

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038176

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.19

(21) Номер заявки
201991910

(22) Дата подачи заявки
2018.02.09

(51) Int. Cl. C07D 487/00 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛО-[1,2,5]БЕНЗОТИАДИАЗЕПИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННОГО ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В

(31) 201710100309.1; 201710648155.X;
201810008592.X

(32) 2017.02.23; 2017.08.01; 2018.01.04

(33) CN

(43) 2020.01.31

(86) PCT/CN2018/075995

(87) WO 2018/153285 2018.08.30

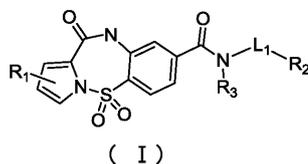
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФУЦЗЯНЬ КОСАНТЕР
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Хэ Хайин, Ван Цзин, Цзян Чжигань,
Ян Ясюнь, Шао Пэн, Чжан Чэнь, Ли
Цзянь, Чэнь Шухуэй (CN)

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) CN-A-106459032
CN-A-102060786
CN-A-106255684
CN-A-105102451

(57) В изобретении раскрыты соединение, представленное формулой (I), его таутомер или фармацевтически приемлемая соль и пути их применения в получении лекарственных средств, предназначенных для лечения связанных с HBV заболеваний.



038176 B1

038176 B1

038176 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно заявке на патент Китая № CN 201810008592.X, поданной 4 января 2018 г., заявке на патент Китая № CN 201710648155.X, поданной 1-го августа 2017 г., и заявки на патент Китая № CN 201710100309.1, поданной 23 февраля 2017 г., содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

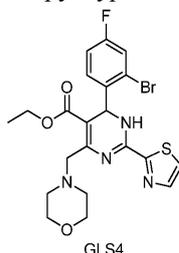
Настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой (I), его таутомеру или его фармацевтически приемлемой соли и его применению в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболеваний, ассоциированных с HBV.

Предпосылки изобретения

Гепатит В представляет собой воспалительный ответ, обусловленный проникновением вируса гепатита В, который может привести к ряду нарушений, таких как боль в печени, гепатоспленомегалия, фиброз печени, тяжелый цирроз и даже рак печени. Согласно статистике приблизительно в мире насчитывается 350-400 млн носителей вируса гепатита В и одна треть из них проживает в Китае. В Китае число смертей, обусловленных гепатитом В, достигает 500000 в год.

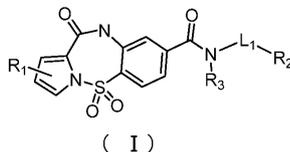
На данном этапе в мире отсутствует эффективное лекарственное средство для лечения гепатита В. Лекарственные средства первой линии для лечения гепатита В в Китае в основном представляют собой нуклеозидные лекарственные средства, интерферон и средства традиционной китайской медицины, которые сопровождаются проблемами, такими как высокая стоимость и легко наступающий рецидив. Следовательно, необходима разработка нового типа лекарственного средства против гепатита В.

В WO 2008154817A1 раскрыта следующая структура GLS4:



Содержание изобретения

В настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I), его изомер или его фармацевтически приемлемая соль



при этом L_1 представляет собой одинарную связь или $-C_{1-6}$ алкил-;

R_1 представляет собой H, Cl, F, Br, I или C_{1-3} алкил, который необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

R_2 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} гетероалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-8-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, фенила, C_{1-3} алкила, C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного гетероциклоалкил-O- и 5-10-членного гетероарил-O-, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

R_3 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

каждый R независимо представляет собой H, Cl, F, Br, I, NH_2 , OH или CN или выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} гетероалкила, фенила, фенил-O-C(=O)- и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из Cl, F, Br, I, NH_2 , CH_3 , CN и $N(CH_3)_2$;

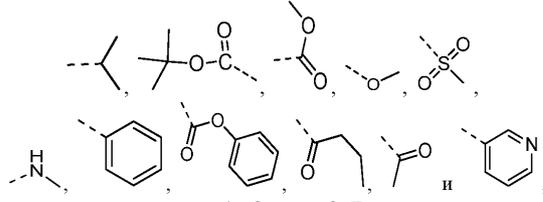
каждый "гетеро" в C_{1-3} гетероалкиле, 4-8-членном гетероциклоалкиле, 5-10-членном гетероариле, C_{1-6} гетероалкиле, 5-6-членном гетероариле и 4-8-членном частично ненасыщенном гетероциклоалкиле независимо выбран из группы, состоящей из -S-, -O-, -NH-, N, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -NH-C(=O)- и -NH-C(=O)-O-;

в любом из вышеуказанных случаев число гетероатомов или содержащих гетероатом групп независимо равняется 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R представляет собой H, O, F, Br, I, NH_2 , OH или CN или выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-6} алкил-O-C(=O)-, C_{1-6} алкил-C(=O)-, C_{1-3} алкил-S(=O)₂-, C_{1-3} алкил-S(=O)-, C_{1-3} алкиламино, фенила, фенил-O-C(=O)- и пиридила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R', и другие переменные определены в настоящем изобретении.

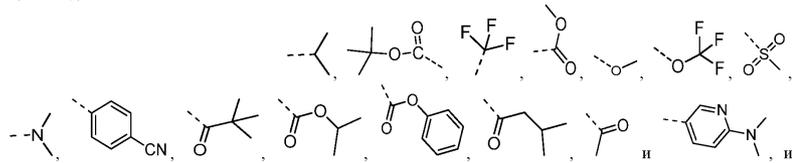
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R представляет собой H, Cl, F, Br,

I, NH₂, OH или CN или выбран из группы, состоящей из CH₃,



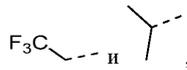
каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R, и другие переменные определены в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH, CH₃, CN



другие переменные определены в настоящем изобретении.

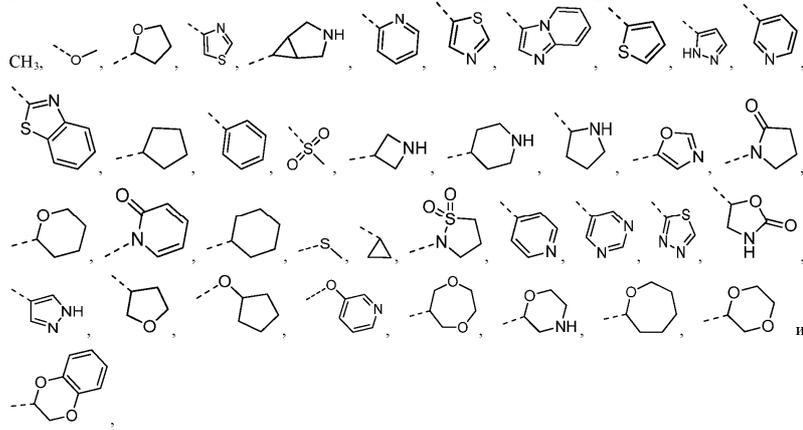
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₁ выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, I, Me, Et



и другие переменные определены в настоящем изобретении.

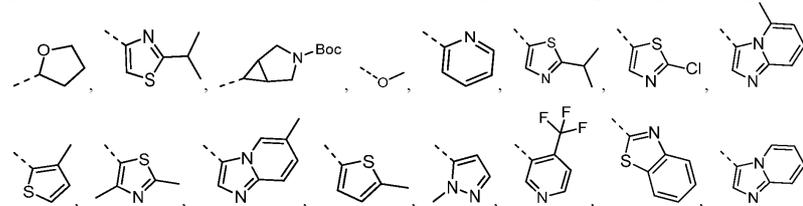
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₂ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃алкокси, тетрагидрофуранила, тиазолила, 3-азабицикло[3.1.0]гексила, пиридила, бензимидазолила, тиенила, пиразолила, бензотиазолила, имидазо[1,2-a]пиридила, метила, C₁₋₃алкилтио, C₁₋₃алкил-S(=O)₂, циклопентила, фенила, азетидинила, пиперидинила, пирролидинила, оксазолила, 2-оксопирролидинила, 2(1H)-оксопиридинила, циклогексила, циклопропила, 1,1-диоксоизотиазолидинила, пиримидинила, 1,3,4-тиадиазолила, 2-оксоказолидинила, тетрагидропиридила, циклопентил-О-, пиридил-О-, оксепанила, 1,4-диоксанила, 1,4-диоксепанила, морфолинила и 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R, и другие переменные определены в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₂ выбран из группы, состоящей из



каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R, и другие переменные определены в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₂ выбран из группы, состоящей из



где

m равняется 1, 2 или 3;

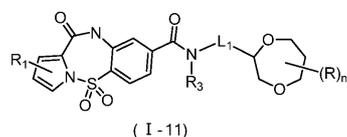
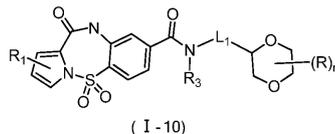
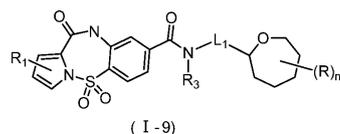
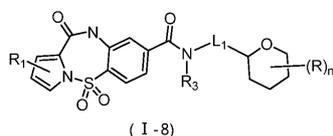
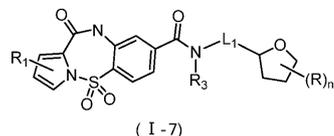
n равняется 1 или 2;

г равняется 0 или 1;

T₁ представляет собой N или CH;

R, L₁, R₁ и R₃ определены в настоящем изобретении.

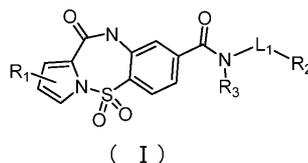
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение, его изомер или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из



где

R, L₁, R₁, R₃ и n определены в настоящем изобретении.

В настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I), его изомер или его фармацевтически приемлемая соль



при этом L₁ представляет собой одинарную связь или -C₁₋₆алкил-;

R₁ представляет собой H, Cl, F, Br, I или C₁₋₃алкил, который необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

R₂ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃гетероалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-8-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, фенила, C₁₋₃алкила, C₃₋₈ циклоалкила, 4-8-членного гетероциклоалкил-O- и 5-10-членного гетероарил-O-, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

R₃ представляет собой H или C₁₋₃алкил;

R представляет собой H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH или CN или выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆гетероалкила, фенила, фенил-O-C(=O)- и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R';

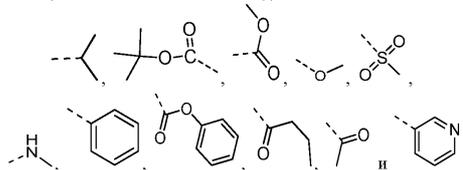
R' выбран из группы, состоящей из Cl, F, Br, I, NH₂, CH₃, CN и N(CH₃)₂;

каждый "гетеро" в C₁₋₃гетероалкиле, 4-8-членном гетероциклоалкиле, 5-10-членном гетероариле, C₁₋₆гетероалкиле, 5-6-членном гетероариле и 4-8-членном частично ненасыщенном гетероциклоалкиле независимо выбран из группы, состоящей из -S-, -O-, -NH-, N, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -NH-C(=O)- и -NH-C(=O)-O-;

в любом из вышеуказанных случаев число гетероатомов или содержащих гетероатом групп независимо равняется 1, 2, 3 или 4.

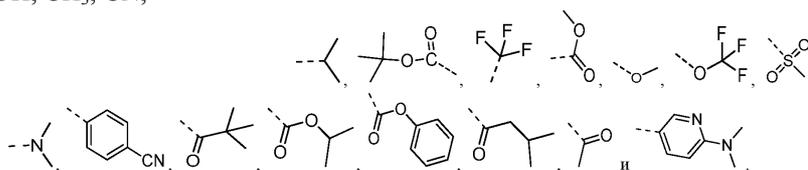
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R представляет собой H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH или CN или выбран из группы, состоящей из C₁₋₃алкила, C₁₋₆алкил-O-C(=O)-, C₁₋₆алкил-C(=O)-, C₁₋₃алкил-S(=O)₂-, C₁₋₃алкил-S(=O)-, C₁₋₃алкиламино, фенила, фенил-O-C(=O)- и пиридила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R'.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R представляет собой H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH или CN или выбран из группы, состоящей из CH₃,



каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

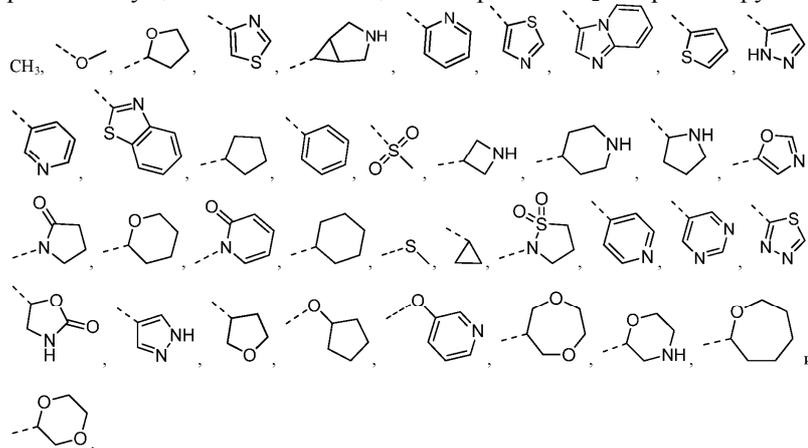
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH, CH₃, CN,



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₁ выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, I, Me, Et и F_3C .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₂ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃алкокси, тетрагидрофуридила, тиазолила, 3-азабицикло[3.1.0]гексила, пиридила, бензимидазолила, тиенила, пиразолила, бензотиазолила, имидазо[1,2-a]пиридила, метила, C₁₋₃алкилтио, C₁₋₃алкил-S(=O)₂, циклопентила, фенила, азетидинила, пиперидинила, пирролидинила, оксазолила, 2-оксопирролидинила, 2(1H)-оксопиридинила, циклогексила, циклопропила, 1,1-диоксоизотиазолидинила, пиримидинила, 1,3,4-тиадиазолила, 2-оксооксазолидинила, тетрагидропиридила, циклопентил-O-, пиридил-O-, оксепанила, 1,4-диоксанила, 1,4-диоксепанила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

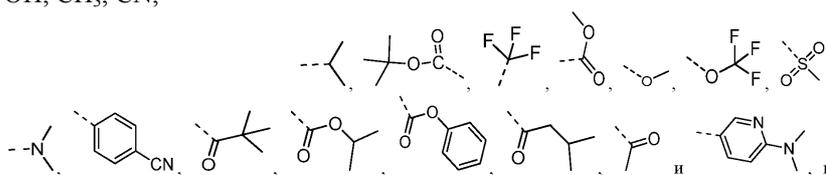
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₂ выбран из группы, состоящей из



каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

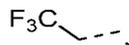
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₂ выбран из группы, состоящей из

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, I, NH₂, OH, CH₃, CN,



другие переменные определены в настоящем изобретении.

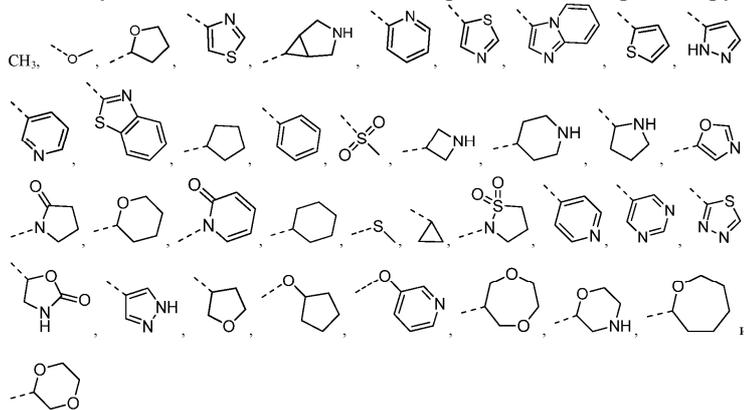
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₁ выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, I, Me, Et и



и другие переменные определены в настоящем изобретении.

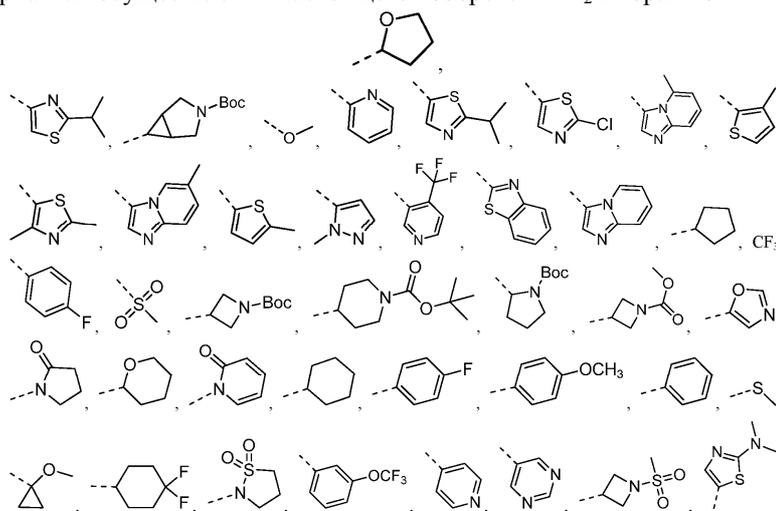
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₂ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃алкокси, тетрагидрофурила, тиазолила, 3-азабицикло[3.1.0]гексила, пиридила, бензимидазолила, тиенила, пиразолила, бензотиазолила, имидазо[1,2-a]пиридила, метила, C₁₋₃алкилтио, C₁₋₃алкил-S(=O)₂-, циклопентила, фенила, азетидинила, пиперидинила, пирролидинила, оксазолила, 2-оксопирролидинила, 2(1H)-оксопиридинила, циклогексила, циклопропила, 1,1-диоксоизотиазолидинила, пиримидинила, 1,3,4-тиадиазолила, 2-оксооксазолидинила, тетрагидропиридила, циклопентил-O-, пиридил-O-, оксепанила, 1,4-диоксанила, 1,4-диоксепанила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R, и другие переменные определены в настоящем изобретении.

