакууме добавляют этилацетат и воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Затем органическую фазу промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и конденсируют. Полученные в результате твердые продукты промывают гексаном с получением соединения 19 (3,2 г, 56%).

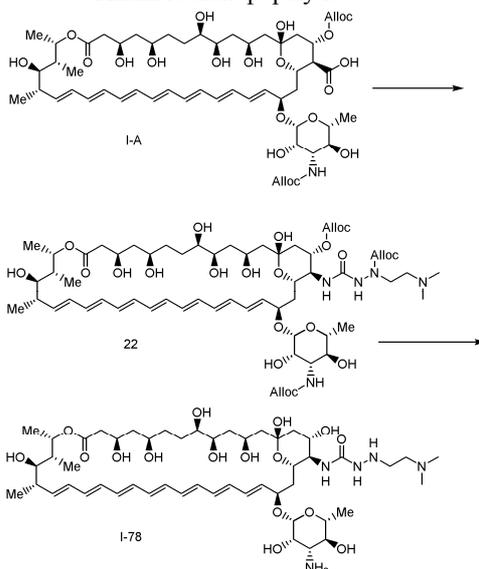
Стадия 2. Синтез соединения 20.

Соединение 19 (1,9 г, 8,71 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (40 мл). После добавления гидроксида натрия на ледяной бане (60%, 3,48 г, 87 ммоль) добавляют 2-бромэтилдиметиламин (7,94 г, 52,2 ммоль) и смесь перемешивают в течение 6 дней. После гашения реакции посредством добавления воды реакционную смесь экстрагируют дихлорметаном. После промывки органической фазы насыщенным раствором соли органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и конденсируют. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 20 (2,17 г, 86%).

Стадия 3. Синтез соединения 21.

Соединение 20 (2,16 г, 7,46 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл) и метаноле (2 мл) и добавляют смесь хлористоводородная кислота - диоксан (4 моль/л, 5,6 мл). После перемешивания смеси смесь конденсируют. После растворения полученного в результате остатка в метаноле из смеси удаляют масло посредством добавления простого диизопропилового эфира с получением сырого соединения 21 (1,43 г). Сырое соединение 21 используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Химическая формула 50



Соединение I-A (2 г, 1,83 ммоль) растворяют в DMA (5 мл) и добавляют DIEA (0,48 мл, 2,75 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,591 мл, 2,75 ммоль), смесь перемешивают в течение 2 ч 30 мин при комнатной температуре, в дополнение к этому ее перемешивают при нагреве в течение 2 ч при 50°C. Добавляют DIEA (1,92 мл, 10,99 ммоль) и аллил 1-(2-(диметиламино)этил)гидразин-1-карбоксилат гидрохлорид 21 (1,43 г, 5,49 ммоль) и смесь перемешивают в течение 50 мин при комнатной температуре. Из смеси удаляют масло посредством добавления простого диизопропилового эфира. Полученные в результате смолистые твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0,5-80/20/2) с получением соединения 22 (960 мг, 41%). Соединение 22 (960 мг, 0,752 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют морфолин (0,65 мл, 7,52 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (87 мг, 0,0075 ммоль) и смесь перемешивают в течение 90 мин при комнатной температуре. После преобразования в порошок с помощью простого диизопропилового эфира полученный в результате порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-20/80/8) с получением соединения I-78 (156 мг, 20%).

LC-MS: m/z 1024,5 [M+H]⁺.

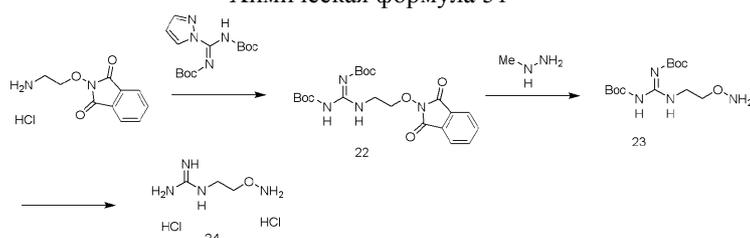
Элементный анализ: C₅₁H₈₅N₅O₁₆(C₃H₇NO)_{0,7}(H₂O)_{3,4}.

Вычисленное значение: C 56,11; H 8,57; N 7,02 (%).

Реальное значение: C 56,12; H 8,45; N 7,02 (%).

Пример 11. Синтез соединения I-70.

Химическая формула 51



Стадия 1. Синтез соединения 22.

2-(2-Аминоэтокс)изоиндолин-1,3-дион гидрохлорид (717 мг, 2,95 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (10 мл), и добавляют DIEA (0,542 мл, 3,10 ммоль) и N,N'-ди-Вос-1Н-пиразол-1-карбоксамидин (963 мг, 3,10 ммоль), смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. После добавления DMF (10 мл) смесь перемешивают в течение 20 ч, в дополнение к этому ее перемешивают в течение 3 ч 40 мин при 60°C. Реакцию гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и конденсируют. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат=3/1) с получением соединения 22 (856 мг, 65%, белый пенный твердый продукт).

TLC: Rf=0,3 (гексан/этилацетат=3/1).

Стадия 2. Синтез соединения 23.

Соединение 22 (427 мг, 0,952 ммоль) растворяют в дихлорметане (5 мл) и добавляют метилгидразин (0,053 мл, 1,00 ммоль) и смесь перемешивают в течение 4 ч 40 мин при комнатной температуре. После удаления полученных в результате белых твердых продукты посредством фильтрования полученный в результате фильтрат конденсируют с получением белой маслянистой жидкости. Полученную в результате жидкость очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат=3/1-1/1) с получением соединения 23 (180 мг, 59%, бесцветная и прозрачная жидкость).

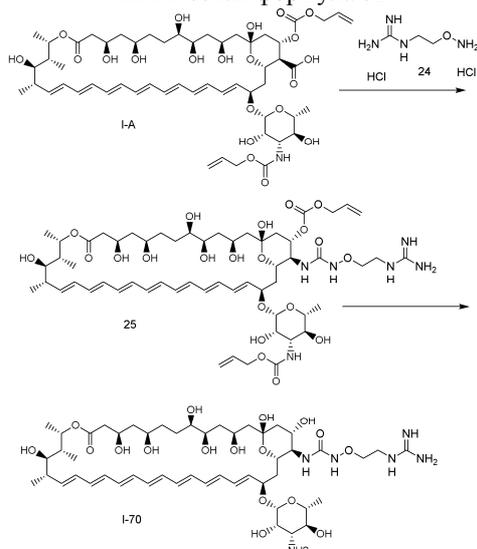
TLC: Rf=0,3 (гексан/этилацетат=1/1).

LC-MS: 319,4 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез соединения 24.

Соединение 23 (180 мг, 0,565 ммоль) растворяют в смеси хлористоводородная кислота - диоксан (4 моль/л, 1,4 мл) и смесь перемешивают в течение 1 ч 40 мин при комнатной температуре. После подтверждения исчезновения исходных материалов с помощью TLC растворитель удаляют посредством выпаривания в вакууме. Полученные в результате смолистые твердые продукты промывают гексаном и сушат в вакууме с получением соединения 24 (182 мг). Соединение 24 используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Химическая формула 52



Стадия 1. Синтез соединения 25.

Соединение I-A (500 мг, 0,458 ммоль) растворяют в DMF (2 мл) и добавляют DIEA (0,088 мл, 0,504 ммоль) и дифенилфосфорилизид (0,108 мл, 0,504 ммоль), смесь перемешивают в течение 90 мин при комнатной температуре, в дополнение к этому ее перемешивают в течение 30 мин при 50°C. Добавляют DIEA (0,088 мл, 0,504 ммоль) и 2-гуанидинилэтилоксиамин дигидрохлорид (соединение 24, 163 мг, 0,504 ммоль), смесь перемешивают в течение 1 ч 40 мин при 50°C. Из смеси удаляют масло посредством до-

бавления простого диизопропилового эфира и сушат посредством выпаривания в вакууме. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=90/10/1-85/15/1,5) с получением соединения 25 (209 мг, 38%).

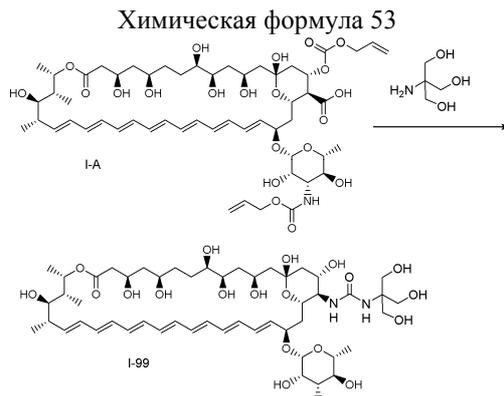
LC-MS: m/z 1208,6 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез соединения I-70.

Соединение 25 (200 мг, 0,166 ммоль) растворяют в DMF (5 мл) и морфолине (0,10 мл, 1,16 ммоль) и добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (19,1 мг, 0,017 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок с помощью простого диизопропилового эфира полученный в результате остаток очищают посредством хроматографии с обращенной фазой (HP20ss, смесь ацетонитрил/водный раствор, содержащий 0,05% муравьиную кислоту=10/90-30/70) с получением соединения I-70 (37 мг, 21%).

LC-MS: m/z 1039,5 $[M+H]^+$.

Пример 12. Синтез соединения I-99.



Соединение I-A (1 г, 0,916 ммоль) растворяют в DMF (8 мл) и добавляют DIEA (0,24 мл, 1,373 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,295 мл, 1,373 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляют 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (222 мг, 1,831 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин при 50°C. Из смеси удаляют масло посредством добавления простого диизопропилового эфира, и полученный в результате остаток сушат посредством выпаривания в вакууме. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3) с получением желтого порошка (262 мг, 24%).

LC-MS: m/z 1211,2 $[M+H]^+$.

Полученный в результате желтый порошок растворяют в DMF (5 мл) и добавляют морфолин (0,19 мл, 2,17 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (25 мг, 0,022 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок с помощью простого диизопропилового эфира, полученный в результате порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосилкагель, смесь хлороформ/метанол/вода=60/40/4) с получением соединения I-99 (110 мг, 48%).

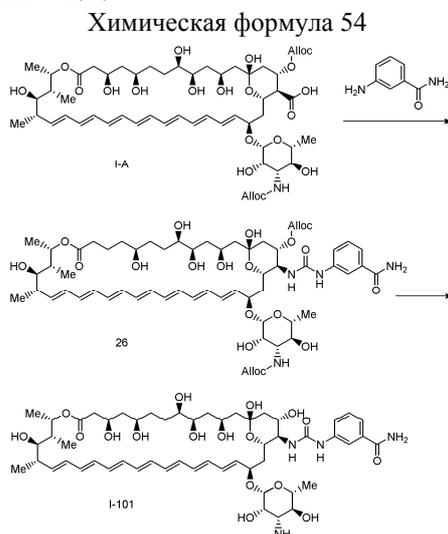
LC-MS: m/z 1042,5 $[M+H]^+$.

Элементный анализ: $(C_{51}H_{83}N_3O_{19})(C_3H_7NO)_0,9(H_2O)_2$.

Вычисленное значение: C 56,38; H 8,22; N 4,77 (%).

Реальное значение: C 56,16; H 8,22; N 5,08 (%).

Пример 13. Синтез соединения I-101.



Соединение I-A (1 г, 0,916 ммоль) растворяют в DMA (5 мл) и добавляют DIEA (0,24 мл, 1,37 ммоль) и дифенилфосфорилизид (0,295 мл, 1,37 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, в дополнение к этому ее перемешивают в течение 2 ч при 50°C. Добавляют 3-аминобензамидо (374 мг, 2,753 ммоль) и бис-трибутилолово оксид (0,465 мл, 0,915 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч. Полученный в результате декантирования с добавлением простого диизопропилового эфира остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}=80/20/2$) с получением соединения 26 (160 мг, 14%). Соединение 26 (160 мг, 0,131 ммоль) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют морфолин (0,114 мл, 1,31 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15 мг, 0,013 ммоль) и смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный в результате порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, хлороформ/метанол/вода=90/10/1-70/30/3) с получением соединения I-101 (59 мг, 43%).

LC/MS: m/z 1057,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

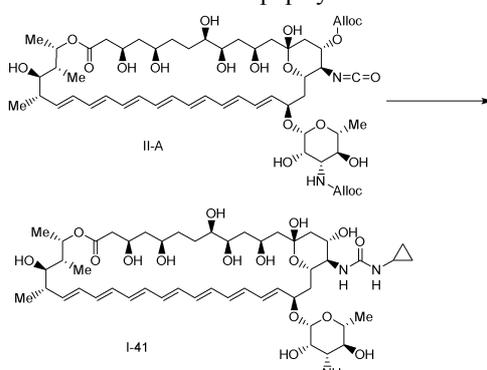
Элементный анализ: $\text{C}_{54}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{O}_{17}(\text{C}_3\text{H}_7\text{NO})_0,4(\text{H}_2\text{O})_3,7$.

Вычисленное значение: C 57,50; H 7,88; N 5,34 (%).

Реальное значение: C 57,46; H 7,83; N 5,37 (%).

Пример 14. Синтез соединения I-41.

Химическая формула 55



Соединение II-A (3 г, 2,75 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют циклопропанамин (157 мг, 2,75 ммоль), смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Из смеси удаляют масло с помощью простого диизопропилового эфира. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол=70/30) с получением соединения 14 (1 г, 31%). Соединение 14 (1 г) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют морфолин (0,76 мл, 8,72 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 мг, 0,044 ммоль), смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления смеси простой диизопропиловый эфир/метанол (10/1) полученный в результате порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-30/70/7) с получением соединения I-41 (159 мг, 19%).

LC-MS: m/z 978,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1000,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Элементный анализ: $\text{C}_{50}\text{H}_{79}\text{N}_3\text{O}_{16}(\text{C}_3\text{H}_7\text{NO})_0,7(\text{H}_2\text{O})_2, 2$, $[\text{C}_{52}, 1\text{H}_{88}, 3\text{N}_3, 7\text{O}_{18}, 9]$.

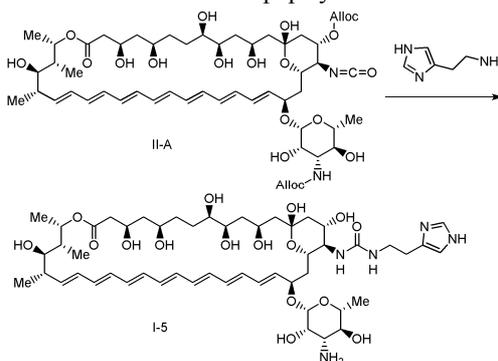
FW: 1068,97.

Вычисленное значение: C 58,54; H 8,33; N 4,85 (%).

Реальное значение: C 58,52; H 8,25; N 4,83 (%).

Пример 15. Синтез соединения I-5.

Химическая формула 56



Соединение II-A (6 г, 5,5 ммоль) растворяют в DMA и добавляют гистамин (918 мг, 8,26 ммоль) и смесь перемешивают в течение нескольких часов при комнатной температуре. После удаления масла из

смеси с помощью простого диизопропилового эфира полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Полученный в результате порошок (1,12 г) растворяют в DMA (8 мл) и добавляют морфолин (0,81 мл, 9,3 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (54 мг, 0,047 ммоль) и смесь перемешивают в течение 20 мин в атмосфере азота. После преобразования в порошок полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода) с получением соединения I-5 (370 мг, 6%).

LC-MS: m/z 1032,5 [M+H]⁺.

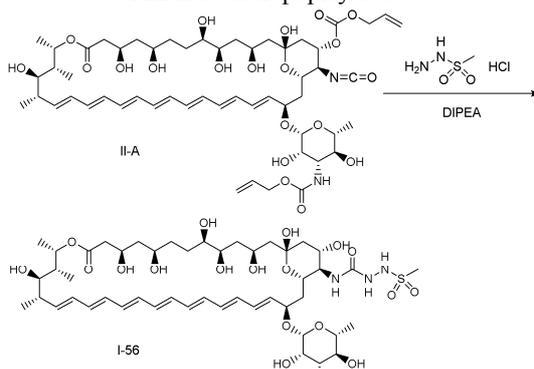
Элементный анализ: C₅₂H₈₁N₅O₁₆(C₃H₇NO)_{0,2}(H₂O)_{2,5}.

Вычисленное значение: C 57,86; H 8,07; N 6,67 (%).

Реальное значение: C 57,87; H 8,07; N 6,71 (%).

Пример 16. Синтез соединения I-56.

Химическая формула 57



Соединение II-A (13,1 г, 12,03 ммоль) растворяют в DMF (65 мл) и добавляют метансульфонилгидразин гидрохлорид (2,645 г, 18,04 ммоль) и DIEA (6,3 мл, 36,1 ммоль) и смесь перемешивают в течение 4 ч 25 мин при комнатной температуре. После удаления масла из смеси с помощью простого диизопропилового эфира полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода) с получением желтого порошка (1,05 г, 0,875 ммоль). Желтый порошок растворяют в DMF (10 мл) и добавляют морфолин (0,53 мл, 6,13 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (51 мг, 0,044 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После преобразования смеси в порошок с помощью простого диизопропилового эфира смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=50/50/5) с получением соединения I-56 (284 мг, 0,062 ммоль).

LC-MS: m/z 1031,5 [M+H]⁺.

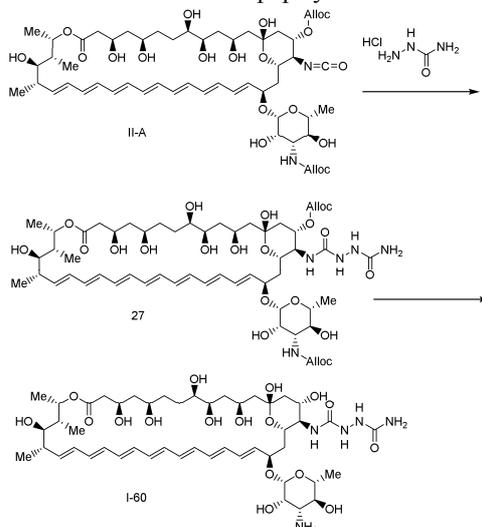
Элементный анализ: C₄₈H₇₈N₄O₁₈S (C₃H₇NO)_{0,1}(H₂O)_{1,5}.

Вычисленное значение: C 54,44; H 7,73; N 5,39 (%).

Реальное значение: C 54,46; H 7,69; N 5,37 (%).

Пример 17. Синтез соединения I-60.

Химическая формула 58



Соединение II-A (17,8 г, 16,3 ммоль) растворяют в DMA (54 мл) и добавляют DIEA (4,3 мл, 24,5 ммоль) и гидразинкарбоксиамид гидрохлорид (1,82 г, 16,3 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. После удаления масла из смеси с помощью простого диизопропилового

эфира полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол=92/8-70/30) с получением соединения 27 (5,56 г, 19%). Соединение 27 (5,56 г, 4,78 ммоль) растворяют в DMF (30 мл) и добавляют морфолин (2,5 мл, 28,7 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (166 мг, 0,143 ммоль), смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. После преобразования смеси в порошок с помощью простого диизопропилового эфира/метанол (10/1) смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-50/50/5) с получением соединения I-60 (1,85 г, 4%).

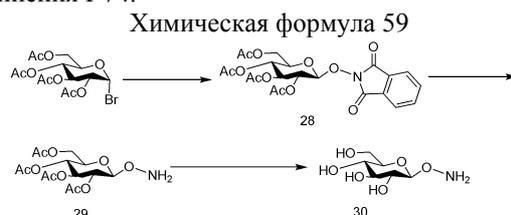
LC/MS:m/z 996,5 [M+H]⁺.

Элементный анализ: C₄₈H₇₇N₅O₁₇(H₂O)₄.

Вычисленное значение: C 53,61; H 8,04; N 6,51 (%).

Реальное значение: C 53,60; H 8,07; N 6,59 (%).

Пример 18. Синтез соединения I-74.



Стадия 1. Синтез соединения 28.

2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-D-глюкопиранозилбромид (5,346 г, 13 ммоль) растворяют в дихлорметане (100 мл) и добавляют гидросульфат тетрабутиламмония (4,11 г, 13 ммоль) и в дополнение к этому добавляют раствор N-гидроксифталимида (10,6 г, 65 ммоль), растворенного в водном растворе карбоната натрия (1 ммоль/л, 100 мл). Смесь перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре. После промывки органической фазы, полученной посредством экстрагирования дихлорметаном, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли смесь сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и конденсируют. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат=9/1) с получением 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-D-глюкопиранозилоксифталимида, соединение 28 (980 мг, белые пенные твердые продукты).

TLC: R_f=0,5 (дихлорметан/этилацетат=9/1).

Стадия 2. Синтез соединения 29.

Соединение 28 (872 мг, 1,767 ммоль) растворяют в метаноле (18 мл) и добавляют гидразин моногидрат (0,086 мл, 1,767 ммоль). После перемешивания смеси в течение 20 мин при комнатной температуре смесь конденсируют. После добавления этилацетата и удаления примесей фильтрат конденсируют. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат=1/2) с получением 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-D-глюкопиранозилоксиамина, соединение 29 (516 мг, белые пенные твердые продукты, 80%).

TLC: R_f=0,4 (гексан/этилацетат=1/2).

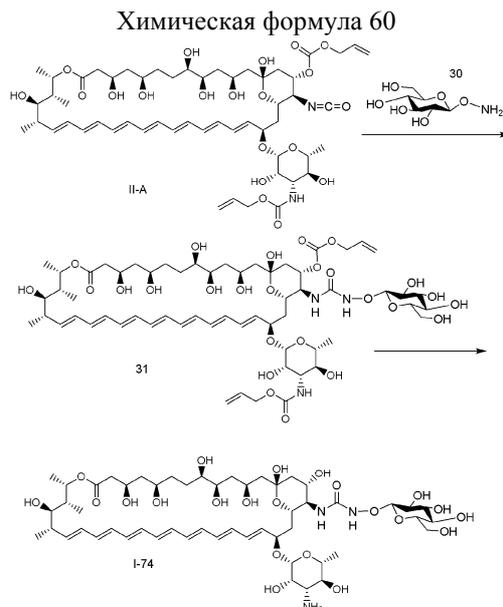
¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 170,3, 169,8, 169,2, 169,1, 134,4, 123,7, 103,1, 72,7, 71,6, 69,5, 68,1, 61,6, 20,7, 20,6, 20,5; ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 6,1-5,8 (ушир., 2H), 5,4-6,0 (м, 3H), 4,72 (д, 1H, J=8,1 Гц), 4,4-4,0 (м, 2H), 3,8-3,6 (д, 1H), 2,1-2,0 (м, 12H).

Стадия 3. Синтез соединения 30.

Соединение 29 (508 мг, 1,398 ммоль) растворяют в метаноле (14 мл) и добавляют метоксид натрия (1 ммоль/л, 0,22 мл) и смесь перемешивают в течение 3 ч при 0°C. Добавляют Amberlite IR-120 и реакцию гасят с помощью нейтрализации. Добавляют воду и смесь фильтруют. Полученный в результате фильтрат конденсируют и лиофилизируют с получением соединения 30 (229 мг, светло-желтые твердые продукты, 80%).

¹H-ЯМР (D₂O, 300 МГц) δ: 7,58 (ушир., 2H), 4,21 (д, 1H, J=8,1 Гц), 3,7-2,9 (м, 6H).

Химическая формула 60



Стадия 1. Синтез соединения 31.

Соединение II-A (10,5 г, 9,64 ммоль) растворяют в DMA (60 мл) и добавляют DIEA (5,05 мл, 28,9 ммоль). Отдельно приготавливают раствор, в котором β-глюкоза-1-оксиамин (соединение 30) (2,258 г, 11,57 ммоль) растворяют в воде (10 мл) и DMA (5 мл) и приготовленный раствор добавляют к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, в дополнение к этому ее перемешивают в течение 25 мин при 40°C. После удаления масла из смеси с помощью простого диизопропилового эфира полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0,5-85/15/1,5) с получением соединения 31 (2,43 г, 19%).

LC-MS: 1306,5 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез соединения I-74.

Соединение 16 (2,43 г, 1,892 ммоль) растворяют в DMF (30 мл) и добавляют морфолин (1,65 мл, 18,9 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (219 мг, 0,189 ммоль) и смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный в результате порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=85/15/1,5-30/70/7). Полученные в результате фракции конденсируют и лиофилизируют с получением соединения I-74 (818 мг, 39%).

LC/MS: m/z 1116,5 [M+H]⁺.

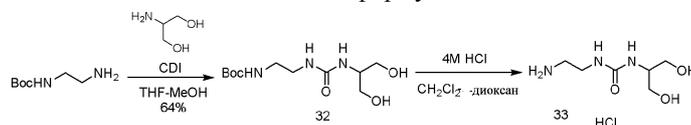
Элементный анализ: (C₅₃H₈₅N₃O₂₂)(H₂O)_{2,3}.

Вычисленное значение: C 54,99; H 7,80; N 3,63 (%).

Реальное значение: C 55,01; H 7,88; N 3,48 (%).

Пример 19. Синтез соединения I-164.

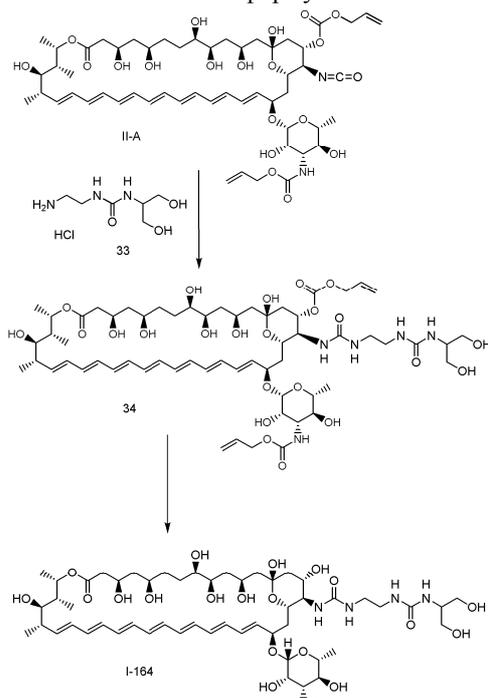
Химическая формула 61



1, 1'-Карбонилдиимидазол (1,316 г, 8,11 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (10 мл). После добавления трет-бутил 2-аминоэтилкарбамата (0,984 мл, 6,24 ммоль) метанольный раствор (2 мл), содержащий 2-аминопропан-1,3-диол (0,569 г, 6,24 ммоль), добавляют к смеси и смесь перемешивают в течение 1 ч при 50°C, в дополнение к этому ее перемешивают в течение 1 ч при 65°C. После концентрирования смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 32 (1,1 г, 64%). Соединение 32 (1,1 г, 3,97 ммоль) растворяют в метаноле (10 мл) и добавляют смесь хлористоводородная кислота - диоксан (4 ммоль/л, 16 мл) и смесь перемешивают в течение 2 ч. Смесь конденсируют с получением соединения 33 (1,09 г). Соединение 33 используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (D₂O, 300 МГц) δ: 3,9-3,7 (м, 1H), 3,7-3,5 (м, 4H), 3,4-3,35 (м, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,15-3,05 (м, 2H).

Химическая формула 62



Соединение II-A (1,5 г, 1,377 ммоль) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют DIEA (0,481 мл, 2,75 ммоль) и гидрохлорид 1-(2-аминоэтил)-3-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)мочевины (соединение 33) (294 мг, 1,377 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный в результате порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0,5-85/15/1,5) с получением соединения 34 (450 мг, 26%). Соединение 34 (450 мг, 0,355 ммоль) растворяют в DMF (2,5 мл), и добавляют морфолин (0,31 мл, 3,55 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (21 мг, 0,018 ммоль) и смесь перемешивают в течение 40 мин при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный в результате порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=50/50/5-20/80/8). Полученные в результате фракции конденсируют и лиофилизируют с получением соединения I-164 (120 мг, 28%).

LC/MS: m/z 1098,6 [M+H]⁺.

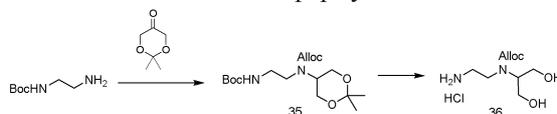
Элементный анализ: C₅₃H₈₇N₅O₁₉(C₃H₇NO)_{0,5}(H₂O)_{2,4}.

Вычисленное значение: C 55,56; H 8,15; N 6,54 (%).

Реальное значение: C 55,55; H 8,07; N 6,56 (%).

Пример 20. Синтез соединения I-182.

Химическая формула 63



Стадия 1. Синтез соединения 35.

2,2-Диметил-1,3-диоксан-5-он (1 г, 7,68 ммоль) растворяют в дихлорметане (50 мл) и добавляют трет-бутил 2-аминоэтилкарбамат (1,354 г, 8,45 ммоль) и натрий триацетоксиборогидрид (2,117 г, 9,99 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч 40 мин при комнатной температуре. Добавляют N-(аллилоксикарбонил)оксисукцинимид (2,469 г, 12,4 ммоль) и DIEA (6,71 мл, 38,4 ммоль), смесь перемешивают при комнатной температуре. После добавления воды и гашения реакции смесь экстрагируют дихлорметаном. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=50/50-10/90) с получением соединения 35 (2,45 г, бесцветная жидкость, 89%).

TLC: Rf=0,6 (хлороформ/метанол=9/1).

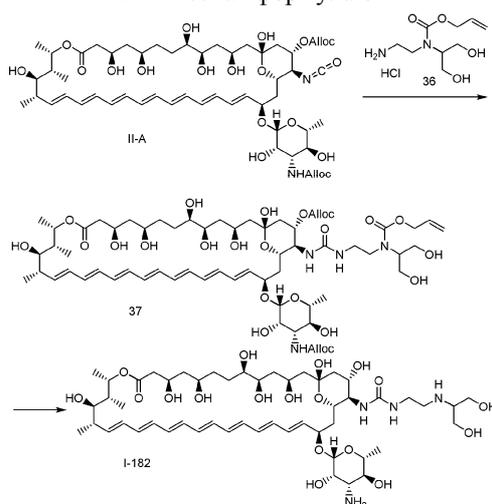
¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 6,1-5,9 (м, 1H), 5,4-5,2 (м, 2H), 4,7-4,6 (м, 2H), 4,2-3,9 (м, 4H), 3,7-3,5 (ушир., 2H), 3,4-3,3 (ушир., 2H), 1,5-1,3(м, 15H).