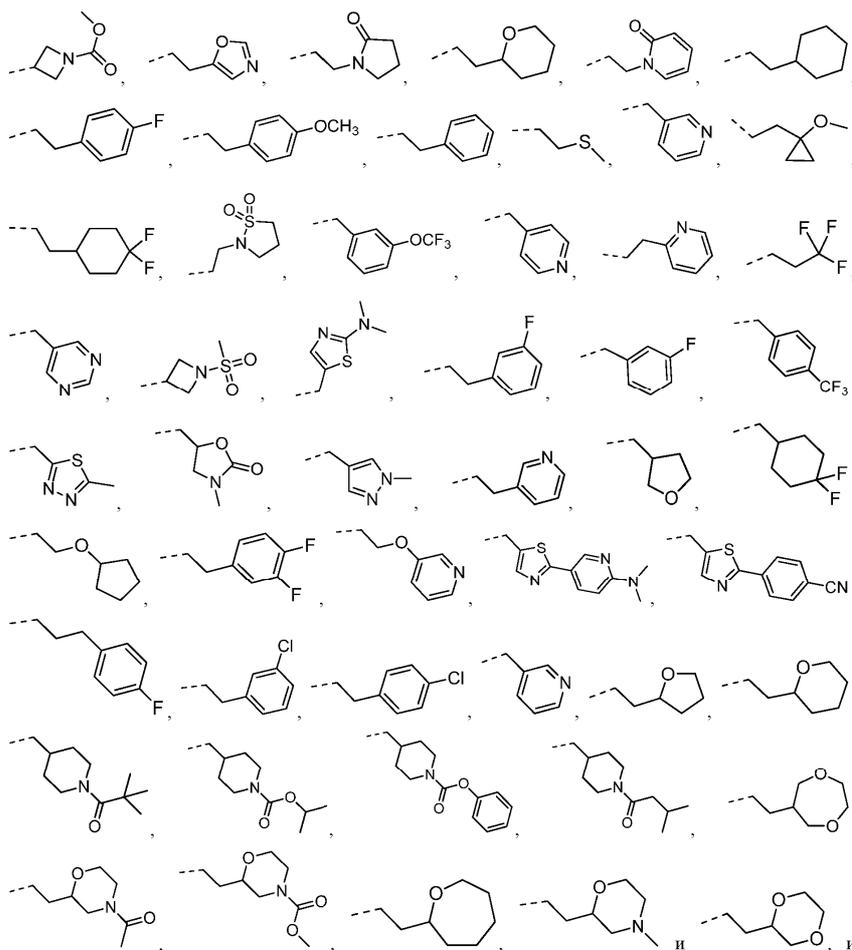
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₂ выбран из группы, состоящей из



каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R, и другие переменные определены в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₂ выбран из

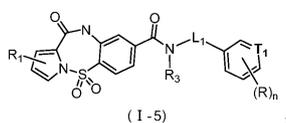
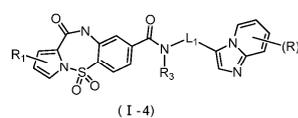
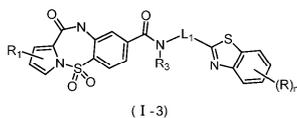
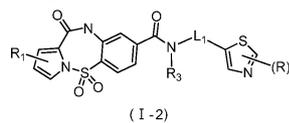
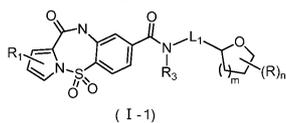


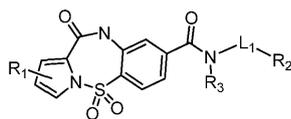


другие переменные определены в настоящем изобретении.

Другие варианты осуществления могут быть получены путем произвольной комбинации переменных в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанное выше соединение, его изомер или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из





(I)

при этом L_1 представляет собой одинарную связь или $-C_{1-6}$ алкил-;

R_1 представляет собой H, O, F, Br или C_{1-3} алкил, который необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

R_2 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} гетероалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

R_3 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R_3 представляет собой H, Cl, F, Br, NH_2 или OH или выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила и C_{1-6} алкил- $O-C(=O)-$, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R';

R' выбран из группы, состоящей из Cl, F, Br и NH_2 ;

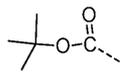
каждый "гетеро" в 4-8-членном гетероциклоалкиле и 5-10-членном гетероариле независимо выбран из группы, состоящей из -S-, -O-, -NH- и N;

в любом из вышеуказанных случаев число гетероатомов или содержащих гетероатом групп независимо равняется 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R представляет собой H, Cl, F, Br, NH_2 или OH или выбран из группы, состоящей из CH_3 ,

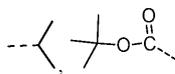


и



каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R'.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, NH_2 , OH, CH_3 , CN,



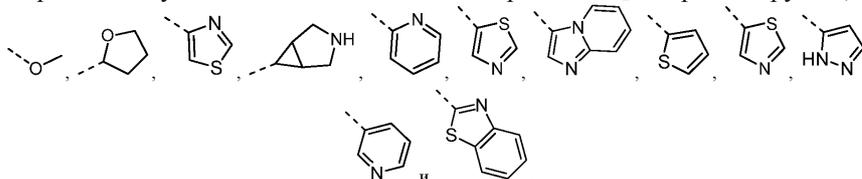
и



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1 выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, Me и Et.

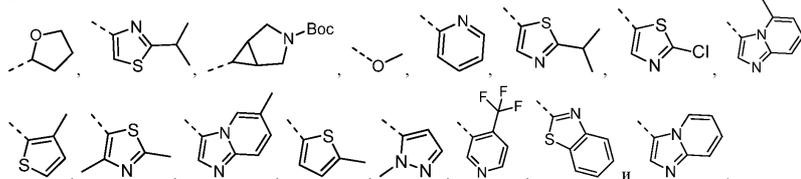
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_2 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкокси, тетрагидрофуранила, тиазолила, 3-азабицикло[3.1.0]гексила, пиридила, бензимидазолила, тиенила, пирозолила, бензотиазолила и имидазо[1,2-а]пиридила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

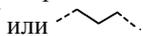
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_2 выбран из группы, состоящей из



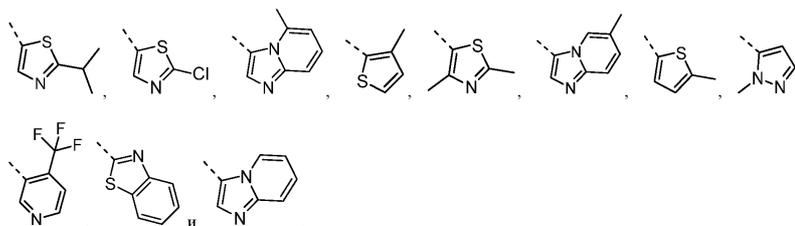
каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_2 выбран из группы, состоящей из



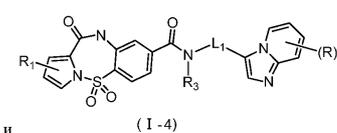
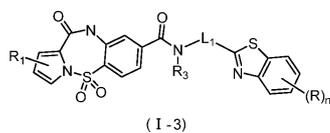
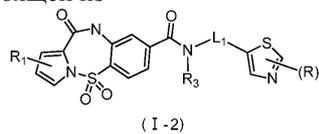
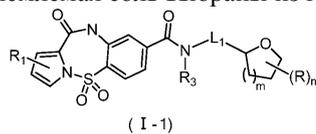
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L_1 представляет собой одинарную связь, CH_2 ,  или .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_3 представляет собой H, CH_3 или $-CH_2CH_3$.



и другие переменные определены в настоящем изобретении.

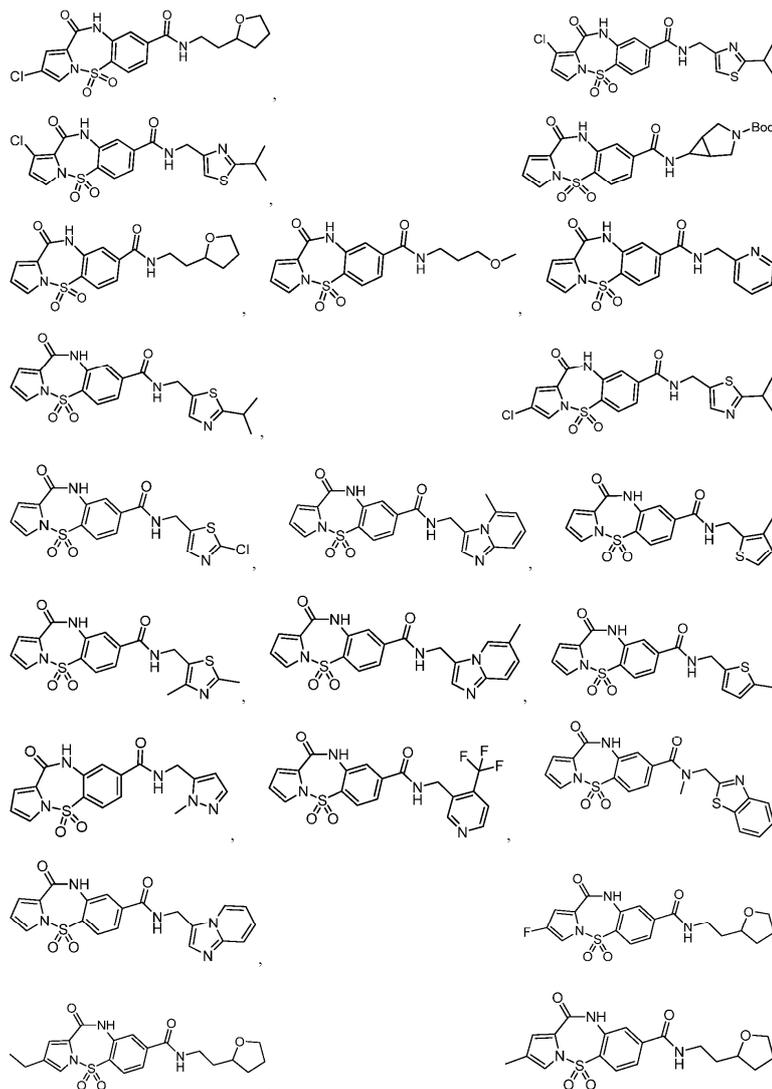
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение, его изомер или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из



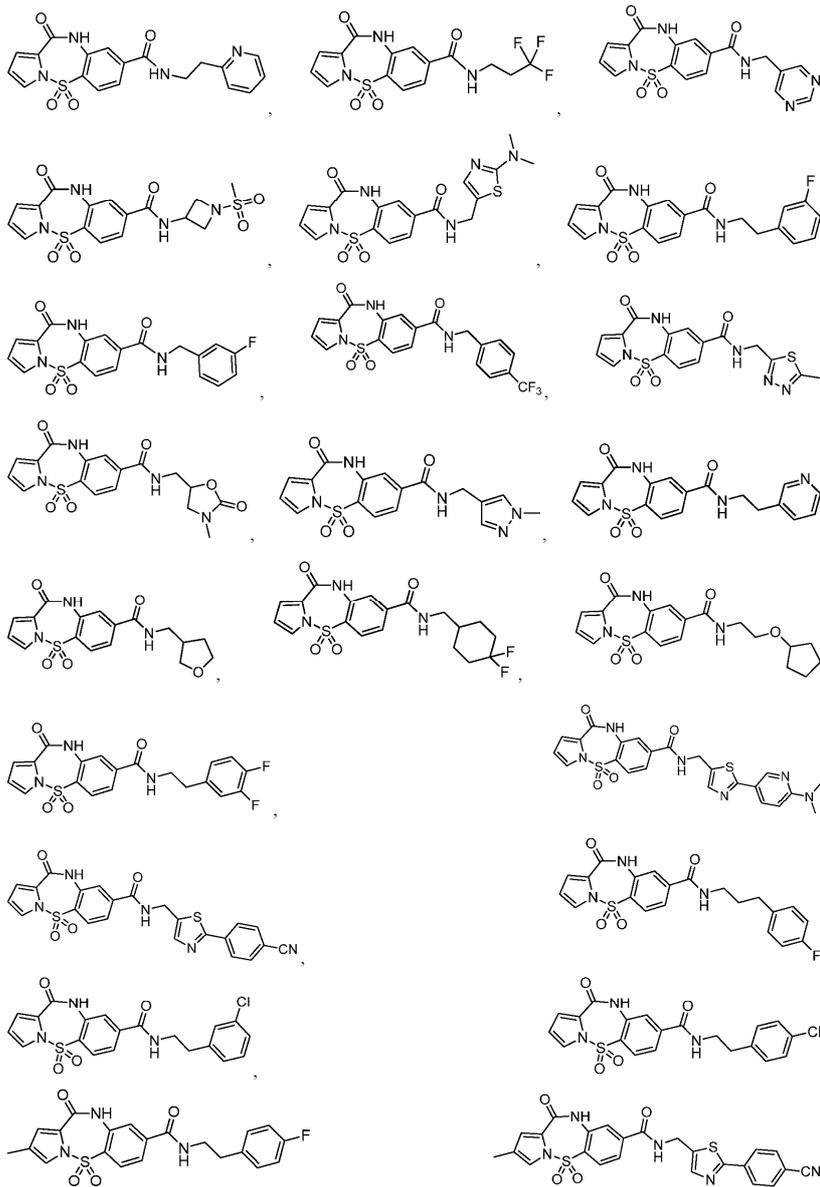
где R, L₁, R₁ и R₃ определены в настоящем изобретении;

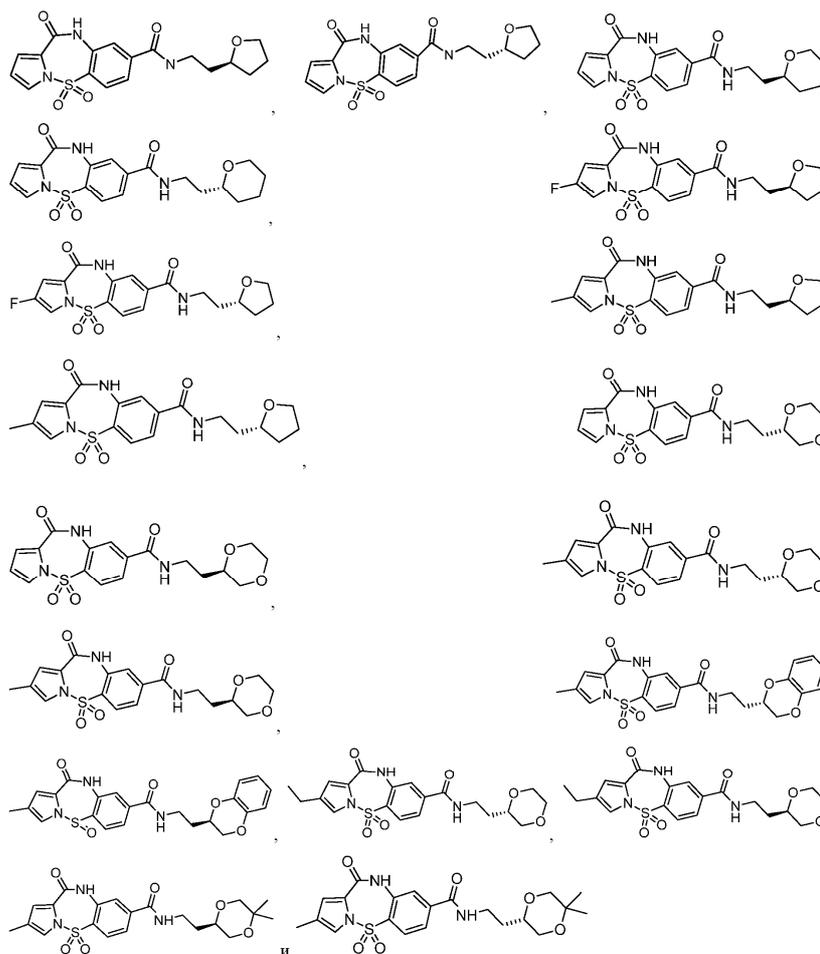
n равняется 1 или 2.

В настоящем изобретении также предусмотрены соединения, его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, которые выбраны из группы, состоящей из



038176





В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, его изомера или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении также предусмотрено применение соединения, его изомера или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболевания, ассоциированного с HBV.

В настоящем изобретении также предусмотрено применение фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболевания, ассоциированных с HBV.

Технический эффект

В качестве нового типа лекарственного средства против гепатита В соединение по настоящему изобретению обладает значительным ингибирующим эффектом в отношении HBV, хорошими фармакокинетическими свойствами по одному параметру или компоненту параметра на собаках и хорошей эффективностью *in vivo* и демонстрирует дозозависимый эффект.

Определение и описание

Если не указано иное, при использовании в описании и формуле настоящего изобретения следующие термины имеют следующие значения. Конкретный термин или выражение при отсутствии точного определения не стоит считать неопределенным или неясным, а следует понимать в соответствии с обычным значением. Если в данном документе встречается торговое название, то предполагается, что оно относится к соответствующему продукту или его активному ингредиенту. Термин "фармацевтически приемлемый" используют в данном документе применительно к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках объективного врачебного мнения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с обоснованным соотношением польза/риск.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по настоящему изобретению, которую получают путем осуществления реакции соединения, имеющего конкретный заместитель согласно настоящему изобретению, с относительно нетоксичными кислотой или основанием. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно кислотную функциональную группу, то соль присоединения основания может быть получена посредством приведения нейтральной формы со-

единения в контакт с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания включает соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или подобные соли. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно основную функциональную группу, то соль присоединения кислоты может быть получена посредством приведения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты включают соль неорганической кислоты, где неорганическая кислота включает, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, угольную кислоту, бикарбонат, фосфорную кислоту, моногидрофосфат, дигидрофосфат, серную кислоту, гидросульфат, йодистоводородную кислоту, фосфористую кислоту и т. п.; и соль органической кислоты, где органическая кислота включает, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, изомасляную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, субериновую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту и метансульфоновую кислоту и т.п.; и соль аминокислоты (такой как аргинин и т.п.), и соль органической кислоты, такой как глюкуроновая кислота и т.п. Определенные конкретные соединения по настоящему изобретению, которые содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, могут быть превращены в любую соль присоединения основания или соль присоединения кислоты.

Фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению можно получать из исходного соединения, которое содержит кислотный или основной фрагмент, с помощью традиционного химического способа. Как правило, такая соль может быть получена путем осуществления реакции свободных кислотной или основной формы соединения со стехиометрическим количеством соответствующих основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси.

В дополнение к солевой форме соединения, предусмотренное в настоящем изобретении, также находится в форме пролекарства. Пролекарство соединения, описанного в данном документе, представляет собой соединение, которое легко подвергается химическим изменениям в физиологических условиях с превращением в соединение по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарство можно превращать в соединение по настоящему изобретению посредством химического или биохимического способа в условиях *in vivo*.

Определенные соединения по настоящему изобретению могут находиться в несольватированной форме или сольватированной форме, в том числе в гидратированной форме. Как правило, сольватированная форма является эквивалентной несольватированной форме, и обе формы включены в объем настоящего изобретения.

Соединение по настоящему изобретению может находиться в форме конкретного геометрического изомера или стереоизомера. В настоящем изобретении рассматриваются все такие соединения, в том числе *cis*- и *trans*-изомер, (-) и (+)-энантиомер, (R)- и (S)-энантиомер, диастереоизомер, (D)-изомер, (L)-изомер, и рацемическая смесь, и другие смеси, например энантиомерно или диастереоизомерно обогащенная смесь, все из которых включены в объем настоящего изобретения. Заместитель, такой как алкил, может иметь дополнительный асимметрический атом углерода. Все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, термин "энантиомер" или "оптический изомер" относится к стереоизомерам, которые представляют собой зеркальные отражения друг друга.

Если не указано иное, термин "*cis*-*trans*-изомер" или "геометрический изомер" обусловлен неспособностью двойной связи или одинарной связи между атомами углерода в кольце к свободному вращению.

Если не указано иное, термин "диастереомер" относится к стереоизомерам, молекулы которых имеют два или более хиральных центра и не являются зеркальными отражениями друг друга.

Если не указано иное, "(D)" или "(+)" относится к правостороннему вращению, "(L)" или "(-)" относится к левостороннему вращению, "(DL)" или "(±)" относится к рацемической смеси.

Если не указано иное, абсолютная конфигурация стереоцентра представлена обозначенной клиновидной сплошной линией связью () и обозначенной клиновидной пунктирной линией связью () , а относительная конфигурация стереоцентра представлена обозначенной прямой сплошной линией связью () и обозначенной прямой пунктирной линией связью () .

Волнистая линия () представляет собой обозначенную клиновидной сплошной линией связью () или обозначенную клиновидной пунктирной линией связью () или представляет собой обозначенную прямой сплошной линией связью () или обозначенную прямой пунктирной линией связью () .

Соединения по настоящему изобретению могут находиться в конкретной форме. Если не указано иное, термины "таутомер" или "таутомерная форма" относятся к тому, что разные функциональные изомеры находятся в состоянии динамического равновесия при комнатной температуре и могут подвергаться

ся быстрому превращению друг в друга. Если существует возможность образования таутомеров (например в растворе), таутомеры могут достигать состояния химического равновесия. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимопревращения посредством протонного переноса, такие как кето-енольная изомеризация и имино-енаминовая изомеризация. Валентный таутомер включает взаимопревращение некоторых связывающих электронов. Конкретным примером кето-енольной таутомеризации является взаимопревращение двух таутомеров пентан-2,4-диона и 4-гидроксипентан-3-ен-2-она.

Если не указано иное, термины "обогащенный одним изомером", "обогащенный изомером", "обогащенный одним энантиомером" или "энантиомерно обогащенный" относятся к содержанию одного из изомеров или энантиомеров, которое составляет менее 100%, и при этом содержание изомера или энантиомера составляет 60% или больше, или 70% или больше, или 80% или больше, или 90% или больше, или 95% или больше, или 96% или больше, или 97% или больше, или 98% или больше, или 99% или больше, или 99,5% или больше, или 99,6% или больше, или 99,7% или больше, или 99,8% или больше, или 99,9% или больше.

Если не указано иное, термины "избыток изомера" или "избыток энантиомера" относятся к разнице между значениями относительного процентного содержания двух изомеров или энантиомеров. Например, если содержание одного из изомеров или энантиомеров составляет 90%, а другого составляет 10%, то избыток изомера или энантиомера (значение ее) составляет 80%.

Оптически активные (R)- и (S)-изомеры или D- и L-изомеры могут быть получены с применением хирального синтеза, или хиральных реагентов, или других традиционных методик. Если требуется получение одного типа энантиомера определенного соединения по настоящему изобретению, чистый необходимый энантиомер может быть получен путем асимметрического синтеза или дериватизации с помощью хирального вспомогательного вещества с последующим разделением полученной диастереомерной смеси и отщеплением вспомогательной группы. В качестве альтернативы, если молекула содержит основную функциональную группу (такую как амина) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксильная), соединение вступает в реакцию с подходящими оптически активными кислотой или основанием с образованием соли диастереомерного изомера, которую затем подвергают диастереомерному разделению посредством традиционного способа из уровня техники с получением чистого энантиомера. Кроме того, энантиомер и диастереоизомер обычно выделяют посредством хроматографии, которую проводят с использованием хиральной неподвижной фазы и необязательно объединяют со способом химической дериватизации (как например с карбаматом, образованным из амина). Соединение по настоящему изобретению может содержать неприродное соотношение атомных изотопов при одном или более атомах, которые составляют соединение. Например, соединение может быть мечено радиоактивным изотопом, таким как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или C-14 (^{14}C). В качестве другого примера, водород можно заменять тяжелым водородом с образованием дейтерированного лекарственного средства, и при этом связь между дейтерием и углеродом является более прочной, чем связь между обычным водородом и углеродом. По сравнению с дейтерированными лекарственными средствами дейтерированные лекарственные средства характеризуются менее выраженными побочными эффектами и более высокой стабильностью лекарственного средства с усилением эффективности и продлением биологического периода полувыведения лекарственного средства. Все изотопные варианты соединения по настоящему изобретению, вне зависимости от радиоактивности, включены в объем настоящего изобретения.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что последующее событие или условие может реализовываться, но не является необходимым, и что термин включает случаи, в которых событие или условие реализуется, и случаи, в которых событие или условие не реализуется.

Термин "замещенный" означает, что один или более атомов водорода при конкретном атоме замещены заместителем, в том числе дейтерием и вариантами водорода, при условии, что валентность конкретного атома является нормальной и замещенное соединение является стабильным. Если заместитель представляет собой атом кислорода (т.е. =O), то это означает, что два атома водорода являются замещенными. Положения в ароматическом кольце не могут быть замещены кетогруппой. Термин "необязательно замещенный" означает, что атом может быть замещенным или не быть замещенным заместителем, если не указано иное, причем тип и число заместителей могут быть произвольными при условии, что это химически достижимо.

Если любая переменная (такая как R) встречается более одного раза в составе или структуре соединения, то определение переменной в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа замещена 0-2 R, то данная группа необязательно может быть замещена не более чем двумя R, при этом определение R в каждом случае является независимым. Более того, комбинация заместителя и/или его варианта является допустимой, только если такая комбинация приводит к стабильному соединению.

Если число линкерных групп равняется 0, как например $-(\text{CRR})_0-$, это означает, что линкерная группа представляет собой одинарную связь.

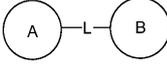
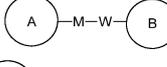
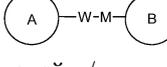
Если одна из переменных выбрана из одинарной связи, это означает, что две группы, соединенные одинарной связью, соединены непосредственно. Например, если L в A-L-Z представляет собой одинар-

ную связь, то структура A-L-Z фактически представляет собой A-Z.

Если заместитель не указан, это означает, что заместитель отсутствует. Например, если X не указан в A-X, то структура A-X фактически представляет собой A. Если связь заместителя может обеспечивать сшивку с более чем одним атомом в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Например, структурное звено



означает, что заместитель R может находиться в любом положении в циклогексиле или циклогексадиене. Если в перечисленном заместителе не указано посредством какого атома он связан с замещаемой группой, такой заместитель может быть связан посредством любого его атома. Например, если пиридил выполняет функцию заместителя, он может быть связан с замещаемой группой посредством любого атома углерода в пиридиновом кольце. Если в перечисленной линкерной группе не указано направление связывания, то направление связывания является произвольным; например, линкерная группа L, содержащаяся в

 . представляет собой -MW-, причем -MW- может связывать кольцо A и кольцо B с образованием  в таком направлении, как порядок чтения слева направо, и с образованием  в направлении, противоположном порядку чтения слева направо. Комбинация заместителей и/или их вариантов является допустимой, только если такая комбинация может приводить к стабильному соединению.

Если не указано иное, термин "гетеро" представляет собой гетероатом или содержащую гетероатом группу (например, радикал, содержащий гетероатом), в том числе атом, отличный от углерода (C) и водорода (H), и радикал, содержащий вышеуказанный гетероатом, например, в том числе кислород (O), азот (N), серу (S), кремний (Si), германий (Ge), алюминий (Al), бор (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂- и группу, состоящую из -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- и -S(=O)N(H)-, каждый из которых необязательно замещен.

Если не указано иное, термин "кольцо" относится к замещенному или незамещенному циклоалкилу, гетероциклоалкилу, циклоалкенилу, гетероциклоалкенилу, циклоалкинилу, гетероциклоалкинилу, арилу или гетероарилу. Так называемое кольцо включает одно кольцо, двойное кольцо, спирокольцо, конденсированное кольцо или кольцо с мостиковой связью. Число атомов в кольце обычно определено как число членов в кольце, например "5-7-членное кольцо" означает, что 5-7 атомов объединены в кольцо. Если не указано иное, кольцо необязательно содержит 1-3 гетероатома. Следовательно, "5-7-членное кольцо" включает, например, фенил, пиридинил и пиперидинил; с другой стороны, термин "5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо" включает пиридил и пиперидинил, но не включает фенил. Термин "кольцо" также включает кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно кольцо, где каждое кольцо независимо соответствует вышеуказанному определению.

Если не указано иное, термин "гетероцикл" или "гетероцикло" относится к стабильному моноциклическому, бициклическому или трициклическому кольцу, содержащему гетероатом или содержащую гетероатом группу, которое может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным (ароматическим) и может содержать атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, где любой из вышеуказанного гетероцикла может быть конденсирован с бензольным кольцом с образованием бициклического кольца. Гетероатомы, представляющие собой азот и серу, необязательно могут быть окислены (т.е. NO и S(O)_p, причем p равняется 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, уже определенные в данном документе). Гетероцикл может быть присоединен к боковой группе посредством любого гетероатома или атома углерода с образованием стабильной структуры. Если полученное соединение является устойчивым, гетероцикл, описанный в данном документе, может быть замещен в положениях, соответствующих атому углерода или азота. Атом азота в гетероцикле необязательно является кватернизированным. В предпочтительном варианте осуществления, если общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то гетероатомы не являются смежными друг с другом. В другом предпочтительном варианте осуществления общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышает 1. Как используется в данном документе, термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" относится к стабильному 5-, 6-, 7-членному моноциклическому или бициклическому или 7-, 8-, 9- или 10-членному бициклическому гетероциклическому ароматическому кольцу, которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, уже определенные в данном документе). Гетероатомы, представляющие собой азот и серу, необязательно могут быть окислены (т.е. NO и S(O)_p, причем p равняется 1 или 2). Следует отметить, что общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле не превышает одного. Кольцо с мостиковой связью также включено в определение гетероцикла. Кольцо с мостиковой связью образуется,

если один или более атомов (т.е. С, О, N или S) соединяют два несмежных атома углерода или азота. Предпочтительное кольцо с мостиковой связью включает без ограничения один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и одну группу углерод-азот. Следует отметить, что мостиковая связь всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. В кольце с мостиковой связью заместитель в кольце также может присутствовать при мостиковой связи.

Примеры гетероциклического соединения включают без ограничения акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензомеркаптофуранил, бензомеркаптофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензотетразолил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, бензоимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хромен, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуранил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изоиндолил, изоиндолинил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, гидроксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназин, фенотиазин, бензоксантинил, фенолоксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиазинил, пиазолидинил, пиазолинил, пиазолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридоиазолил, пиридинил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, изотиазоллилтенил, тиенооксазолил, тиенотиазолил, тиеноимидазолил, тиенил, триазинил, 2H-1,2,3-триазолил, 1H-1,2,4-триазолил, 4H-1,2,4-триазолил и ксантенил. Также включены соединения с конденсированными кольцами и спиросоединения.

Если не указано иное, термин "гидрокарбил" или его гипонимы (например, алкил, алкенил, алкинил и арил и т.д.), сами по себе или в качестве части другого заместителя, означают линейную, разветвленную цепь, или циклический углеводородный радикал, или любую их комбинацию. Они могут быть полностью насыщенными (например, алкил), моно- или полиненасыщенными (например, алкенил, алкинил и арил), могут быть моно-, ди- или полизамещенными, могут быть одновалентными (например, метил), двухвалентными (например, метилен) или мнововалентными (например, метенил), могут также включать двухвалентную или мнововалентную группу, имеют конкретное число атомов углерода (например, C₁-C₁₂ означает 1-12 атомов углерода, причем C₁₋₁₂ выбран из C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂; C₃₋₁₂ выбран из C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂). Термин "гидрокарбил" включает без ограничения алифатический гидрокарбил и ароматический гидрокарбил. Алифатический гидрокарбил включает линейный и циклический гидрокарбил, в частности включает без ограничения алкил, алкенил и алкинил. Ароматический гидрокарбил включает без ограничения 6-12-членный ароматический гидрокарбил, такой как фенил, нафтил и т.п. В некоторых вариантах осуществления термин "гидрокарбил" относится к линейной или разветвленной группе или их комбинации, которая может быть полностью насыщенной, моно- или полиненасыщенной и может включать двухвалентную или мнововалентную группу. Примеры насыщенной гидрокарбильной группы включают без ограничения метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, циклогексил, (циклогексил)метил, циклопропилметил и гомолог или изомер n-амила, n-гексила, n-гептила, n-октила и других радикалов. Ненасыщенный гидрокарбил содержит одну или более двойных или тройных связей. Примеры ненасыщенного алкила включают без ограничения винил, 2-пропенил, бутенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1-й 3-пропинил, 3-бутинил и более высшие гомологи и изомеры.

Если не указано иное, термин "гетерогидрокарбил" или его гипонимы (такие как гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил и гетероарил и т.д.), сами по себе или в качестве части другого заместителя, относятся к устойчивой линейной, разветвленной или циклической углеводородной группе или любой их комбинации, которая содержит конкретное число атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом. В некоторых вариантах осуществления термин "гетероалкил", сам по себе или в комбинации с другим термином, относится к стабильной линейной цепи, разветвленному углеводородному радикалу или их комбинации, которые содержат конкретное число атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом. В конкретном варианте осуществления гетероатом выбран из В, О, N и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, и атом азота необязательно кватернизирован. Гетероатом или содержащая гетероатом группа могут находиться в любом внутреннем положении гетерогидрокарбила, включая положение, в котором гидрокарбил присоединяется к остальной части молекулы. Но термины "алкокси", "алкиламином" и "алкилтио" (или тиоалкил) применяются в их обычном значении и относятся к алкильной группе, соединенной с остальной частью молекулы посредством атома кислорода, аминогруппы или атома серы соответственно. Примеры включают без ограничения -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ и -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Могут присутствовать не более двух смежных гетероатомов, как например -CH₂-NH-OCH₃.

Если не указано иное, термин "циклогидрокарбил", "гетероциклогидрокарбил" или их гипонимы (такие как арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклоалкинил и т.д.), применяемые сами по себе или в комбинации с другим термином, относятся к циклизированному "гидрокарбилу" или "гетерогидрокарбилу". Кроме того, в случае гетерогидрокарбила или гетероциклогидрокарбила (например, гетероалкил и гетероциклоалкил) один гетероатом может занимать положение, в котором гетероцикл присоединяется к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают без ограничения циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и т.п. Неограничивающие примеры гетероциклоалкила включают 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидротиофен-2-ил, тетрагидротиофен-3-ил, 1-пиперазинил и 2-пиперазинил.

Если не указано иное, термин "гетероциклоалкил", сам по себе или в сочетании с другими терминами, относится к циклизированному "гетероалкилу" соответственно. Кроме того, в случае "гетероциклоалкила", гетероатом может занимать положение, при котором гетероцикл присоединен к остальной части молекулы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил; в других вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил. Примеры гетероциклоалкила включают без ограничения азетидинил, оксетанил, тиогетеробутил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, диоксоалкил, дитиаалкил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил или оксетанил.

Если не указано иное, термин "алкил" означает линейную цепь или разветвленную насыщенную углеводородную группу, которая может быть монозамещенной (например, $-CH_2F$) или полизамещенной (например, $-CF_3$), может быть одновалентной (например, метил), двухвалентной (например, метилен) или многовалентной (например, метенил). Примеры алкила включают метил (Me), этил (Et), пропил (такой как *n*-пропил и изопропил), бутил (такой как *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил), пентил (такой как *n*-пентил, изопентил, неопентил) и т.п.

Если не указано иное, термин "алкенил" относится к алкильной группе, содержащей одну или более углерод-углеродных двойных связей в любом положении в цепи, которая может быть монозамещенной или полизамещенной и может быть одновалентной, двухвалентной или многовалентной. Примеры алкенила включают этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил и т.п.

Если не указано иное, термин "алкинил" относится к алкильной группе, содержащей одну или более углерод-углеродных тройных связей в любом положении в цепи, которая может быть монозамещенной или полизамещенной и может быть одновалентной, двухвалентной или многовалентной. Примеры алкинила включают этинил, пропинил, бутинил, пентинил и т.п.

Если не указано иное, циклоалкил включает любой устойчивый циклический или полициклический гидрокарбил, и при этом любой атом углерода является насыщенным, который может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры циклоалкила включают без ограничения циклопропил, норборнанил, [2.2.2]бициклооктан, [4.4.0]бициклодеканил и т.п.

Если не указано иное, циклоалкенил включает любой устойчивый циклический или полициклический гидрокарбил, содержащий одну или более ненасыщенных углерод-углеродных двойных связей в любом положении в кольце, который может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры циклоалкенила включают без ограничения циклопентенил, циклогексенил и т.п.