Стадия 2. Синтез соединения 36.

Соединение 35 (2,45 г, 6,84 ммоль) растворяют в дихлорметане (30 мл) и добавляют смесь хлористоводородная кислота - диоксан (4 моль/л, 10,25 мл, 41 ммоль) и смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Смесь конденсируют с получением соединения 36 (1,7 г). Соединение 36 ис-

пользуют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Химическая формула 64



Соединение II-A (1 г, 0,918 ммоль) растворяют в DMF (5 мл) и DIEA (0,64 ммоль) и добавляют соединение 36 (234 мг, 0,918 ммоль). Смесь перемешивают в течение одного часа при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный в результате порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0,5) с получением соединения 37 (240 мг, 10%). Соединение 37 (240 мг, 0,184 ммоль) растворяют в DMF (3 мл) и добавляют морфолин (0,24 мл, 2,75 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (11 мг, 0,009 ммоль) и смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный в результате порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=505/50/5-20/80/8). Полученные в результате фракции конденсируют и лиофилизируют с получением соединения I-182 (67 мг, 26%).

LC/MS: m/z 1055,6 [M+H]⁺, 1077,6 [M+Na]⁺.

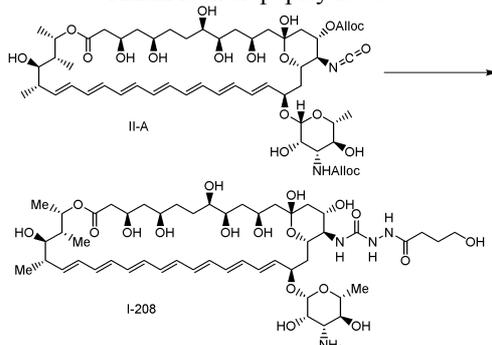
Элементный анализ: C₅₂H₈₆N₄O₁₈(H₂O)_{3,0}.

Вычисленное значение: C 56,30; H 8,36; N 5,05 (%).

Реальное значение: C 56,35; H 8,36; N 4,84 (%).

Пример 21. Синтез соединения I-208.

Химическая формула 65



Соединение II-A (1,32 г, 1,21 ммоль) растворяют в DMA (5 мл) и добавляют DIEA (0,42 мл, 2,42 ммоль) и 4-гидроксипутангидразид (143 мг, 1,21 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч 20 мин при комнатной температуре. Смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Полученные в результате твердые продукты (200 мг, 0,166 ммоль) растворяют в DMF (3 мл) и добавляют морфолин (0,144 мл, 1,657 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (9,5 мг, 0,0082 ммоль) и смесь перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре. Смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=90/10/1-50/50/5) с получением соединения I-208 (61 мг, 5%).

LC/MS: m/z 1039,56 [M+H]⁺, 1061,6 [M+Na]⁺.

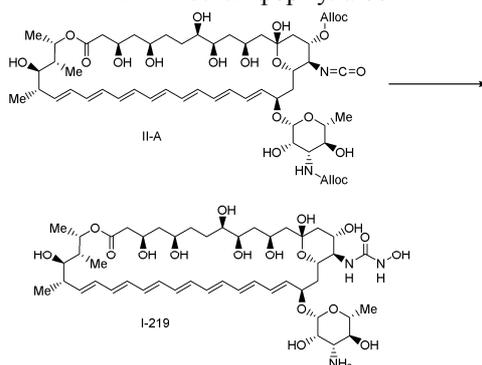
Элементный анализ: C₅₁H₈₂N₄O₁₈ (C₃H₇NO)_{0,3}(H₂O)_{5,9}.

Вычисленное значение: C 53,40; H 8,28; N 5,16 (%).

Реальное значение: C 53,43; H 8,15; N 5,21 (%).

Пример 22. Синтез соединения I-219.

Химическая формула 66



Соединение II-A (10 г, 9,18 ммоль) растворяют в DMF (25 мл) и добавляют DIEA (4,81 ммоль) и гидросиламин гидрохлорид (766 мг, 11,02 ммоль) и смесь перемешивают в течение 40 мин при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный в результате порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол=70/30) с получением желтого порошка (2,1 г, 20%). Полученный в результате порошок растворяют в DMF (10 мл) и добавляют морфолин (1,63 мл, 18,71 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (216 мг, 0,187 ммоль) и смесь перемешивают в течение 40 мин при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол=40/60-5/95) с получением соединения I-219 (530 мг, 30%).

LC/MS: m/z 954,4 [M+H]⁺, 976,5 [M+Na]⁺.

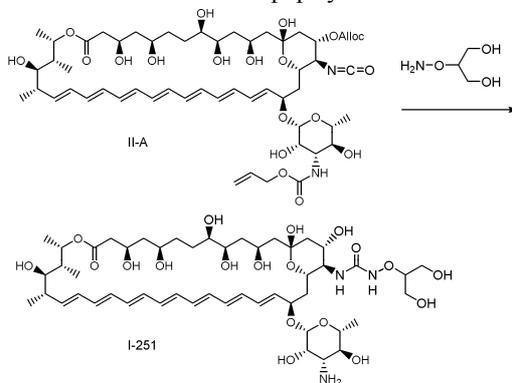
Элементный анализ: C₄₇H₇₅N₃O₁₇(C₃H₇NO)_{0,5}(H₂O)_{2,8}.

Вычисленное значение: C 55,95(-0,02%); H 8,14 (-0,01%); N 4,71 (-0,03%); O 31,20 (%).

Реальное значение: C 55,93; H 8,13; N 4,68 (%).

Пример 23. Синтез соединения I-251.

Химическая формула 67



Соединение II-A (2,6 г, 2,387 ммоль) растворяют в DMA (10 мл) и добавляют 1-(гидроксиметил)-2-гидрокси-этилоксиамин (811 мг, 2,86 ммоль) и оксид трибутилолова (1,46 мл, 2,86 ммоль), смесь перемешивают при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный в результате порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Полученный в результате порошок (250 мг, 0,209 ммоль) растворяют в NMP (3 мл) и добавляют морфолин (0,13 мл, 1,46 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (24,1 мг, 0,021 ммоль) и смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный в результате порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол=90/10-70/30) с получением соединения I-251 (114 мг, 5%).

LC/MS: m/z 1028,4 [M+H]⁺, 1050,4 [M+Na]⁺.

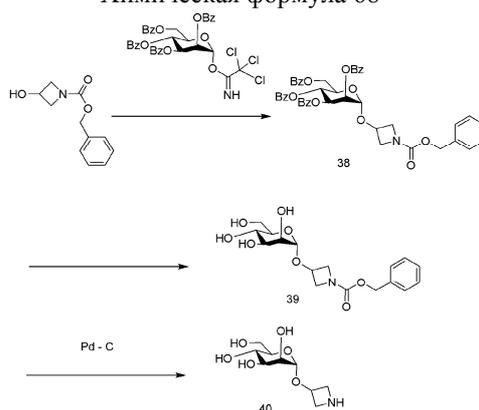
Элементный анализ: C₅₀H₈₁N₃O₁₉(C₃H₇NO)_{2,9}(H₂O)_{1,9}.

Вычисленное значение: C 55,32; H 8,31; N 6,48 (%).

Реальное значение: C 55,30; H 8,30; N 6,90 (%).

Пример 24. Синтез соединения I-303.

Химическая формула 68



Стадия 1. Синтез соединения 38.

2,3,4,6-тетра-О-бензоил-манноза-1-О-трихлорацетимидат (4,19 г, 5,79 ммоль) и бензил 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат (1 г, 4,83 ммоль) растворяют в дихлорметане (15 мл) и добавляют комплекс трифторида бора и простого диэтилового эфира (0,685 мл, 5,79 ммоль) при -20°C и смесь перемешивают в течение 2 ч на ледяной бане. После нагрева до комнатной температуры реакцию гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и смесь экстрагируют этилацетатом. Смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 38 (2,84 г, 74,9%).

TLC: $R_f=0,2$ (гексан/этилацетат=2/1).

LC-MS: 785 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 803 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 2. Синтез соединения 39.

Соединение 38 (2,71 г, 3,45 ммоль) растворяют в метаноле (20 мл) и тетрагидрофуране (20 мл) и добавляют метоксид натрия (1 моль/л, 0,345 мл) на ледяной бане и смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. После гашения реакции посредством добавления Amberlite (H)IRA смесь фильтруют и полученный фильтрат конденсируют. Полученный в результате смолистый конденсированный остаток перетирают с получением соединения 39 (1,017 г, 79,8%) в виде белого твердого продукта.

TLC: $R_f=0,3$ (хлороформ/метанол=5/1).

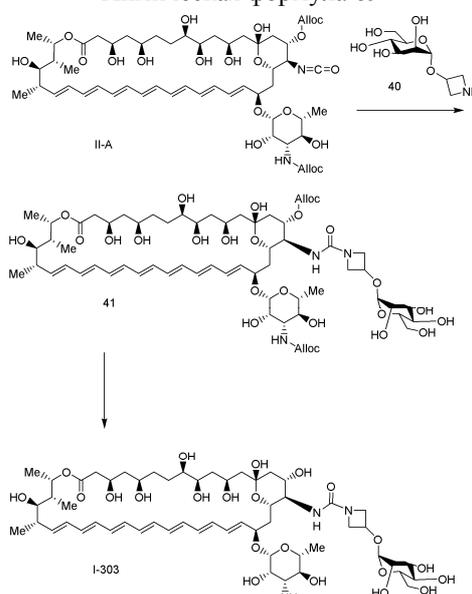
^1H -ЯМР(D₂O) δ : 7,37 (ушир.с, 5H), 5,06 (с, 2H), 4,82 (с, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,20 (ушир.с, 2H), 4,0-3,5 (ушир., 8H).

Стадия 3. Синтез соединения 40.

Соединение 39 (1,01 г, 2,73 ммоль) растворяют в метаноле (20 мл) и добавляют 10%Pd-C (200 мг, 0,188 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода, при 1 атм. После подтверждения исчезновения материала с помощью TLC смесь фильтруют посредством Celite®. Полученный в результате фильтрат конденсируют. Полученный в результате остаток промывают гексаном с получением соединения 40 (597 мг, 92,8%) в виде белого твердого продукта.

LC-MS: 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Химическая формула 69



Стадия 1. Синтез соединения 41.

Соединение II-A (2,284 г, 2,097 ммоль) растворяют в DMF (12 мл) и добавляют амин 40 для боковой цепи (0,592 г, 2,52 ммоль) и DIEA (1,1 мл, 6,29 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч 40 мин при комнатной температуре. После удаления масла из смеси с помощью простого диизопропилового эфира полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол=90/10-70/30) с получением соединения 41 (1,15 г, 41%).

LC/MS:m/z 1324 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез соединения I-303.

Соединение 41 (1,15 г, 0,865 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют морфолин (1,05 мл, 12,1 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (200 мг, 0,173 ммоль) и смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный в результате порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения I-303 (187 мг, 18%).

LC-MS: 1156,5 [M+H]⁺, 1178,5 [M+Na]⁺.

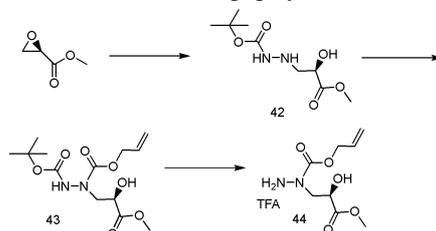
Элементный анализ: (C₅₆H₈₉N₃O₂₂)(H₂O)₄(C₃H₇NO)_{0,3}.

Вычисленное значение: C 54,66; H 7,99; N 3,70 (%).

Реальное значение: C 54,63; H 7,91; N 3,94 (%).

Пример 25. Синтез соединения I-310.

Химическая формула 70



Стадия 1. Синтез соединения 42.

К раствору трет-бутилоксикарбонилгидразина (11,35 г, 86 ммоль) в метаноле (70 мл) добавляют (R)-метилоксиран-2-карбоксилат (25,4 г, 249 ммоль). Смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. После концентрирования реакционной смеси остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат=9/1-1/1) с получением соединения 42 (7,84 г, белый твердый продукт, 39%).

TLC: Rf=0,1 (гексан/этилацетат=1/1).

¹³C-ЯМР(CDCl₃, 100 МГц) δ: 173,82, 157,36, 81,17, 68,92, 54,89, 52,49, 28,36, 14,21.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 6,20 (ушир.с, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,78 (с,3H), 3, 25-3,10 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез соединения 43.

К раствору соединения 42 (7,84 г, 33,5 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляют DIEA (7,6 мл, 43,5 ммоль) и аллилоксикарбонилхлорид (4,26 мл, 40,2 ммоль). Смесь перемешивают в течение одного часа при комнатной температуре. Добавляют воду и этилацетат. После экстрагирования этилацетатом органическую фазу промывают водой. Раствор сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и конденсируют. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат=1/1) с получением соединения 43 (9,38 г, бесцветная жидкость, 88%).

TLC: Rf=0,3 (гексан/этилацетат=1/1).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 6,50 (ушир.с, 1H), 5,9 (ушир.с, 1H), 5,4-5,2 (м, 2H), 4,63 (ушир.с, 2H), 4,43 (с, 1H), 4,40-3,8 (м, 3H), 3,79(с, 3H), 1,48(с, 9H).

LC-MS: [M+H]⁺=341,15.

Стадия 3. Синтез соединения 44.

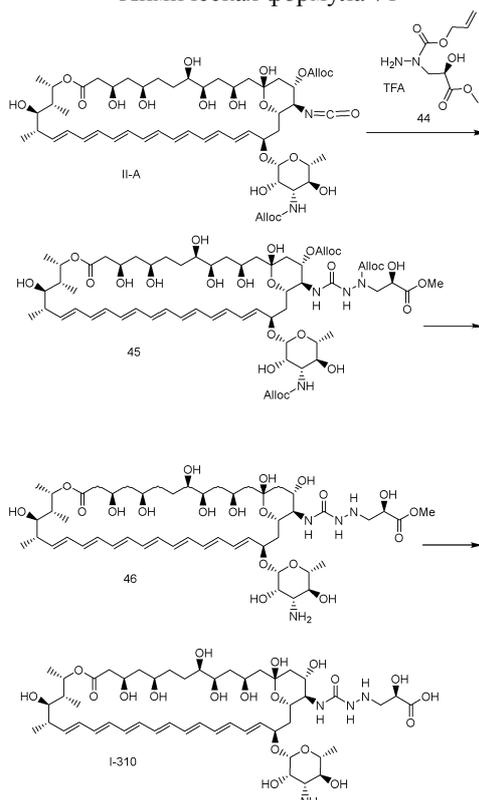
К раствору соединения 43 (9,38 г, 29,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (22,7 мл, 295 ммоль) на ледяной бане. Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. После конденсирования с помощью роторного испарителя смесь конденсируют посредством добавления толуола. Полученный в результате остаток выпаривают в вакууме с получением соединения 44 (11,3 г, смолистая бесцветная жидкость).

TLC: Rf=0,1 (гексан/этилацетат=1/1).

¹H-ЯМР (D₂O, 400 МГц) δ: 5,9-5,8 (м, 1H), 5,3-5,2 (м, 2H), 4,61 (м, 2H), 4,48 (м, 1H), 3,92(м, 2H), 3,65 (с, 3H).

¹³C-ЯМР (D₂O, 100 МГц) δ: 173,6, 162,8, 162,4, 131,5, 131,1, 119,0, 117,6, 114,7, 68,6, 68,4, 53,0, 52,9, 50,6.

Химическая формула 71



Стадия 1. Синтез соединения 45.

К раствору соединения II-A (9,27 г, 8,51 ммоль) в DMF (40 мл) добавляют DIEA (10,4 мл, 59,6 ммоль), соединение 44 с амидом боковой цепи (5,35 г, 11,9 ммоль) и бис-трибутилово оксид (0,867 ммоль, 1,70 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После охлаждения до 4°C смесь взаимодействует в течение 4 дней при 4°C. Реакционный раствор снова суспендируют, через 4 дня раствор приобретает оранжевый цвет. К реакционной смеси добавляют простой диизопропиловый эфир (1 л)/метанол (30 мл) и смесь энергично перемешивают. Полученные в результате твердые продукты оранжевого цвета отфильтровывают. Твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0,5-90/10/1). Полученные в результате фракции конденсируют с получением соединения 45 (6,82 г, 5,22 ммоль, 61%) в виде порошка оранжевого цвета. Время удерживания соединения 17 согласно анализу ВЭЖХ составляет 11,8 мин (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% PIC-B7=градиент от 70/30 до 100/0, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм).

LC-MS: m/z 1308,6 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез соединения 46.

К раствору соединения 45 (10,03 г, 7,67 ммоль) в DMF (55 мл) добавляют морфолин (4,68 мл, 53,7 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,887 г, 0,767 ммоль). Смесь перемешивают в течение 40 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Твердые продукты, осажденные посредством добавления простого диизопропилового эфира (900 мл), отфильтровывают. Твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-5/95/5). Полученные в результате фракции конденсируют с получением соединения 46 (4,45 г, желтый порошок, 55%) в виде порошка оранжевого цвета. Время удерживания соединения 46 согласно анализу ВЭЖХ составляет 6,37 мин (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% PIC-B7=градиент от 70/30 до 100/0, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм).

LC-MS: m/z 1055,6 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Синтез соединения I-310.

Добавляют тетрагидрофуран (210 мл) и воду (11 мл) к соединению 46 (4,45 г, 4,22 ммоль) и добавляют водный раствор гидроксида натрия (0,5 моль/л, 12,65 мл, 6,33 ммоль) на ледяной бане. Смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C. После нейтрализации раствора посредством добавления по каплям водного раствора хлористоводородной кислоты (0,5 моль/л, 12,65 мл, 6,33 ммоль) смесь конденсируют с помощью роторного испарителя. После удаления всего тетрагидрофурана воду конденсируют до 30 мл. Смесь лиофилизируют с получением соединения I-310 (5,87 г). Время удерживания согласно анализу ВЭЖХ составляет 7,39 мин (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% PIC-B7=градиент от 70/30 до 100/0, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм).

LC-MS: m/z 1041,6 $[M+H]^+$.

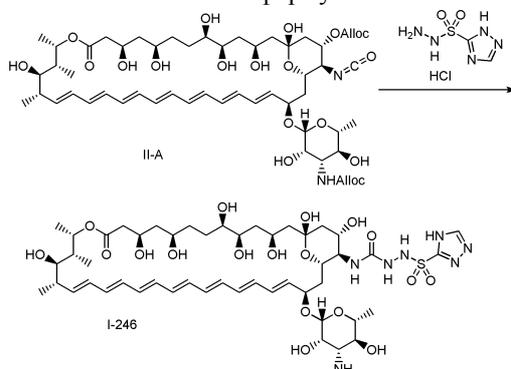
Элементный анализ: $(C_{50}H_{80}N_4O_{19})(NaCl)_{1,7}(H_2O)_{2,8}$.

Вычисленное значение: C 50,42; H 7,24; N 4,70; Na 3,28; Cl 5,06 (%).

Реальное значение: C 50,41; H 7,21; N 4,75; Na 3,05; Cl 5,51 (%).

Пример 26. Синтез соединения I-246.

Химическая формула 72

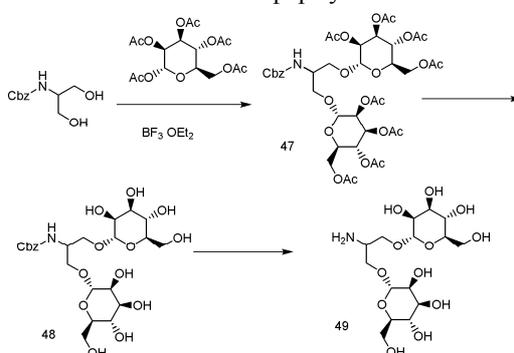


Соединение II-A (2 г, 1,836 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют DIEA (3,21 мл, 18,36 ммоль) и 1H-1,2,4-триазол-5-сульфонилгидразин гидрохлорид (0,733 г, 3,67 ммоль). Смесь перемешивают при 40°C. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученные твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением маслянистых твердых продуктов (200 мл). Твердые продукты растворяют в DMF (2 мл) и добавляют морфолин (0,139 мл, 1,59 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (9,2 мг, 0,008 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения I-246 (21 мг, 10%).

LC/MS: m/z 1084,4 $[M+H]^+$.

Пример 27. Синтез соединения I-254.

Химическая формула 73



Стадия 1.

Бензил 1,3-гидроксипропан-2-ил карбамат (4,72 г, 21 ммоль) растворяют в дихлорметане (310 мл) и добавляют β -D-маннопираноза-1,2,3,4,6-пентаацетат (24,5 г, 62,9 ммоль), и охлаждают смесь на ледяной бане. Добавляют по каплям комплекс трифторида бора и простого диэтилового эфира (8 мл, 62,9 ммоль). После перемешивания смеси в течение 1 ч добавляют комплекс трифторида бора и простого диэтилового эфира (0,8 мл, 6,29 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После гашения реакции с помощью водного раствора насыщенного бикарбоната натрия смесь экстрагируют хлороформом (200 мл) два раза. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и конденсируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат) с получением соединения 47 (3,45 г, 18%).

TLC: $R_f=0,4$ (гексан/этилацетат=1/2).

LC-MS: 886,5 $[M+H]^+$.

Стадия 2.

Соединение 47 (3,36 г, 3,79 ммоль) растворяют в метаноле (30 мл), и добавляют метоксид натрия (1 моль/л, 3,79 мл) на ледяной бане. Смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C, в дополнение к этому ее перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь нейтрализуют посредством добавления ионообменной смолы Amberlite IR-120B (форма H^+), фильтруют и конденсируют с получением соединения 48 (2,05 г, 98%).

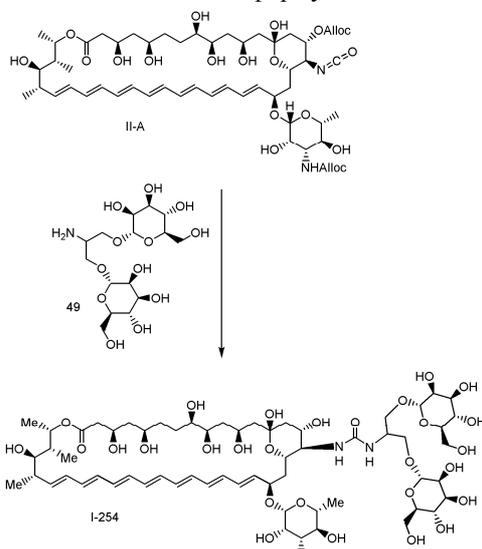
TLC: $R_f=0,1$ (хлороформ/метанол=4/1).

Стадия 3.

Соединение 48 (2,05 г, 3,73 ммоль) растворяют в метаноле (50 мл) и добавляют 10% Pd-C (200 мг, 0,188 ммоль). Смесь перемешивают в атмосфере водорода (1 атм.). Реакционную смесь фильтруют и конденсируют с получением соединения 49 (1,62 г). Соединение 49 используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS: 416,1 [M+H]⁺.

Химическая формула 74



Соединение II-A (500 мг, 0,459 ммоль) растворяют в DMF (2 мл) и добавляют DIEA (0,241 мл, 1,38 ммоль) и 2-амино-1,3-пропандиол бис- α -D-маннопиранозид (соединение 49: 286 мг, 0,689 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при 40°C. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученные твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением твердых продуктов (220 мг, 0,146 ммоль). Твердые продукты растворяют в DMF (2 мл) и добавляют морфолин (0,127 мл, 1,462 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (51 мг, 0,044 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученные твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-10/90/9) с получением соединения I-254 (70 мг, 12%).

LC/MS: m/z 1336,6 [M+H]⁺.

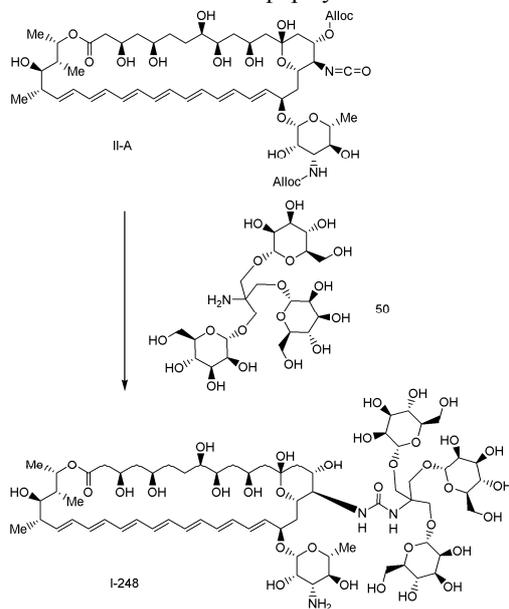
Элементный анализ: (C₆₂H₁₀₁N₃O₂₈)(H₂O)_{9,5}.

Вычисленное значение: C 49,39; H 8,02; N 2,79 (%).

Реальное значение: C 49,29; H 7,55; N 4,75; Na 3,14 (%).

Пример 27. Синтез соединения I-248.

Химическая формула 75

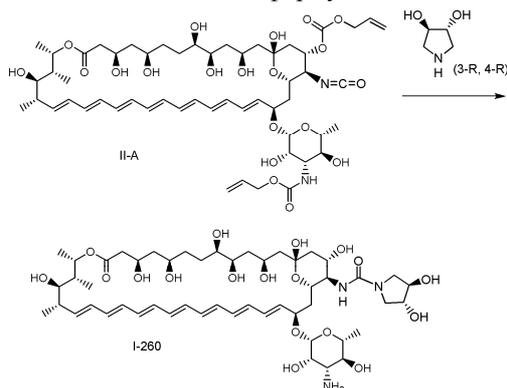


Соединение II-A (240 мг, 0,220 ммоль) растворяют в DMF (2 мл) и добавляют DIEA (0,115 мл, 0,661 ммоль) и бис- α -D-маннопиранозид, 2-амино-2-[(α -D-маннопиранозилокси)метил]-1,3-пропан (соединение 50: 201 мг, 0,331 ммоль). Смесь перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученные твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением твердых продуктов (30 мг, 0,018 ммоль). Твердые продукты растворяют в DMF (1 мл) и добавляют морфолин (0,015 мл, 0,177 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (10 мг, 0,009 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч 15 мин при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=50/50/5-10/90/9) с получением соединения I-248 (16 мг, 5%).

LC/MS: m/z 1529,3 [M+H]⁺.

Пример 28. Синтез соединения I-260.

Химическая формула 76



Соединение II-A (2 г, 1,836 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют DIEA (1,28 мл, 7,34 ммоль) и (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол (227 мг, 2,203 ммоль). Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученные твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=85/15/1,5) с получением соединения 19 (379 мг, 17%) в виде коричневых твердых продуктов. Соединение 19 (379 мг, 0,318 ммоль) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют морфолин (0,277 мл, 3,18 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (18,4 мг, 0,016 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-10/90/9) с получением соединения I-260 (195 мг, 10%).

LC/MS: m/z 1024,5 [M+H]⁺, 1046,6 [M+Na]⁺.

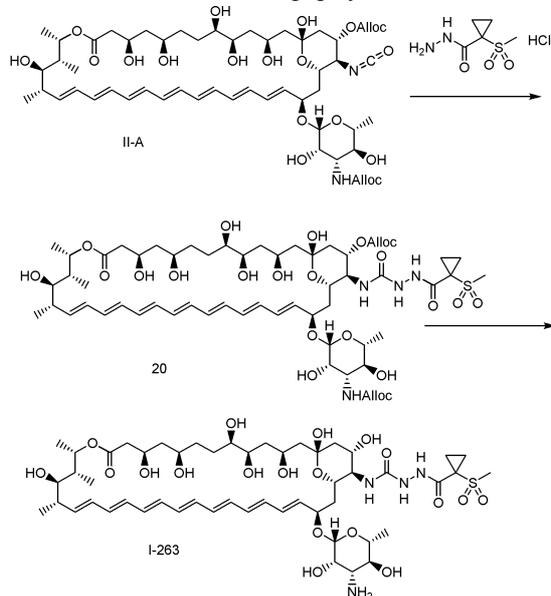
Элементный анализ: (C₅₁H₈₁N₃O₁₈)(H₂O)_{3,9}.

Вычисленное значение: C 55,97; H 8,18; N 3,84 (%).

Реальное значение: C 55,98; H 8,25; N 3,97 (%).

Пример 29. Синтез соединения I-263.

Химическая формула 77



Соединение II-A (2 г, 1,836 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют DIEA (1,6 мл, 9,18 ммоль) и 1-(метилсульфонил)циклопропанкарбонилгидразин гидрохлорид (394 мг, 1,836 ммоль). Смесь перемешивают при 40°C. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученные твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 20 (576 мг, 25%) в виде коричневых твердых продуктов. Соединение 20 растворяют в DMF (5 мл) и добавляют морфолин (0,396 мл, 4,54 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (26 мг, 0,023 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения I-263 (307 мг, 58%).

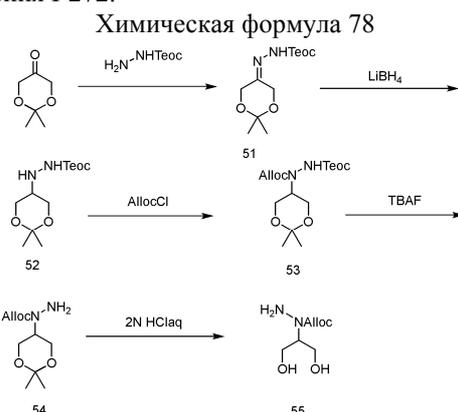
LC/MS: m/z 1099,4 [M+H]⁺, 1121,5, [M+Na]⁺.