Если не указано иное, циклоалкинил включает любой устойчивый циклический или полициклический гидрокарбил, имеющий одну или более углерод-углеродных тройных связей в любом положении в кольце, который может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным.

Если не указано иное, термин "галогено" или "галоген", сам по себе или как часть другого заместителя, обозначает атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, подразумевается, что термин "галогеналкил" включает моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, подразумевается, что термин "галоген(C_1 - C_4)алкил" включает без ограничения трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п. Примеры галогеналкила включают без ограничения трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил и пентахлорэтил.

Термин "алкокси" представляет собой любой алкил, определенный выше, характеризующийся конкретным числом атомов углерода, присоединенный с помощью кислородного мостика. Если не указано иное, C_{1-6} алкокси включает C_1 -, C_2 -, C_3 -, C_4 -, C_5 - и C_6 алкокси. Примеры алкокси включают без ограничения метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, *n*-пентилокси и *S*-пентокси.

Если не указано иное, термин "арил" относится к полиненасыщенному ароматическому заместителю

лю, который может быть моно-, ди- или полизамещенным, может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным, может представлять собой одно кольцо или несколько колец (например, от одного до трех колец; где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим), которые являются вместе конденсированными или соединенными ковалентно. Термин "гетероарил" относится к арилу (или кольцу), содержащему от одного до четырех гетероатомов. В иллюстративном примере гетероатом выбран из В, О, N и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, и атом азота необязательно кватернизирован. Гетероарил может присоединяться к остальной части молекулы посредством гетероатома. Неограничивающие примеры арила или гетероарила включают фенил, нафтил, бифенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, пиразинил, оксазолил, фенилоксазолил, изоксазолил, тиазолил, фуранил, тиенил, пиридил, пиримидинил, бензотиазолил, пуридил, бензимидазолил, индолил, изохинолил, хиноксалинил, хинолил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-бензотиазолил, пуридил, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолил. Заместители любой описанной выше арильной и гетероарильной кольцевой системы выбраны из приемлемых заместителей, описанных ниже.

Если не указано иное, в случае объединения арила с другими терминами (такими как арилокси, арилтио, арилалкил), арил включает арильное и гетероарильное кольцо, как определено выше. Таким образом, подразумевается, что термин "арилалкил" включает группы (например, бензил, фенэтил, пиридилметил и т.д.), где арил присоединен к алкилу, в том числе к алкилу, где атом углерода (например, метилен) был заменен таким атомом, как кислород, например, феноксиметил, 2-пиридилокси, 3-(1-нафтилокси)пропил и т.п.

Термин "уходящая группа" относится к функциональной группе или атому, которые могут быть заменены другой функциональной группой или атомом посредством реакции замещения (такой как реакция замещения по аффинности). Например, иллюстративные уходящие группы включают трифлат; хлор, бром и йод; сульфонатную группу, как например мезилат, тозилат, *n*-бромбензолсульфонат, *p*-толуолсульфонаты и т.п.; ацилокси, как, например, ацетокси, трифторацетокси и т.п.

Термин "защитная группа" включает без ограничения "защитную группу для аминогруппы", "защитную группу для гидроксигруппы" или "защитную группу для тиогруппы". Термин "защитная группа для аминогруппы" относится к защитной группе, подходящей для блокирования побочных реакций с участием азота аминогруппы. Иллюстративные защитные группы для аминогруппы включают без ограничения формил, ацил, такой как алканоил (например, ацетил, трихлорацетил или трифторацетил); алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил (Boc); арилметоксикарбонил, такой как бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc); арилметил, такой как бензил (Bn), тритил (Tr), 1,1-бис-(4'-метоксифенил)метил; силил, такой как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS), и т.п. Термин "защитная группа для гидроксигруппы" относится к защитной группе, подходящей для блокирования побочных реакций с участием гидроксигруппы. Иллюстративные защитные группы для гидроксигруппы включают без ограничения алкил, такой как метил, этил и трет-бутил; ацил, такой как алканоил (например, ацетил); арилметил, такой как бензил (Bn), *n*-метоксибензил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm) и дифенилметил (бензгидрил, DPM); силил, такой как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS) и т.п.

Соединение по настоящему изобретению можно получать посредством различных способов синтеза, хорошо известным специалистам в данной области техники, в том числе следующий перечисленный вариант осуществления, вариант осуществления, образованный следующим перечисленным вариантом осуществления в комбинации с другими способами химического синтеза и эквивалентными заменами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Предпочтительный вариант осуществления включает без ограничения вариант осуществления настоящего изобретения.

Все растворители, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными. В настоящем изобретении используются следующие аббревиатуры. "Водн." означает водный; "НАТУ" означает гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния;

"EDC" означает гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида; "т-CPBA" означает 3-хлорпероксибензойную кислоту; "экв." означает эквивалент; "CDI" означает карбонилдиимидазол; "DCM" означает дихлорметан; "PE" означает петролейный эфир; "DIAD" означает диизопропилазодикарбоксилат; "DMF" означает N,N-диметилформамид; "DMSO" означает диметилсульфоксид; "EtOAc" означает этилацетат; "EtOH" означает этанол; "MeOH" означает метанол; "CBz" означает бензилоксикарбонил, который является защитной группой для аминогруппы; "Boc" означает трет-бутилкарбонил, который является защитной группой для аминогруппы; "HOAc" означает уксусную кислоту; "NaCNBH₃" означает цианоборгидрид натрия; "к. т." означает комнатную температуру; "O/N" означает в течение ночи; "THF" означает тетрагидрофуран; "Boc₂O" означает ди-трет-бутилдикарбонат; "TFA" означает трифтороуксусную кислоту; "DIPEA" означает диизопропилэтиламин; "SOCl₂" означает тионилхлорид; "CS₂" означает дисульфид углерода; "TsOH" означает *p*-толуолсульфоновую кислоту; "NFSI" означает N-фтор-

N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид; "NCS" означает 1-хлорпирролидин-2,5-дион; "n-Bu₄NF" означает фторид тетрабутиламмония; "iPrOH" означает 2-пропанол; "т. пл." означает точку плавления; "LDA" означает диизопропиламид лития; "EDCI" означает карбодимид; "HOBT" означает 1-гидроксибензотриазол; "Pd(dppf)Cl₂" означает дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия; "MgSO₄" означает сульфат магния; "DMAP" означает 4-диметиламинопиридин; "EEDQ" означает 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолин; "реагент Лоуссона" означает 2,4-бис(п-метоксифенил)-1,3-дитиодифосфетан-2,4-сульфид (реагент Лоуссона); "TEA" означает триэтиламин; "TosCl" означает п-толуолсульфонилхлорид; "Et₃N" означает триэтиламин; "BF₃·Et₂O" означает эфират трифторида бора; "Ni Ренея" означает никель Ренея; "PPh₃" означает трифенилфосфин; "IPA" означает изопропанол; "DPBS" означает фосфатно-солевой буферный раствор Дюльбекко; "DIEA" означает N,N-диизопропилэтиламин; "Pd(PPh₃)₄" означает тетраakis(трифенилфосфин)палладий; "t-BuOK" означает трет-бутоксид калия.

Соединения названы вручную или с помощью программного обеспечения ChemDraw®, а для коммерчески доступных соединений используются названия в соответствии с каталогом их поставщика.

Краткое описание графических материалов

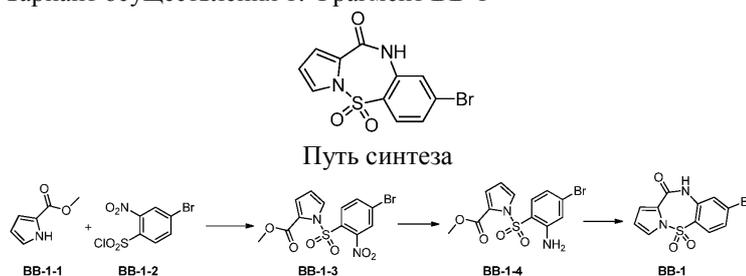
Фиг. 1: уровень ДНК вируса гепатита В в плазме крови; ломаная линия 1 обозначает 10% водный раствор Solutol в качестве холостого контроля, который вводили один раз в сутки (QD) с помощью внутрижелудочного зонда (PO); ломаная линия 2 обозначает тестовое соединение WX325, которое вводили дважды в сутки (BID) с интервалом 8 ч с помощью внутрижелудочного зонда (PO) при дозе 15 мг/кг; ломаная линия 3 обозначает тестовое соединение WX325, которое вводили дважды в сутки (BID) с интервалом 8 ч с помощью внутрижелудочного зонда (PO) при дозе 50 мг/кг; ломаная линия 5 обозначает тестовое соединение WX325, которое вводили дважды в сутки (BID) с интервалом 8 ч с помощью внутрижелудочного зонда (PO) при дозе 150 мг/кг; ломаная линия 6 обозначает тенофовир (TDF) в качестве соединения, являющегося положительным контролем, которое вводили дважды в сутки (BID) с интервалом 8 часов с помощью внутрижелудочного зонда (PO) при дозе 15 мг/кг; LLOQ обозначает нижний предел обнаружения; день после введения первой дозы обозначает число дней после введения.

Фиг. 2: уровень ДНК вируса гепатита В в печени на 28-й день; примечание: QD означает один раз в сутки; BID означает два раза в сутки; МПК означает мг/кг; среда-носитель означает холостой контроль.

Подробное описание предпочтительного варианта осуществления

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, однако настоящее изобретение ими не ограничивается. Настоящее изобретение было подробно описано в описании и его конкретные варианты осуществления также были раскрыты, для специалиста в данной области техники будет очевидно, что модификации и улучшения вариантов осуществления настоящего изобретения находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения.

Иллюстративный вариант осуществления 1. Фрагмент ВВ-1



Стадия 1. Синтез соединения ВВ-1-3

ВВ-1-1 (40 г, 319,68 ммоль) добавляли в предварительно высушенную трехгорлую колбу объемом 3 л в атмосфере азота и затем в нее добавляли тетрагидрофуран (500 мл). Добавляли по каплям раствор трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (1М, 479,52 мл) при 0°C. После завершения добавления по каплям реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Через 15 мин к указанной выше реакционной смеси медленно по каплям добавляли раствор ВВ-1-2 (115,28 г, 383,62 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) при 0°C. После завершения добавления по каплям реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 4,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (600 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (1 л*3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Растворитель удаляли посредством выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, ВВ-1-3. Неочищенный продукт суспендировали с получением ВВ-1-3.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,29 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,65 (dd, J= 2,0, 3,3 Гц, 1H), 7,13 (dd, J= 1,9, 3,6 Гц, 1H), 6,36 (t, J= 3,5 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения ВВ-1-4

Порошок железа (21,02 г, 376,45 ммоль) добавляли к раствору ВВ-1-3 (29,30 г, 75,29 ммоль) в уксусной кислоте (200,00 мл) при 18°C. Реакционную смесь затем нагревали до 70°C и перемешивали в

течение 2 ч. Твердые вещества удаляли посредством фильтрации, и осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат собирали, и значение pH фильтрата регулировали до 7-8 насыщенным бикарбонатом натрия с последующими экстракцией и разделением. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Растворитель удаляли посредством выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, ВВ-1-4. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением ВВ-1-4 (15 г).

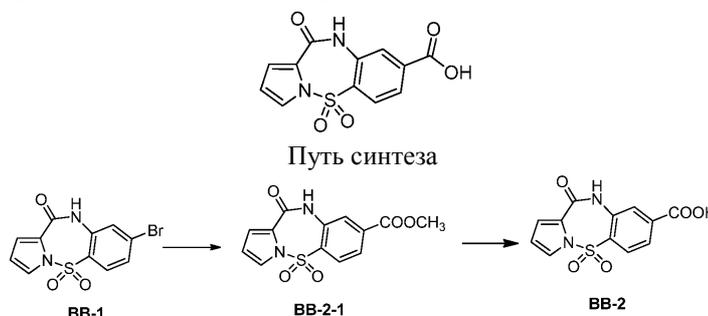
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta = 7,61$ (dd, $J=2,0, 3,3$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J=1,9, 3,6$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J=1,8, 8,8$ Гц, 1H), 6,23 (t, $J=3,4$ Гц, 1H), 5,15 (br s, 2H), 3,69 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез соединения ВВ-1

ВВ-1-4 (57 г, 158,69 ммоль) растворяли в толуоле (50 мл) и к нему добавляли раствор триметилалюминия (2М, 79,34 мл) в толуоле. Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в 4 л воды и затем экстрагировали большим количеством этилацетата. Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Растворитель удаляли посредством выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением ВВ-1 (48 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) $\delta = 11,16$ (s, 1H), 7,91 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,70-7,53 (m, 3H), 7,15 (dd, $J=1,6, 3,6$ Гц, 1H), 6,53 (t, $J=3,4$ Гц, 1H).

Иллюстративный вариант осуществления 2. Фрагмент ВВ-2



Стадия 1. Синтез соединения ВВ-2-1

ВВ-1 (6 г, 18,34 ммоль), триэтиламин (1,86 г, 18,34 ммоль, 2,54 мл), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,50 г, 1,83 ммоль) и растворитель на основе метанола (360 мл), DMF (36,00 мл) добавляли в предварительно высушенную колбу для гидрогенизации. После завершения добавления в реакционную систему вводили газообразный СО и перемешивали при 80°C в течение 12 ч при 50 фунтов/кв. дюйм. После охлаждения реакционной системы до комнатной температуры метанол и DMF удаляли посредством выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в этилацетате (800 мл). Органическую фазу промывали водой (300 мл*2) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя с получением ВВ-2-1.

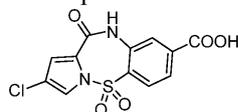
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) $\delta = 11,27$ (s, 1H), 8,15 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,17 (dd, $J=1,7, 3,4$ Гц, 1H), 6,56 (t, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,97-3,82 (m, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения ВВ-2

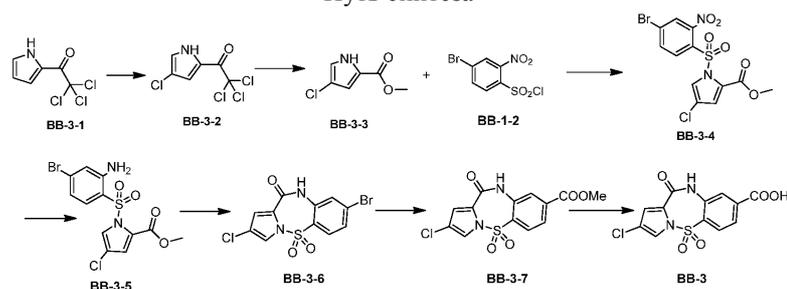
В сухую одностороннюю колбу добавляли исходное вещество, ВВ-2-1 (1,5 г, 4,90 ммоль), моногидрат гидроксида лития (205 мг, 4,90 ммоль), тетрагидрофуран (15 мл) и воду (3 мл). Реакционный раствор в колбе затем перемешивали на масляной бане при 60°C в течение 4 ч. Реакционный раствор выпаривали при пониженном давлении с удалением THF с последующим добавлением 20 мл воды. Значение pH регулировали до приблизительно 3 с помощью 2 М разбавленной хлористоводородной кислоты. Твердые вещества осаждали и собирали посредством фильтрации с получением ВВ-2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) $\delta = 11,26$ (s, 1H), 8,13 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,90 (dd, $J=1,5, 8,2$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=1,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=1,7, 3,6$ Гц, 1H), 6,55 (t, $J=3,4$ Гц, 1H).

Иллюстративный вариант осуществления 3. Фрагмент ВВ-3



Путь синтеза



Стадия 1. Синтез соединения ВВ-3-2

ВВ-3-1 (10,00 г, 47,07 ммоль) и хлороформ (50,00 мл) добавляли в предварительно высушенную колбу объемом 250 мл при 0°C и затем в нее добавляли по каплям сульфурилхлорид (12,71 г, 94,14 ммоль, 9,41 мл). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (100 мл*3). Органические фазы объединяли, промывали водой до нейтрального pH, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением ВВ-3-2, который непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 2. Синтез соединения ВВ-3-3

ВВ-3-2 (10,00 г, 40,50 ммоль) и метанол (100 мл) добавляли в предварительно высушенную колбу объемом 250 мл и затем в нее добавляли метоксид натрия (2,63 г, 48,60 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере азота. После удаления метанола посредством выпаривания при пониженном давлении смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл). Органическую фазу последовательно промывали водой (40 мл) и насыщенным солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением ВВ-3-3.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ =9,17 (br s, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,82 (dd, J=1,8, 2,6 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез соединения ВВ-3-4

трет-Бутоксид калия (1 М, 62,68 мл) и тетрагидрофуран (30 мл) добавляли в предварительно высушенную трехгорлую колбу объемом 250 мл в атмосфере азота и затем в нее медленно добавляли по каплям раствор ВВ-3-3 (4,00 г, 25,07 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (40 мл) при 0°C. После нагревания реакционной системы до 25°C и перемешивания в течение 15 мин медленно добавляли по каплям раствор ВВ-1-2 (15,07 г, 50,14 ммоль) в тетрагидрофуране (10,00 мл) при 0°C. После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 4,5 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили посредством добавления воды (150 мл). После концентрирования реакционной смеси при пониженном давлении с удалением тетрагидрофурана водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл*3), высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением ВВ-3-4.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,53 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (dd, J=1,9, 8,6 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез соединения ВВ-3-5

ВВ-3-4 (300,00 мг, 708,18 мкмоль) и уксусную кислоту (3,00 мл) добавляли в предварительно высушенный флакон и затем в него добавляли порошок железа (197,76 мг, 3,54 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при 70°C в течение 40 мин в атмосфере азота. После охлаждения реакционной системы до комнатной температуры к реакционной смеси по каплям добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия до тех пор, пока значение pH не равнялось 6. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл*3), промывали насыщенным солевым раствором (20 мл*2) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта ВВ-3-5.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,23 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,16 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=1,9, 8,8 Гц, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

Стадия 5. Синтез соединения ВВ-3-6

ВВ-3-5 (1,00 г, 2,54 ммоль) и толуол (10 мл) добавляли в предварительно высушенную колбу объемом 50 мл и затем в нее добавляли раствор триметилалюминия (2,5 М, 1,52 мл) в толуоле. После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч в атмосфере азота. После охлаждения реакционной системы до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли воду (30 мл) с гашением реакции и осаждали бледно-желтое твердое вещество. Добавляли по каплям 2 М хлористоводородную кислоту до завершения растворения твердого вещества. Водную фазу экстрагировали

этилацетатом (75 мл*2) и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта ВВ-3-6.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,33 (s, 1H), 7,93 (d, J= 8,3 Гц, 1H), 7,85 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,21 (d, J= 1,8 Гц, 1H).