Элементный анализ: C₅₂H₈₂N₄O₁₉S(C₃H₇NO)_{0,4}(H₂O)_{2,8}

Вычисленное значение: C 54,20; H 7,73; N 5,23; S 2,72 (%).

Реальное значение: C 54,22; H 7,68; N 5,23; S 2,76 (%).

Пример 30. Синтез соединения I-272.



Стадия 1.

2-Триметилсилилэтилоксикарбонилгидразин (3,27 г, 18,55 ммоль) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-5-он (2,414 г, 18,55 ммоль) растворяют в метаноле (20 мл). После перемешивания смеси при комнатной температуре смесь конденсируют. Смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат=9/1) с получением соединения 51 (4,46 г, 83%) в виде белых твердых продуктов.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 4,19 (м, 4H), 4,29 (т, 2H, J=12 Гц), 1,26 (с, 6H), 1,05 (т, 2H, J=12 Гц), 0,04 (с, 9H).

Стадия 2.

Соединение 51 (4,46 г, 15,5 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (100 мл) и добавляют LiBH₄ (1,013 г, 46,5 ммоль) и метанол (10 мл). После перемешивания смеси в течение 40 мин при 0°C добавляют LiBH₄ (1,013 г, 46,5 ммоль) и в дополнение к этому смесь перемешивают при комнатной температуре. Реакцию гасят водой. После экстрагирования смеси этилацетатом смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 52 (3,91 г, 87%).

Стадия 3.

Соединение 52 (3,91 г, 13,46 ммоль) растворяют в DMF (20 мл) и добавляют DIEA (3,29 мл, 18,85 ммоль) и в дополнение к этому добавляют аллилхлорформиат (1,72 мл, 16,16 ммоль) на ледяной бане. Смесь перемешивают при комнатной температуре. Реакцию гасят посредством добавления водного раствора насыщенного бикарбоната натрия и смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают водой пять раз и сушат над сульфатом магния. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат=4/1-3/2).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 5,88 (м, 1H), 5,30 (д, 1H, J=16 Гц), 5,27 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,23 (м, 3H), 3,97 (ушир., 4H), 1,41 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,01 (т, 2H, J=8 Гц), 0,03 (с, 9H).

Стадия 4.

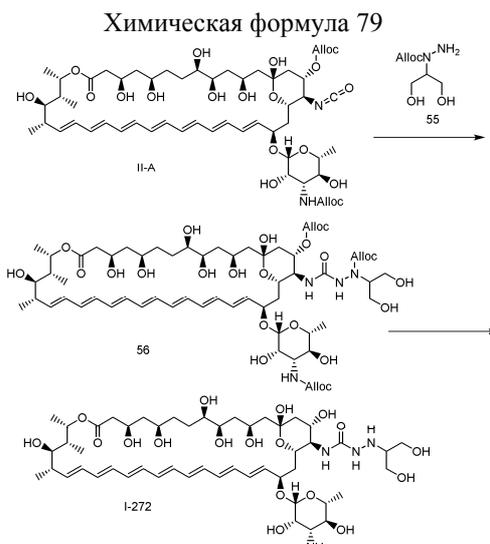
Соединение 53 (1,73 г, 4,62 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (20 мл) и добавляют тетрабутиламмонийфторид (1 моль/л, 9,2 мл, 9,2 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят водой и смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Остаток конденсируют с получением сырого соединения 54 (1,17 г).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 6,00-5,90 (м, 1H), 5,32 (д, 1H, J=16 Гц), 5,25 (д, 1H, J=8 Гц), 4,62 (д, 2H, J=4 Гц), 4,23 (м, 1H), 4,13 (ушир., 2H), 3,84 (ушир., 4H), 1,51 (с, 3H), 1,41 (с, 3H).

Стадия 5.

Соединение 54 (1,17 г, 5,08 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляют водный раствор 2 моль/л хлористоводородной кислоты (5,08 мл, 10,16 ммоль). После перемешивания смеси при

комнатной температуре смесь конденсируют. Полученный в результате остаток растворяют в метаноле и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол=1/1) с получением соединения 55 (1,02 г).



Соединение II-A (3 г, 2,75 ммоль) растворяют в DMF (15 мл) и добавляют соединение 55 (524 мг, 2,75 ммоль) и DIEA (1,92 мл, 11,02 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный остаток грубо очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Полученный в результате порошок (соединение 56: 887 мг) растворяют в DMF (5 мл), и добавляют морфолин (0,6 мл, 6,93 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (40 мг, 0,035 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученные посредством добавления простого диизопропилового эфира (900 мл) твердые продукты отфильтровывают. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-10/90/9). Полученные в результате фракции конденсируют с получением соединения I-272 (213 мг, 0,176 ммоль, желтый порошок, 6%) в виде порошка оранжевого цвета.

LC/MS: m/z 1027,4 [M+H]⁺.

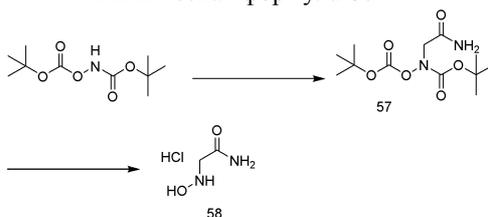
Элементный анализ: C₅₀H₈₂N₄O₁₈(C₃H₇NO)_{0,5}(H₂O)_{2,4}.

Вычисленное значение: C 55,88 (0,02%); H 8,22 (-0,05%); N 5,69 (-0,02%) (%).

Реальное значение: C 55,90; H 8,17; N 5,67 (%).

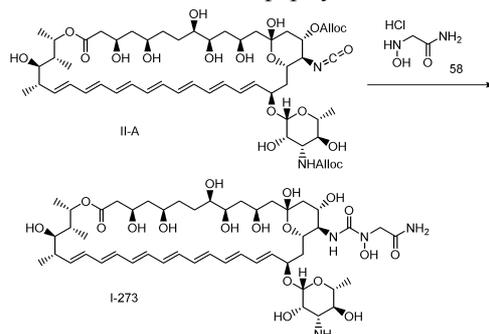
Пример 31. Синтез соединения I-273.

Химическая формула 80



Трет-бутил трет-бутилоксикарбонилкарбамат (1,91 г, 8,19 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют 2-бромацетамид (1,243 г, 9,01 ммоль) и карбонат калия (1,471 г, 10,64 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре. После гашения реакции этилацетатом смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 57 (898 мг, 38%). Соединение 57 растворяют в дихлорметане (20 мл) и добавляют смесь хлористоводородная кислота - диоксан (4 моль/л, 6,19 мл, 24,75 ммоль). После перемешивания смеси при комнатной температуре смесь конденсируют с получением соединения 58 (391 мг). Соединение 58 используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Химическая формула 81



2-Гидроксиаминоацетат (соединение 58: 0,391 г, 3,08 ммоль) растворяют в DMF (15 мл) и добавляют DIEA (1,924 мл, 11,02 ммоль). После перемешивания смеси при комнатной температуре добавляют соединение II-A (3 г, 2,75 ммоль). Смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный остаток грубо очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Полученные в результате твердые продукты (2,23 г, 1,891 ммоль) растворяют в DMF (4 мл), добавляют морфолин (1,65 мл, 18,91 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (109 мг, 0,095 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота. После отфильтровывания полученных в результате твердых продуктов посредством добавления простого диизопропилового эфира твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-10/90/9) с получением соединения I-273 (341 мг, 16%) в виде желтого порошка.

LC/MS: m/z 1011,4 [M+H]⁺.

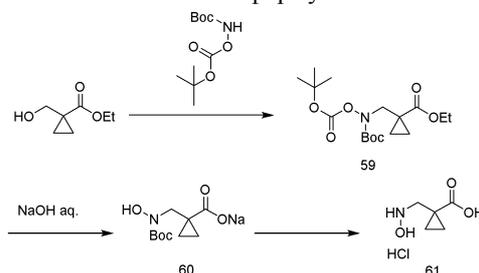
Элементный анализ: C₄₉H₇₈N₄O₁₈(C₃H₇NO)_{1,3}(H₂O)_{1,9}.

Вычисленное значение: C 55,71 (0,02%); H 8,03 (-0,05%); N 6,51 (-0,02%) (%).

Реальное значение: C 55,73; H 7,98; N 6,49 (%).

Пример 32. Синтез соединения I-281.

Химическая формула 82



Стадия 1.

Этил 1-(гидроксиметил)циклопропанкарбоксилат (500 мг, 3,47 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (20 мл) и добавляют трет-бутил трет-бутилоксикарбонилкарбамат (0,971 г, 4,16 ммоль), и трифенилфосфин (1,364 г, 5,20 ммоль), и добавляют DIAD (2,74 ммоль) на ледяной бане. Смесь перемешивают. После добавления силикагеля и конденсации смеси остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 59 (1,29 г, 99%).

Стадия 2.

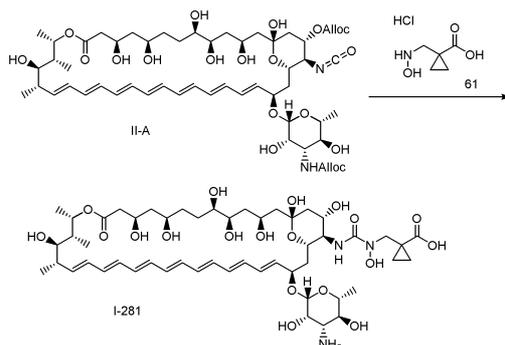
Соединение 59 (1,29 г, 3,61 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляют водный раствор 2 моль/л гидроксида натрия (1,8 мл, 3,61 ммоль). Смесь перемешивают при нагреве с обратным холодильником. Смесь взаимодействует не только посредством гидролиза, но также посредством реакции уходящего карбоната при охлаждении до комнатной температуры. Добавляют этанол, и смесь конденсируют и отверждают с получением соединения 60 (914 мг). Соединение 60 используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3.

Соединение 60 (914 мг, 3,61 ммоль) растворяют в дихлорметане (20 мл) и добавляют смесь хлористоводородная кислота - диоксан (4 моль/л, 7,2 мл). После перемешивания смеси при комнатной температуре смесь конденсируют с получением соединения 61 (615 мг).

LC-MS: 132 [M+1].

Химическая формула 83



Соединение II-A (2 г, 1,84 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют соединение 61 (615 мг, 3,67 ммоль) и DIEA (1,6 мл, 9,18 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный остаток грубо очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Полученные в результате твердые продукты (753 мг) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют морфолин (0,54 мл, 6,17 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (36 мг, 0,031 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота. Твердые продукты, полученные в результате добавления простого диизопропилового эфира, отфильтровывают. Полученные в результате твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-10/90/9). Полученные в результате фракции конденсируют с получением соединения I-281 (199 мг, 28%) в виде порошка оранжевого цвета.

LC/MS: m/z 1052,4 [M+H]⁺.

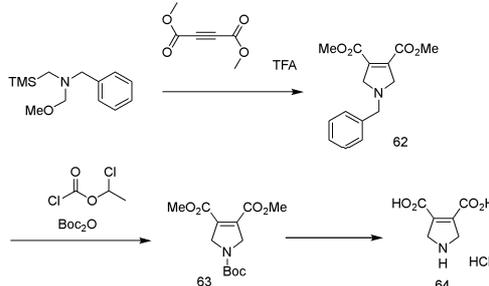
Элементный анализ: C₅₂H₈₁N₃O₁₉(C₃H₇NO)_{1,3}(H₂O)_{1,7}.

Вычисленное значение: C 57,00; H 8,00; N 5,11 (%).

Реальное значение: C 57,01; H 8,01; N 5,17 (%).

Пример 33. Синтез соединения I-292.

Химическая формула 84



Стадия 1.

N-Бензил-N-(метоксиметил)-N-триметилсилилметиламин (10 г, 42,1 ммоль) растворяют в дихлорметане (150 мл) и добавляют диметилацетилендикарбоксилат (7,18 г, 50,5 ммоль) на ледяной бане. Смесь перемешивают. После добавления трифторуксусной кислоты (16,2 мл, 211 ммоль) и перемешивания реакцию гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. После экстрагирования смеси дихлорметаном органическую фазу промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат=9/1-1/1) с получением соединения 62 (5,87 г, 51%) в виде желтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 7,33-7,27 (м, 5H), 3,94 (с, 2H), 3,82(с,4H), 3,77 (с, 6H).

Стадия 2.

Соединение 62 (5,36 г, 19,5 ммоль) растворяют в толуоле (76 мл) и добавляют 1-хлорэтилхлорформиат (2,94 мл, 27,3 ммоль) на ледяной бане. Смесь перемешивают при нагреве с обратным холодильником. После подтверждения исчезновения материалов с помощью TLC полученный посредством выпаривания гелеобразный твердый продукт растворяют в метаноле (7 мл). Смесь перемешивают при нагреве с обратным холодильником для удаления бензильной группы. После охлаждения до комнатной температуры добавляют Boc₂O (9,04 мл, 38,9 ммоль) и DIEA (6,8 мл, 38,9 ммоль). Метанол удаляют посредством выпаривания и смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают водным раствором 0,2 моль/л хлористоводородной кислоты и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат=7/3) с получением соединения 63 (4,17 г, 75%) в виде бесцветного масла.

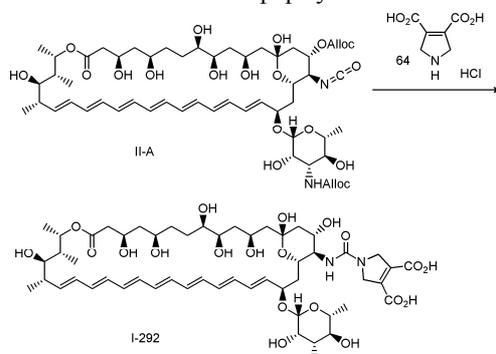
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 4,44 (д, 4H, J=12 Гц), 3,82 (с, 6H), 1,48 (с,9H).

Стадия 3.

Соединение 63 (917 мг, 3,21 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляют водный

раствор 2 моль/л гидроксида натрия (4,82 мл). Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После нейтрализации смеси водным раствором 2 моль/л хлористоводородной кислоты (4,82 мл) и конденсации смесь растворяют в дихлорметане (15 мл). После добавления смеси хлористоводородная кислота - диоксан (4 моль/л, 3,2 мл) и перемешивания смеси при комнатной температуре смесь конденсируют с получением соединения 64 (600 мг). Соединение 64 используют в следующей реакции без очистки.

Химическая формула 85



Соединение 64 (355 мг, 1,83 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют DIEA (0,321 мл, 1,83 ммоль) и соединение II-A (2 г, 1,84 ммоль). Смесь перемешивают в течение нескольких часов при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира, полученный остаток грубо очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Полученные в результате твердые продукты (1,47 г) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют морфолин (1,03 мл, 11,8 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (68 мг, 0,059 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота. Твердые продукты, полученные в результате добавления простого диизопропилового эфира, отфильтровывают. Твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-10/90/9). Полученные в результате фракции конденсируют с получением соединения I-292 (13 мг, желтый порошок, 0,9%).

LC/MS: m/z 1078,5 [M+H]⁺.

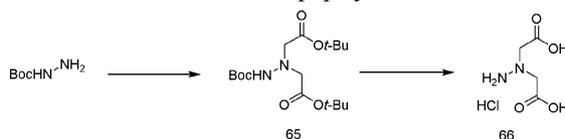
Элементный анализ: C₅₃H₇₉N₃O₂₀(C₃H₇NO)_{0,3}(H₂O)_{4,4}.

Вычисленное значение: C 54,89; H 7,68; N 3,97 (%).

Реальное значение: C 54,90; H 7,49; N 3,97 (%).

Пример 34. Синтез соединения I-309.

Химическая формула 86



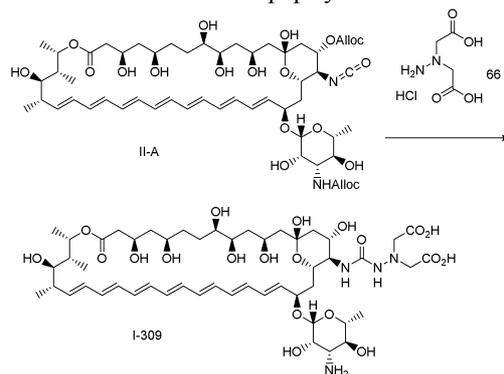
Стадия 1.

трет-Бутил 2-бромацетат (2,2 мл, 15,1 ммоль) растворяют в DMF (10 мл), и добавляют DIEA (2,64 мл, 15,1 ммоль) и трет-бутил гидразинкарбоксилат (1 г, 7,57 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат=1/1) с получением соединения 65 (1,8 г, 66%) в виде белых твердых продуктов.

Стадия 2.

Соединение 1 (1,8 г, 4,99 ммоль) растворяют в дихлорметане (20 мл) и добавляют смесь хлористоводородная кислота-диоксан (4 моль/л, 5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре и конденсируют с получением соединения 66 (1,01 г) в виде смолистых твердых продуктов. Соединение 66 используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Химическая формула 87



Соединение II-A (2 г, 1,84 ммоль) растворяют в DMF (10 мл), и DIEA (0,321 мл, 1,84 ммоль) и добавляют соединение 66 (0,339 г, 1,836 ммоль). Смесь перемешивают в течение 40 мин при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный остаток грубо очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Полученные в результате твердые продукты (1,51 г) растворяют в DMF (6 мл) и добавляют морфолин (1,06 мл, 12,2 ммоль) и Pd (PPh₃)₄ (71 мг, 0,061 ммоль). Смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Твердые продукты, полученные в результате добавления простого диизопропилового эфира, отфильтровывают. Твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-10/90/9). Полученные в результате фракции конденсируют с получением соединения I-309 (174 мг, 7%) в виде оранжевого порошка.

LC/MS: m/z 1069,4 [M+H]⁺.

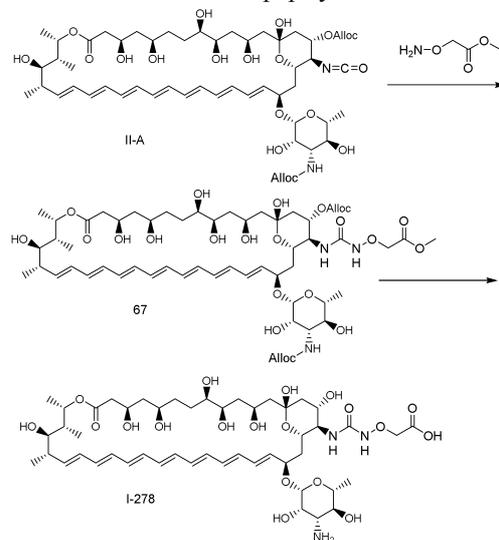
Элементный анализ: C₅₁H₈₀N₄O₂₀(C₃H₇NO)_{1,1}(H₂O)_{0,4}(MeOH)_{1,7}.

Вычисленное значение: C 55,53 (-0,01%); H 7,93 (0,01%); N 5,90 (0,02%) (%).

Реальное значение: C 55,52; H 7,94; N 5,92 (%).

Пример 35. Синтез соединения I-278.

Химическая формула 88



Стадия 1.

Соединение II-A (2 г, 1,84 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют DIEA (1,6 мл, 9,18 ммоль) и метиламиноацетат (347 мг, 3,31 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч 20 мин при комнатной температуре. После добавления воды смесь перемешивают в течение 1 ч 30 мин при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0,5-85/15/1,5) с получением желтого порошка (соединение 67: 300 мг, 13%). Время удерживания составляет 11,4 мин согласно анализу ВЭЖХ (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% PIC-B7=градиент от 70/30 до 100/0, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм).

Стадия 2.

Соединение 67 (300 мг, 0,251 ммоль) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют морфолин (0,22 мл, 2,51 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (14,5 мг, 0,013 ммоль). Смесь перемешивают в течение 45 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Твердые продукты, полученные в результате добавления простого диизопропилового эфира, отфильтровывают. Твердые продукты очищают с помощью колоночной хромато-

графии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=50/50/3-10/90/9). Полученные в результате фракции конденсируют с получением оранжевого порошка (141 мг, 0,137 ммоль). Порошок растворяют в тетрагидрофуране (12 мл) и метаноле (6 мл) и добавляют водный раствор 2 моль/л гидроксида натрия (0,21 мл, 0,412 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь нейтрализуют водным раствором 2 моль/л хлористоводородной кислоты и разбавляют водой. После чего органический растворитель конденсируют, остаток лиофилизируют с получением соединения I-278 (190 мг, 55%). Время удерживания составляет 7,7 мин согласно анализу ВЭЖХ (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% PIC-B7=градиент от 70/30 до 100/0, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм).

LC/MS: 1012,3 [M+H]⁺.

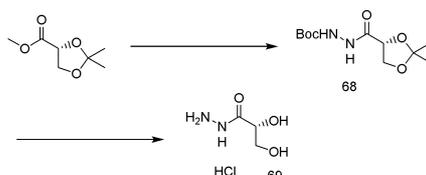
Элементный анализ: C₄₉H₇₇N₃O₁₉(H₂O)₆,1(NaCl)₅.

Вычисленное значение: C 41,61; H 6,36; N 2,97 (%).

Реальное значение: C 41,64; H 6,65; N 3,34 (%).

Пример 36. Синтез соединения I-223.

Химическая формула 89

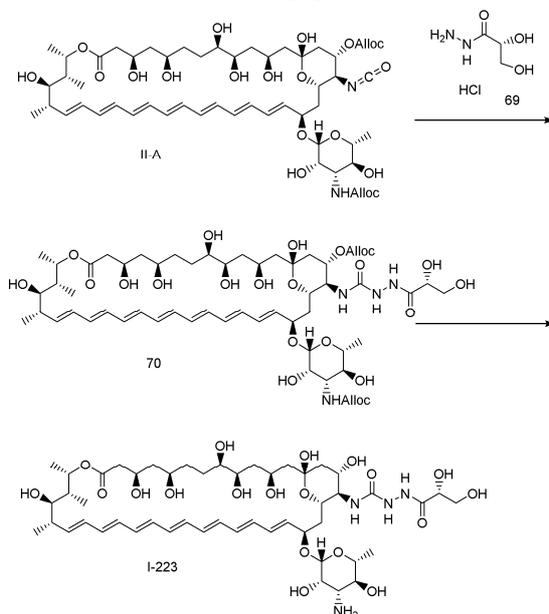


(R)-метил 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксилат (1 г, 6,24 ммоль) растворяют в метаноле (10 мл) и добавляют гидразин моногидрат (0,303 мл, 6,24 ммоль). Смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Добавляют Вos₂O (1,45 мл, 6,24 ммоль) и смесь перемешивают. После концентрирования смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением (R)-трет-бутил 2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)гидразина карбоксилата (соединение 68: 490 мг, 30%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 8,13 (с, 1H), 6,44 (ушир., 1H), 4,59 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 4,18(м, 1H), 1,58(с, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,40 (с, 3H).

Соединение 68 растворяют в дихлорметане (10 мл), добавляют смесь хлористоводородная кислота-диоксан (4 моль/л, 1,883 мл, 7,53 ммоль). Смесь перемешивают и конденсируют с получением соединения 69. Соединение 69 используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Химическая формула 90



Соединение II-A (1,961 г, 1,8 ммоль) растворяют в DMF и добавляют DIEA (1,57 мл, 9,00 ммоль) и соединение 69 (282 мг, 1,8 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0,5-85/15/1,5) с получением соединения 70 (750 мг, 34%). Соединение 70 (750 мг, 0,62 ммоль) растворяют в DMF (4 мл) и добавляют морфолин (0,54 мл, 6,2 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (35,8 мг, 0,031 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Твердые продукты, полученные в результате добавления простого диизопропилового эфира, отфильтровывают и очищают с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=50/50/3-10/90/9) с получением соединения I-223 (104 мг, 14%).

LC/MS: 1041,4 [M+H]⁺, 1063,5 [M+Na]⁺.

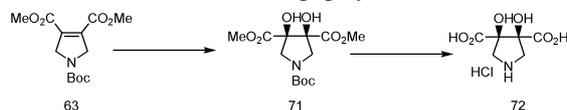
Элементный анализ: C₅₀H₈₀N₄O₁₉(H₂O)_{4,5}.

Вычисленное значение: C 53,51; H 7,99; N 4,99 (%).

Реальное значение: C 53,53; H 7,73; N 4,86 (%).

Пример 37. Синтез соединения I-298.

Химическая формула 91



Стадия 1.

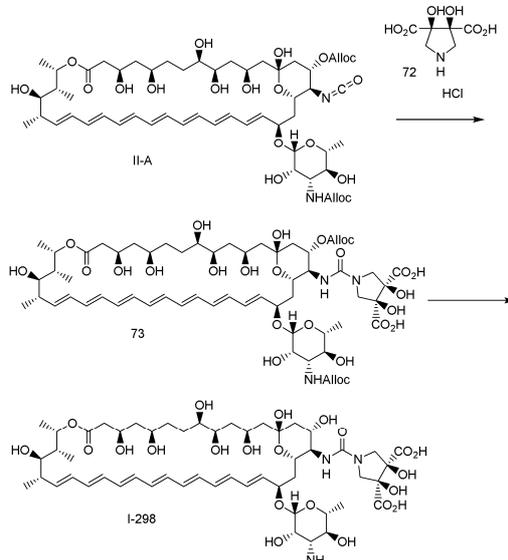
1-трет-Бутил 3,4-диметил 1Н-пиррол-1,3,4(2Н,5Н)-трикарбоксилат (соединение 63: 1 г, 3,51 ммоль), синтезированный в примере 33, растворяют в диоксане (10 мл) и добавляют воду (10 мл) и калий осмиат (VI) дигидрат (65 мг, 0,175 ммоль). Смесь перемешивают на ледяной бане. Добавляют N-метилморфолин N-оксид (616 мг, 5,26 ммоль) и смесь перемешивают. Реакцию гасят с помощью водного раствора 10%-го гидросульфита натрия и смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия и полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат=1/1) с получением соединения 71 (843 мг, 75%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 3,97 (д, 1H, J=8 Гц), 3,90(д, 1H, J=8 Гц), 3,79 (с,6H), 3,72 (д, 2H, J=8 Гц), 3,62 (д, 2H, J=12 Гц), 1,49 (с, 9H)

Стадия 2.

Соединение 71 (743 мг, 2,327 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (5 мл) и добавляют водный раствор 2 моль/л гидроксида натрия (3,49 мл, 6,98 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь нейтрализуют водным раствором 2 моль/л хлористоводородной кислоты и конденсируют. Дихлорметан (20 мл) добавляют к полученному остатку и добавляют смесь хлористоводородная кислота-диоксан (4 моль/л, 2,3 мл). После перемешивания смеси при комнатной температуре смесь конденсируют с получением соединения 72 (530 мг) в виде смолистых твердых продуктов. Соединение 72 используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Химическая формула 92



Соединение 72 (530 мг, 2,33 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют DIEA (1,28 мл, 7,34 ммоль) и соединение II-A (2 г, 1,84 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный в результате порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0,5-85/15/1,5). Полученный в результате порошок 73 (706 мг, 0,551 ммоль) растворяют в DMF (3 мл) и добавляют морфолин (0,48 мл, 5,51 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (32 мг, 0,028 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре. Твердые продукты, полученные в результате добавления простого диизопропилового эфира, отфильтровывают. Твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=50/50/3-10/90/9) с получением соединения I-298 (43 мг, 7%).

LC/MS: 1112,4 [M+H]⁺.

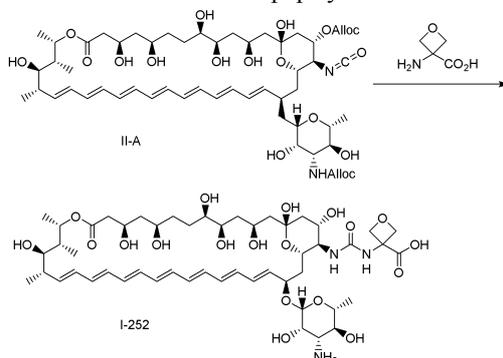
Элементный анализ: $C_{53}H_{81}N_3O_{22}(C_3H_7NO)_0,2(H_2O)_4,2$.

Вычисленное значение: C 53,54; H 7,61; N 3,73 (%).

Реальное значение: C 53,55; H 7,54; N 3,80 (%).

Пример 38. Синтез соединения I-252.

Химическая формула 93



Соединение II-A (2 г, 1,836 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют DIEA (1,6 мл, 9,18 ммоль) и 3-аминоксетан-3-карбоновую кислоту (215 мг, 1,836 ммоль). Смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Полученный в результате порошок (695 мг, 31%) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют морфолин (0,50 мл, 5,76 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (33 мг, 0,029 ммоль). Смесь перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Твердые продукты, полученные в результате добавления простого диизопропилового эфира, отфильтровывают. Полученные в результате твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-10/90/9) с получением соединения I-252 (58,4 мг, 8%).

LC/MS: 1038,4[M+H]⁺.

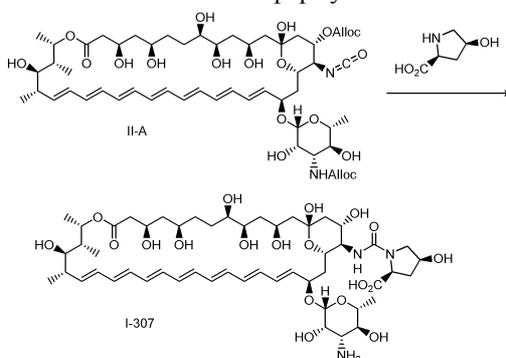
Элементный анализ: $C_{51}H_{79}N_3O_{19}(C_3H_7NO)_0,7(H_2O)_2,0(MeOH)_1,8$.

Вычисленное значение: C 55,74; H 8,10; N 4,38 (%).

Реальное значение: C 55,72; H 8,04; N 4,36 (%).

Пример 39. Синтез соединения I-307.

Химическая формула 94



Соединение II-A (2 г, 1,836 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют DIEA (1,283 мл, 7,34 ммоль) и (2S,4S)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновую кислоту (241 мг, 1,836 ммоль). Смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Полученный в результате порошок (1 г, 0,819 ммоль, 45%) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют морфолин (0,71 мл, 8,19 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (47 мг, 0,041 ммоль). Смесь перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре. Твердые продукты, полученные в результате добавления простого диизопропилового эфира, отфильтровывают. Полученные в результате твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-10/90/9) с получением соединения I-307 (124 мг, 13%).

LC/MS: 1052,5 [M+H]⁺, 1074,5 [M+Na]⁺.

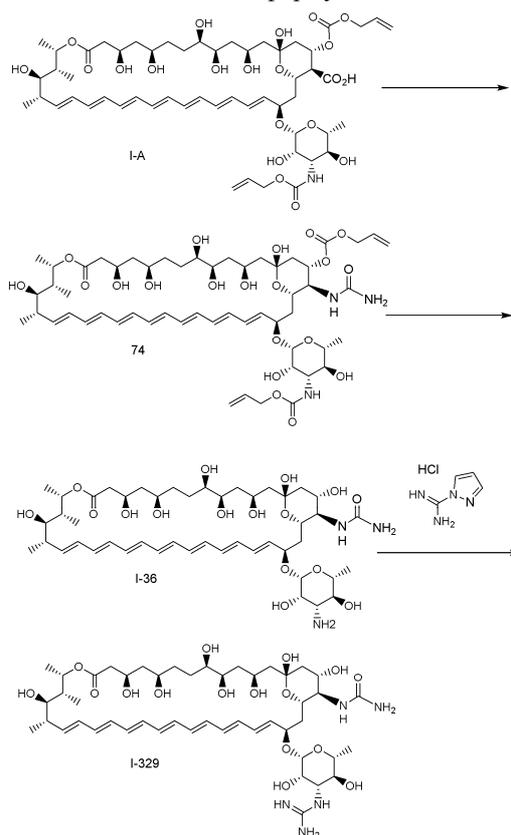
Элементный анализ: $C_{52}H_{81}N_3O_{19}(C_3H_7NO)_0,8(H_2O)_1,8(MeOH)_0,2$.

Вычисленное значение: C 57,05; H 7,98; N 4,63 (%).

Реальное значение: C 57,06; H 7,97; N 4,60 (%).

Пример 40. Синтез соединения I-329.

Химическая формула 95



Стадия 1.

Соединение I-A (10,3 г, 9,43 ммоль) растворяют в DMF (50 мл) и добавляют DIEA (2,47 ммоль) и дифенилфосфорилиазид (3,04 мл, 14,1 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч 30 мин при комнатной температуре и в дополнение к этому 90 мин при 50°C. Добавляют аммиак (7 моль/л, метанольный раствор, 4 мл) и смесь перемешивают в течение 35 мин при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира (600 мл) полученный в результате порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=10/1/0,1) с получением соединения 74 (3,14 г, 30%).

Стадия 2.

Соединение 74 (3,14 г) растворяют в DMF (15 мл) и добавляют морфолин (1,73 мл, 19,8 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (328 мг, 0,284 ммоль). Смесь перемешивают в течение 90 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Твердые продукты, полученные в результате добавления простого диизопропилового эфира, отфильтровывают. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-50/50/9) с получением соединения I-36 (615 мг, 23%).

LC-MS: 938,9 [M+H]⁺.

Стадия 3.

Соединение I-36 (614 мг, 0,656 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют DIEA (0,572 мл, 3,28 ммоль) и 1H-пиразол-1-карбоксиимидамид гидрохлорид (480 мг, 3,28 ммоль). Смесь перемешивают в течение 22 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-30/70/7) с получением соединения I-329 (262 мг, 41%).

LC-MS: 980,5[M+H]⁺.

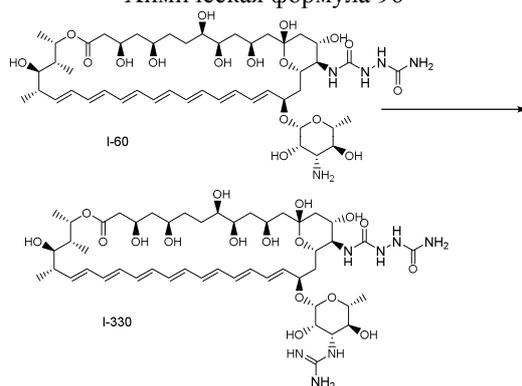
Элементный анализ: (C₄₈H₇₇N₅O₁₆)(C₃H₇NO)_{0,5}(H₂O)_{4,4}.

Вычисленное значение: C 54,25; H 8,21; N 7,03 (%).

Реальное значение: C 54,26; H 7,97; N 7,32 (%).

Пример 41. Синтез соединения I-330.

Химическая формула 96



Соединение I-60 (200 мг, 0,201 ммоль) растворяют в DMF (1 мл) и добавляют DIEA (0,245 мл, 1,41 ммоль) и 1Н-пиразол-1-карбоксиимидаид гидрохлорид (206 мг, 1,41 ммоль). Смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира порошок очищают посредством хроматографии с обращенной фазой (HP20ss, 0,05%-ный водный раствор муравьиной кислотой/ацетонитрил=90/10-70/30). Полученные в результате фракции конденсируют и лиофилизируют с получением соединения I-330 (119 мг, 58%).

LC-MS: 1038,5[M+H]⁺.

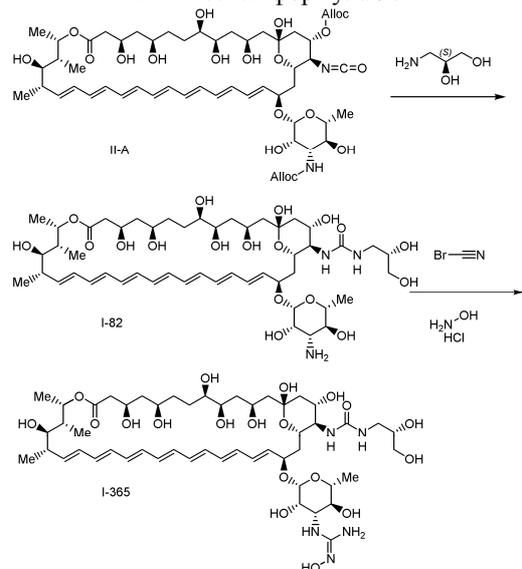
Элементный анализ: (C₄₉H₇₈N₇O₁₇)(HCO₂H)_{0,5}(C₁₂H₁₁O₄P)_{0,3}(H₂O)₇(HCl)_{0,1}.

Вычисленное значение: C 50,42; H 7,68; N 7,75 (%).

Реальное значение: C 50,58; H 7,51; N 7,55 (%).

Пример 42. Синтез соединения I-365.

Химическая формула 97



Стадия 1.

Соединение II-A (15,7 г, 14,41 ммоль) растворяют в DMF (75 мл) и добавляют DIEA (7,55 мл, 43,2 ммоль) и (S)-3-аминопропан-1,2-диол (1,97 г, 21,62 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч 30 мин при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением порошка (1,07 г, 6%). Полученный в результате порошок растворяют в DMF (10 мл) и добавляют морфолин (0,553 мл, 6,35 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (52,4 мг, 0,045 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Твердые продукты, полученные в результате добавления простого диизопропилового эфира, отфильтровывают. Твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения I-82 (882 мг, 6%).

LC-MS: 1012,4[M+H]⁺, 1034,4[M+Na]⁺.

Стадия 2.

Соединение I-82 (365 мг, 0,361 ммоль) растворяют в DMF (3,6 мл) и добавляют DIEA (0,157 мл, 0,902 ммоль) и цианистый бромид (76 мг, 0,721 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч 40 мин при комнатной температуре. Добавляют DIEA (0,189 мл, 1,082 ммоль) и гидроксиламин гидрохлорид (75 мг, 1,08

ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч 40 мин. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=90/10/3-50/50/5) с получением соединения I-365 (93 мг, 24%).

LC-MS: 1071 [M+H]⁺.

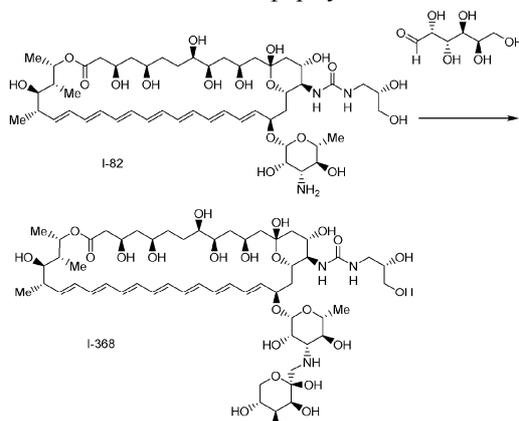
Элементный анализ: (C₅₁H₈₃N₅O₁₉)(C₃H₇NO)_{1,2}(H₂O)₄.

Вычисленное значение: C 53,32; H 8,15; N 7,06 (%).

Реальное значение: C 53,59; H 7,94; N 7,40 (%).

Пример 43. Синтез соединения I-368.

Химическая формула 98

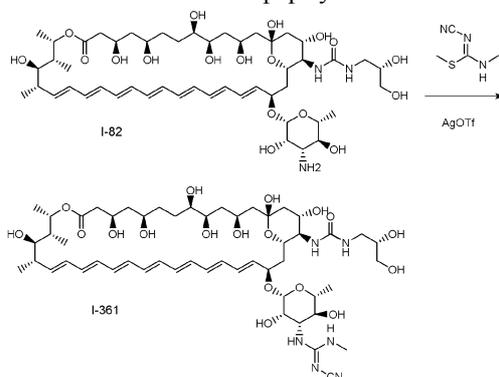


Соединение I-82 (200 мг, 0,198 ммоль) растворяют в DMF (1 мл) и добавляют d-галактозу (71 мг, 0,395 ммоль) и уксусную кислоту (0,113 мл, 1,976 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч 30 мин при комнатной температуре и в дополнение к этому в течение 3 ч при 40°C. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3) с получением соединения I-368 (11 мг, 5%).

LC-MS: 1174 [M+H]⁺.

Пример 44. Синтез соединения I-361.

Химическая формула 99



Соединение I-82 (100 мг, 0,099 ммоль) растворяют в DMF (1 мл) и добавляют (Z)-метил N'-циано-N-метилкарбамидтиоат (15,32 мг, 0,119 ммоль), DIEA (0,052 мл, 0,296 ммоль) и трифторметансульфонат серебра (30 мг, 0,119 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C. Добавляют (Z)-метил N'-циано-N-метилкарбамидтиоат (15,32 мг, 0,119 ммоль), трифторметансульфонат серебра (30 мг, 0,119 ммоль) и DIEA (0,052 мл, 0,296 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч 30 мин при 0°C, в дополнение к этому в течение 3 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира этот порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0,5-50/50/5) с получением соединения I-361 (27 мг, 25%).

LC-MS: 1093,5 [M+H]⁺, 1115,5 [M+Na]⁺.

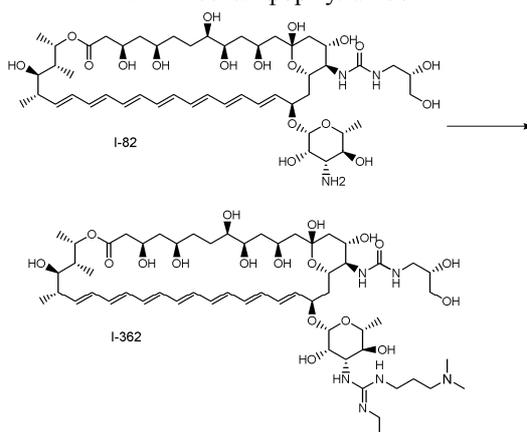
Элементный анализ: C₅₃H₈₄N₆O₁₈(H₂O)_{6,5}(C₆H₁₄O)_{0,5}.

Вычисленное значение: C 53,32; H 8,31; N 6,66 (%).

Реальное значение: C 53,45; H 7,86; N 6,36 (%).

Пример 45. Синтез соединения I-362.

Химическая формула 100



Соединение I-82 (98 мг, 0,097 ммоль) растворяют в DMF (1 мл) и добавляют EDC HCl (27,8 мг, 0,145 ммоль) и DMAP (1,183 мг, 0,009 ммоль). Смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Добавляют DMAP (5,3 мг, 0,044 ммоль) и смесь перемешивают в течение 19 ч при комнатной температуре. Добавляют DIEA (0,034 мл, 0,194 ммоль), EDC HCl (37,1 мг, 0,194 ммоль) и DIEA (0,034 мл, 0,194 ммоль) и смесь перемешивают в течение 23 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=50/50/5) с получением соединения I-362 (45 мг, 39%).

LC-MS: 1167,6 [M+H]⁺.

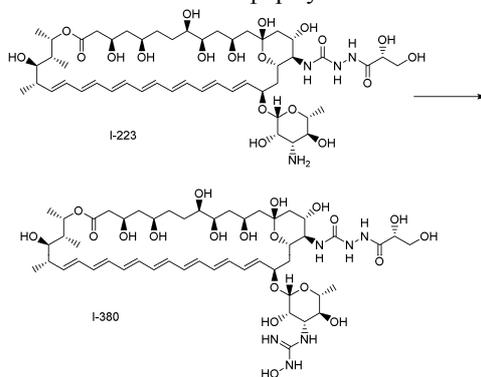
Элементный анализ: C₅₈H₉₈N₆O₁₈(H₂O)₆.

Вычисленное значение: C 54,62; H 8,69; N 6,59 (%).

Реальное значение: C 54,79; H 8,16; N 6,31 (%).

Пример 46. Синтез соединения I-380.

Химическая формула 101



Соединение I-223 (121 мг, 0,116 ммоль) растворяют в DMF (3 мл) и добавляют DIEA (0,20 мл, 1,162 ммоль) и цианистый бромид (42 мг, 0,397 ммоль). Смесь перемешивают в течение 50 мин при комнатной температуре. Добавляют гидросиламин гидрохлорид (41 мг, 0,58 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=90/10/3-50/50/5) с получением соединения I-380 (80 мг, 54%).

LC-MS: 1099,5 [M+H]⁺, 1121,6 [M+Na]⁺.

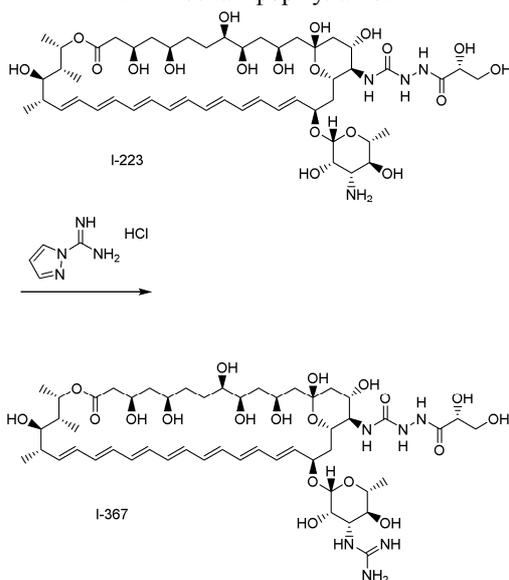
Элементный анализ: C₅₁H₈₂N₆O₂₀(C₃H₇NO)_{0,8}(H₂O)_{3,9}.

Вычисленное значение: C 52,23; H 7,83; N 7,76 (%).

Реальное значение: C 52,17; H 7,55; N 7,76 (%).

Пример 47. Синтез соединения I-367.

Химическая формула 102



Соединение I-223 (108 мг, 0,104 ммоль) растворяют в DMF (2 мл) и добавляют DIEA (0,127 мл, 0,726 ммоль) и 1H-пиразол-1-карбоксиимидамид гидрохлорид (106 мг, 0,726 ммоль). Смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Добавляют 1H-пиразол-1-карбоксиимидамид гидрохлорид (106 мг, 0,726 ммоль) и смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3). Полученные в результате фракции конденсируют и лиофилизируют с получением соединения I-367 (74 мг, 59%).

LC-MS: 1083,3 [M+H]⁺.

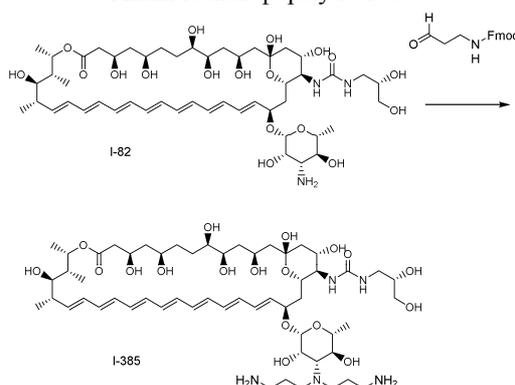
Элементный анализ: C₅₁H₈₂N₆O₁₉(C₃H₇NO)_{0,7}(H₂O)_{3,4}(CHCl₃)_{0,4}.

Вычисленное значение: C 51,68; H 7,63; N 7,55 (%).

Реальное значение: C 51,64; H 7,60; N 7,61 (%).

Пример 48. Синтез соединения I-385.

Химическая формула 103



Соединение I-82 (1 г, 0,998 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют 3-N-(флуоренилметилоксикарбонил)-3-аминопропиональдегид (875 мг, 2,96 ммоль). После перемешивания смеси в течение 5 мин при комнатной температуре добавляют натрий цианоборогидрид (186 мг, 2,96 ммоль) и концентрированную хлористоводородную кислоту (0,165 мл, 1,976 ммоль). Смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Добавляют 3-N-(флуоренилметилоксикарбонил)-3-аминопропиональдегид (292 мг, 0,988 ммоль), натрий цианоборогидрид (93 мг, 1,48 ммоль) и концентрированную хлористоводородную кислоту (0,041 мл, 0,494 ммоль) и смесь перемешивают в течение 24 ч. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0,5-70/30/3). Полученные в результате твердые продукты (261 мг, 0,166 ммоль) растворяют в DMF (2,5 мл) и добавляют пиперидин (0,082 мл, 0,831 ммоль). Смесь перемешивают в течение 3 ч 50 мин при комнатной температуре. Добавляют простой диизопропиловый эфир и фильтруют, и смесь промывают простым диизопропиловым эфиром с получением соединения I-385 (178 мг, 0,158 ммоль, 16%) в виде желтых твердых продуктов. Время удерживания составляет 5,1 мин согласно анализу

ВЭЖХ (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% PIC-B7=градиент от 70/30 до 100/0, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм).

LC-MS: 1126,6[M+H]⁺.

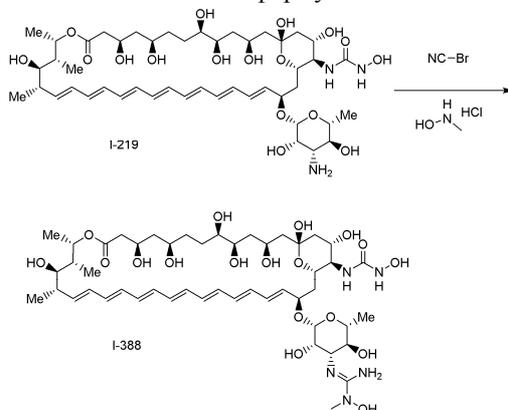
Элементный анализ: C₅₆H₉₅N₅O₁₈ (H₂O)_{3,5}.

Вычисленное значение: C 56,55; H 8,64; N 5,89 (%).

Реальное значение: C 56,76; H 8,31; N 5,75 (%).

Пример 49. Синтез соединения I-388.

Химическая формула 104



Соединение I-219 (150 мг, 0,157 ммоль) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют DIEA (0,165 мм, 0,943 ммоль) и цианистый бромид (33 мг, 0,31 ммоль). Смесь перемешивают в течение 55 мин при комнатной температуре. Добавляют N-метилгидроксиламин гидрохлорид (26 мг, 0,31 ммоль) и смесь перемешивают в течение 21 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-30/70/7) с получением соединения I-388 (23 мг, 27%).

LC-MS: 1026,5 [M+H]⁺, 1048,5 [M+Na]⁺.

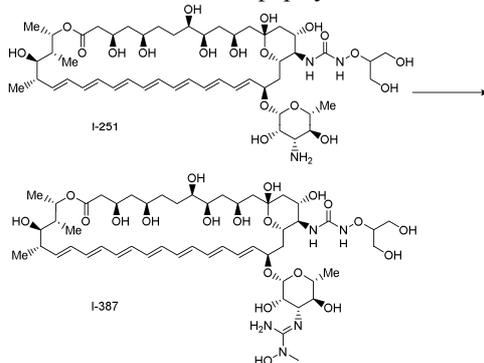
Элементный анализ: C₄₉H₇₉N₅O₁₈(C₃H₇NO)₂(H₂O)_{9,5}.

Вычисленное значение: C 49,17; H 8,40; N 7,30 (%).

Реальное значение: C 49,00; H 7,30; N 7,49 (%).

Пример 50. Синтез соединения I-387.

Химическая формула 105



Соединение I-251 (110 мг, 0,107 ммоль) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют DIEA (0,112 мл, 0,642 ммоль) и цианистый бромид (17 мг, 0,16 ммоль). Смесь перемешивают в течение одного часа 15 мин при комнатной температуре. Добавляют N-метилгидроксиламин гидрохлорид (26,8 мг, 0,32 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-30/70/7) с получением соединения I-387 (40 мг, 34%).

LC-MS: 1100,5 [M+H]⁺, 1122,5 [M+Na]⁺.

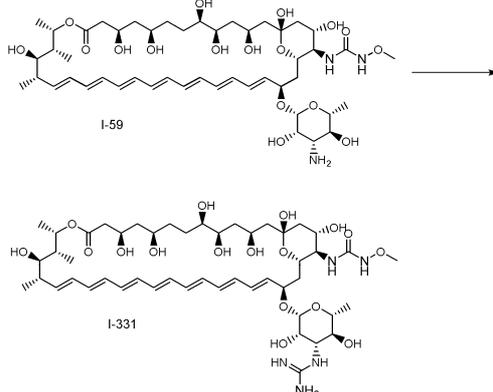
Элементный анализ: C₅₂H₈₅N₅O₂₀(C₃H₇NO)_{0,3}(H₂O)_{3,5}.

Вычисленное значение: C 53,61; H 8,00; N 6,26 (%).

Реальное значение: C 53,65; H 7,94; N 6,24 (%).

Пример 51. Синтез соединения I-331.

Химическая формула 106



Соединение I-59 (250 мг, 0,258 ммоль) и 1Н-пирозол-1-карбоксиимид гидроклорид (265 мг, 1,81 ммоль) растворяют в DMF (1 мл) и добавляют DIEA (0,316 мл, 1,81 ммоль). Смесь перемешивают в течение 25 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный порошок очищают посредством хроматографии с обращенной фазой (HP20ss, ацетонитрил/водный раствор, содержащий 0,05%-ную муравьиную кислоту=10/90-30/70). Полученные в результате фракции конденсируют и лиофилизируют с получением соединения I-331 (154 мг, 51%).

LC-MS: 1011,1 [M+H]⁺.

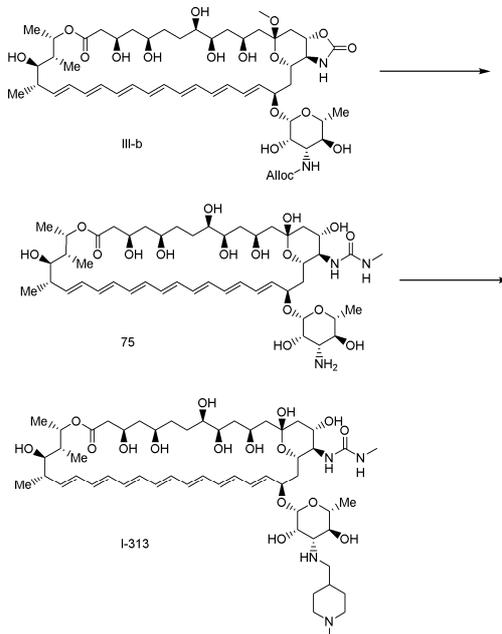
Элементный анализ: (C₄₉H₇₉N₅O₁₇)(HCO₂H)_{0,4}(H₂O)_{7,3}.

Вычисленное значение: C 51,14; H 8,20; N 6,04 (%).

Реальное значение: C 51,10; H 7,81; N 6,13 (%).

Пример 52. Синтез соединения I-313.

Химическая формула 107



Стадия 1.

Соединение III-b (10 г, 9,81 ммоль) растворяют в DMA (30 мл) и добавляют метиламин (30% этанольный раствор, 2 г, 19,6 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления смеси простой диизопропиловый эфир/метанол получают сырой очищенный порошок (8,8 г). Без очистки сырой порошок растворяют в DMF (4 мл), тетрагидрофуране (16 мл), воде (2 мл) и добавляют PPTS (8,42 г, 33,5 ммоль). Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. В дополнение к этому добавляют воду (2 мл) и PPTS (2,1 ммоль, 8,38 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакцию гасят посредством добавления триэтиламина (11,6 мл, 84 ммоль). После конденсации смеси и удаления масла с помощью простого диизопропилового эфира полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3) с получением целевого вещества (3,85 г, 3,71 ммоль, 44%). Целевое вещество растворяют в DMF (20 мл) и добавляют морфолин (3,2 мл, 37,2 ммоль). Смесь дегазируют и заме-

няют атмосферу газообразным азотом. Добавляют Pd (PPh₃)₄ (429 мг, 0,37 ммоль) и смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=65/35/3,5) с получением соединения 75 (1,1 г, 31%).

LC-MS: 952,5 [M+H]⁺, 974,6 [M+Na]⁺.

Элементный анализ: C₄₈H₇₇N₃O₁₆(C₃H₇NO)(H₂O)₂,4.

Вычисленное значение: C 57,33; H 8,38; N 5,24 (%).

Реальное значение: C 57,35; H 8,37; N 5,27 (%).

Стадия 2.

Соединение 75 (230 мг, 0,242 ммоль) и 4-формил-1-метилпиперидин гидрохлорид (119 мг, 0,725 ммоль) добавляют к DMF (2,4 мл) и добавляют метанол (0,7 мл), уксусную кислоту (0,4 мл) и NaBH₃CN (76 мг, 1,21 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасят посредством добавления Amberlite IRA-743 (630 мг). После фильтрования реакционной смеси смесь преобразуют в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира. Порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения I-313 (143 мг, 55%).

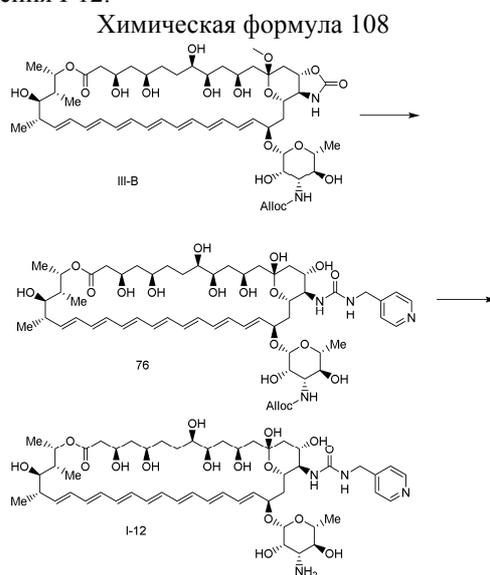
LC-MS: 1064,2 [M+H]⁺.

Элементный анализ: C₅₅H₉₀N₄O₁₆(H₂O)₆,2.

Вычисленное значение: C 56,22; H 8,78; N 4,77 (%).

Реальное значение: C 56,03; H 8,48; N 5,02 (%).

Пример 53. Синтез соединения I-12.



Стадия 1. Синтез соединения 76.

Соединение III-b (1 г, 0,981 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют 2-(4-пиридил)метиламин (0,299 мл, 2,94 ммоль). Смесь перемешивают в течение 3,5 ч при комнатной температуре. Добавляют 2-(4-пиридил)метиламин (0,299 мл, 2,94 ммоль) и смесь перемешивают в течение 23,5 ч при комнатной температуре. В дополнение к этому добавляют 2-(4-пиридил)метиламин (0,299 мл, 2,94 ммоль) и смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления смеси простого диизопропилового эфира/ацетонитрила твердые продукты отфильтровывают. Полученные в результате твердые продукты (1,09 г) растворяют в тетрагидрофуране (4 мл) и воде (1 мл). Добавляют PPTS (740 мг, 2,94 ммоль) и смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. После инкубирования смеси при 4°C в течение ночи смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. После гашения реакции посредством добавления триэтиламина (0,408 мл, 2,94 ммоль) смесь конденсируют и масло удаляют с помощью смеси простой диизопропиловый эфир/ацетонитрил. После декантирования полученного масла полученное масло растворяют в смеси хлороформ/метанол. После удаления растворителя остаток растворяют в DMF. После преобразования в порошок посредством смеси простой диизопропиловый эфир/ацетонитрил полученные твердые продукты отфильтровывают и промывают простым диизопропиловым эфиром с получением сырого соединения 76 (0,84 г).

Стадия 2. Синтез соединения I-12.

Сырой продукт соединения 2 (0,84 г) растворяют в DMF (8 мл), добавляют морфолин (0,131 мл, 1,509 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (61 мг, 0,053 ммоль). После дегазирования и продувки азотом смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После преобразования реакционной смеси в порошок посредством смеси простой диизопропиловый эфир/ацетонитрил смесь очищают посредством хромато-

графии с обращенной фазой (HP20ss, смесь ацетонитрил/ водный раствор 0,5 ммоль/л хлористоводородной кислоты) с получением соединения I-12 (52,9 мг, 6,8%).

Элементный анализ: $C_{53}H_{80}N_4O_{16}(HCl)_0,17(H_2O)_3,4(H_2SO_4)_0,27$.