Стадия 6. Синтез соединения ВВ-3-7

ВВ-3-6 (170,00 мг, 470,13 мкмоль), триэтиламин (71,36 мг, 705,20 мкмоль, 97,75 мкл), Pd(dppf)Cl $_2$ ·CH $_2$ Cl $_2$ (38,39 мг, 47,01 мкмоль) и метанол (10 мл), DMF (1,00 мл) добавляли в предварительно высушенную колбу для гидrogenизации. После завершения добавления в реакционную систему вводили газообразный монооксид углерода и реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение 12 ч при 50 фунтов/кв. дюйм. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали при пониженном давлении с удалением метанола и DMF с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением ВВ-3-7.

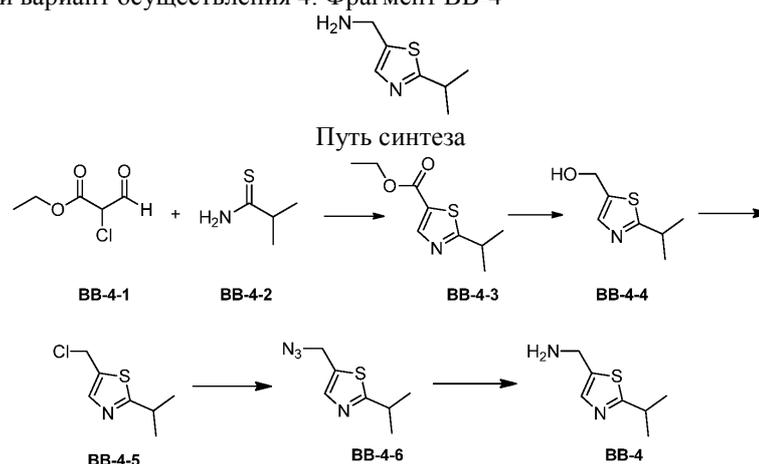
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =13,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,53-11,36 (m, 1H), 8,16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 3,91 (s, 3H).

Стадия 7. Синтез соединения ВВ-3

ВВ-3-7 (50,00 мг, 146,74 мкмоль), разбавленную хлористоводородную кислоту (6 М, 300,00 мкл) и диоксан (600,00 мкл) добавляли в предварительно высушенный флакон. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 58 ч в атмосфере азота с последующей фильтрацией с получением продукта, ВВ-3.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 13,79 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H).

Иллюстративный вариант осуществления 4. Фрагмент ВВ-4



Стадия 1. Синтез соединения ВВ-4-3

Соединение ВВ-4-1 (2,90 г, 19,26 ммоль), ВВ-4-2 (1,45 г, 14,06 ммоль) и MgSO $_4$ (4,82 г, 40,06 ммоль) растворяли в этаноле (30 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором карбоната натрия (30 мл), затем смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл*3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл*2) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующими фильтрацией и удалением растворителя посредством выпаривания при пониженном давлении. Неочищенный продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии с получением ВВ-4-3.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8,30 (s, 1H), 4,29 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,9 Гц, 6H), 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения ВВ-4-4

Раствор ВВ-4-3 (1,7 г, 8,53 ммоль) в тетрагидрофуране (5,00 мл) добавляли по каплям к раствору тетрагидроалюмината лития (809,39 мг, 21,33 ммоль) в тетрагидрофуране (5,00 мл). Реакционный раствор перемешивали при 5°C в течение 2 ч, затем нагревали до 25°C и перемешивали в течение еще 12 ч. К реакционной смеси добавляли сульфат натрия, содержащий кристаллы воды, с гашением реакции с последующей фильтрацией. Осадок на фильтре промывали большим количеством этилацетата и собирали фильтрат. Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия с последующими фильтрацией и удалением растворителя посредством выпаривания при пониженном давлении с получением ВВ-4-4, который непосредственно применяли на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 7,47 (s, 1H), 4,61 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,29-3,16 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,9 Гц, 6H).

Стадия 3. Синтез соединения ВВ-4-5

DMAP (15,52 мг, 127,00 мкмоль) и триэтиламин (385,53 мг, 3,81 ммоль, 528,12 мкл) добавляли к раствору ВВ-4-4 (200,00 мг, 1,27 ммоль) в дихлорметане (3,00 мл) при 0°C и затем к ним добавляли по каплям метансульфонилхлорид (218,22 мг, 1,91 ммоль, 147,45 мкл). Реакционную смесь постепенно нагревали до 25°C и перемешивали при данной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) с последующей экстракцией дихлорметаном (10 мл*3). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующими фильтрацией и удалением растворителя посредством выпаривания при пониженном давлении с получением ВВ-4-5, который непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 4. Синтез соединения ВВ-4-6

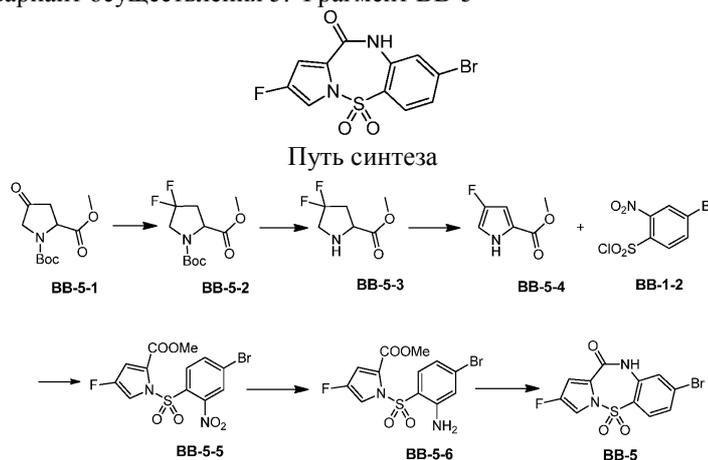
Азид натрия (148,22 мг, 2,28 ммоль) добавляли к раствору ВВ-4-5 (200,00 мг, 1,14 ммоль) в DMF (2,00 мл) при 25°C. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором карбоната натрия (2,0 мл) с последующей экстракцией этилацетатом (5 мл*3). Органические фазы объединяли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующими фильтрацией и удалением растворителя посредством выпаривания при пониженном давлении. Неочищенный продукт выделяли с помощью тонкослойной хроматографии с получением ВВ-4-6.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7,76-7,59 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,26 (td, J=6,8, 13,7 Гц, 1H), 1,32 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Стадия 5. Синтез соединения ВВ-4

Трифенилфосфин (259,05 мг, 987,66 мкмоль) добавляли к раствору соединения ВВ-4-6 (90,00 мг, 493,83 мкмоль) в тетрагидрофуране (2,00 мл) и воде (400,00 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли посредством выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью тонкослойной хроматографии с получением ВВ-4, который непосредственно применяли на следующей стадии.

Иллюстративный вариант осуществления 5. Фрагмент ВВ-5



Стадия 1. Синтез соединения ВВ-5-2

Соединение ВВ-5-1 (9,70 г, 39,88 ммоль) и дихлорметан (100,00 мл) добавляли в сухую трехгорлую колбу объемом 500 мл и систему охлаждали до -78°C с последующим добавлением по каплям DAST (25,71 г, 159,52 ммоль, 21,07 мл). После завершения добавления по каплям трехгорлую колбу помещали на масляную баню при 25°C и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную систему охлаждали до 0°C и к ней добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия с регулированием значения pH до приблизительно 10. Фазу на основе дихлорметана собирали и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл*2). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением ВВ-5-2.

Стадия 2. Синтез соединения ВВ-5-3

Соединение ВВ-5-2 (9,05 г, 34,12 ммоль) и раствор 4 М хлороводорода в этилацетате (100,00 мл) добавляли в сухую одnogорлую колбу объемом 500 мл. Затем одnogорлую колбу помещали на масляную баню при 25°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением ВВ-5-3, который непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 3. Синтез соединения ВВ-5-4

Соединение ВВ-5-3 (6,88 г, 34,13 ммоль), диоксид марганца (11,87 г, 136,51 ммоль) и тетрагидрофуран (100 мл) добавляли в сухую одnogорлую колбу и три раза продували газообразным азотом. Одnogорлую колбу помещали на масляную баню при 70°C и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением

неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт подвергли колоночной хроматографии на силикагеле с получением ВВ-5-4.

Стадия 4. Синтез соединения ВВ-5-5

Раствор трет-бутоксидка калия в тетрагидрофуране (1М, 64,63 мл) добавляли в сухую трехгорлую колбу объемом 500 мл и к системе добавляли по каплям раствор соединения ВВ-5-4 (3,7 г, 25,85 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) при 0°C. Систему перемешивали при 25°C в течение 15 мин с последующим добавлением по каплям раствора соединения ВВ-1-2 (15,54 г, 51,71 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при 0°C. Наконец, трехгорлую колбу помещали на масляную баню при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который подвергли колоночной хроматографии на силикагеле с получением ВВ-5-5.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,29 (d, J=8,6 Гц, 1Н), 7,98-7,91 (m, 2Н), 7,44 (dd, J=2,3, 3,2 Гц, 1Н), 6,90 (d, J=2,2 Гц, 1Н), 3,75 (s, 3Н).

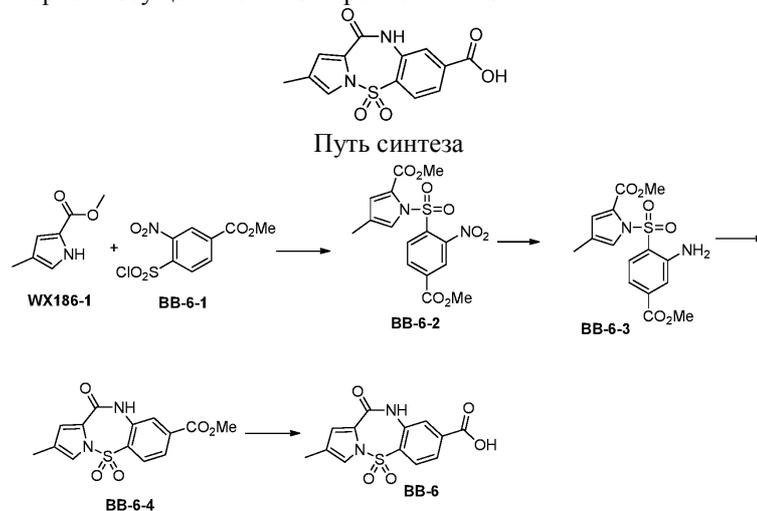
Стадия 5. Синтез соединения ВВ-5-6

Соединение ВВ-5-5 (900 мг, 2,21 ммоль), порошок железа (493,76 мг, 8,84 ммоль) и уксусную кислоту (5 мл) добавляли в сухую одногорлую колбу и три раза продували газообразным азотом. Затем проводили реакцию на масляной бане при 70°C при перемешивании в течение 1 ч. Реакционную смесь подвергли горячей фильтрации через воронку с пятью отверстиями, заполненную диатомовой землей. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном (10 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением ВВ-5-6.

Стадия 6. Синтез соединения ВВ-5

Соединение ВВ-5-6 (1,1 г, 2,92 ммоль) и толуол (10 мл) добавляли в сухую одногорлую колбу и три раза продували газообразным азотом с последующим добавлением раствора триметилалюминия в толуоле (2,5 М, 1,75 мл). Затем проводили реакцию на масляной бане при 110°C при перемешивании в течение 2 ч. К реакционной системе добавляли 10 мл воды с последующей экстракцией этилацетатом (30 мл*3). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением ВВ-5.

Иллюстративный вариант осуществления 6. Фрагмент ВВ-6



Стадия 1. Синтез соединения ВВ-6-2

трет-Бутоксид калия (1 М, 39,17 мл) и THF (50 мл) добавляли в предварительно высушенную трехгорлую колбу объемом 500 мл, а затем создавали вакуум и три раза продували газообразным азотом.

После охлаждения смеси до 0°C добавляли по каплям раствор WX186-1 (5 г, 32,64 ммоль) в THF (50 мл) при температуре 0-5°C. После завершения добавления раствор нагревали до 25°C и перемешивали в течение 20 мин, и смесь становилась белой суспензией. После охлаждения до 0°C медленно по каплям добавляли раствор ВВ-6-1 (10,95 г, 39,17 ммоль) в THF (100 мл) ниже 5°C. Цвет раствора становился темно-красным. После завершения добавления раствор нагревали до 25°C и перемешивали в течение 12 ч, и цвет раствора становился желтым. Реакционную смесь выливали в 300 мл воды с гашением реакции, экстрагировали этилацетатом (300 мл). Объединенную органическую фазу промывали с помощью 250 мл насыщенного солевого раствора и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат собирали и выпаривали при пониженном давлении с удалением растворителя с получением ВВ-6-2.

Стадия 2. Синтез соединения ВВ-6-3

Исходное вещество, ВВ-6-2 (12,5 г, 31,54 ммоль), и уксусную кислоту (250 мл) добавляли в предварительно высушенную трехгорлую колбу объемом 500 мл. После полного растворения твердого вещества добавляли порошок железа (7,05 г, 126,14 ммоль). Реакцию проводили при 70°C в течение 5 ч. Реак-

смесь перемешивали при 20°C в течение 15 мин с последующим медленным добавлением по каплям раствора ВВ-1-2 (3,77 г, 12,54 ммоль, 2,00 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C. Систему возвращали до 20°C и перемешивали в течение 4,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой (1:1, 100 мл) и водную фазу промывали этилацетатом (100 мл*2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и выделяли с помощью колоночной хроматографии с получением WX145-2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,54 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 6,76 (d, J=3,7 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения WX145-3

Исходное вещество, WX145-2 (450,00 мг, 1,06 ммоль), и уксусную кислоту (2,00 мл) добавляли в сухой флакон и перемешивали для растворения с последующим добавлением порошка железа (296,01 мг, 5,30 ммоль). Реакционную систему три раза продували газообразным азотом, затем перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии с получением WX145-3.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 7,55 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,96-6,84 (m, 2H), 6,32 (d, J=3,5 Гц, 1H), 5,20 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез соединения WX145-4

WX145-3 (410,00 мг, 1,04 ммоль) и толуол (1,00 мл) добавляли в сухой флакон объемом 100 мл и перемешивали для растворения с последующим добавлением раствора триметилалюминия (2,5 М, 624,94 мкл) в толуоле. Реакционную систему три раза продували с помощью газообразного азота и затем перемешивали при 110°C в течение 1,5 ч с последующим добавлением воды и этилацетата (1:1, 10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл*3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии с получением WX145-4.

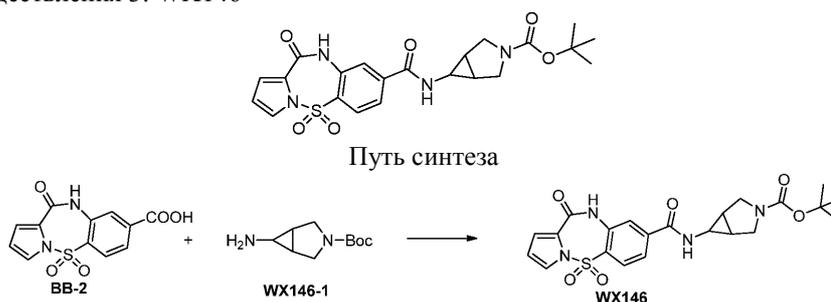
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,30 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,67-7,62 (m, 3H), 6,68 (d, J=3,5 Гц, 1H).

Стадия 4. Синтез соединения WX145

WX145-4 (50,00 мг, 138,27 мкмоль) и ВВ-4 (23,77 мг, 152,10 мкмоль) растворяли в DMF (3,00 мл) с последующим добавлением триэтиламина (13,99 мг, 138,27 мкмоль, 19,16 мкл) и Pd(dppf)Cl₂ (10,12 мг, 13,83 мкмоль). Реакционную систему три раза продували газообразным аргоном, затем три раза продували газообразным монооксидом углерода и повышали давление до 50 фунтов/кв.дюйм. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали непосредственно с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли с помощью HPLC с получением WX145.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,36 (s, 1H), 9,49-9,43 (m, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,68 (d, J=3,3 Гц, 1H), 4,62 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,21 (td, J=7,0, 13,8 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Вариант осуществления 3: WX146

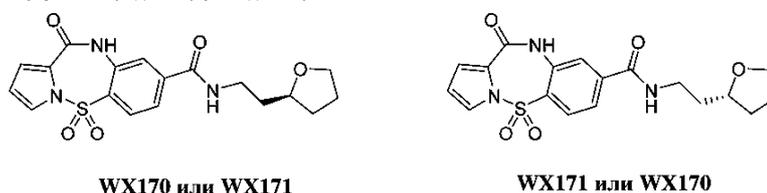


Стадия 1. Синтез соединения WX146

Синтез соединения WX146 осуществляли согласно синтезу WX143 в варианте осуществления 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,22 (s, 1H), 8,85 (d, J=4,2 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,53 (d, J=11,0 Гц, 2H), 3,40-3,32 (m, 3H), 1,79 (br s, 2H), 1,39 (s, 9H).

Вариант осуществления 4: WX170 и WX171





Стадия 1. Синтез соединений WX170 и WX171

Синтез соединений WX170 и WX171 осуществляли согласно стадии 4 синтеза WX145 в варианте осуществления 2.