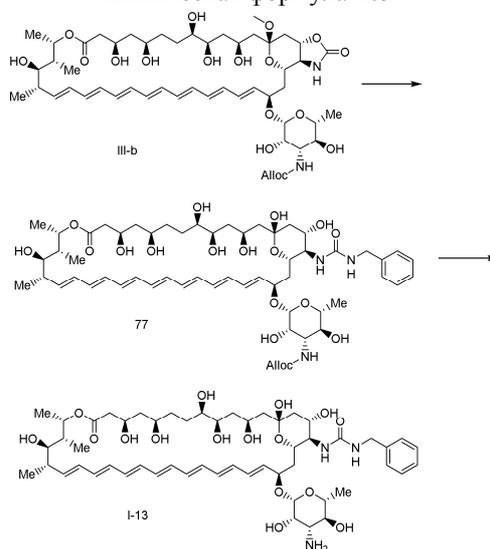
Вычисленное значение: C 56,68; H 7,85; N 4,99; Cl 0,54; S 0,77 (%).

Реальное значение: C 56,73; H 7,51; N 4,85; Cl 0,54; S 0,78 (%).

MS(ESI) m/z: 1029,6(M+H)⁺, 1051,6(M+Na)⁺.

Пример 54. Синтез соединения I-13.

Химическая формула 109



Стадия 1. Синтез соединения 77.

Соединение III-b (1 г, 0,981 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют бензиламин (0,322 мл, 2,94 ммоль). Смесь перемешивают в течение 27 ч при комнатной температуре. Добавляют бензиламин (0,215 мл, 1,96 ммоль) и смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. После преобразования реакционной смеси в порошок с помощью смеси простой диизопропиловый эфир/ацетонитрил смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением сырого продукта (203 мг). Полученный в результате сырой продукт (200 мг) растворяют в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (0,75 мл) и добавляют PPTS (66,9 мг, 0,266 ммоль). После перемешивания смеси в течение 2,5 ч при комнатной температуре смесь инкубируют при 4°C в течение ночи. Затем смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. После гашения реакции триэтиламино (0,039 мл, 0,284 ммоль) смесь инкубируют при 4°C в течение ночи. После преобразования в порошок посредством добавления смеси простой диизопропиловый эфир/ацетонитрил полученные твердые продукты отфильтровывают и промывают простым диизопропиловым эфиром с получением сырого соединения 77 (0,195 мг).

Стадия 2.

Сырой продукт соединения 77 (193 мг) растворяют в N-метилпирролидоне (10 мл), смесь дегазируют и заменяют атмосферу газообразным азотом. Добавляют морфолин (0,030 мл, 0,347 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (14 мг, 0,012 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1,5 ч при комнатной температуре. После преобразования реакционной смеси в порошок с помощью смеси простой диизопропиловый эфир/ацетонитрила порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($CHCl_3/MeOH/H_2O$) с получением соединения I-13 (87,8 мг, 49,2%).

Элементный анализ: $C_{54}H_{81}N_3O_{16}(H_2O)_2,6(CHCl_3)_0,47(H_2SO_4)_0,42$.

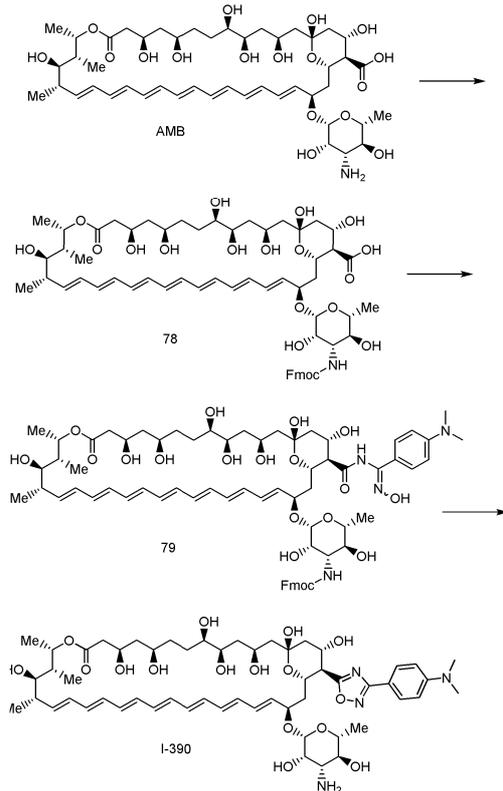
Вычисленное значение: C 55,77; H 7,32; N 3,51; Cl 4,27; S 1,08 (%).

Реальное значение: C 55,80; H 7,52; N 3,58; Cl 4,26; S 1,15 (%).

MS(ESI) m/z: 1028,6(M+H)⁺, 1050,6(M+Na)⁺

Пример 55. Синтез соединения I-390.

Химическая формула 110



Стадия 1. Синтез соединения 78.

Амфотерицин В (5 г, 5,41 ммоль) растворяют в DMF (100 мл) и добавляют пиридин (1,31 мл, 16,23 ммоль) и N-(9-флуоренилметоксикарбонилокси)сукцинимид (3,65 г, 10,82 ммоль). Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. После этого добавляют пиридин (0,873 мл, 10,82 ммоль) и N-(9-флуоренилметоксикарбонилокси)сукцинимид (1,83 г, 5,41 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученные твердые продукты отфильтровывают с получением сырого продукта соединения 78 (6,42 г).

Стадия 2. Синтез соединения I-390.

Соединение 78 (500 мг) растворяют в DMF (5 мл) и добавляют RuVOP (681 мг, 1,309 ммоль) и этилизопропиламин (0,229 мл, 1,309 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляют (Z)-4-диметиламинобензамидооксим (313 мг, 1,745 ммоль) и смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления смеси простой диизопропиловый эфир/ацетонитрил полученные твердые продукты отфильтровывают и промывают простым диизопропиловым эфиром с получением сырого соединения (545,6 мг). Полученное сырое соединение 79 (545,6 мг) растворяют в DMF (6 мл) и добавляют молекулярное сито 3Å. Добавляют раствор 1 моль/л тетрабутиламмония фторида в тетрагидрофуране (0,625 мл, 0,625 ммоль) и смесь перемешивают в течение 8 ч при 45°C. После фильтрования реакционной смеси и удаления растворенных материалов смесь конденсируют. После преобразования в порошок посредством добавления смеси простой диизопропиловый эфир/ацетонитрил (6/1) порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl₃/MeOH/H₂O) с получением соединения I-390 (94,2 мг, 27,2%).

Элементный анализ: C₅₆H₈₂N₄O₁₆(H₂O)_{3,2}.

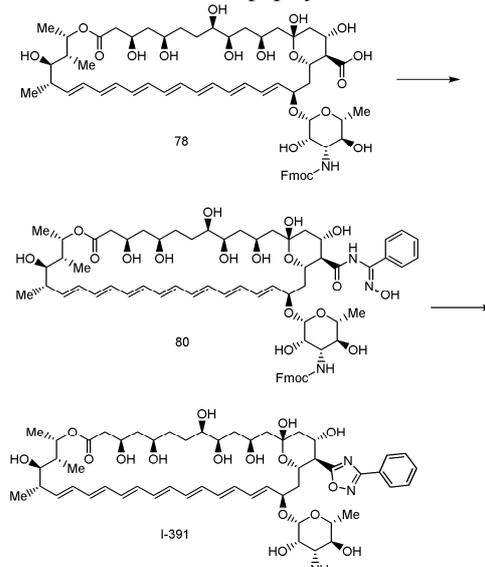
Вычисленное значение: C 59,79; H 7,92; N 4,98 (%).

Реальное значение: C 59,75; H 7,73; N 4,90 (%).

MS(ESI) m/z: 1067,5(M+H)⁺.

Пример 56. Синтез соединения I-391.

Химическая формула 111



Соединение 78 (500 мг), синтезируемое в качестве сравнительного соединения для стадии 1 примера 55, растворяют в DMF (5 мл) и добавляют RuBOP (681 мг, 1,309 ммоль) и этилизопропиламин (0,229 мл, 1,309 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляют (*Z*)-бензамидооксим (178 мг, 1,309 ммоль) и смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления смеси простой диизопропиловый эфир/ацетонитрил полученные твердые продукты отфильтровывают и промывают простым диизопропиловым эфиром с получением сырого соединения 80 (485,9 мг). Сырое соединение 80 (485,9 мг) растворяют в DMF (7 мл) и добавляют молекулярное сито 3Å. Добавляют раствор 1 моль/л тетрабутиламмония фторида в тетрагидрофуране (0,460 мл, 0,460 ммоль) и смесь перемешивают в течение 8 ч при 45°C. После этого добавляют раствор 1 моль/л тетрабутиламмония фторида в тетрагидрофуране (0,115 мл, 0,115 ммоль) и смесь перемешивают в течение 8 ч при 40°C. После фильтрования реакционной смеси и удаления растворенных материалов смесь конденсируют. После преобразования в порошок посредством добавления смеси простой диизопропиловый эфир/ацетонитрил (6/1) порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl₃/MeOH/H₂O) с получением соединения I-391 (85,6 мг, 19,3%).

Элементный анализ: C₅₄H₇₇N₃O₁₆(H₂O)_{2,3}(CHCl₃)_{0,4}.

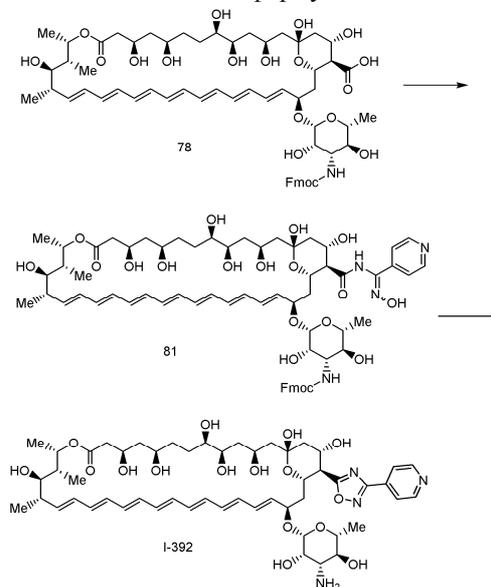
Вычисленное значение: C 58,68; H 7,42; N 3,77 (%).

Реальное значение: C 58,67; H 7,42; N 3,85 (%).

MS(ESI) m/z: 1024,5(M+H)⁺.

Пример 57. Синтез соединения I-392.

Химическая формула 112



Сырое соединение 78 (1 г), синтезированное в качестве сравнительного соединения для стадии 1 примера 55, растворяют в DMF (10 мл) и добавляют RuVOP (1,36 г, 2,62 ммоль) и этилизопропиламин (0,457 мл, 2,62 ммоль). Смесь перемешивают в течение 4,5 ч при комнатной температуре. После этого добавляют (Z)-4-пиридиламидоксим (479 мг, 3,49 ммоль) и смесь перемешивают в течение 3 дней при комнатной температуре. Добавляют RuVOP (227 мг, 0,436 ммоль) и этилизопропиламин (0,076 мл, 0,436 ммоль) и смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления смеси простой диизопропиловый эфир/ацетонитрил полученные твердые продукты отфильтровывают и промывают простым диизопропиловым эфиром с получением сырого соединения 81 (966,4 мг). Сырое соединение 81 (966 мг) растворяют в DMF (10 мл), и добавляют молекулярное сито 3Å. Добавляют раствор 1 моль/л тетрабутиламмония фторида в тетрагидрофуране (1,145 мл, 1,145 ммоль) и смесь перемешивают в течение 8 ч при 45°C. После фильтрования реакционной смеси и удаления растворенных материалов смесь конденсируют. После преобразования в порошок посредством добавления смеси простой диизопропиловый эфир/ацетонитрил (6/1) порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl₃/MeOH/H₂O) с получением соединения I-392 (200,6 мг, 23,4%).

Элементный анализ: C₅₄H₇₇N₃O₁₆(H₂O)_{2,3}(CHCl₃)_{0,4}.

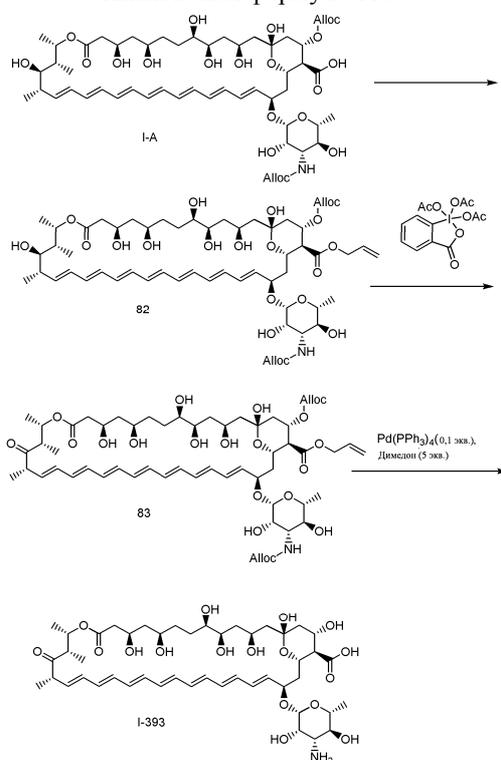
Вычисленное значение: C 56,32; H 7,51; N 4,93; Cl 2,81 (%).

Реальное значение: C 56,28; H 7,51; N 5,07; Cl 2,75 (%).

MS(ESI) m/z: 1025,5(M+H)⁺.

Пример 58. Синтез соединения I-393.

Химическая формула 113



Стадия 1. Синтез соединения 82.

Соединение I-A (1 г, 0,916 ммоль) растворяют в DMF (10 мл) и добавляют DIEA (1,12 мл, 6,41 ммоль) и аллилбромид (0,396 мл, 4,58 ммоль). Затем смесь перемешивают в течение 6 ч при комнатной температуре, добавляют DIEA (0,32 мл, 1,83 ммоль) и аллилбромид (0,079 мл, 0,916 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь добавляют к смеси простой диизопропиловый эфир/ацетонитрил (6/1, 200 мл) и перемешивают с получением твердых продуктов посредством фильтрования. Полученные в результате твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=96/4/0, 4) с получением соединения 82 (277 мг, 27%).

LC-MS: 1133,8 [M+H]⁺, 1114,9 [M+H-H₂O]⁺.

Стадия 2. Синтез соединения 83.

Соединение 82 (277 мг, 0,245 ммоль) растворяют в дихлорметане (8 мл) и добавляют периодинан Десса-Мартина (реактив Десса-Мартина: 114 мг, 0,269 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 0°C. Добавляют периодинан Десса-Мартина (реактив Десса-Мартина: 21 мг, 0,049 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C. Реакционную смесь разбавляют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют три раза дихлорметаном (20 мл). После промывки органической фазы

водой и насыщенным раствором соли органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрования и конденсирования смеси остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0,5) с получением соединения 83 (91 мг, 33%).

LC-MS: 1112,8 [M+H-H₂O]⁺.

Стадия 3. Синтез соединения I-393.

Соединение 83 (90 мг, 0,080 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (1 мл) и воде (0,1 мл) и добавляют димедон (56 мг, 0,398 ммоль) и тетракис (трифенилфосфин)палладий (0) (9,2 мг, 0,008 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После фильтрования реакционной смеси и промывки тетрагидрофураном собранный фильтрат конденсируют в вакууме. Остаток очищают посредством хроматографии с обращенной фазой (HP20ss, ацетонитрил/вода=95/5) с получением соединения I-393 с кетоном в 35-положении (12 мг, 17%).

LC-MS: m/z=922,9 [M+H]⁺.

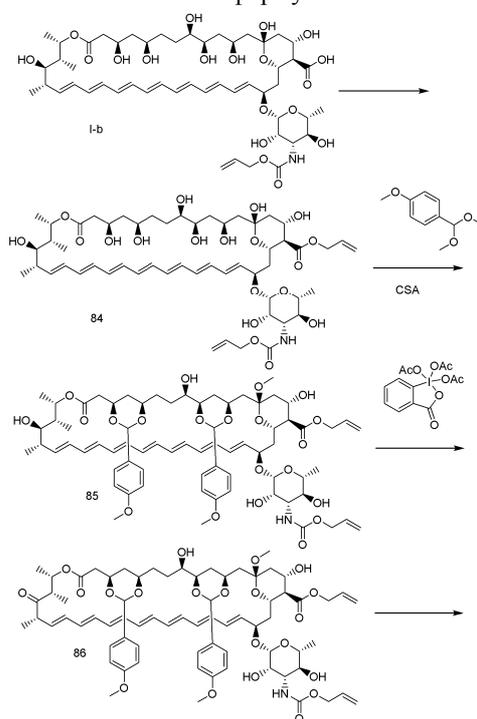
Элементный анализ: (C₄₇H₇₁N₁O₁₇)(H₂O)₃,8(CH₃CN)_{0,2}.

Вычисленное значение: C 57,00; H 7,99; N 1,68 (%).

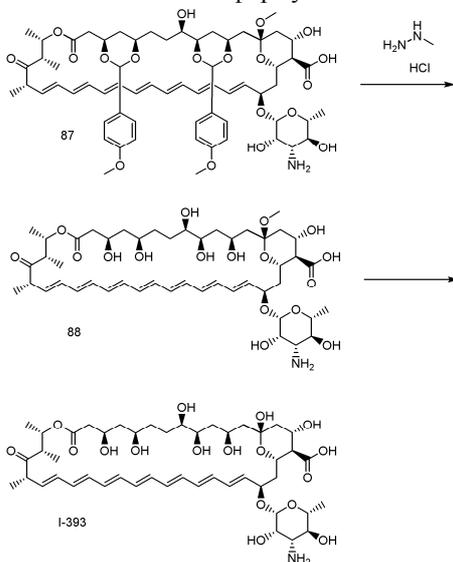
Реальное значение: C 57,06; H 7,85; N 2,00 (%).

Пример 59. Синтез соединения I-393.

Химическая формула 114



Химическая формула 115



Стадия 1.

Промежуточное соединение I-b (16,3 г, 16,23 ммоль) растворяют в DMF (100 мл) и добавляют аллилбромид (4,2 мл, 48 ммоль) и DIEA (14 мл, 81 ммоль). Смесь перемешивают в течение 5,5 ч при комнатной температуре. Добавляют аллилбромид (2,8 мл, 32,5 ммоль) и DIEA (5,7 мл, 32,5 ммоль) и смесь перемешивают в течение ночи. Реакционный раствор преобразуют в порошок посредством простого диизопропилового эфира (1,5 л) с получением соединения 85 (20,84 г).

Стадия 2.

Соединение 84 (10,48 г, 10 ммоль) суспендируют в метаноле (100 мл) и добавляют 1-(диметоксиметил)-4-метоксибензол (9,2 мл, 54 ммоль) и CSA (1,533 г, 6,6 ммоль). После перемешивания смеси в течение 1,5 ч при 0°C реакцию гасят триэтиламино (0,97 мл, 7 ммоль). После концентрирования реакционную смесь разбавляют этилацетатом и фильтруют. Полученную в результате органическую фазу промывают водой. После этого органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния, органическую фазу конденсируют. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=99/1/0,1) с получением желто-коричневых твердых продуктов соединения 85 (5,14 г, 39%).

LC-MS: 1299,2 [M+H]⁺.

Стадия 3.

Соединение 85 (5,1 г, 3,93 ммоль) растворяют в дихлорметане (70 мл) и добавляют периодинан Десса-Мартина (1,89 г, 4,32 ммоль) на ледяной бане. Смесь перемешивают в течение 1 ч 30 мин. Реакционную смесь разбавляют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением оранжево-коричневых твердых продуктов соединения 86 (2,16 г, 42%). Присутствие кетона в 35-положении идентифицируется с помощью ¹³C-ЯМР и НМВС.

¹³C ЯМР (DMSO-d₆) δ 211,90 (35-C).

LC-MS: 1265,9 [M-CH₂O+H]⁺, 1296,9 [M+H]⁺.

Стадия 4.

Соединение 86 (0,96 г, 0,74 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (15 мл) и добавляют димедон (519 мг, 3,7 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (60 мг, 0,052 ммоль). Смесь перемешивают в течение 90 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь конденсируют и растворяют ее в DMF (5 мл). Смесь добавляют по каплям к простому диизопропиловому эфиру. Полученные в результате твердые продукты отфильтровывают с получением соединения 87 (887 мг).

LC-MS: 1173,1 [M+H]⁺.

Стадия 5.

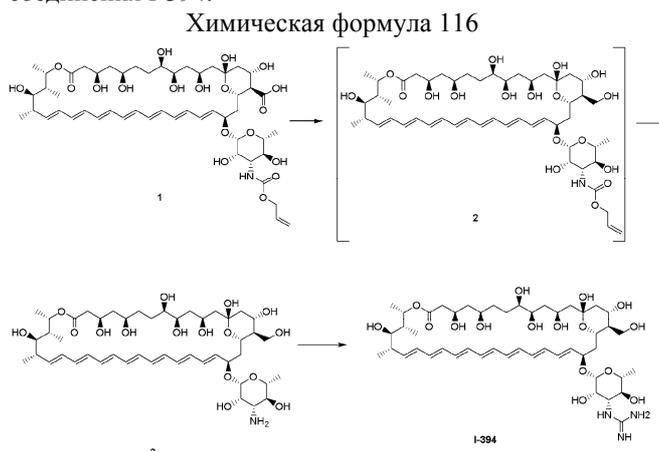
Соединение 87 (887 мг, 0,757 ммоль) растворяют в DMF (3 мл) и добавляют смесь хлористоводородная кислота - метанол (3,5 моль/л, 2,6 мл, 9 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C. Добавляют смесь хлористоводородная кислота - метанол (3,5 моль/л, 0,8 57 мл, 3 ммоль) и метилгидразин (0,128 мл, 2,24 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C. Реакцию гасят триэтиламино (1,67 мл, 12,1 ммоль) и реакционную смесь добавляют по каплям к простому диизопропиловому эфиру с получением соединения 88 (1,95 г).

Стадия 6.

Соединение 88 (709 мг, 0,75 ммоль) растворяют в DMF (8 мл) и добавляют воду (5 мл). Смесь охлаждают. Добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (0,667 мл, 8 ммоль) на ледяной бане и смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C. Реакционную смесь нейтрализуют посредством добавления триэтиламина (1,15 мл, 8,33 ммоль). После удаления тетрагидрофурана посредством концентрирования в вакууме смесь выливают в смесь простой диизопропиловый эфир - метанол (800 мл/30 мл). Смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. После фильтрации полученные твердые продукты очищают посредством хроматографии с обращенной фазой (HP20ss, ацетонитрил:вода=20:80-35:65) с получением соединения I-393 (46 мг, 7%).

LC-MS: 922,9 [M+H]⁺.

Пример 60. Синтез соединения I-394.



Стадия 1. Синтез соединения 3.

Соединение 1 (1 г, 0,992 ммоль) растворяют в NMP (7 мл) и смесь охлаждают до 0°C. Добавляют (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат (542 мг, 1,042 ммоль) и DIEA (0,26 мл, 1,49 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляют натрий борогидрид (113 мг, 2,98 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. В дополнение к этому добавляют натрий борогидрид (75 мг, 1,98 ммоль) и смесь перемешивают в течение одного часа при комнатной температуре. Добавляют ацетон и смолу IRA743 (1 г), смесь перемешивают в течение одного часа при комнатной температуре. Смесь фильтруют с помощью Celite®. Из смеси удаляют масло посредством добавления простого диизопропилового эфира и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=95/5/0, 5-80/20/2) с получением соединения 2 (232 мг, 24%). Соединение 2 (232 мг, 0,233 ммоль) растворяют в NMP (3 мл) и добавляют морфолин (0,142 мл, 1,63 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (27 мг, 0,023 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-70/30/5) с получением соединения 3 (81 мг, 38%).

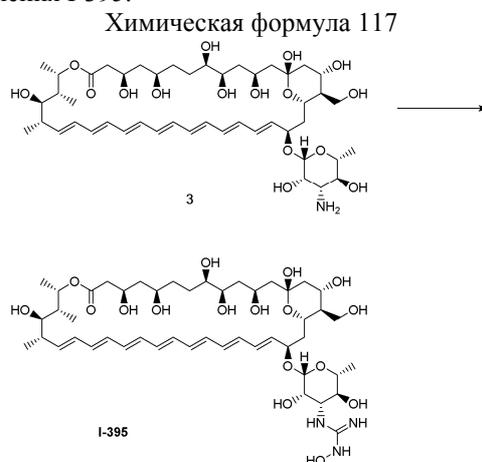
LC-MS: m/z 910,5 [M+H]⁺, 932,5[M+Na]⁺.

Стадия 2. Синтез соединения I-394.

Соединение 3 (200 мг, 0,220 ммоль) растворяют в DMF (2 мл) и добавляют 1Н-пирозол-1-карбоксиимид гидроклорид (169 мг, 1,15 ммоль) и DIEA (0,269 мл, 1,54 ммоль). Смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. После преобразования в порошок посредством добавления простого диизопропилового эфира полученный порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (аминосиликагель, смесь хлороформ/метанол/вода=70/30/3-50/50/5) с получением соединения I-394 (110 мг, 53%).

LC-MS: m/z 952,8 [M+H]⁺.

Пример 61. Синтез соединения I-395.



Синтез соединения I-395.

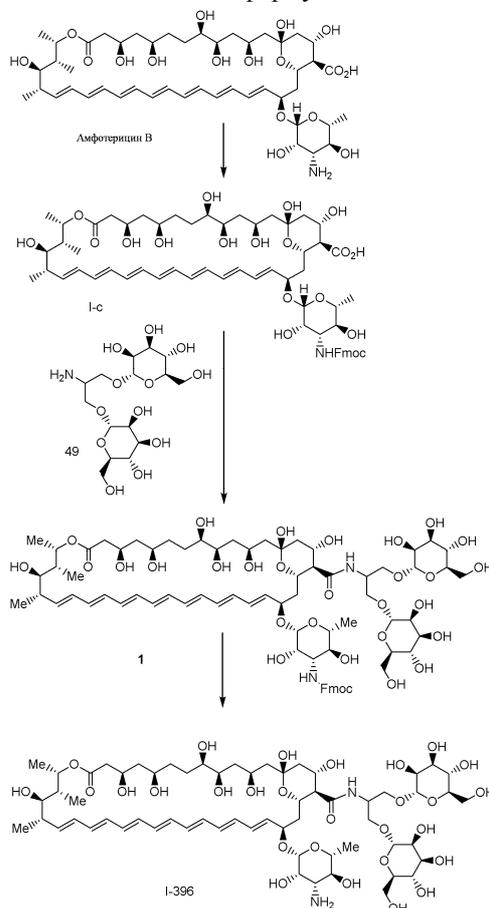
Соединение 3 (100 мг, 0,11 ммоль) растворяют в DMF (1 мл) и добавляют DIEA (0,096 мл, 0,55 ммоль), цианоген бромид (11,6 мг, 0,11 ммоль) и гидроксилламин гидроклорид (7,64 мг, 0,11 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания смеси в течение 5 ч при комнатной температуре добав-

ляют гидроксилламин гидрохлорид (1,53 мг, 0,022 ммоль). После перемешивания смеси в течение 15 ч при комнатной температуре добавляют простой изопропиловый эфир с получением твердых продуктов. Полученные твердые продукты очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол/вода=50/45/5) с получением соединения I-395 (36 мг, 27%).

LC-MS: m/z 968,5 $[M+H]^+$.

Пример 62. Синтез соединения I-396.

Химическая формула 118



Стадия 1. Синтез соединения I-с.

Амфотерицин В (10 г, 9,74 ммоль) растворяют в диметилформамиде (25 мл) и метаноле (25 мл) и добавляют пиридин (9 мл, 112 ммоль) и Fmoc-OSu (9,20 г, 27,3 ммоль). Смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор выливают в простой изопропиловый эфир (1000 мл) и энергично перемешивают. Полученный в результате порошок отфильтровывают. Полученные твердые продукты промывают простым изопропиловым эфиром и сушат в вакууме с получением сырого соединения I-с (14,27 г). Время удерживания соединения I-с составляет 13 мин согласно анализу ВЭЖХ (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% PIC-B7=градиент от 70/30 до 100/0, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм). Время удерживания исходных материалов амфотерицин В составляет 8,6 мин при таких же условиях.

Стадия 2. Синтез соединения I-396.

Соединение I-с (2 г, 1,745 ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (18 мл) и добавляют Ru-ВОР (2,72 г, 5,23 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,52 мл, 8,72 ммоль). Добавляют соединение 49 (1,087 г, 2,62 ммоль), синтезированное в примере 27, и смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в простой диизопропиловый эфир (300 мл) и энергично перемешивают. Полученный в результате порошок отфильтровывают и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ:метанол, содержащая 10% воды=9:1-1:3:7) с получением соединения 1 (1,95 г, 72%). Время удерживания соединения 1 составляет 9,5 мин согласно анализу ВЭЖХ (смесь метанол/дистиллированная вода, содержащая 0,1% PIC-B7=градиент от 70/30 до 100/0, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования=385 нм).

Стадия 3.

Соединение 1 (1,84 г, 1,192 ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (10 мл) и добавляют пиридин (1,18 мл, 11,92 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч на ледяной бане. Реакционную смесь выливают в простой диизопропиловый эфир (300 мл) и энергично перемешивают. Полученный в результате порошок отфильтровывают с получением сырых смолистых твердых продуктов (1,98 г). Получен-

ные в результате твердые продукты очищают посредством хроматографии с обращенной фазой (HP20ss, смесь ацетонитрил-вода). Полученные в результате фракции конденсируют и лиофилизируют с получением соединения I-396 (350 мг, 23%).

m/z 1321,7 $[M+H]^+$.

Элементный анализ: (C₆₂H₁₀₀N₂O₂₈) (H₂O)_{8,9}.

Вычисленное значение: C 50,25; H 8,01; N 1,89 (%).

Реальное значение: C 50,21; H 7,91; N 2,53 (%).

Пример синтеза боковой цепи показан следующим образом.

Справочный пример 4. Синтез соединения 2 (боковая цепь соединения I-162).

Химическая формула 119

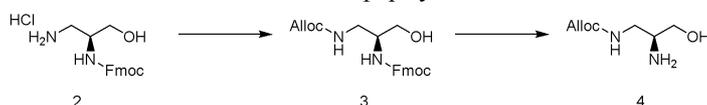


Стадия 1. Синтез соединения 2.