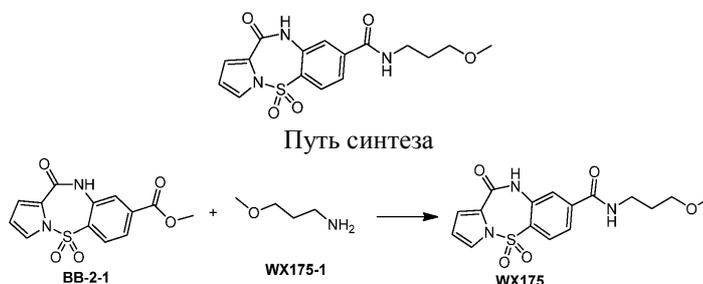
Соединение WX170: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,22 (s, 1H), 8,77 (br t, J =5,5 Гц, 1H), 8,10 (d, J =8,5 Гц, 1H), 7,86 (d, J =1,5 Гц, 1H), 7,78 (dd, J =1,5, 8,0 Гц, 1H), 7,61 (dd, J =2,0, 3,0 Гц, 1H), 7,15 (dd, J =1,5, 3,5 Гц, 1H), 6,54 (t, J =3,3 Гц, 1H), 3,82-3,69 (m, 2H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 2H), 2,01-1,89 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,49-1,28 (m, 1H).

Соединение WX171: ^1H ЯМР(400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,22 (s, 1H), 8,77 (br t, J = 5,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J =8,3 Гц, 1H), 7,86 (d, J =1,3 Гц, 1H), 7,78 (dd, J =1,3, 8,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J =1,8, 3,0 Гц, 1H), 7,15 (dd, J =1,8, 3,5 Гц, 1H), 6,54 (t, J =3,4 Гц, 1H), 3,90-3,68 (m, 2H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,69 (q, J =6,9 Гц, 2H), 1,47-1,34 (m, 1H).

Условия хирального разделения: хиральная колонка: OJ (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: 0,1% раствор аммиака/этанол; расход: 60 мл/мин; температура колонки: 40°C.

Время удерживания соединения WX171: 3,949 мин (пик 2); время удерживания соединения WX170: 3,658 мин (пик 1).

Вариант осуществления 5: WX175

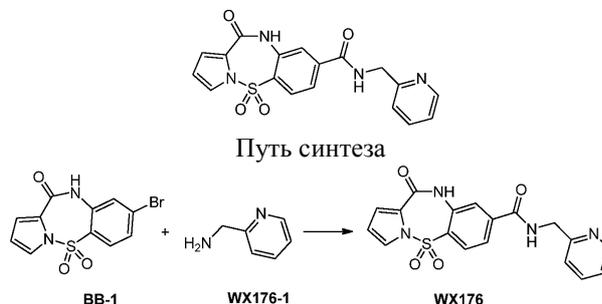


Стадия 1. Синтез соединения WX175

BB-2-1 (85,00 мг, 277,51 мкмоль) и соединение WX175-1 (24,74 мг, 277,51 мкмоль, 28,44 мкл) добавляли в предварительно высушенную колбу объемом 50 мл с последующим добавлением толуола (5,00 мл). Затем к реакционной смеси медленно добавляли раствор триметиалюминия (2 М, 208,13 мкл) в толуоле при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой (1:1, 20 мл) и водную фазу промывали этилацетатом (20 мл*2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт выделяли с помощью препаративной HPLC с получением WX175.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8,79 (br t, J =5,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J =8,3 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (dd, J =1,5, 8,3 Гц, 1H), 7,62 (dd, J =1,6, 2,9 Гц, 1H), 7,16 (dd, J =1,8, 3,5 Гц, 1H), 6,55 (t, J =3,4 Гц, 1H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,75 (q, J =6,7 Гц, 2H).

Вариант осуществления 6: WX176

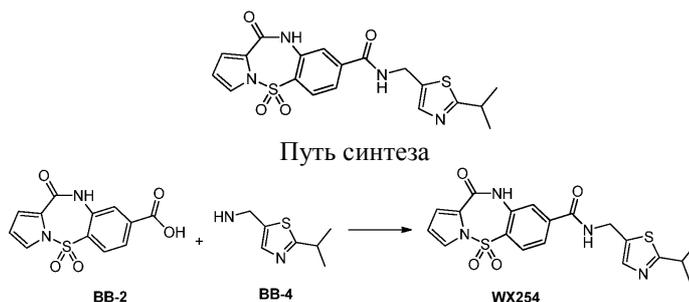


Стадия 1. Синтез соединения WX176

Синтез соединения WX176 осуществляли согласно стадии 4 синтеза WX145 в варианте осуществления 2.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 8,52 (br d, J =4,3 Гц, 1H), 8,17 (d, J =8,8 Гц, 1H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,55 (dd, J =1,8, 3,0 Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,35 (dd, J =5,3, 7,0 Гц, 1H), 7,19 (dd, J =1,6, 3,6 Гц, 1H), 6,52 (t, J =3,3 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H).

Вариант осуществления 7: WX254

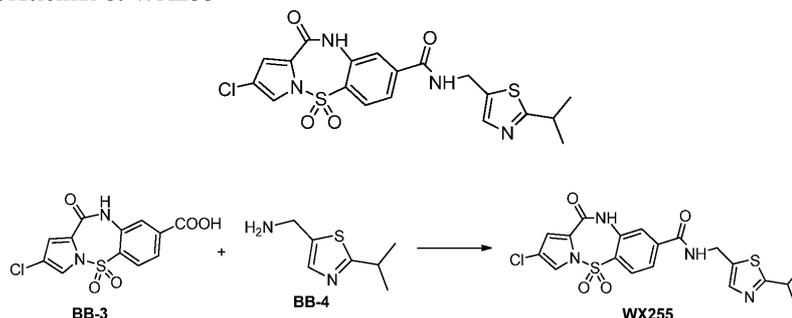


Стадия 1. Синтез соединения WX254

Синтез соединения WX254 осуществляли согласно синтезу WX143 в варианте осуществления 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,21 (s, 1H), 9,44 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (dd, J=1,2, 8,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,8, 2,9 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,15 (dd, J=1,5, 3,5 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 4,61 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,20 (t, J=6,8 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Вариант осуществления 8: WX255

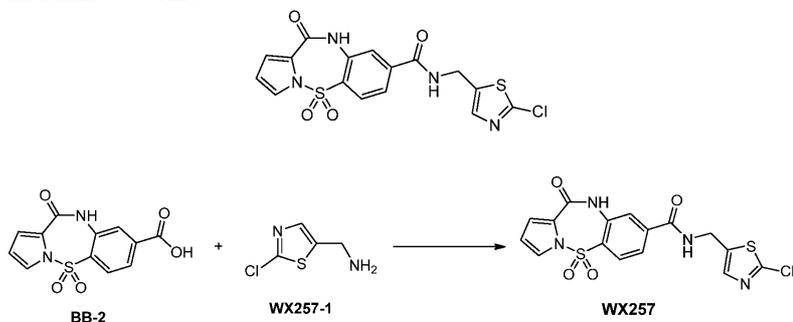


Стадия 1. Синтез соединения WX255

Синтез соединения WX255 осуществляли согласно синтезу WX143 в варианте осуществления 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,40 (br s, 1H), 9,51 (br s, 1H), 8,11 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,20 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,61 (br d, J=5,6 Гц, 2H), 3,20 (квин., J=6,8 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,9 Гц, 6H).

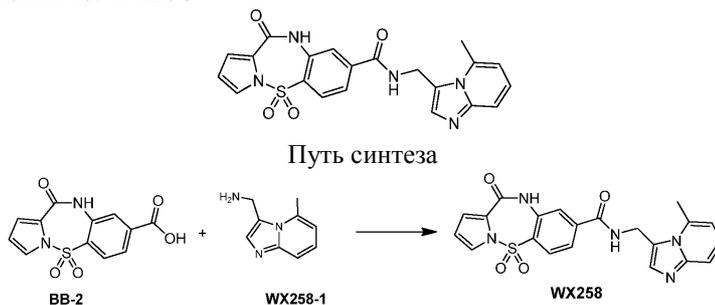
Вариант осуществления 9: WX257



Стадия 1. Синтез соединения WX257

Синтез соединения WX257 осуществляли согласно синтезу WX143 в варианте осуществления 1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,21 (s, 1H), 9,53 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=1,5, 8,4 Гц, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,15 (dd, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,57-6,52 (m, 1H), 4,60 (d, J=5,5 Гц, 2H).

Вариант осуществления 10: WX258

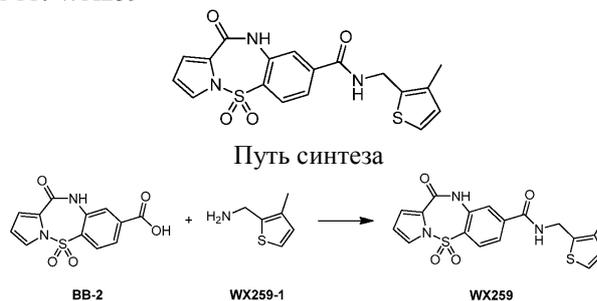


Стадия 1. Синтез соединения WX258

Синтез соединения WX258 осуществляли согласно синтезу WX143 в варианте осуществления 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,42-11,12 (m, 1H), 9,69-9,28 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=1,1, 8,4 Гц, 1H), 7,85 (br d, J=3,7 Гц, 2H), 7,61 (dd, J=1,7, 3,0 Гц, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,14 (dd, J=1,8, 3,5 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 5,07 (d, J=4,4 Гц, 2H), 2,99 (s, 3H).

Вариант осуществления 11: WX259

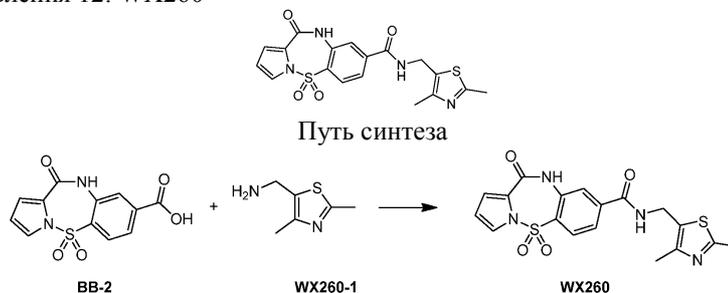


Стадия 1. Синтез соединения WX259

Синтез соединения WX259 осуществляли согласно синтезу WX143 в варианте осуществления

1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,21 (s, 1H), 9,32 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=1,5, 8,4 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,8, 3,1 Гц, 1H), 7,29 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,8, 3,5 Гц, 1H), 6,84 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 4,55 (d, J=5,7 Гц, 2H), 2,22 (s, 3H).

Вариант осуществления 12: WX260

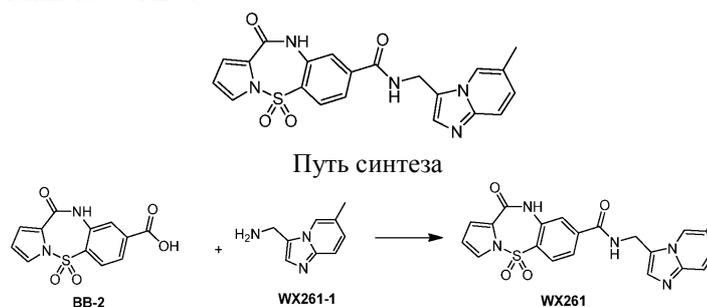


Стадия 1. Синтез соединения WX260

Синтез соединения WX260 осуществляли согласно синтезу WX143 в варианте осуществления 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,23 (s, 1H), 9,54 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,89 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=1,8, 3,1 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=1,8, 3,5 Гц, 1H), 6,53 (t, J=3,4 Гц, 1H), 4,53 (d, J=5,7 Гц, 2H), 2,67-2,62 (m, 3H), 2,38 (s, 3H).

Вариант осуществления 13: WX261

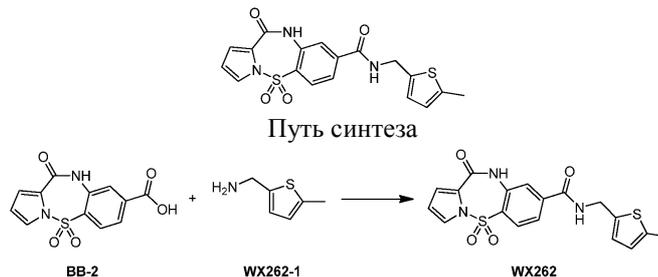


Стадия 1. Синтез соединения WX261

Синтез соединения WX261 осуществляли согласно синтезу WX143 в варианте осуществления 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,25 (s, 1H), 9,69 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,95-7,82 (m, 4H), 7,60 (dd, J=1,8, 3,1 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,53 (t, J=3,3 Гц, 1H), 4,88 (d, J=5,3 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H).

Вариант осуществления 14: WX262

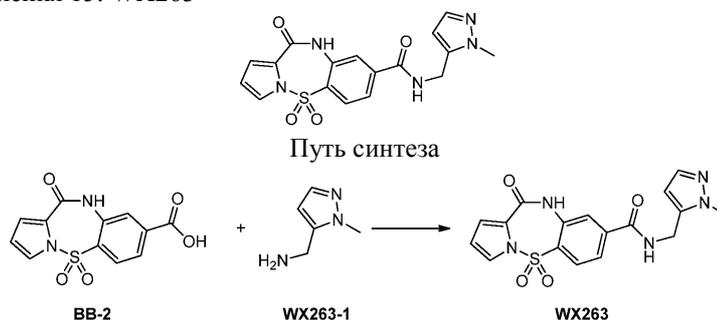


Стадия 1. Синтез соединения WX262

Синтез соединения WX262 осуществляли согласно синтезу WX143 в варианте осуществления 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,21 (s, 1H), 9,37 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,90 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,5, 3,1 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,79 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=1,1, 3,3 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 4,53 (d, J=5,7 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H).

Вариант осуществления 15: WX263

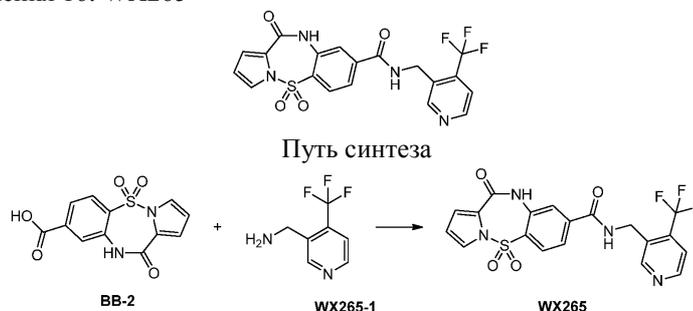


Стадия 1. Синтез соединения WX263

Синтез соединения WX263 осуществляли согласно синтезу WX143 в варианте осуществления 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,22 (s, 1H), 9,31 (brt, J=5,5 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (dd, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,6, 3,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,6, 3,5 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,4 Гц, 1H), 6,18 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,52 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H).

Вариант осуществления 16: WX265

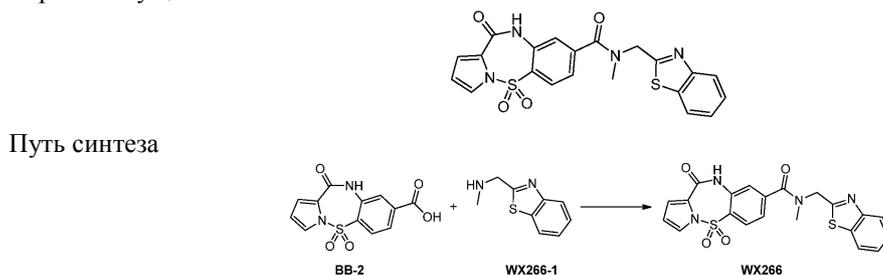


Стадия 1. Синтез соединения WX265

Синтез соединения WX265 осуществляли согласно синтезу WX143 в варианте осуществления

1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,24 (s, 1H), 9,48-9,40 (m, 1H), 8,86-8,75 (m, 2H), 8,14 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 7,76 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,62 (br d, J=1,3 Гц, 1H), 7,21-7,10 (m, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 4,69 (br d, J=4,6 Гц, 2H).

Вариант осуществления 17: WX266

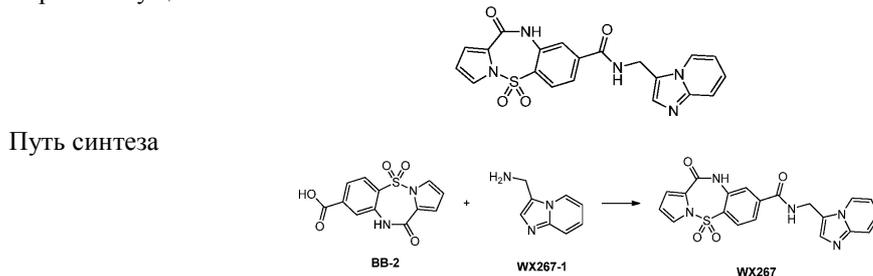


Стадия 1. Синтез соединения WX266

Синтез соединения WX266 осуществляли согласно синтезу WX143 в варианте осуществления 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,22 (s, 1H), 8,17-7,97 (m, 3H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,58-7,44 (m, 4H), 7,22-7,10 (m, 1H), 6,55 (br s, 1H), 5,18-4,83 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 3H).

Вариант осуществления 18: WX267

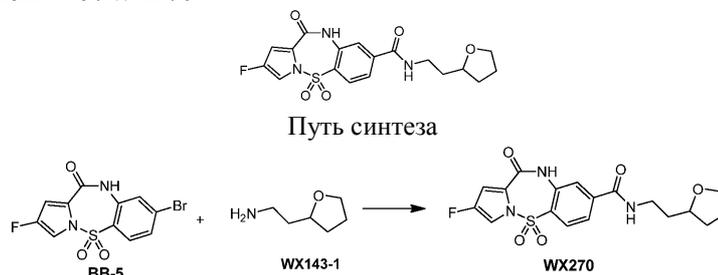


Стадия 1. Синтез соединения WX267

Синтез соединения WX267 осуществляли согласно синтезу WX143 в варианте осуществления 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,25 (s, 1H), 9,60 (br s, 1H), 8,98 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,14 (br d, J=1,8 Гц, 1H), 6,58-6,49 (m, 1H), 4,93 (brd, J=4,9 Гц, 2H).