Соединение 1 (5,0 г, 12,1 ммоль) суспендируют в дихлорметане (50 мл) и добавляют хлористоводородную кислоту (4 моль/л, раствор в диоксане, 6 мл). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученные в результате твердые продукты отфильтровывают и сушат с получением соединения 2. Соединение 2 используют для синтеза соединения I-162 без очистки.

Справочный пример 5. Синтез соединения 4 (боковая цепь соединения I-169).

Химическая формула 120



Стадия 1. Синтез соединения 3.

Соединение 2, полученное на стадии 1 примера 1, и соединение 1 (1,0 г, 2,87 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл) и добавляют триэтиламин (795 мл, 5,73 ммоль) и Alloc-OSu (1,0 г, 2,87 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют посредством выпаривания в вакууме и смесь экстрагируют посредством добавления воды к остатку. После промывки органической фазы насыщенным водным раствором аммония хлорида и насыщенным раствором соли органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают в вакууме и полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением соединения 3 (760 мг, 67%).

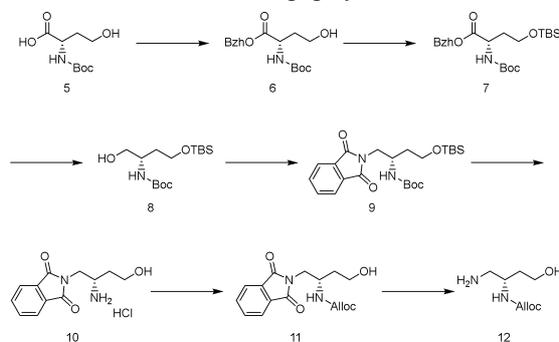
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,26-3,46 (м, 3H), 3,53-3,70 (м, 3H), 4,20 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,40 (д, J=6,9 Гц, 2H), 4,58 (д, J=6,0 Гц, 2H), 5,05-5,09 (м, 1H), 5,10-5,34 (м, 3H), 5,90 (ддт, J=17,0, 10,7, 5,8 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,40 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,58 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,76 (д, J=7,3 Гц, 2H).

Стадия 2. Синтез соединения 4.

Соединение 3 (790 мг, 1,99 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл) и добавляют пиперидин (395 мл, 3,99 ммоль). Смесь перемешивают в течение 3,5 ч при комнатной температуре. После выпаривания растворителя в вакууме и растворения в метаноле масло из растворителя удаляют посредством добавления простого изопропилового эфира для удаления растворителя. Эту операцию повторяют два раза. Соединение 4 используют для синтеза соединения I-169 без очистки.

Справочный пример 6. Синтез соединения 12 (боковая цепь соединения I-163).

Химическая формула 121



Стадия 1. Синтез соединения 6.

Соединение 5 (3,27 г, 14,9 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (15 мл) и добавляют к смеси дифенилдиазометан (3,48 г, 17,9 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре. Реакционную смесь конденсируют и полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением соединения 6 (5,17 г, 90%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,44 (с, 9H), 1,56-1,60 (м, 2H), 2,22-2,28 (м, 1H), 3,27-3,30 (м, 1H), 3,62-3,70 (м,

2H), 4,58-4,65 (м, 1H), 5,38 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,27-7,36 (м, 10H).

Стадия 2. Синтез соединения 7.

Соединение 6 (2,1 г, 5,45 ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (5 мл) и тетрагидрофуране (5 мл) и добавляют имидазол (816 мг, 12 ммоль) и TBS хлорид (985 мг, 6,54 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. После промывки органической фазы водой и насыщенным раствором соли органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат) с получением соединения 7 (2,4 г, 88%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,03 (с, 3H), 0,05 (с, 3H), 0,90 (с, 9H), 1,49 (с, 9H), 1,95-2,19 (м, 2H), 3,55-3,64 (м, 1H), 3,66-3,74 (м, 1H), 4,52-4,60 (м, 1H), 5,84 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,32-7,41 (м, 10H).

Стадия 3. Синтез соединения 8.

Соединение 7 (2,45 г, 4,9 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (20 мл) и метаноле (10 мл) и смесь охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям литий триэтилборгидрид (12 мл, раствор 2 моль/л, 23,9 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. К смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. После промывки органической фазы водой и насыщенным раствором соли органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат) с получением соединения 8 (2,4 г, 88%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,08 (с, 6H), 0,91 (с, 9H), 1,44 (с, 9H), 1,63-1,76 (м, 1H), 1,79-1,89 (м, 1H), 3,40-3,48 (м, 1H), 3,58-3,69 (м, 2H), 3,70-3,81 (м, 3H), 5,40-5,50 (м, 1H).

Стадия 4. Синтез соединения 9.

Соединение 8 (3,71 г, 11,6 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (20 мл) и добавляют фталимид (2,05 г, 13,9 ммоль), трифенилфосфин (3,65 г, 13,9 ммоль) и DMAD (5,16 мл, 13,9 ммоль, раствор 2,7 моль/л). Смесь перемешивают при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют водный раствор насыщенного бикарбоната натрия и смесь экстрагируют этилацетатом. После промывки органической фазы водой и насыщенным раствором соли органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат) с получением соединения 9 (4,68 г, 90%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,07 (с, 3H), 0,09 (с, 3H), 0,91 (с, 9H), 1,22 (с, 9H), 1,63-1,71 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 1H), 3,70-3,86 (м, 4H), 4,08-4,17 (м, 1H), 5,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,66-7,72 (м, 2H), 7,80-7,86 (м, 2H).

Стадия 5. Синтез соединения 11.

Соединение 9 (2,23 г, 4,97 ммоль) растворяют в дихлорметане (15 мл) и метаноле (1 мл) и добавляют хлористоводородную кислоту (4 моль/л раствор в диоксане, 5 мл). Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученные в результате твердые продукты отфильтровывают с получением соединения 10. Соединение 10 используют на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 10 растворяют в дихлорметане (10 мл) и добавляют Alloc-OSu (1,11 г, 5,6 ммоль) и триэтиламин (1,55 мл, 11,1 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. После промывки органической фазы водой и насыщенным раствором соли органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат) с получением соединения 11 (1,47 г, 99%).

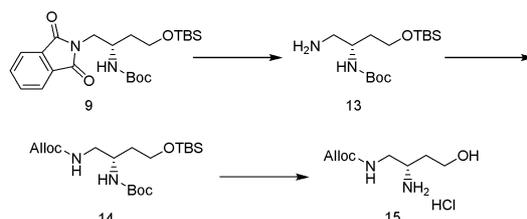
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,50-1,70 (м, 2H), 3,34-3,50 (м, 2H), 3,52-3,66 (м, 2H), 3,86-3,97 (м, 1H), 4,20-4,37 (м, 2H), 4,44 (т, J=5,0 Гц, 1H), 5,03 (дкв, J=10,4, 1,5 Гц, 1H), 5,14 (дд, J=17,3, 1,5 Гц, 1H), 5,71 (ддт, J=17,3, 10,4, 5,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,80-7,88 (м, 4H).

Стадия 6. Синтез соединения 12.

Соединение 11 (1,47 г, 4,62 ммоль) растворяют в этаноле (10 мл) и добавляют гидразин гидрат (337 мл, 6,93 ммоль). Смесь перемешивают в течение 6 ч при 80°C. Реакционную смесь фильтруют и конденсируют с получением соединения 12. Соединение 12 используют для синтеза соединения I-163 без очистки.

Справочный пример 7. Синтез соединения 15 (боковая цепь соединения I-168).

Химическая формула 122



Стадия 1. Синтез соединения 14.

Соединение 9 (2,46 г, 5,48 ммоль) растворяют в этаноле (20 мл) и добавляют гидразин гидрат (533

мл, 11 ммоль). Смесь перемешивают в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь фильтруют и конденсируют с получением соединения 13. Полученное в результате соединения 13 растворяют в дихлорметане (10 мл) и добавляют Allos-OSu (1,68 г, 8,4 ммоль) и DIEA (0,98 мл, 5,62 ммоль). Смесь перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь конденсируют. К смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. После промывки органической фазы водой и насыщенным раствором соли органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат) с получением соединения 14 (1,75 г, 77%).

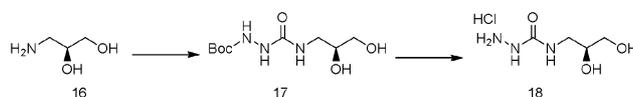
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,06 (с, 6H), 0,90 (с, 9H), 1,43 (с, 9H), 1,59-1,70 (м, 1H), 1,72-1,85 (м, 1H), 3,20-3,31 (м, 1H), 3,31-3,41 (м, 1H), 3,65-3,83 (м, 4H), 4,55 (д, J=5,5 Гц, 2H), 5,19 (дд, J=10,4, 1,0 Гц, 1H), 5,29 (дд, J=17,2, 1,0 Гц, 1H), 5,35-5,43 (м, 1H), 5,90 (ддт, J=17,2, 10,4, 5,5 Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез соединения 15.

Соединение 14 (1,75 г, 4,35 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл) и метаноле (1 мл) и добавляют хлористоводородную кислоту (раствор 4 моль/л в диоксане, 2,2 мл). Смесь перемешивают в течение одного часа при комнатной температуре. Реакционную смесь конденсируют с получением соединения 15. Соединение 15 используют для синтеза соединения I-168 без очистки.

Справочный пример 8. Синтез соединения 18 (боковая цепь соединения I-225).

Химическая формула 123



Стадия 1. Синтез соединения 17.

Вос-гидразин (2,1 г, 15,9 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (20 мл). После охлаждения смеси до 0°C добавляют пиридин (4,1 мл, 50,8 ммоль) и п-нитрофенил хлорформиат (3,52 г, 17,5 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 0°C. После этого добавляют соединение 16 (1,88 г, 20,7 ммоль) и DIEA (3,61 мл, 20,7 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме и полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь хлороформ/метанол) с получением соединения 17 (2,9 г, 73%).

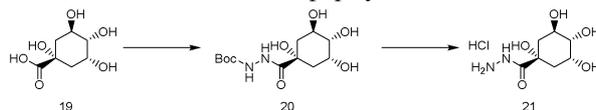
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,38 (с, 9H), 2,90-2,98 (м, 1H), 3,10-3,51 (м, 4H), 4,54 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,77 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,14-6,19 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,51 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез соединения 18.

Соединение 17 (2,9 г, 11,6 ммоль) растворяют в дихлорметане (30 мл) и добавляют хлористоводородную кислоту (4 моль/л, раствор в диоксане, 6 мл). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь конденсируют с получением соединения 18. Соединение 18 используют для синтеза соединения I-225 без очистки.

Справочный пример 9. Синтез соединения 21 (боковая цепь соединения I-233).

Химическая формула 124

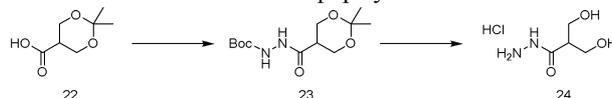


Стадия 1. Синтез соединения 21.

Соединение 19 (1 г, 5,2 ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (5 мл), и добавляют Вос-гидразин (688 мг, 5,2 ммоль), DIEA (1,8 мл, 10,4 ммоль) и НАТУ (1,98 г, 5,2 ммоль). Смесь перемешивают в течение 17 ч при комнатной температуре. Из смеси удаляют масло посредством добавления простого диизопропилового эфира (50 мл), и растворитель удаляют с получением соединения 20. Полученное в результате соединения 20 суспендируют в дихлорметане (15 мл) и добавляют хлористоводородную кислоту (раствор в диоксане, 4 моль/л, 6 мл). Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют и сушат с получением соединения 21. Соединение 21 используют для синтеза соединения I-233 без очистки.

Справочный пример 10. Синтез соединения 24 (боковая цепь соединения I-240).

Химическая формула 125



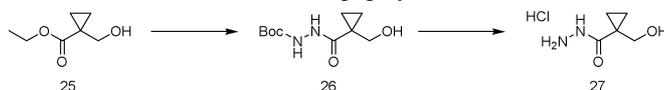
Стадия 1. Синтез соединения 24.

Соединение 22 (2,75 г, 17,2 ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (10 мл), и добавляют Вос-гидразин (2,27 г, 17,2 ммоль), DIEA (6,0 мл, 34,3 ммоль) и НАТУ (6,53 г, 17,2 ммоль). Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Добавляют насыщенный водный раствор аммония хлорида и смесь экстрагируют хлороформом. После промывки органической фазы насыщенным раствором соли органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляют в вакууме с по-

лучением соединения 23. Полученный в результате остаток суспендируют в дихлорметане (15 мл) и добавляют хлористоводородную кислоту (4 моль/л, раствор в диоксане, 14 мл). Смесь перемешивают в течение 3,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют и сушат с получением соединения 24. Соединение 24 используют для синтеза соединения I-240 без очистки.

Справочный пример 11. Синтез соединения 27 (боковая цепь соединения I-247).

Химическая формула 126



Стадия 1. Синтез соединения 26.

Соединение 25 (1 г, 6,94 ммоль) растворяют в этаноле (1 мл) и добавляют гидразин моногидрат (0,371 мл, 7,63 ммоль). Смесь перемешивают в течение 6 дней при нагреве с обратным холодильником. После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляют Voc_2O (3,54 мл, 15,3 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный посредством выпаривания растворитель очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат) с получением соединения 26 (560 мг, 35%).

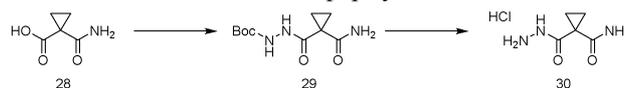
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,72-0,76 (м, 2H), 1,26-1,31 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 3,23 (с, 1H), 3,71 (с, 2H), 6,66 (с, 1H), 8,84 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез соединения 27.

Соединение 26 (500 мг, 2,17 ммоль) суспендируют в дихлорметане (10 мл) и добавляют хлористоводородную кислоту (4 моль/л, раствор в диоксане, 1 мл). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют и полученные твердые продукты сушат с получением соединения 27. Соединение 27 используют для синтеза соединения I-247 без очистки.

Справочный пример 12. Синтез соединения 30 (боковая цепь соединения I-256).

Химическая формула 127

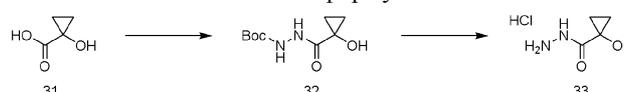


Стадия 1. Синтез соединения 29.

Соединение 28 (2 г, 15,5 ммоль) растворяют в N,N -диметилформамиде (10 мл), и добавляют Вос-гидразин (2,05 г, 15,5 ммоль), НАТУ (5,89 г, 15,5 ммоль) и DIEA (5,41 мл, 31 ммоль). Смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом магния, и растворитель удаляют в вакууме. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат) с получением остатка, содержащего соединение 29. Соединение 29 используют на следующей стадии без дополнительной очистки. Полученное в результате соединение 29 растворяют в дихлорметане (10 мл) и добавляют хлористоводородную кислоту (4 моль/л, раствор в диоксане, 15 мл). Смесь перемешивают в течение 7 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют, и полученные твердые продукты сушат с получением соединения 30. Соединение 30 используют для синтеза соединения I-256 без очистки.

Справочный пример 13. Синтез соединения 33 (боковая цепь соединения I-257).

Химическая формула 128



Стадия 1. Синтез соединения 32.

Соединение 31 (1 г, 9,8 ммоль) растворяют в N,N -диметилформамиде (20 мл) и добавляют Вос-гидразин (1,3 г, 9,8 ммоль), НАТУ (3,72 г, 9,8 ммоль) и DIEA (3,42 мл, 20 ммоль). Смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом магния, и растворитель удаляют в вакууме. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат) с получением соединения 32 (1,38 г, 65%).

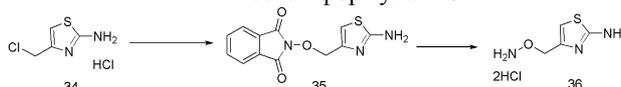
^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 0,86 (кв., $J=3,8$ Гц, 2H), 1,01 (кв., $J=3,8$ Гц, 2H), 1,40 (с, 9H), 6,24 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 9,51 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез соединения 33.

Соединение 32 (1,3 г, 6,0 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл) и добавляют хлористоводородную кислоту (4 моль/л, раствор в диоксане, 9 мл). Смесь перемешивают в течение 7 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют, и полученные твердые продукты сушат с получением соединения 33. Соединение 33 используют для синтеза соединения I-257 без очистки.

Справочный пример 14. Синтез соединения 36 (боковая цепь соединения I-80).

Химическая формула 129



Стадия 1. Синтез соединения 35.

2-Гидроксиизоиндолин-1,3-дион растворяют в *N,N*-диметилформамиде (60 мл) и добавляют соединение 34 (5,86 г, 36 ммоль), карбонат калия (9,12 г, 66,0 ммоль) и бромид калия (1,78 г, 15 ммоль). Смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют лед, полученный в результате остаток отфильтровывают и промывают водой с получением соединения 35 (5,16 г, 63%).

Масс-спектрометрия (M+1): 276.

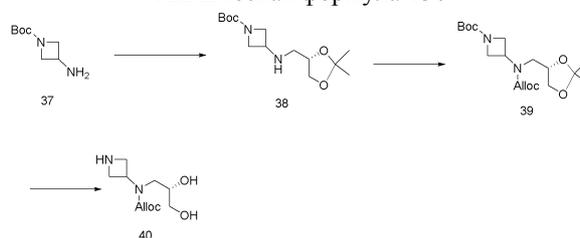
Стадия 2. Синтез соединения 36.

Соединение 35 (2,202 г, 8 ммоль) растворяют в дихлорметане (40 мл) и добавляют метилгидразин. Смесь перемешивают в течение 2 ч. После концентрирования смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. К конденсированному раствору добавляют 4 ммоль/л HCl/AcOEt (5 мл) с получением соединения 36 (1,08 г, 62%). Соединение 36 используют для синтеза соединения I-80 без очистки.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 4,56 (с, 2H), 5,00-5,20 (ушир., 2H), 5,40-5,80 (ушир., 2H), 6,47 (с, 1H).

Справочный пример 15. Синтез соединения 40 (боковая цепь соединения I-226).

Химическая формула 130



Стадия 1. Синтез соединения 38.

Раствор трет-бутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилата (соединение 37: 1,26 г, 7 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляют к раствору (6 мл) (*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбальдегида (1,00 г, 7,70 ммоль) в дихлорметане. После охлаждения реакционной смеси до 0°C добавляют натрий триацетоксиборгидрид (2,23 г, 10,5 ммоль). После перемешивания смеси в течение 4 ч при комнатной температуре смесь инкубируют в течение 12 ч. Добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и смесь экстрагируют этилацетатом и промывают насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и конденсируют с получением соединения 38 (2 г, 99%).

Стадия 2. Синтез соединения 39.

После охлаждения раствора в дихлорметане (20 мл) соединения 38 (2 г, 6,98 ммоль) до 0°C добавляют триэтиламин (1,45 мл, 10,5 ммоль) и аллил хлорформат (0,97 мл, 9,08 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. После концентрирования добавляют воду. Смесь экстрагируют этилацетатом и промывают насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и конденсируют. Полученный в результате остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 39 (1,34 г, 52%).

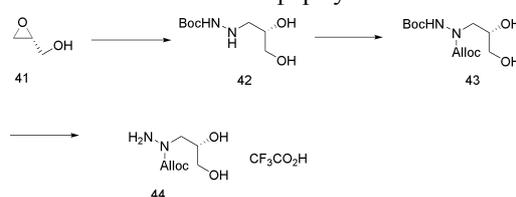
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,33 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,61 (с, 9H), 3,25-3,30 (м, 1H), 3,53-3,70 (м, 1H), 4,00-4,20 (м, 7H), 4,50-4,62 (м, 3H), 5,26 (дд, J=12 Гц, 24 Гц, 2H), 5,87-5,96 (м, 1H).

Стадия 3. Синтез соединения 40.

Концентрированную хлористоводородную кислоту (3 мл) добавляют к раствору соединения 5 (1,34 г, 3,62 ммоль) в толуоле (3 мл) и тетрагидрофуране (2 мл) и смесь перемешивают в течение 3 ч при 65°C. После этого добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (3 мл) и смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 70°C. Соединение 40 получают посредством азеотропной отгонки с толуолом. Соединение 40 используют для синтеза соединения I-226 без очистки.

Справочный пример 16. Синтез соединения 44 (боковая цепь соединения I-227).

Химическая формула 131



Стадия 1. Синтез соединения 42.

трет-Бутилгидразин карбоксилат (37,5 г, 283 ммоль) добавляют к этанольному раствору (67 мл) соединения 41 (7 г, 94 ммоль) и смесь перемешивают в течение 3 дней при комнатной температуре. После концентрирования смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 42 (13,6 г, 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,51 (с, 9H), 2,50-3,00 (м, 2H), 3,50-3,60 (м, 3H), 3,65-3,70 (м, 1H), 3,71-3,90 (м, 1H), 4,00-4,50 (ушир., 1H), 6,30-6,40 (ушир., 1H).

Стадия 2. Синтез соединения 43.

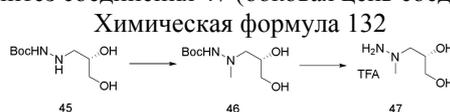
Аллил 2,5-диоксопирролидин-1-ил карбонат (219 мг, 1,1 ммоль) добавляют к раствору соединения 42 (206 мг, 1 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Добавляют аллил 2,5-диоксопирролидин-1-ил карбонат (299 мг, 1,5 ммоль) и смесь перемешивают в течение 8 ч. После концентрирования смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 43 (142 мг, 49%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,54 (с, 9H), 1,70-1,75 (ушир., 1H), 3,80-3,98 (м, 4H), 3,99-4,02 (м, 1H), 4,86-4,74 (ушир., 2H), 4,82-4,90 (м, 2H), 5,27-5,42 (м, 2H), 5,88-5,90 (м, 1H).

Стадия 3. Синтез соединения 44.

Раствор в дихлорметане (0,5 мл) соединения 43 (58,1 мг, 0,2 ммоль) охлаждают до 0°C. Добавляют трифторуксусную кислоту (0,3 мл) и смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. После концентрирования соединение 44 используют для синтеза соединения I-227.

Справочный пример 17. Синтез соединения 47 (боковая цепь соединения I-244).



Стадия 1. Синтез соединения 46.

После охлаждения до 0°C суспензионного раствора соединения 45 (1,24 г, 6 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:дихлорметан=1:1 (24 мл) добавляют N,N-диизопропилэтиламин (5,24 мл, 30 ммоль) и йодметан (3,75 мл, 60 ммоль). Смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. После концентрирования смесь экстрагируют посредством добавления воды. После промывки органической фазы насыщенным раствором соли органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и конденсируют с получением соединения 46 (1,02 г, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (с, 9H), 1, 62-1,73 (ушир., 1H), 2,55 (д, J=12 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,80 (т, J=12 Гц, 1H), 3,48-3,60 (ушир., 1H), 3,50-3,80 (м, 2H), 5,58-5,60 (ушир., 1H).

Стадия 2. Синтез соединения 47.

После охлаждения до 0°C раствора соединения 46 (551 мг, 2,5 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (3,8 мл). Смесь перемешивают в течение 40 мин при 10°C. После этого смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 40 мин. Добавляют трифторуксусную кислоту (1,9 мл) и смесь перемешивают в течение 40 мин при комнатной температуре. Соединение 47 получают посредством азеотропной отгонки с толуолом. Соединение 47 используют для синтеза соединения I-244 без очистки.

Справочный пример 18. Синтез соединения 51 (боковая цепь соединения I-255).



Стадия 1. Синтез соединения 49.

Соединение 48 (5,93 г, 55,9 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (25 мл) и добавляют 2,2-диметоксипропан (10,27 мл, 84 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (1,063 г, 5,59 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при 50°C. После этого смесь инкубируют в течение 12 ч. Добавляют карбонат калия (1,54 г, 11,2 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин. Смесь фильтруют и конденсируют. Добавляют насыщенный раствор соли и смесь экстрагируют хлороформом. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и фильтруют и конденсируют с получением соединения 49.

Стадия 2. Синтез соединения 50.

Добавляют N-гидроксифталимид (6,36 г, 39,0 ммоль), трифенилфосфин (11,8 г, 45,0 ммоль) к раствору соединения 49 (4,39 г, 30 ммоль), в тетрагидрофуране (80 мл) и смесь охлаждают до 0°C. Добавляют диизопропил азодикарбоксилат (8,75 мл, 45,0 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч. После концентрирования сырое соединение 50, полученное с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используют в следующей реакции.

Стадия 3. Синтез соединения 51.

После охлаждения раствора (15 мл) соединения 15 (628 мг, 2,5 ммоль) в смеси дихлорметан:метанол=2:1 добавляют метилгидразин (0,146 мл, 2,75 ммоль). После перемешивания смеси в течение одного часа смесь конденсируют с получением соединения 51. Соединение 51 используют для синтеза соединения I-255 без очистки.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,80-2,00 (м, 1H), 3,40 (д, J=8 Гц, 4H), 3,52 (д, J=8 Гц, 2H).

Следующие соединения синтезируются в приведенных выше примерах. "No." в таблицах означает № соединения; "LC-MS" в таблицах означает молекулярную массу каждого из соединений, измеренную с помощью жидкостной колоночной хроматографии/масс-спектрометрического анализа; "Метод" означает метод жидкостной колоночной хроматографии/масс-спектрометрического анализа.

Метод А.

Колонка: ACQUITY UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм) (Waters).

Температура колонки: комнатная температура.

Скорость потока: 0,4 мл/мин.

Длина волны УФ-детектирования: 20-400 нм.

Подвижная фаза: [A] водный раствор с 0,1% муравьиной кислоты, [B] раствор в ацетонитриле с 0,1% муравьиной кислоты.

Градиент: линейный градиент 10-95% [B] в течение 8 мин.

Ионизация: ESI (электрораспылительная ионизация) положительная/отрицательная.

Метод В.

Колонка: ACQUITY UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм) (Waters).

Температура колонки: комнатная температура.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

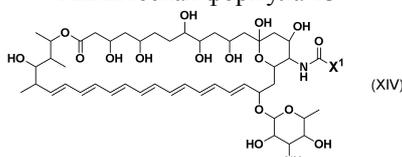
Длина волны УФ-детектирования: 200-400 нм.

Подвижная фаза: [A] водный раствор с 0,1% муравьиной кислоты, [B] раствор в ацетонитриле с 0,1% муравьиной кислоты.

Градиент: линейный градиент 5-100% [B] в течение 3,5 мин, и выдерживают 100% [B] в течение 0,5 мин.

Ионизация: ESI положительная/отрицательная.

Химическая формула 134



Структура и физические свойства соединения (XIV) показаны ниже.

Таблица 1

No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-1		1158.6 [M+H] ⁺	B
I-2		1008.4 [M+H] ⁺ , 1030.5 [M+Na] ⁺	A
I-3		996.9 [M+H] ⁺	B
I-4		998.5 [M+H] ⁺	B
I-5		1032.5 [M+H] ⁺	A
I-6		1062.5 [M+H] ⁺	B
I-7		1023.6 [M+H] ⁺	A
I-8		1065.6 [M+H] ⁺	B
I-9		1033.4 [M+H] ⁺	B

Таблица 2

No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-10		966.5 [M+H] ⁺	В
I-11		1070.5 [M+H] ⁺ , 1092.5 [M+Na] ⁺	А
I-12		1029.6 [M+H] ⁺ , 1051.6 [M+Na] ⁺	А
I-13		1028.6 [M+H] ⁺ , 1050.6 [M+Na] ⁺	А
I-14		1029.6 [M+H] ⁺	В
I-15		1043.5 [M+H] ⁺	А
I-16		1035.6 [M+H] ⁺	А
I-17		1083.9 [M+H] ⁺	В

Таблица 3

No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-18		1184.9 [M+H] ⁺	В
I-19		995.5 [M+H] ⁺	А
I-20		1057.7 [M+H] ⁺	В
I-21		1020.5 [M+H] ⁺	В
I-22		1082.6 [M+H] ⁺	В
I-23		1148.8 [M+H] ⁺	В
I-24		1141.6 [M+H] ⁺	В

Таблица 4

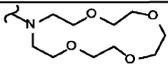
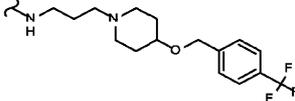
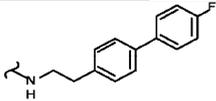
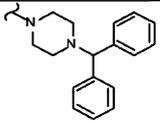
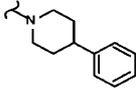
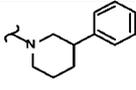
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-25		1140.7 [M+H] ⁺	В
I-26		1237.9 [M+H] ⁺	В
I-27		1136.7 [M+H] ⁺	В
I-28		1173.9 [M+H] ⁺	В
I-29		1082.7 [M+H] ⁺	В
I-30		1082.7 [M+H] ⁺	В

Таблица 5

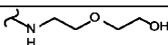
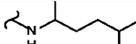
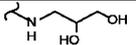
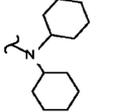
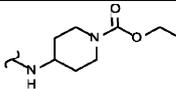
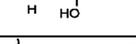
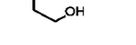
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-31		1026.4 [M+H] ⁺	А
I-32		1036.9 [M+H] ⁺	В
I-33		1012.8 [M+H] ⁺	В
I-34		1102.8 [M+H] ⁺	В
I-35		1094 [M+H] ⁺	В
I-36		938.5 [M+H] ⁺	А
I-37		996.2 [M+H] ⁺ , 1018.3 [M+Na] ⁺	А
I-38		1024.6 [M+H] ⁺	А
I-39		1026.6 [M+H] ⁺ , 1048.6 [M+Na] ⁺	А

Таблица 6

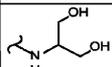
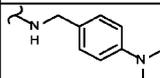
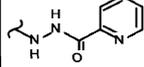
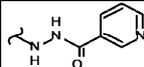
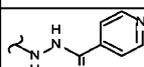
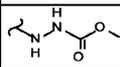
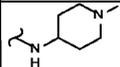
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-40		1012.4 [M+H] ⁺ , 1034.5 [M+Na] ⁺	B
I-41		978.3 [M+H] ⁺ , 1000.4 [M+Na] ⁺	A
I-42		1071.6 [M+H] ⁺	B
I-43		981.4 [M+H] ⁺	A
I-44		1058.7 [M+H] ⁺	B
I-45		1058.7 [M+H] ⁺	B
I-46		1058.7 [M+H] ⁺	B
I-47		1011.4 [M+H] ⁺ , 1033.4 [M+Na] ⁺	A
I-48		1035.6 [M+H] ⁺	A

Таблица 7

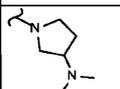
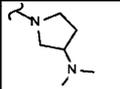
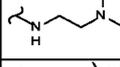
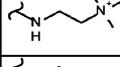
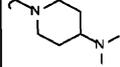
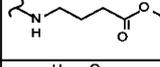
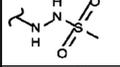
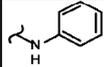
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-49		1035.7 [M+H] ⁺	B
I-50		1035.7 [M+H] ⁺	B
I-51		1009.5 [M+H] ⁺ , 1031.5 [M+Na] ⁺	A
I-53		1023.7 [M+H] ⁺	A
I-54		1049.7 [M+H] ⁺	B
I-55		1038.6 [M+H] ⁺ , 1060.6 [M+Na] ⁺	A
I-56		1031.5 [M+H] ⁺	A
I-57		1014.5 [M+H] ⁺	A
I-58		981.4 [M+H] ⁺	A

Таблица 8

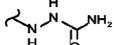
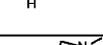
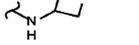
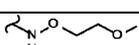
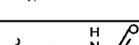
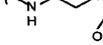
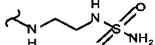
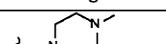
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-59		968.5 [M+H] ⁺	A
I-60		996.5 [M+H] ⁺	A
I-61		994.5 [M+H] ⁺ , 1016.5 [M+Na] ⁺	A
I-62		1007.5 [M+H] ⁺ , 1029.5 [M+Na] ⁺	A
I-63		1012.5 [M+H] ⁺	A
I-64		1059.5 [M+H] ⁺ , 1081.5 [M+Na] ⁺	A
I-65		1060.5 [M+H] ⁺ , 1082.5 [M+Na] ⁺	A
I-66		1036.5 [M+H] ⁺ , 1058.5 [M+Na] ⁺	A
I-67		1023.5 [M+H] ⁺	A
I-68		1067.5 [M+H] ⁺	A

Таблица 9

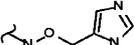
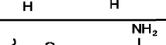
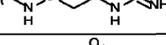
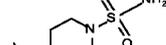
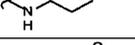
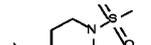
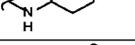
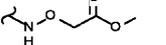
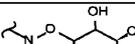
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-69		1034.5 [M+H] ⁺	A
I-70		1039.5 [M+H] ⁺	A
I-71		1100.4 [M+H] ⁺ , 1122.5 [M+Na] ⁺	A
I-72		1099.4 [M+H] ⁺ , 1121.5 [M+Na] ⁺	A
I-73		1026.5 [M+H] ⁺	A
I-74		1116.5 [M+H] ⁺	A
I-75		998.4 [M+H] ⁺	A
I-76		1066.6 [M+H] ⁺	A
I-77		1010.5 [M+H] ⁺	A

Таблица 10

No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-78		1024.5 [M+H] ⁺	A
I-79		1025.7 [M+H] ⁺	A
I-80		1066.5 [M+H] ⁺	A
I-81		1009.6 [M+H] ⁺ , 1031.6 [M+Na] ⁺	A
I-82		1012.4 [M+H] ⁺ , 1034.4 [M+Na] ⁺	B
I-83		1026.5 [M+H] ⁺	A
I-84		1082.5 [M+H] ⁺ , 1104.5 [M+Na] ⁺	A
I-85		1024.5 [M+H] ⁺ , 1046.5 [M+Na] ⁺	A
I-86		1010.5 [M+H] ⁺	A
I-87		1040.4 [M+H] ⁺ , 1062.5 [M+Na] ⁺	A

Таблица 11

No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-88		1040.6 [M+H] ⁺ , 1062.6 [M+Na] ⁺	A
I-89		1053.5 [M+H] ⁺ , 1075.5 [M+Na] ⁺	A
I-90		995.5 [M+H] ⁺	A
I-91		1067.5 [M+H] ⁺ , 1089.5 [M+Na] ⁺	A
I-92		1032.4 [M+H] ⁺ , 1054.4 [M+Na] ⁺	A
I-93		1024.4 [M+H] ⁺ , 1046.4 [M+Na] ⁺	A
I-94		1182.5 [M+H] ⁺ , 1204.5 [M+Na] ⁺	A
I-95		1080.4 [M+H] ⁺ , 1102.4 [M+Na] ⁺	A
I-96		1048.5 [M+H] ⁺ , 1070.5 [M+Na] ⁺	A

Таблица 12

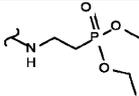
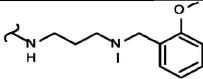
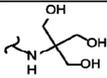
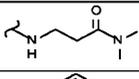
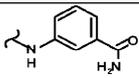
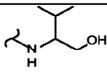
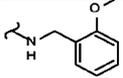
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-97		1102.4 [M+H] ⁺ , 1124.4 [M+Na] ⁺	A
I-98		1129.6 [M+H] ⁺	A
I-99		1042.5 [M+H] ⁺	A
I-100		1037.5 [M+H] ⁺	A
I-101		1057.6 [M+H] ⁺	A
I-102		977.4 [M+H] ⁺	A
I-103		1024.6 [M+H] ⁺	A
I-104		1058.6 [M+H] ⁺	A

Таблица 13

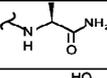
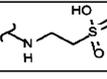
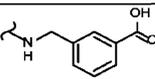
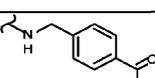
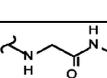
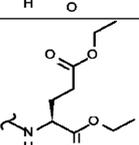
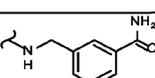
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-105		1003.5 [M+H] ⁺	A
I-106		1009.6 [M+H] ⁺	A
I-107		1046.5 [M+H] ⁺ , 1068.4 [M+Na] ⁺	A
I-109		1072.5 [M+H] ⁺	A
I-110		1071.6 [M+H] ⁺	A
I-111		1009.6 [M+H] ⁺	A
I-112		1124.6 [M+H] ⁺	A
I-113		1071.6 [M+H] ⁺	A

Таблица 14

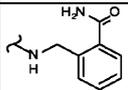
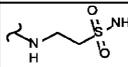
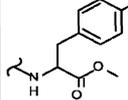
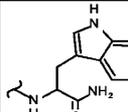
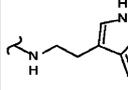
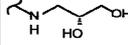
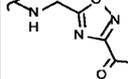
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-114		1071.6 [M+H] ⁺ , 1093.6 [M+Na] ⁺	A
I-115		1045.5 [M+H] ⁺	A
I-116		1116.6 [M+H] ⁺	A
I-117		1124.6 [M+H] ⁺	A
I-118		1081.6 [M+H] ⁺	A
I-119		1012.5 [M+H] ⁺	A
I-120		1063.6 [M+H] ⁺	A

Таблица 15

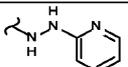
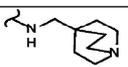
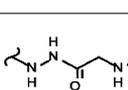
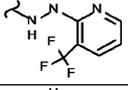
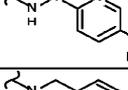
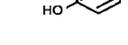
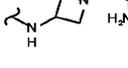
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-121		1030.6 [M+H] ⁺ , 1052.6 [M+Na] ⁺	A
I-122		1061.6 [M+H] ⁺	A
I-123		1130.7 [M+H] ⁺	A
I-124		1098.6 [M+H] ⁺	A
I-125		1098.6 [M+H] ⁺	A
I-126		1044.6 [M+H] ⁺	A
I-127		1050.6 [M+H] ⁺ , 1072.6 [M+Na] ⁺	A
I-128		1051.7 [M+H] ⁺	A

Таблица 16

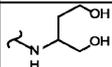
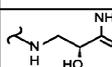
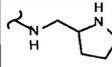
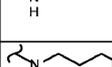
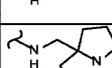
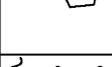
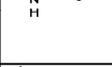
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-129		1026.6 [M+H] ⁺	A
I-130		1025.6 [M+H] ⁺ , 1047.6 [M+Na] ⁺	A
I-131		1035.6 [M+H] ⁺ , 1057.6 [M+Na] ⁺	A
I-132		1076.5 [M+H] ⁺	A
I-133		995.6 [M+H] ⁺ , 1017.6 [M+Na] ⁺	A
I-134		1061.7 [M+H] ⁺	A
I-135		1049.6 [M+H] ⁺	A
I-136		1045.5 [M+H] ⁺ , 1067.5 [M+Na] ⁺	A

Таблица 17

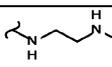
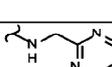
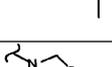
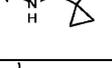
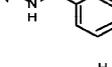
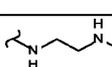
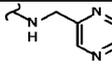
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-137		1101.6 [M+H] ⁺ , 1123.6 [M+Na] ⁺	A
I-138		1058.6 [M+H] ⁺ , 1080.6 [M+Na] ⁺	A
I-139		1010.5 [M+H] ⁺	A
I-140		1072.6 [M+H] ⁺	A
I-141		1107.6 [M+H] ⁺	A
I-142		1023.6 [M+H] ⁺	A
I-143		1044.5 [M+H] ⁺	A
I-144		1025.5 [M+H] ⁺	B

Таблица 18

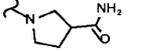
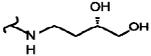
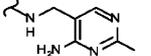
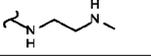
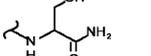
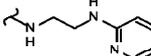
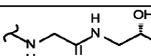
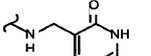
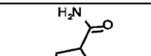
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-145		1035.6 [M+H] ⁺	B
I-146		1026.6 [M+H] ⁺	A
I-147		1059.6 [M+H] ⁺	A
I-148		995.5 [M+H] ⁺	A
I-149		1025.6 [M+H] ⁺	A
I-150		1059.6 [M+H] ⁺	A
I-151		1069.6 [M+H] ⁺	A
I-152		1045.6 [M+H] ⁺	A
I-153		1064.5 [M+H] ⁺	A

Таблица 19

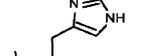
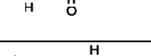
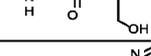
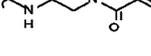
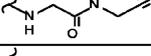
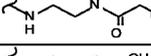
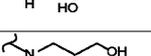
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-154		1075.5 [M+H] ⁺	A
I-155		1069.6 [M+H] ⁺	A
I-156		1087.6 [M+H] ⁺	A
I-157		1034.5 [M+H] ⁺	A
I-158		1051.6 [M+H] ⁺	A
I-159		1021.6 [M+H] ⁺	A
I-160		1038.6 [M+H] ⁺	A
I-161		1026.5 [M+H] ⁺	A
I-162		1011.5 [M+H] ⁺	A

Таблица 20

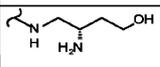
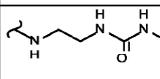
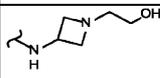
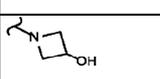
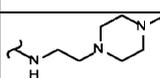
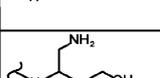
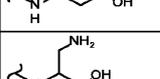
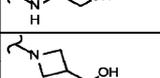
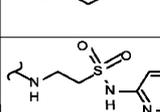
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-163		1025.6 [M+H] ⁺	A
I-164		1098.6 [M+H] ⁺	A
I-165		1037.5 [M+H] ⁺	A
I-166		994.5 [M+H] ⁺	A
I-167		1064.6 [M+H] ⁺	A
I-168		1025.5 [M+H] ⁺	A
I-169		1011.5 [M+H] ⁺	A
I-170		1008.4 [M+H] ⁺	A
I-171		1022.5 [M+H] ⁺	A

Таблица 21

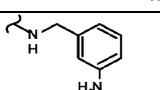
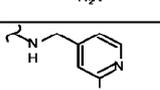
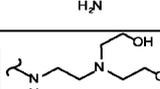
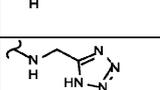
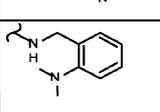
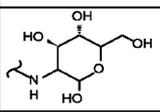
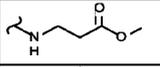
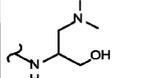
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-172		1043.5 [M+H] ⁺	A
I-173		1044.5 [M+H] ⁺	A
I-174		1069.5 [M+H] ⁺ , 1091.5 [M+Na] ⁺	A
I-175		1020.5 [M+H] ⁺	A
I-176		1071.5 [M+H] ⁺	A
I-177		1100.5 [M+H] ⁺	A
I-178		1024.5 [M+H] ⁺ , 1046.6 [M+Na] ⁺	A
I-179		1039.5 [M+H] ⁺ , 1061.6 [M+Na] ⁺	A

Таблица 22

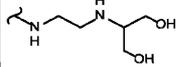
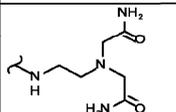
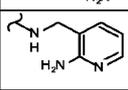
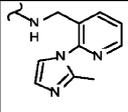
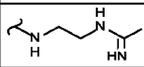
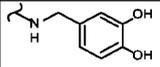
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-180		1030.5 [M+Na] ⁺	A
I-181		963 [M+H] ⁺	A
I-182		1055.6 [M+H] ⁺ , 1077.6 [M+Na] ⁺	A
I-183		1095.5 [M+H] ⁺	A
I-184		1044.4 [M+H] ⁺	A
I-185		1109.5 [M+H] ⁺ , 1131.5 [M+Na] ⁺	A
I-186		1022.5 [M+H] ⁺	A
I-187		1060.4 [M+H] ⁺	A

Таблица 23

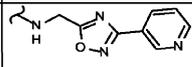
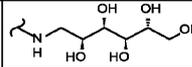
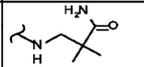
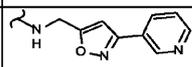
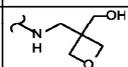
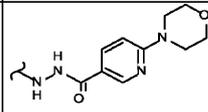
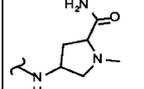
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-188		1097.5 [M+H] ⁺	A
I-189		1021.5 [M+H] ⁺	A
I-190		1102.4 [M+H] ⁺	A
I-191		1037.4 [M+H] ⁺	A
I-192		1096.4 [M+H] ⁺	A
I-193		1038.5 [M+H] ⁺	A
I-194		1143.4 [M+H] ⁺	A
I-195		1064.5 [M+H] ⁺	A

Таблица 24

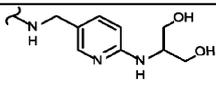
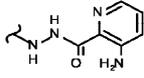
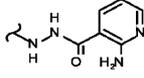
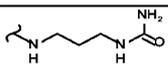
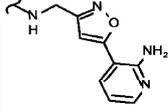
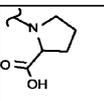
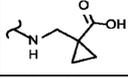
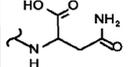
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-196		1118.5 [M+H] ⁺	A
I-197		1073.4 [M+H] ⁺	A
I-198		1073.6 [M+H] ⁺	A
I-199		1038.6 [M+H] ⁺	A
I-200		1111.6 [M+H] ⁺ , 1133.6 [M+Na] ⁺	A
I-201		1036.5 [M+H] ⁺	A
I-202		1036.5 [M+H] ⁺	A
I-203		1053.3 [M+H] ⁺ , 1075.4 [M+Na] ⁺	A

Таблица 25

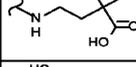
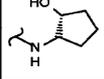
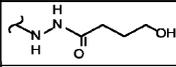
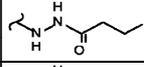
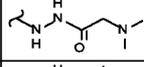
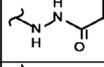
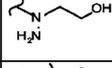
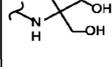
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-204		1022.4 [M+H] ⁺	A
I-205		1024.4 [M+H] ⁺ , 1046.4 [M+Na] ⁺	A
I-206		1052.6 [M+H] ⁺	A
I-207		1022.6 [M+H] ⁺	A
I-208		1039.5 [M+H] ⁺ , 1061.6 [M+Na] ⁺	A
I-209		1023.5 [M+H] ⁺	A
I-210		1038.6 [M+H] ⁺	A
I-211		1023.5 [M+H] ⁺ , 1045.6 [M+Na] ⁺	A
I-212		997.8 [M+H] ⁺	B
I-213		1026.9 [M+H] ⁺	B

Таблица 26

No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-214		1083.4 [M+H] ⁺ , 1105.4 [M+Na] ⁺	A
I-215		1026.3 [M+H] ⁺ , 1048.4 [M+Na] ⁺	A
I-216		1088.4 [M+H] ⁺ , 1110.4 [M+Na] ⁺	A
I-217		1139.5 [M+H] ⁺ , 1161.5 [M+Na] ⁺	A
I-218		1012.4 [M+H] ⁺	A
I-219		954.4 [M+H] ⁺ , 976.5 [M+Na] ⁺	A
I-220		1053.5 [M+H] ⁺	A
I-221		1073.5 [M+H] ⁺	A
I-222		1067.5 [M+H] ⁺ , 1089.5 [M+Na] ⁺	A

Таблица 27

No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-223		1041.4 [M+H] ⁺ , 1063.5 [M+Na] ⁺	A
I-224		1074.4 [M+H] ⁺	A
I-225		1070.4 [M+H] ⁺ , 1192.4 [M+Na] ⁺	A
I-226		1067.5 [M+H] ⁺ , 1089.5 [M+Na] ⁺	A
I-227		1027.4 [M+H] ⁺	A
I-228		1010.4 [M+H] ⁺	A
I-229		1088.4 [M+H] ⁺ , 1110.4 [M+Na] ⁺	A
I-230		1052.4 [M+H] ⁺	A
I-231		1056.4 [M+H] ⁺ , 1078.5 [M+Na] ⁺	A

Таблица 28

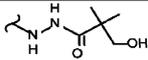
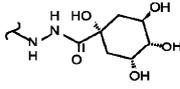
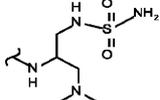
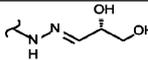
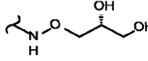
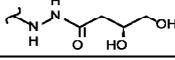
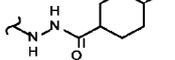
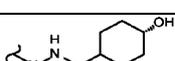
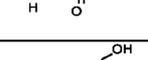
No.	χ^1	LC-MS	Метод
I-232		1053.6 [M+H] ⁺ , 1075.6 [M+Na] ⁺	A
I-233		1027.6 [M+H] ⁺ , 1049.7 [M+Na] ⁺	A
I-234		1117.5 [M+H] ⁺	B
I-235		1025.5 [M+H] ⁺ , 1047 [M+Na] ⁺	A
I-236		1028.6 [M+H] ⁺	A
I-237		1055.5 [M+H] ⁺ , 1077.6 [M+Na] ⁺	A
I-238		1027.6 [M+H] ⁺ , 1049.7 [M+Na] ⁺	A
I-239		1079.6 [M+H] ⁺	A
I-240		1055.6 [M+H] ⁺	A

Таблица 29

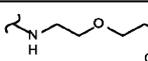
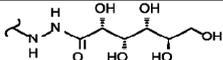
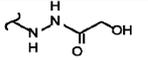
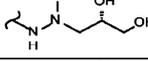
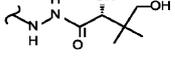
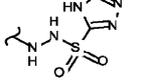
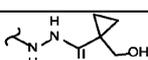
No.	χ^1	LC-MS	Метод
I-241		1088.5 [M+H] ⁺	A
I-242		1131.4 [M+H] ⁺	A
I-243		1011.3 [M+H] ⁺	A
I-244		1041.4 [M+H] ⁺	A
I-245		1083.4 [M+H] ⁺	A
I-246		1084.4 [M+H] ⁺	A
I-247		1051.4 [M+H] ⁺	A

Таблица 30

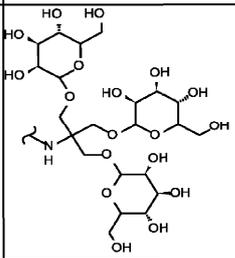
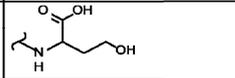
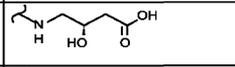
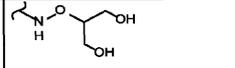
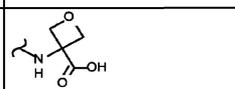
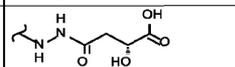
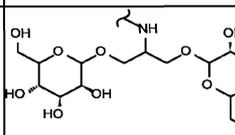
No.	χ^1	LC-MS	Метод
I-248		1529.3 [M+H] ⁺	A
I-249		1040.4 [M+H] ⁺ , 1062.5 [M+Na] ⁺	A
I-250		1040.4 [M+H] ⁺ , 1062.5 [M+Na] ⁺	A
I-251		1028.4 [M+H] ⁺ , 1050.4 [M+Na] ⁺	A
I-252		1038.4 [M+H] ⁺	A
I-253		1069.4 [M+H] ⁺	A
I-254		1336.6 [M+H] ⁺	A

Таблица 31

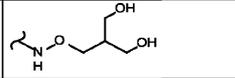
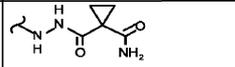
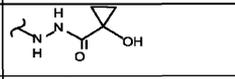
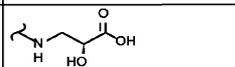
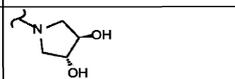
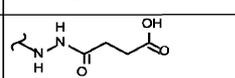
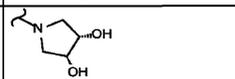
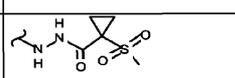
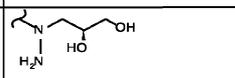
No.	χ^1	LC-MS	Метод
I-255		1042.4 [M+H] ⁺ , 1064.5 [M+Na] ⁺	A
I-256		1064.5 [M+H] ⁺ , 1086.5 [M+Na] ⁺	A
I-257		1037.4 [M+H] ⁺ , 1059.5 [M+Na] ⁺	A
I-258		1019.6 [M+H] ⁺	A
I-259		1026.5 [M+H] ⁺	A
I-260		1024.5 [M+H] ⁺ , 1046.6 [M+Na] ⁺	A
I-261		1053.5 [M+H] ⁺ , 1075.6 [M+Na] ⁺	A
I-262		1024.3 [M+H] ⁺	A
I-263		1099.4 [M+H] ⁺ , 1121.5 [M+Na] ⁺	A
I-264		1027.5 [M+H] ⁺ , 1049.6 [M+Na] ⁺	A

Таблица 32

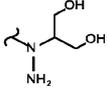
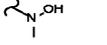
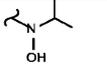
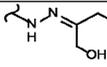
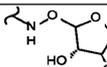
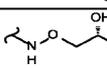
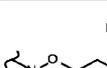
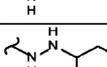
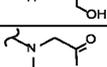
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-265		1027.4 [M+H] ⁺	B
I-266		968.4 [M+H] ⁺ , 990.4 [M+Na] ⁺	B
I-267		996.5 [M+H] ⁺	B
I-268		1025.4 [M+H] ⁺	B
I-269		1086.4 [M+H] ⁺ , 1108.5 [M+Na] ⁺	A
I-270		1037.4 [M+H] ⁺ , 1059.5 [M+Na] ⁺	A
I-271		1160.5 [M+H] ⁺ , 1182.6 [M+Na] ⁺	A
I-272		1027.4 [M+H] ⁺	A
I-273		1011.4 [M+H] ⁺	A

Таблица 33

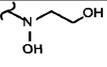
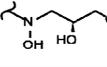
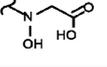
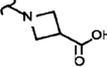
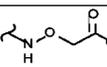
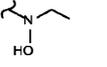
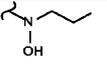
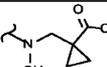
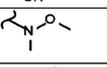
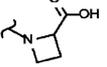
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-274		998.4 [M+H] ⁺ , 1020.4 [M+Na] ⁺	A
I-275		1028.4 [M+H] ⁺	B
I-276		1012.5 [M+H] ⁺	B
I-277		1095.5 [M+H] ⁺	A
I-278		1012.3 [M+H] ⁺	A
I-279		982.4 [M+H] ⁺	B
I-280		996.4 [M+H] ⁺	B
I-281		1052.4 [M+H] ⁺	B
I-282		982.5 [M+H] ⁺	B
I-283		1022.4 [M+H] ⁺ , 1044.5 [M+Na] ⁺	A

Таблица 34

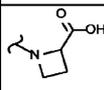
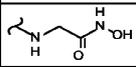
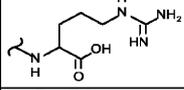
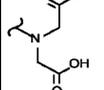
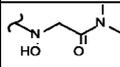
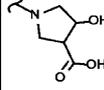
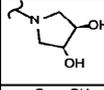
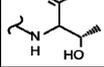
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-284		1022.4 [M+H] ⁺ , 1044.5 [M+Na] ⁺	A
I-285		1011.4 [M+H] ⁺	A
I-286		1095.5 [M+H] ⁺	A
I-287		1054.4 [M+H] ⁺	B
I-288		1039.5 [M+H] ⁺	B
I-289		1052.4 [M+H] ⁺	B
I-290		1024.4 [M+H] ⁺	B
I-291		1040.4 [M+H] ⁺	A

Таблица 35

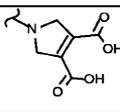
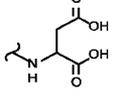
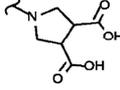
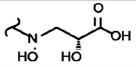
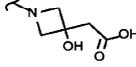
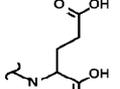
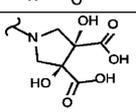
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-292		1078.5 [M+H] ⁺	B
I-293		1054.4 [M+H] ⁺	B
I-294		1080.4 [M+H] ⁺	B
I-295		1042.4 [M+H] ⁺ , 1064.5 [M+Na] ⁺	A
I-296		1052.5 [M+H] ⁺ , 1074.5 [M+Na] ⁺	A
I-297		1068.4 [M+H] ⁺ , 1090.5 [M+Na] ⁺	A
I-298		1112.4 [M+H] ⁺	B

Таблица 36

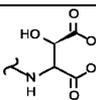
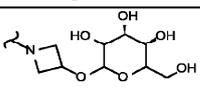
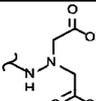
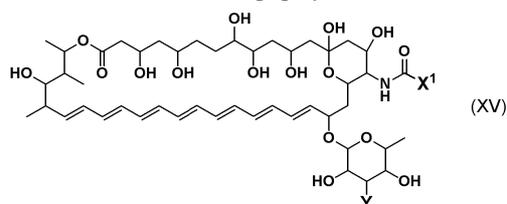
No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-299		1036.4 [M+H] ⁺	B
I-300		1050.4 [M+H] ⁺	B
I-301		1050.4 [M+H] ⁺	B
I-302		1070.4 [M+H] ⁺	B
I-303		1156.5 [M+H] ⁺ , 1178.5 [M+Na] ⁺	A
I-304		1052.5 [M+H] ⁺ , 1074.5 [M+Na] ⁺	A
I-305		1038.5 [M+H] ⁺	A
I-306		1034.4 [M+H] ⁺	A

Таблица 37

No.	X ¹	LC-MS	Метод
I-307		1052.5 [M+H] ⁺ , 1074.5 [M+Na] ⁺	A
I-308		1052.5 [M+H] ⁺ , 1074.6 [M+Na] ⁺	A
I-309		1069.4 [M+H] ⁺	A
I-310		1041.6 [M+H] ⁺	A
I-311		1026.6 [M+H] ⁺	A

Химическая формула 135



Структура и физические свойства соединения (XV) показаны ниже.