Вариант осуществления 19: WX270

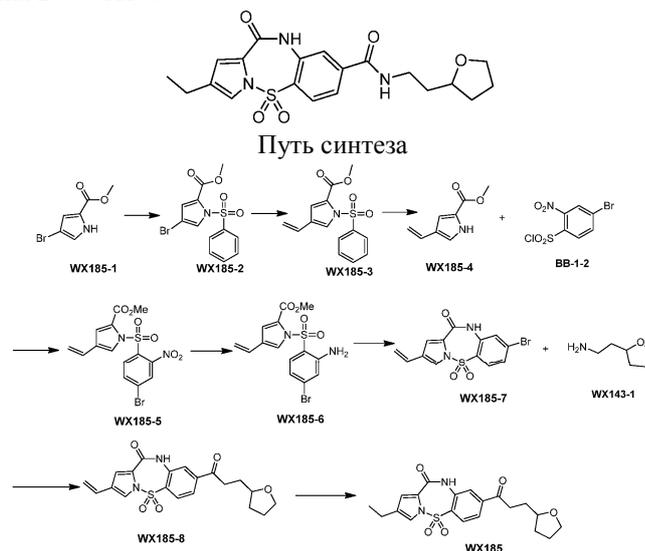


Стадия 1. Синтез соединения WX270

Синтез соединения WX270 осуществляли согласно стадии 4 синтеза WX145 в варианте осуществления 2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,39 (s, 1H), 8,82 (br t, J=5,2 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,14 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,48-1,33 (m, 1H).

Вариант осуществления 20: WX185



Стадия 1. Синтез соединения WX185-2

WX185-1 (5 г, 24,51 ммоль) растворяли в дихлорметане (60 мл) и триэтиламин (5,46 г, 53,92 ммоль, 7,50 мл) и добавляли DMAP (299,40 мг, 2,45 ммоль) с последующим добавлением по каплям бензилсульфонилхлорида (4,76 г, 26,96 ммоль, 3,45 мл). Реакцию проводили при 30°C при перемешивании в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли дихлорметан (100 мл) и реакционную смесь промывали с помощью 2 М разбавленной хлористоводородной кислоты (30 мл*2). Фазу на основе дихлорметана высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с удалением растворителя. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением WX185-2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8,06 (td, J=2,2, 4,4 Гц, 2H), 7,79 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения WX185-3

WX185-3 (9 г, 26,15 ммоль) растворяли в DMF (60 мл) с последующим добавлением тетра-кис(трифенилфосфин)палладия (1,51 г, 1,31 ммоль) и три-трет-бутил(винил)олова (10,78 г, 33,99 ммоль, 9,89 мл). Реакционную систему три раза продували газообразным азотом и реакцию проводили при 100°C при перемешивании в течение 24 ч. Раствор фторида цезия (8 г, растворенные в 50 мл воды) добавляли к реакционной смеси и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч с последующими добавлением этилацетата (100 мл) и промыванием водой (50 мл*2). Фазу на основе этилацетата фильтровали (некоторое количество твердого органического материала содержалось в фазе на основе EA) и фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением WX185-3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,03-7,98 (m, 2H), 7,94 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,76 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,37 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,66-6,56 (m, 1H), 5,72 (dd, J=1,0, 17,7 Гц, 1H), 5,21 (dd, J=1,1, 11,0 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез соединения WX185-4

WX185-3 (5,7 г, 19,57 ммоль) растворяли в метаноле (60 мл) с последующим добавлением метоксида натрия (1,37 г, 25,44 ммоль). Реакцию проводили при 50°C при перемешивании в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергли колоночной хроматографии на силикагеле с получением WX185-4.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,88 (br s, 1H), 7,11 (dd, J=1,6, 2,9 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,53 (dd, J=10,9, 17,7 Гц, 1H), 5,46 (dd, J=1,5, 17,7 Гц, 1H), 4,94 (dd, J=1,6, 10,9 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез соединения WX185-5

Раствор WX185-4 (1,79 г, 11,84 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли по каплям к раствору трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (1M, 29,60 мл, 2,5 экв.) при 0°C. Систему перемешивали при 30°C в течение 30 минут и затем температуру системы понижали до 0°C с последующим добавлением раствора ВВ-1-2 (7,12 г, 23,68 ммоль, 2 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением WX185-5.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,51 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (dd, J=1,9, 8,7 Гц, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,55 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=11,0, 17,7 Гц, 1H), 5,79 (br d, J=17,6 Гц, 1H), 5,26 (d, J=10,9 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H).

Стадия 5. Синтез соединения WX185-6

WX185-5 (0,8 г, 1,93 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл), с последующим добавлением порошка железа (430,39 мг, 7,71 ммоль) и реакцию проводили при 65°C при перемешивании в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергли колоночной хроматографии на силикагеле с получением WX185-6.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,09 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,08 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,60-6,48 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,70 (dd, J=1,0, 17,7 Гц, 1H), 5,23-5,11 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,99 (s, 1H).

Стадия 6. Синтез соединения WX185-7

WX185-6 (1,8 г, 4,67 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл) с последующим добавлением трет-бутоксид калия (786,47 мг, 7,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли этилацетат (50 мл) и реакционную смесь промывали с помощью 1 M разбавленной хлористоводородной кислоты (30 мл*2) и воды (30 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением WX185-7.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,20 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=1,7, 9,6 Гц, 2H), 7,64 (dd, J=1,5, 8,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=11,0, 17,6 Гц, 1H), 5,79-5,72 (m, 1H), 5,21 (d, J=11,2 Гц, 1H).

Стадия 7. Синтез соединения WX185-8

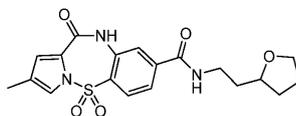
WX185-7 (80 мг, 226,51 мкмоль) и WX173-1 (37,78 мг, 249,16 мкмоль) растворяли в DMF (5 мл) с последующим добавлением триэтиламина (45,84 мг, 453,01 мкмоль, 63,05 мкл) и Pd(dppf)Cl₂ (16,57 мг, 22,65 мкмоль). В реакционную смесь вводили газообразный монооксид углерода и реакцию проводили при 80°C при 50 фунтов/кв. дюйм в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением WX185-8.

Стадия 8. Синтез соединения WX185

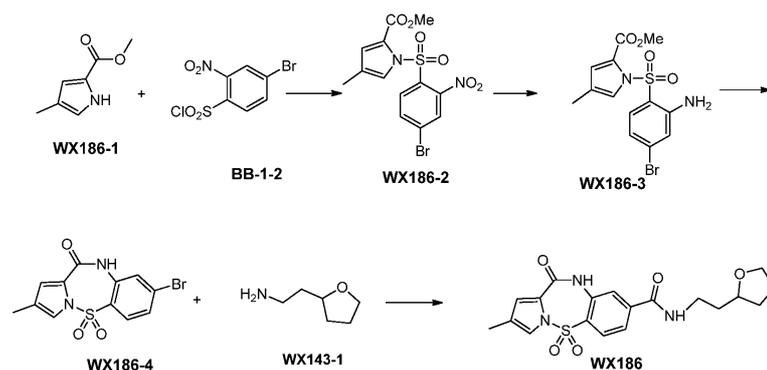
WX185-8 (40 мг, 96,28 мкмоль) растворяли в метаноле (10 мл) с последующим добавлением Pd/C (40 мг, 377,36 мкмоль) и введением газообразного водорода. Реакционную смесь перемешивали при 30°C при 15 фунтов/кв. дюйм в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC с получением WX185.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,17 (br s, 1H), 8,83 (br s, 1H), 8,06 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,83-3,69 (m, 2H), 3,58 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 2,46-2,40 (m, 4H), 1,96 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 1,80 (br dd, J=7,1, 14,1 Гц, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 1H), 1,12 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Вариант осуществления 21: WX186



Путь синтеза



Стадия 1. Синтез соединения WX186-2

Синтез соединения WX186-2 осуществляли согласно стадии 4 синтеза WX185-5 в варианте осуществления 20.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8,53 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,18 (dd, $J=1,9, 8,7$ Гц, 1H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,53 (d, $J=2$ (dd, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,61, 0, 17,7 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения WX186-3

Синтез соединения WX186-3 осуществляли согласно стадии 5 синтеза WX185-6 в варианте осуществления 20.

Стадия 3. Синтез соединения WX186-4

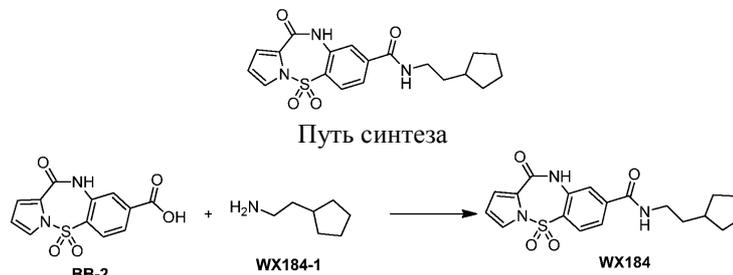
Синтез соединения WX186-4 осуществляли согласно стадии 6 синтеза WX185-7 в варианте осуществления 20.

Стадия 4. Синтез соединения WX186

Синтез соединения WX186 осуществляли согласно стадии 4 синтеза WX145 в варианте осуществления 2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,36 (s, 1H), 8,80 (br t, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,13 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,48-1,33 (m, 1H).

Вариант осуществления 22: WX184

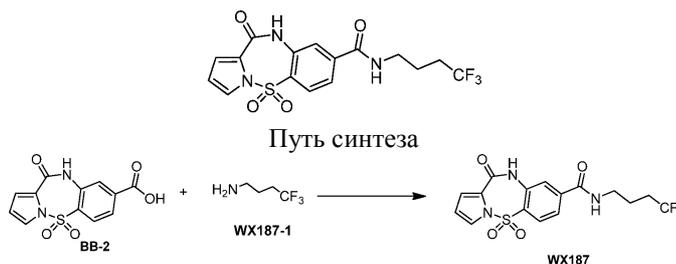


Стадия 1. Синтез соединения WX184

BB-2 (38,7 мг, 342,15 мкмоль), EDCI (98,4 мг, 513,23 мкмоль), DIPEA (88,4 мг, 684,31 мкмоль) и DMF (1 мл) добавляли в предварительно высушенный флакон и в него добавляли WX184-1 (100 мг, 342,15 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC с получением WX184.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,94 (br s, 1H), 8,09 (d, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,63 (br d, $J=7,72$ Гц, 1H), 7,45 (br s, 1H), 6,43 (t, $J=3,20$ Гц, 1H), 6,20 (br s, 1H), 3,54-3,49 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 3H), 1,49-1,67 (m, 5H), 1,25 (s, 1H), 1,14 (br s, 2H).

Вариант осуществления 23: WX187



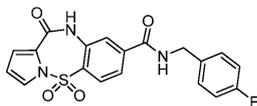
Стадия 1. Синтез соединения WX187

BB-2 (0,1 г, 342,15 мкмоль) и DMF (1 мл) добавляли в сухой флакон с последующим добавлением

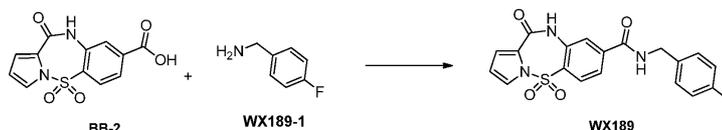
НОВт (69,3 мг, 513,22 мкмоль), EDCI (98,4 мг, 513,22 мкмоль), DIPEA (88,4 мг, 684,30 мкмоль) и WX187-1 (43,5 мг, 342,15 мкмоль). Реакционную систему три раза продували газообразным азотом и реакцию проводили при 20°C при перемешивании в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через игольчатый фильтр для органической фазы с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли с помощью HPLC с получением WX187.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,21 (s, 1H), 8,82 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,7, 3,0 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,37-2,24 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H).

Вариант осуществления 24: WX189



Путь синтеза

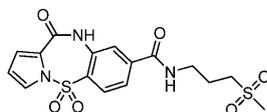


Стадия 1. Синтез соединения WX189

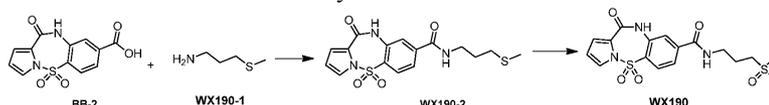
BB-2 (0,1 г, 342,15 мкмоль) и DMF (1 мл) добавляли в сухой флакон с последующим добавлением НОВт (69,3 мг, 513,22 мкмоль), EDCI (98,4 мг, 513,22 мкмоль), DIPEA (88,4 мг, 684,30 мкмоль, 119,19 мкл, 2 экв.) и WX189-1 (42,8 мг, 342,15 мкмоль). Реакционную систему три раза продували газообразным азотом и реакцию проводили при 20°C при перемешивании в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через игольчатый фильтр для органической фазы с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли с помощью HPLC с получением WX189.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,21 (s, 1H), 9,33 (br t, J=6,0 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,8, 3,1 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=5,6, 8,5 Гц, 2H), 7,21-7,10 (m, 3H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 4,46 (d, J=5,7 Гц, 2H).

Вариант осуществления 25: WX190



Путь синтеза



Стадия 1. Синтез соединения WX190-2

BB-2 (0,2 г, 684,31 мкмоль) и DMF (1 мл) добавляли в сухой флакон с последующим добавлением НОВт (138,7 мг, 1,03 ммоль), EDCI (196,8 мг, 1,03 ммоль), DIPEA (176,9 мг, 1,37 ммоль) и WX190-1 (71,99 мг, 684,31 мкмоль). Реакционную систему три раза продували газообразным азотом и реакцию проводили при 20°C при перемешивании в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением WX190-2.

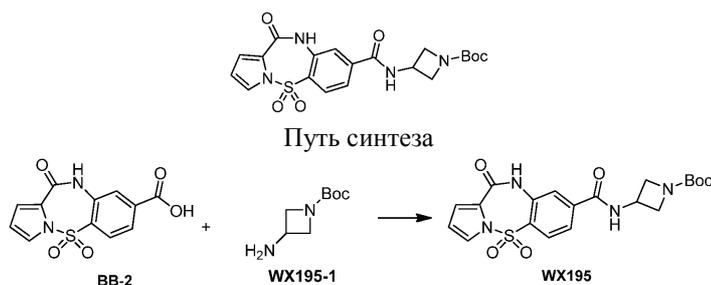
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,19 (br s, 1H), 8,77 (t, J=5,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,54 (q, J=3,4 Гц, 1H), 3,38-3,32 (m, 2H), 2,52 (br s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,78 (q, J=7,0 Гц, 2H).

Стадия 2. Синтез соединения WX190

WX190-2 (0,2 г, 527,07 мкмоль), насыщенный раствор бикарбоната натрия (4,32 г, 51,42 ммоль, 2 мл) и EtOAc (3 мл) добавляли в сухую одnogорлую колбу с последующим добавлением м-хлорпероксибензойной кислоты (374,52 мг, 1,84 ммоль, чистота 85%). Реакционную систему три раза продували газообразным азотом и реакцию проводили при 20°C при перемешивании в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через игольчатый фильтр для органической фазы с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC с получением WX190.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,22 (s, 1H), 8,85 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,15 (dd, J=1,5, 3,5 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,39 (q, J=6,6 Гц, 2H), 3,22-3,10 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,94 (q, J=7,3 Гц, 2H).

Вариант осуществления 26: WX195

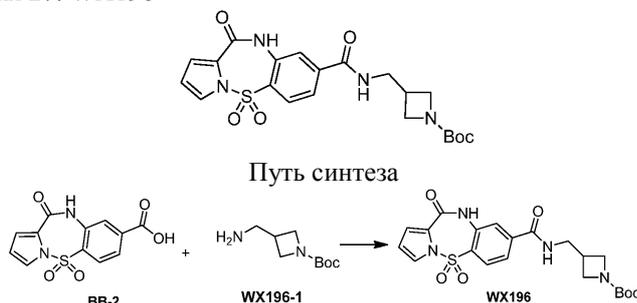


Стадия 1. Синтез соединения WX195

Синтез соединения WX195 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,22 (br s, 1H), 9,30 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,93-7,80 (m, 2H), 7,61 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,15 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,59-6,49 (m, 1H), 4,64 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,12 (br s, 2H), 3,84 (br s, 2H), 1,44-1,34 (m, 9H).

Вариант осуществления 27: WX196

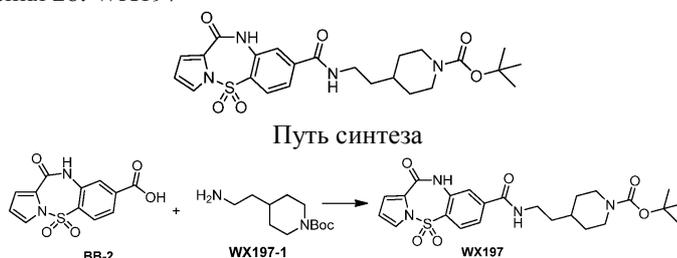


Стадия 1. Синтез соединения WX196

Синтез соединения WX196 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,34-11,10 (m, 1H), 8,89 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=1,5, 8,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,7, 3,1 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,87 (br s, 3H), 3,58 (br s, 2H), 3,45 (br t, J=6,3 Гц, 2H), 1,34 (s, 9H).

Вариант осуществления 28: WX197

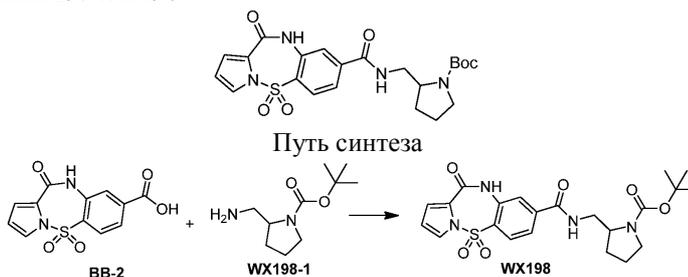


Стадия 1. Синтез соединения WX197

Синтез соединения WX197 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,22 (s, 1H), 8,76 (br s, 1H), 8,10 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,15 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,2 Гц, 1H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,30 (br d, J=5,6 Гц, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,48-1,43 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,05-0,90 (m, 2H).