Таблица 38

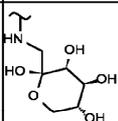
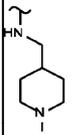
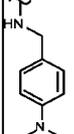
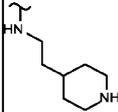
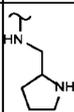
No.	X ¹	Y	LC-MS	Метод
I-312			1114.5 [M+H] ⁺	B
I-313			1064.2 [M+H] ⁺	B
I-314			1085.91 [M+H] ⁺	B
I-315			1063.3 [M+H] ⁺	B
I-316			1035.3 [M+H] ⁺	B

Таблица 39

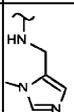
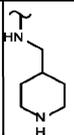
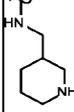
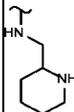
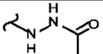
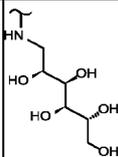
No.	X ¹	Y	LC-MS	Метод
I-317			1046.2 [M+H] ⁺	B
I-318			1049.3 [M+H] ⁺	B
I-319			1049.6 [M+H] ⁺	B
I-320			1049.5 [M+H] ⁺	B
I-321			1159.5 [M+H] ⁺	B

Таблица 40

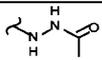
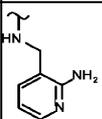
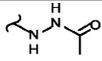
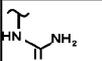
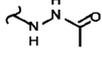
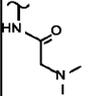
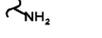
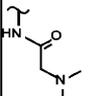
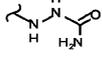
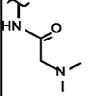
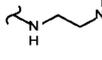
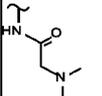
No.	X ¹	Y	LC-MS	Метод
I-322			1101.5 [M+H] ⁺	B
I-323			1037.5 [M+H] ⁺	B
I-324			1080.5 [M+H] ⁺	B
I-325			1023.5 [M+H] ⁺	B
I-326			1081.5 [M+H] ⁺	B
I-327			1094.5 [M+H] ⁺ , 1116.5 [M+Na] ⁺	A

Таблица 41

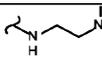
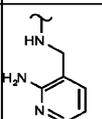
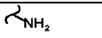
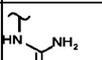
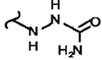
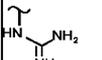
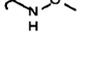
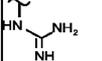
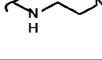
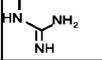
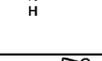
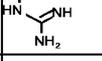
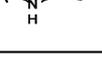
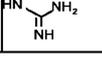
No.	X ¹	Y	LC-MS	Метод
I-328			1115.7 [M+H] ⁺	B
I-329			980.5 [M+H] ⁺	A
I-330			1038.5 [M+H] ⁺	A
I-331			1010.6 [M+H] ⁺	A
I-332			1051.5 [M+H] ⁺	A
I-333			1054.5 [M+H] ⁺	A
I-334			1036.5 [M+H] ⁺	A

Таблица 42

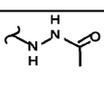
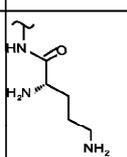
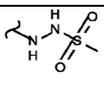
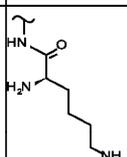
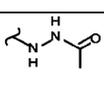
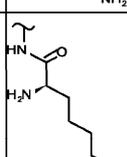
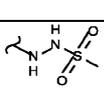
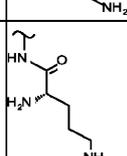
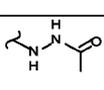
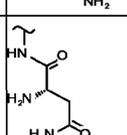
No.	X ¹	Y	LC-MS	Метод
I-335			1109.6 [M+H] ⁺ , 1131.6 [M+Na] ⁺	A
I-336			1159.5 [M+H] ⁺	B
I-337			1123.6 [M+H] ⁺ , 1145.6 [M+Na] ⁺	A
I-338			1145.5 [M+H] ⁺	A
I-339			1109.5 [M+H] ⁺	A

Таблица 43

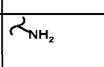
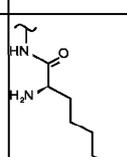
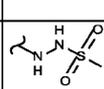
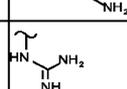
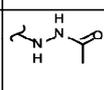
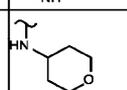
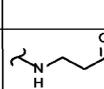
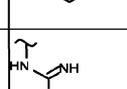
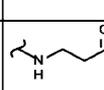
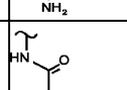
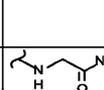
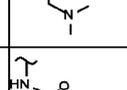
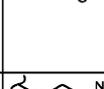
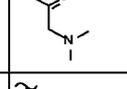
No.	X ¹	Y	LC-MS	Метод
I-340			1066.5 [M+H] ⁺	A
I-341			1073.4 [M+H] ⁺	B
I-342			1079.5 [M+H] ⁺	A
I-343			1051.6 [M+H] ⁺	A
I-344			1094.6 [M+H] ⁺	A
I-345			1080.6 [M+H] ⁺	A
I-346			1037.5 [M+H] ⁺	A

Таблица 44

No.	X ¹	Y	LC-MS	Метод
I-347			1109.6 [M+H] ⁺ , 1131.6 [M+Na] ⁺	A
I-348			1066.7 [M+H] ⁺	A
I-349			1145.5 [M+H] ⁺	A
I-350			1054.5 [M+H] ⁺	A
I-351			1097.5 [M+H] ⁺	A
I-352			1160.5 [M+H] ⁺	A

Таблица 45

No.	X ¹	Y	LC-MS	Метод
I-353			1145.5 [M+H] ⁺	A
I-354			1112.5 [M+H] ⁺	A
I-355			1069.5 [M+H] ⁺	B
I-356			1054.5 [M+H] ⁺	A
I-357			1038.6 [M+H] ⁺	B
I-358			1081.7 [M+H] ⁺	B

Таблица 46

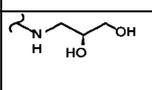
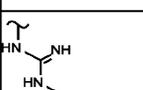
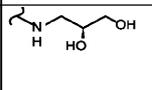
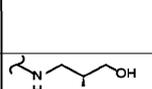
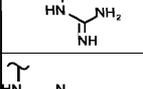
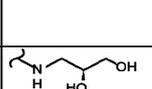
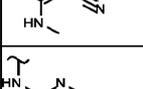
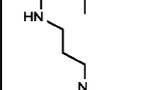
No.	X ¹	Y	LC-MS	Метод
I-359			1068.7 [M+H] ⁺	B
I-360			1111.8 [M+H] ⁺	B
I-361			1093.5 [M+H] ⁺ , 1115.5 [M+Na] ⁺	A
I-362			1167.6 [M+H] ⁺	A
I-363			1170.6 [M+H] ⁺	A

Таблица 47

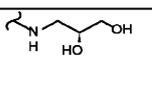
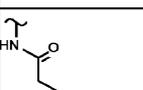
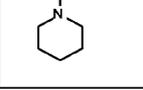
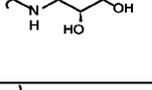
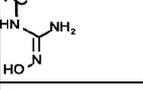
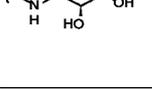
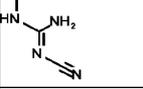
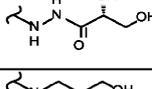
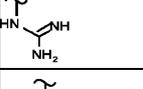
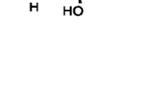
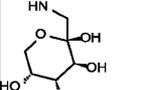
No.	X ¹	Y	LC-MS	Метод
I-364			1151.6 [M+H] ⁺	A
I-365			1071 [M+H] ⁺	B
I-366			1061.8 [M-1/2O+1] ⁺	B
I-367			1083.3 [M+H] ⁺	A
I-368			1174 [M+H] ⁺	B
I-369			1093.4 [M+H] ⁺	A

Таблица 48

No.	X ¹	Y	LC-MS	Метод
I-370			1106.4 [M+H] ⁺ , 1128.6 [M+Na] ⁺	A
I-371			1079.5 [M+H] ⁺	A
I-372			996.4 [M+H] ⁺ , 1018.5 [M+Na] ⁺	A
I-373			1012.4 [M+H] ⁺	A
I-374			1053.5 [M+H] ⁺ , 1075.6 [M+Na] ⁺	A
I-375			1070.5 [M+H] ⁺ , 1092.5 [M+Na] ⁺	A
I-376			1086.5 [M+H] ⁺ , 1108.6 [M+Na] ⁺	A
I-377			1158.5 [M+H] ⁺ , 1180.6 [M+Na] ⁺	A

Таблица 49

No.	X ¹	Y	LC-MS	Метод
I-378			1174.5 [M+H] ⁺	A
I-379			1069.4 [M+H] ⁺	A
I-380			1099.5 [M+H] ⁺ , 1121.6 [M+Na] ⁺	A
I-381			1010.4 [M+H] ⁺ , 1032.5 [M+Na] ⁺	A
I-382			1054.4 [M+H] ⁺	A
I-383			1066.8 [M+H] ⁺	B
I-384			1040.5 [M+H] ⁺	A

Таблица 50

No.	X ¹	Y	LC-MS	Метод
I-385			1126.6 [M+H] ⁺	A
I-386			1110.6 [M+H] ⁺	B
I-387			1100.5 [M+H] ⁺ , 1122.5 [M+Na] ⁺	A
I-388			1026.5 [M+H] ⁺ , 1048.5 [M+Na] ⁺	A
I-389			1054.5 [M+H] ⁺	A

Таблица 51

No.	X	Y	LC-MS	Метод
I-390			1067.5 [M+H] ⁺	B
I-391			1024.5 [M+H] ⁺	B
I-392			1025.5 [M+H] ⁺	B
I-394			952.8 [M+H] ⁺	A
I-395			968.5 [M+H] ⁺	A
I-396			1321.7 [M+H] ⁺	A

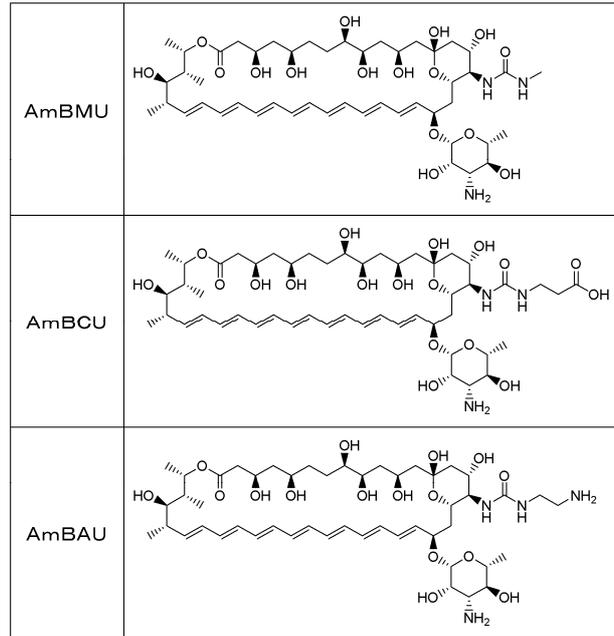
В дополнение к этому получают следующие соединения.

Таблица 52

No.	Структура	LC-MS	Метод
I-393		922.9 [M+H] ⁺	B

Структуры AmBMU, AmBCU и AmBAU, описанные в непатентных документах 4, 5 и в патентном документе 11, показаны ниже.

Таблица 53



Примеры биологических исследований для соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Пример исследования 1. Исследование противогрибковой активности.

Значения минимальной ингибиторной концентрации (MIC) соединения по настоящему изобретению против дрожжей и нитеобразных грибов определяют с помощью анализа с микроразбавлением питательной среды в соответствии с инструкциями Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), приведенными в документах M27-A3 и M38-A2. Среда, используемая при анализе, состоит из RPMI1640 (с глутамином, без бикарбоната) с 2% глюкозы и 0,165 моль/л морфолинпропансульфоновой кислоты (MOPS) с pH, доведенным до 7,0 с использованием раствора 1 моль/л гидроксида натрия. Соединение по настоящему изобретению растворяют в диметилсульфоксиде (DMSO). Приготавливают серию двукратных разбавлений в DMSO, а затем по 2 мкл разбавленного соединения добавляют в каждую лунку 96-луночных стерильных планшетов. Каждый инокулум приготавливают посредством разбавления суспензии *Candida spp.* или суспензии конидий *Aspergillus spp.*, суспендированных в стерильном солевом растворе, а затем добавляют по 200 мкл в каждую лунку до заданной концентрации с использованием RPMI/MOPS (конечная концентрация для каждого раствора: приблизительно 1×10^3 клеток/мл и приблизительно 1×10^4 КОЕ/мл). Планшеты с *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* инкубируют при 35°C в течение 24-48 ч. MIC определяют как самую низкую концентрацию, дающую 100% ингибирование по сравнению с контролем роста.

Результаты показаны ниже.

Таблица 54

No.	<i>C. albicans</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. fumigatus</i>
	ATCC90028 MIC (мкг/мл)	ATCC204304 MIC (мкг/мл)	ATCC204305 MIC (мкг/мл)
I-19	0,25	1	1
I-36	0,25	1	1
I-40	0,125	0,5	0,25
I-43	0,25	1	1
I-45	0,25	0,5	1
I-59	0,25	1	1
I-60	0,125	0,5	0,5
I-67	0,25	1	1
I-90	0,25	0,5	0,5
I-119	0,25	0,5	1
I-155	0,5	0,5	1
I-157	0,5	0,5	1
I-158	0,25	1	1

037093

I-159	0,25	0,5	1
I-162	0,25	1	1
I-163	0,25	1	1
I-165	0,25	1	1
I-166	0,25	0,5	1
I-169	0,25	1	1
I-189	0,25	0,5	0,5
I-190	0,25	1	0,5
I-193	0,25	0,5	1

Таблица 55

No.	<i>C. albicans</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. fumigatus</i>
	ATCC90028 MIC (мкг/мл)	ATCC204304 MIC (мкг/мл)	ATCC204305 MIC (мкг/мл)
I-202	0,5	0,5	1
I-218	0,25	0,5	1
I-227	0,5	0,5	1
I-230	0,5	0,5	1
I-237	0,5	0,5	1
I-240	0,5	0,5	1
I-250	0,5	0,5	1
I-259	0,5	0,5	1
I-260	0,5	0,5	1
I-261	0,5	0,5	1
I-266	0,25	0,5	0,5
I-272	0,25	0,5	0,5
I-273	0,25	0,5	0,5
I-274	0,5	0,5	0,5
I-275	0,5	1	0,5
I-276	0,5	0,5	0,5
I-278	0,5	0,5	0,5
I-284	0,5	0,5	1
I-298	0,5	1	0,5
I-310	0,5	0,5	1
I-311	0,5	0,5	0,5

Таблица 56

No.	<i>C. albicans</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. fumigatus</i>
	ATCC90028 MIC (мкг/мл)	ATCC204304 MIC (мкг/мл)	ATCC204305 MIC (мкг/мл)
I-325	0,25	0,5	1
I-326	0,25	1	1
I-330	0,25	1	1
I-331	0,25	1	1
I-343	0,25	0,5	1
I-344	0,5	0,5	1
I-346	0,5	0,5	1
I-350	0,25	0,5	0,5
I-367	0,25	0,5	1
I-380	0,5	0,5	1
I-383	0,25	1	1

Результаты для соединений в качестве сравнительного примера показаны ниже.

Таблица 57

No.	<i>C. albicans</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. fumigatus</i>
	ATCC90028 MIC (мкг/мл)	ATCC204304 MIC (мкг/мл)	ATCC204305 MIC (мкг/мл)
AmBMU	0,5	1	1
AmBCU	0,5	1	1
AmBAU	0,5	1	1

Пример исследования 2-1. Исследование гемолитической активности.

Нефротоксические потенциалы соединений по настоящему изобретению, за исключением соединений, в которых X представляет собой $-N(R^F)-CO-X^1$ и X^1 представляет собой группу, представленную формулой (III), и T представляет собой $-N(R^{a5})-$, исследуют с помощью исследования гемолитической активности *in vitro* при условиях, при которых верхний предел составляет 50, 80, 100 или 200 мкмоль/л, как необходимая концентрация для 50% гемолиза (IC_{50}).

Дефибрированную стерильную кровь центрифугируют при $700 \times g$ в течение 3 мин и супернатант удаляют с получением 100% эритроцитов. После промывки физиологическим солевым раствором промытые эритроциты суспендируют в среде (сбалансированная среда Эрла, соль натрия, бикарбонат 0,1 г/л L-глутамин без фенольного красного) и разбавляют до 5% (5% суспензия в RBC).

Промытую кровь разбавляют до 5% в воде для инъекций (раствор для полного гемолиза) и используют в качестве показателя оптической плотности для полного гемолиза.

Используют раствор соединения по настоящему изобретению в DMSO (несколько разбавлений и дублирующие разбавления, начиная от 2,5, 4, 5 или 10 ммоль/л) DMSO в качестве отрицательного контроля и амфотерицина В в качестве положительного контроля, и каждые 5 мкл этих соединений добавляют в лунку V-образной формы микропланшета 96-луночного типа. Наконец, максимальная концентрация раствора соединений по настоящему изобретению в DMSO составляет 50, 80, 100 или 200 мкмоль/л при добавлении 245 мкл среды или 5% суспензии в RBC в лунку.

250 мкл раствора для полного гемолиза добавляют в другую лунку и микропланшет инкубируют при $37^\circ C$ при концентрации CO_2 5% в течение 1 ч.

После инкубирования каждые 100 мкл супернатантов в лунках собирают посредством центрифугирования микропланшета при $300 \times g$ в течение 5 мин и помещают в лунку 96-луночного микропланшета типа с плоской формой дна. Коэффициент поглощения каждого супернатанта измеряют на длине волны 540 нм.

Процент гемолиза вычисляют с использованием следующего уравнения. Концентрацию, необходимую для 50% гемолиза (IC_{50}), вычисляют на основании процента гемолиза. Малость IC_{50} показывает, что соединение имеет потенциальную токсичность для почек

$$\text{Гемолиз (\%)} = \frac{(CR - VM) \times 100}{(VL - VR)}$$

где

CR - коэффициент поглощения 5% суспензии в RBC, инкубируемой вместе с растворами соединений по настоящему изобретению, в DMSO;

VM - коэффициент поглощения среды, инкубируемой вместе с растворами соединений по настоящему изобретению, в DMSO;

VL - коэффициент поглощения раствора для полного гемолиза;

VR - коэффициент поглощения 5% суспензии в RBC, инкубируемой вместе с DMSO.

Результаты показаны ниже. "Способ гемолиза" в таблице означает любые исследования, где верхняя концентрация для указанной выше IC_{50} составляет 50, 80, 100 или 200 мкмоль/л. Обозначения ">50", ">80", ">100" или ">200" в таблице означает, что указанное значение выше IC_{50} превышает каждую из верхних концентраций.

Таблица 58

№.	Гемолиз IC50 (мкмоль/л)	Способ гемолиза	№.	Гемолиз IC50 (мкмоль/л)	Способ гемолиза
I-5	94	100	I-54	>80	80
I-6	75	100	I-55	>50	50
I-7	81	100	I-62	50	100
I-8	96	100	I-81	>50	50
I-9	>100	100	I-93	>50	50
I-10	>100	100	I-105	>200	200
I-11	>50	50	I-146	>50	50
I-15	>80	80	I-207	>100	100
I-17	>80	80	I-212	>100	100
I-18	>80	80	I-213	>100	100
I-21	>80	80	I-226	>50	50
I-22	>80	80	I-231	>50	50
I-23	79	80	I-234	>50	50
I-24	>80	80	I-241	>50	50
I-38	>50	50	I-249	>50	50
I-39	>80	80	I-250	>50	50
I-40	>80	80	I-252	>50	50
I-41	>50	50	I-254	>50	50
I-48	>80	80	I-255	>50	50
I-49	>80	80	I-258	>50	50
I-50	>80	80	I-259	>50	50
I-51	>80	80	I-279	>50	50
I-53	>80	80	I-280	>50	50
I-282	>50	50	I-328	>50	100

Таблица 59

№.	Гемолиз IC50 (мкмоль/л)	Способ гемолиза	№.	Гемолиз IC50 (мкмоль/л)	Способ гемолиза
I-283	>50	50	I-365	>50	50
I-284	>50	50	I-366	>50	50
I-291	>50	50	I-368	>50	50
I-295	>50	50	I-390	>50	50
I-303	>50	50	I-391	>50	50
I-311	>50	50	I-392	>50	50
I-314	>80	100	I-396	>100	100
I-327	>50	100			

Пример исследования 2-2. Исследования гемолитической активности.

Нефротоксические потенциалы соединений по настоящему изобретению, в которых X представляет собой $-N(R^F)-CO-X^1$ и X^1 представляет собой группу, представленную формулой (III), и T представляет собой $-N(R^{a5})-$, исследуют посредством исследования гемолитической активности *in vitro* при условии, что верхний предел составляет 200 мкмоль/л, как необходимая концентрация для 50% гемолиза (IC₅₀).

Дефибрированную стерильную кровь центрифугируют при 700×g в течение 3 мин и супернатант удаляют с получением 100% эритроцитов. После промывки физиологическим солевым раствором промывые эритроциты суспендируют в среде (сбалансированная среда Эрла, соль натрия, бикарбонат, 0,1 г/л L-глутамина, без фенольного красного), и разбавляют до 5% (5% суспензия в RBC).

Промытую кровь разбавляют до 5% в воде для инъекций (раствор для полного гемолиза) и используют в качестве показателя оптической плотности для полного гемолиза.

Используют раствор соединения по настоящему изобретению в DMSO (несколько разбавлений и дублирующие разбавления, начиная от 2,5, 4, 5 или 10 ммоль/л), DMSO в качестве отрицательного контроля, и раствор амфотерицина В в качестве положительного контроля, и каждые 5 мкл этих соединений добавляют в лунку V-образной формы микропланшета 96-луночного типа. Наконец, максимальная концентрация раствора в DMSO соединений по настоящему изобретению составляет 50, 80, 100 или 200 мкмоль/л при добавлении 245 мкл среды или 5% суспензии в RBC в лунку.

250 мкл раствора для полного гемолиза добавляют в другую лунку и микропланшет инкубируют при 37°C при концентрации CO₂ 5% в течение 1 ч.

После инкубирования каждые 100 мкл супернатантов в лунках собирают посредством центрифугирования микропланшета при 300×g в течение 5 мин и помещают в лунку 96-луночного микропланшета типа с плоской формой дна. Коэффициент поглощения каждого супернатанта измеряют на длине волны 540 нм.

Процент гемолиза вычисляют с использованием следующего уравнения. Концентрацию, необходимую для 50% гемолиза (IC₅₀), вычисляют на основании процента гемолиза. Малость IC₅₀ показывает, что соединение имеет потенциальную токсичность для почек

$$\text{Гемолиз (\%)} = \frac{(CR - VM) \times 100}{(VL - VR)}$$

где

CR - коэффициент поглощения 5% суспензии в RBC, инкубируемой вместе с растворами соединений по настоящему изобретению, в DMSO;

VM - коэффициент поглощения среды, инкубируемой вместе с растворами соединений по настоящему изобретению, в DMSO;

VL - коэффициент поглощения раствора для полного гемолиза;

VR - коэффициент поглощения 5% суспензии в RBC, инкубируемой вместе с DMSO.

Результаты показаны ниже. ">200" в таблице означает, что указанное выше значение IC₅₀ превышает верхнюю концентрацию 200 мкмоль/л.

Таблица 60

№.	Гемолиз IC50 (мкмоль/л)	Способ гемолиза	№.	Гемолиз IC50 (мкмоль/л)	Способ гемолиза
I-19	>200	200	I-224	>200	200
I-43	>200	200	I-225	>200	200
I-44	>200	200	I-228	>200	200
I-45	>200	200	I-229	>200	200
I-47	>200	200	I-232	>200	200
I-60	>200	200	I-233	>200	200
I-78	>200	200	I-237	>200	200
I-123	>200	200	I-238	>200	200
I-124	>200	200	I-239	>200	200
I-125	>200	200	I-240	>200	200
I-194	>200	200	I-242	>200	200
I-197	>200	200	I-243	>200	200
I-198	>200	200	I-245	>200	200
I-209	>200	200	I-246	>200	200
I-214	>200	200	I-247	>200	200
I-215	>200	200	I-253	>200	200
I-216	>200	200	I-256	>200	200
I-217	>200	200	I-257	>200	200
I-218	>200	200	I-261	>200	200
I-220	>200	200	I-263	>200	200
I-221	>200	200	I-272	>200	200
I-223	>200	200	I-310	>200	200

Результаты сравнительного примера показаны ниже.

Таблица 61

	Гемолиз IC50 (мкмоль/л)	Способ гемолиза
AmB	1,6	200
AmBMU	129,8	200
AmBAU	58	200

Пример исследования 3. Анализ цитотоксичности.

Цитотоксичность соединений по настоящему изобретению оценивают посредством автоматического измерения количеств клеток с использованием анализатора клеточных изображений, Toxinsight® (Thermofisher Scientific).

Клетки HepG2 высевают в 384-луночные черные планшеты (100000 клеток/мл), и они получают возможность для присоединения в течение приблизительно 24 ч при 37°C в инкубаторе с увлажненным CO₂. Исследуемые соединения и положительный контроль (fungizone®) сначала растворяют как концентрированные исходные растворы 20 ммоль/л в DMSO и добавляют в культурную среду до конечной концентрации 1,6, 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50, 100 мкмоль/л. Лунку с отрицательным контролем обрабатывают одним только DMSO. После экспонирования каждого исследуемого соединения в течение приблизительно 71 ч в каждую лунку добавляют Hoechst 33342 для окрашивания ядер, разбавленный в D-PBS до конечной концентрации, 1 мкг/мл, а после этого фиксируют 4%-ным раствором параформальдегида. Количество клеток, окрашенных Hoechst 33342, считают с помощью Toxinsight® (Thermofisher Scientific) в каждой лунке. Вычисляют среднее значение количества клеток и стандартное отклонение (SD) (N=4). Самую низкую концентрацию цитотоксичности оценивают как концентрацию, показывающую уменьшение количества клеток больше чем на 2SD по сравнению с контрольными значениями для носителя. Меньшие количества клеток показывают, что риск цитотоксичности выше.

Результаты показаны ниже.

Таблица 62

№.	Цитотоксичность (мкмоль/л)
I-214	>100
I-215	>100
I-216	>100
I-253	>100
I-310	>100

Результаты сравнительного примера показаны ниже.

Таблица 63

	Цитотоксичность (мкмоль/л)
AmB	<1,6
AmBMU	12,5
AmBCU	25,2
AmBAU	51,0

Пример исследования 4. Исследования гемолитической активности.

Уровень экспрессирования маркерных генов для нефротоксичности определяют посредством количественной RT-PCR для оценки нефротоксичности соединения по настоящему изобретению. Соединение по настоящему изобретению или носитель вводят внутривенно мышам, и их почки изолируют. После удаления почечной оболочки все почки разрезают на две равные половинки и хранят при -80°C в RNeasy Lysis Reagent (Qiagen) до использования. Образцы измельчают и гомогенизируют в QIAzol Lysis Reagent с помощью TissueLyser (Qiagen), и РНК в целом извлекают с использованием RNeasy® Mini kit (Qiagen). Общие концентрации РНК определяют при считывании OD260 с помощью измерителя поглощения.

Уровень экспрессирования следующих целевых генов определяют с использованием одностадийной количественной PCR в реальном времени: Kim1, Timp1 и Lcn2. РНК в целом (80 нг/2 мкл) используют в качестве шаблона, и TaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems, для Havcr1 (Kim1), Assay ID: Mm00506686_m1; Timp1, Mm01341361_m1; Lcn2, Mm01324470_m1) или TaqMan Endogenous Controls (Gapdh, предварительно подготовленный реагент для анализа, поставляется ABI, Applied Biosystems) используют в качестве наборов ген-специфичных зондов и праймеров. Количественную RT-PCR осуществляют с использованием QuantiTect™ Probe RT-PCR kit (Qiagen), и уровни транскрипции количественно определяют с помощью Applied Biosystems 7900HT Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems). Условия обратной транскрипции и амплификации устанавливаются следующим образом: 50°C в течение 30 мин, 95°C в течение 15 мин, а затем следуют 40 циклов при 95°C в течение 15 с и при 60°C в течение 1 мин. Полученное в результате пороговое значение для цикла (Ct) обрабатывают на основе сравнительного способа Ct ($\Delta\Delta Ct$ Method), где Gapdh используют в качестве эндогенного эталонного гена для нормировки уровня экспрессирования целевых генов.

ΔCt вычисляют следующим образом: Ct, Gapdh - Ct, целевой ген.

$\Delta\Delta Ct$ вычисляют следующим образом: ΔCt , обработанный образец - ΔCt , среднее значение для контрольного образца с носителем.

Более высокие значения $\Delta\Delta Ct$ показывают более высокие скорости экспрессии целевого гена и, следовательно, высокий риск нефротоксичности. Когда значения $\Delta\Delta Ct$ для двух третей целевых генов показывают >3, это считается положительной нефротоксичностью.

Результаты показаны ниже.

Таблица 64

№.	Нефротоксичность МТД (мг/кг)
I-105	>24
I-219	16
I-235	>24
I-394	>24
I-396	16

Результаты сравнительного примера показаны ниже.

Таблица 65

	Нефротоксичность МТД (мг/кг)
AmB	1
AmBMU	12
AmBCU	3
AmBAU	12*

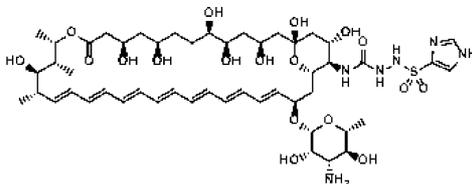
Отметка * в указанной выше таблице показывает, что все мыши для 3 случаев при дозе 16 мг/кг гибнут. Это показывает, что AmBAU имеет вероятность острой токсичности.

Промышленное применение.

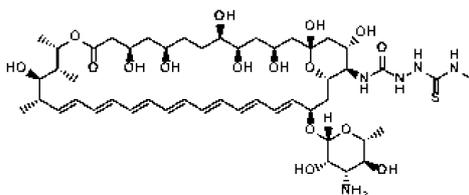
Соединение по настоящему изобретению имеет противогрибковую активность против грибов. Следовательно, соединение по настоящему изобретению является пригодным для использования при предотвращении или лечении различных инфекций, связанных с грибами (примеры: глубокий микоз, гематогенная грибковая инфекция, респираторный микоз, грибковый менингит, диссеминированный микоз и тому подобное).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

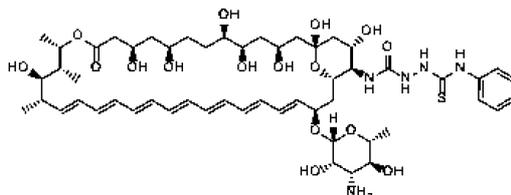
1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет следующую формулу:



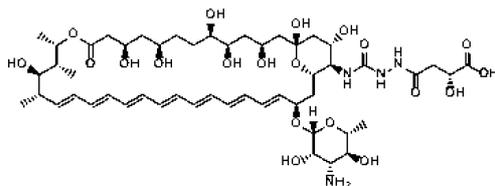
2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет следующую формулу:



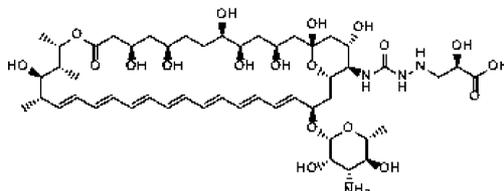
3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет следующую формулу:



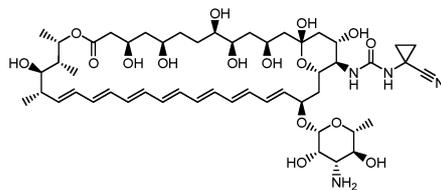
4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет следующую формулу:



5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет следующую формулу:



6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет следующую формулу:



7. Фармацевтическая композиция, обладающая противогрибковой активностью, содержащая в эффективном количестве соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-6.

8. Применение фармацевтической композиции по п.7 для лечения или предотвращения грибковой инфекции у людей или животных.