Вариант осуществления 29: WX198

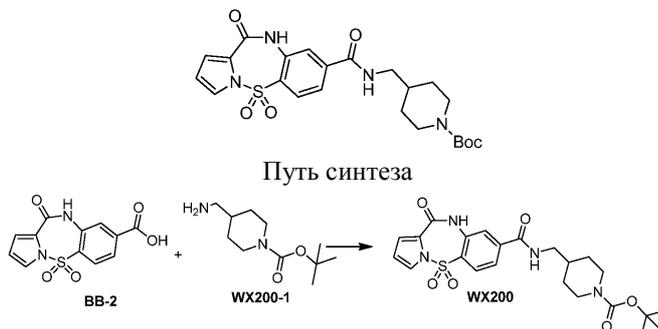


Стадия 1. Синтез соединения WX198

Синтез соединения WX198 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,07-11,36 (m, 1H), 8,81 (br t, $J=5,77$ Гц, 1H), 8,12 (br d, $J=5,40$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,62 (dd, $J=1,76, 3,01$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=1,69, 3,58$ Гц, 1H), 6,55 (t, $J=3,39$ Гц, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,25 (br s, 3H), 1,82 (br s, 4H), 1,40 (s, 9H).

Вариант осуществления 30: WX200



Стадия 1. Синтез соединения WX200

Синтез соединения WX200 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,75 (br t, $J=5,62$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=1,65, 2,98$ Гц, 1H), 7,12 (dd, $J=1,54, 3,53$ Гц, 1H), 6,51 (t, $J=3,31$ Гц, 1H), 3,89 (br d, $J=12,35$ Гц, 2H), 3,13 (br t, $J=5,95$ Гц, 2H), 2,64 (br s, 2H), 1,56-1,75 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 0,99 (dq, $J=3,86, 12,09$ Гц, 2H).

Вариант осуществления 31: WX201



Стадия 1. Синтез соединения WX201-1

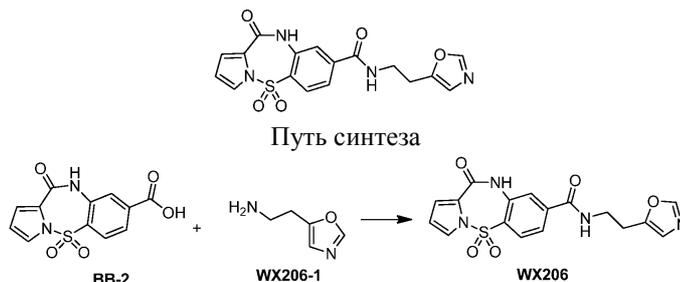
WX195 (400 мг, 895,90 мкмоль) и раствор хлороводорода в этилацетате (15 мл) добавляли в предварительно высушенную одnogорлую колбу объемом 50 мл и реакцию проводили при 25°C при перемешивании в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя с получением WX201-1, который непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 2. Синтез соединения WX201

WX201-1 (200 мг, 577,43 мкмоль), DIPEA (149,26 мг, 1,15 ммоль, 201,16 мкл) и дихлорметан (5 мл) добавляли в предварительно высушенную трехгорлую колбу объемом 50 мл. После охлаждения реакционной смеси до 0°C в атмосфере азота медленно добавляли по каплям WX201-2 (54,57 мг, 577,43 мкмоль, 44,73 мкл) и реакцию проводили при 25°C при перемешивании в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали дихлорметаном (10 мл*3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC с получением WX201.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,24 (s, 1H), 9,35 (br d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,14 (br d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,81-4,63 (m, 1H), 4,20 (br s, 2H), 3,92 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,98-1,74 (m, 1H).

Вариант осуществления 32: WX206

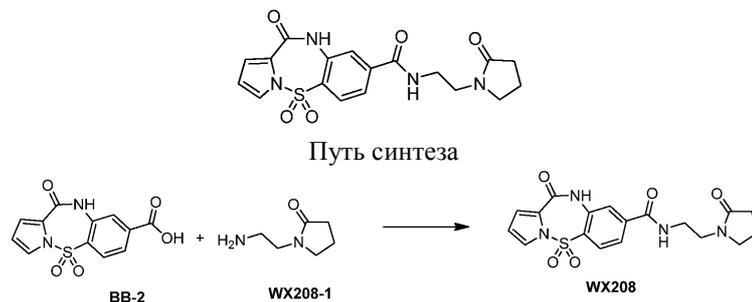


Стадия 1. Синтез соединения WX206

Синтез соединения WX206 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,24 (s, 1H), 8,99 (br t, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,14 (dd, $J=1,5, 3,5$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,53 (t, $J=3,3$ Гц, 1H), 3,52 (q, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H).

Вариант осуществления 33: WX208

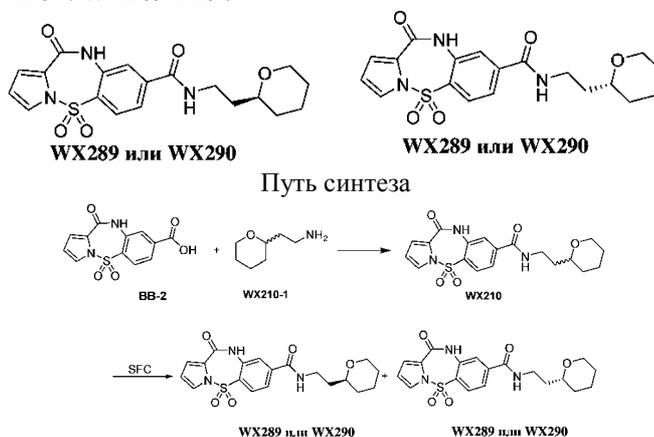


Стадия 1. Синтез соединения WX208

Синтез соединения WX208 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,25 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,11 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J=1,4, 8,3$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=1,7, 3,1$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=1,7, 3,6$ Гц, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Гц, 1H), 3,41 (br s, 1H), 3,38-3,31 (m, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,16 (t, $J=8,1$ Гц, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H).

Вариант осуществления 34: WX289 и 290



Стадия 1. Синтез соединений WX289 и WX290

Синтез соединений WX289 и WX290 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

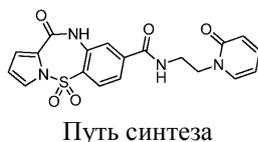
Соединение WX289: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,19 (br s, 1H), 8,70 (br t, $J=5,51$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=1,76$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=1,43, 3,42$ Гц, 1H), 6,53 (t, $J=3,31$ Гц, 1H), 3,85 (br d, $J=10,14$ Гц, 1H), 3,22-3,29 (m, 4H), 1,74 (br s, 1H), 1,61 (q, $J=6,98$ Гц, 3H), 1,43 (br s, 3H), 1,13-1,23 (m, 1H).

Соединение WX289: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,68 (br t, $J=5,18$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=1,76, 2,87$ Гц, 1H), 7,12 (dd, $J=1,54, 3,53$ Гц, 1H), 6,51 (t, $J=3,31$ Гц, 1H), 3,83 (br d, $J=10,36$ Гц, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 3H), 1,71 (br s, 1H), 1,49-1,62 (m, 3H), 1,40 (br s, 3H), 1,13-1,22 (m, 1H).

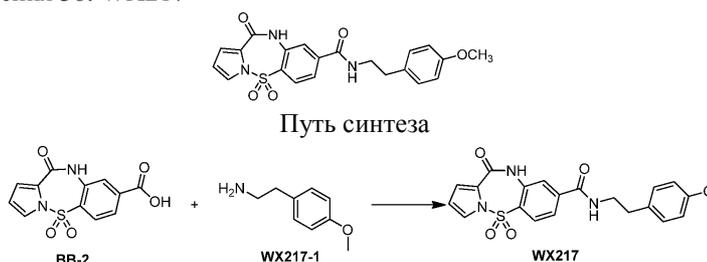
Условия хирального разделения: хиральная колонка: AD (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [Neu-MeOH]; V%: 45% - 45%, 20 мин.

Время удерживания соединения WX290: 11,13 мин (пик 2); время удерживания соединения WX289: 8,88 мин (пик 1).

Вариант осуществления 35: WX211



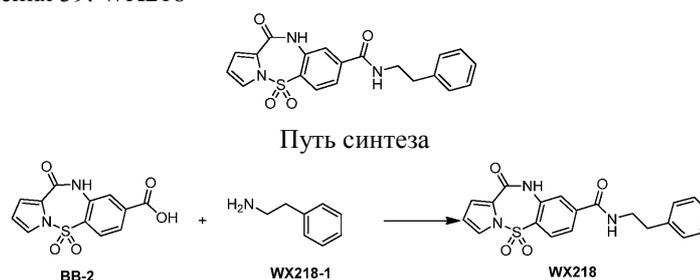
Вариант осуществления 38: WX217



Стадия 1. Синтез соединения WX217

Синтез соединения WX217 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,23 (s, 1H), 8,83 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=1,5, 8,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,8, 3,0 Гц, 1H), 7,17-7,11 (m, 3H), 6,85 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,54 (t, J=3,4 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,76 (brt, J=7,3 Гц, 2H).

Вариант осуществления 39: WX218

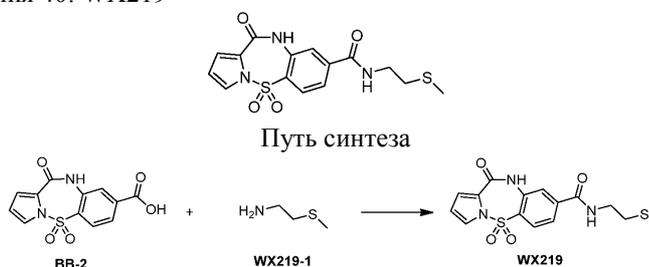


Стадия 1. Синтез соединения WX218

Синтез соединения WX218 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,24 (s, 1H), 8,87 (br t, J=5,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=1,5, 8,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,8, 3,1 Гц, 1H), 7,33-7,19 (m, 5H), 7,15 (dd, J=1,8, 3,6 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,4 Гц, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 2,84 (t, J=7,3 Гц, 2H).

Вариант осуществления 40: WX219

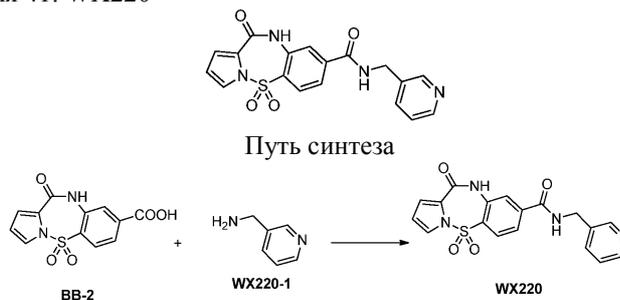


Стадия 1. Синтез соединения WX219

Синтез соединения WX219 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,23 (s, 1H), 8,90 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=1,5, 8,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,7, 3,1 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,46 (q, J=6,4 Гц, 2H), 2,65 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,09 (s, 3H).

Вариант осуществления 41: WX220

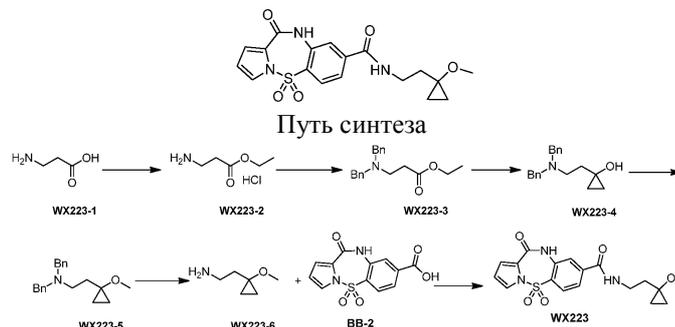


Стадия 1. Синтез соединения WX220

Синтез соединения WX220 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,26 (s, 1H), 9,65 (br t, J =5,8 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,80 (d, J =5,1 Гц, 1H), 8,46 (br d, J =8,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J =8,3 Гц, 1H), 8,00-7,89 (m, 3H), 7,62 (dd, J =1,8, 3,0 Гц, 1H), 7,15 (dd, J =1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,54 (t, J =3,3 Гц, 1H), 4,66 (d, J =5,6 Гц, 2H).

Вариант осуществления 42: WX223



Стадия 1. Синтез соединения WX223-2

EtOH (50 мл) добавляли в сухую трехгорлую колбу объемом 100 мл и раствор три раза продували газообразным азотом. Систему охлаждали до -10°C на охлаждающей бане с метанолом с последующим добавлением SOCl_2 (50 мл). Смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин. К указанной выше реакционной системе добавляли по каплям раствор WX223-1 (10 г, 112,24 ммоль) в EtOH (50 мл). После завершения добавления по каплям реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником при 80°C в течение 2 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением 100 мл метил-трет-бутилового эфира. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут с последующей фильтрацией с отсасыванием при пониженном давлении. Осадок на фильтре собирали и высушивали при пониженном давлении с получением соединения WX223-2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 1,95 (br s, 2H), 4,10 (q, J =7,3 Гц, 2H), 3,07-2,93 (m, 2H), 2,74-2,61 (m, 2H), 1,20 (t, J =7,2 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения WX223-3

WX223-2 (16 г, 104,16 ммоль), растворенный в MeCN (200 мл), добавляли в сухую одногорлую колбу с последующим добавлением K_2CO_3 (35,99 г, 260,40 ммоль) и BnBr (35,63 г, 208,32 ммоль, 24,74 мл). Реакционную смесь три раза продували газообразным азотом. Реакцию проводили при 40°C при перемешивании в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления 200 мл воды и экстрагировали этилацетатом (400 мл*3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (200 мл*3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением WX223-3.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ =7,27 (s, 7H), 7,25-7,18 (m, 2H), 4,07 (q, J =7,2 Гц, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 2,80 (t, J =7,2 Гц, 2H), 2,48 (t, J =7,2 Гц, 2H), 1,19 (t, J =7,2 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез соединения WX223-4

WX223-3 (5,5 г, 18,49 ммоль) и Et $_2$ O (50 мл) добавляли в сухую трехгорлую колбу с последующим добавлением тетраизопропилтитаната (525,63 мг, 1,85 ммоль, 545,83 мкл). Систему охлаждали до 0°C и к системе добавляли по каплям реагент Гриньяра с бромэтильной группой (3 M, 18,49 мл). Температуру системы поддерживали при $0-4^\circ\text{C}$. После завершения добавления по каплям проводили реакцию при 20°C при перемешивании в течение 12 ч. Добавляли 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония и смесь перемешивали в течение 15 мин с последующим добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия с регулированием значения pH до 9 и экстракцией этилацетатом (100 мл*3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл*2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии с получением WX223-4.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,31-7,27 (m, 5H), 7,26-7,19 (m, 5H), 3,56 (s, 4H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 2H), 0,49-0,45 (m, 2H), 0,16-0,12 (m, 2H).

Стадия 4. Синтез соединения WX223-5

WX223-4 (1,3 г, 4,62 ммоль) и THF (5 мл) добавляли в предварительно высушенную трехгорлую колбу. После продувания три раза реакционной системы газообразным азотом реактор помещали на ледяную баню и охлаждали до 0°C с последующим добавлением NaN (369,59 мг, 9,24 ммоль, 60%) в атмосфере азота и температуру системы поддерживали при $0-5^\circ\text{C}$. После завершения добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем к системе медленно добавляли по каплям метилиодид (721,32 мг, 5,08 ммоль, 316,37 мкл). После завершения добавления по каплям смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную систему охлаждали до 0°C и медленно добавляли 30 мл воды с гашением реакции. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл*3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл*2), высушивали над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт в колонке подвергали колоночной хроматографии с получением WX223-5.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta=7,42-7,36$ (m, 4H), 7,32 (t, J=7,4 Гц, 4H), 7,26-7,21 (m, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,71-2,62 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 0,71-0,65 (m, 2H), 0,36-0,30 (m, 2H).

Стадия 5. Синтез соединения WX223-6

Исходное вещество, WX223-5 (300 мг, 1,02 ммоль), добавляли в предварительно высушенную колбу для гидрогенизации с последующим добавлением EtOH (5 мл), воды (0,5 мл), Pd(OH)₂ (28,52 мг, 101,55 ммоль, чистота 50%). Реакционную систему продували с помощью H₂. Смесь перемешивали при 20°C, 40 фунтов/кв. дюйм в течение 12 ч с последующей фильтрацией через диатомовую землю.

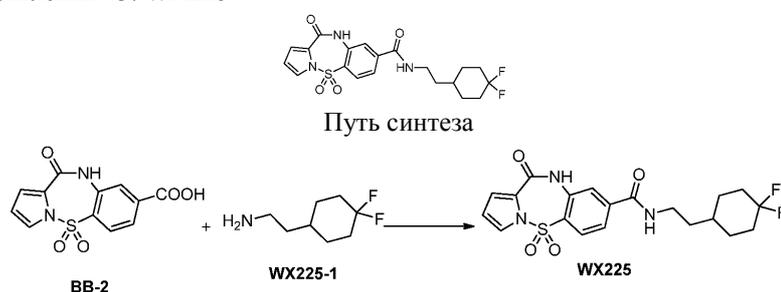
Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 6. Синтез соединения WX223

Синтез соединения WX223 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) $\delta=11,24$ (s, 1H), 8,78 (t, J=5,3 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,7, 3,1 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,41-3,36 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,81-1,76 (m, 2H), 0,69-0,64 (m, 2H), 0,44-0,39 (m, 2H).

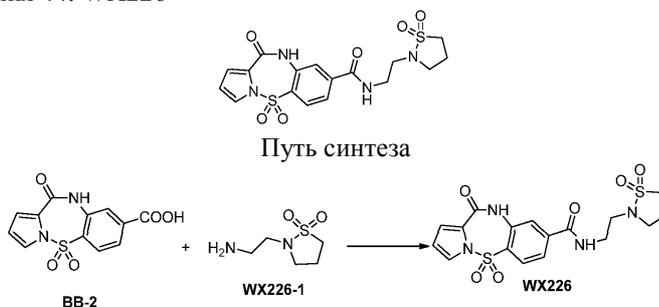
Вариант осуществления 43: WX225



Стадия 1. Синтез соединения WX225

Синтез соединения WX225 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) $\delta=11,23$ (br s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,10 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,7, 2,9 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,6, 3,5 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,4 Гц, 1H), 3,29 (br d, J=6,3 Гц, 2H), 1,98 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 1,82-1,65 (m, 4H), 1,47 (br d, J=6,1 Гц, 3H), 1,15 (br d, J=10,5 Гц, 2H).

Вариант осуществления 44: WX226

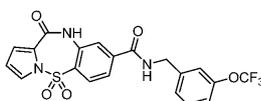


Стадия 1. Синтез соединения WX226

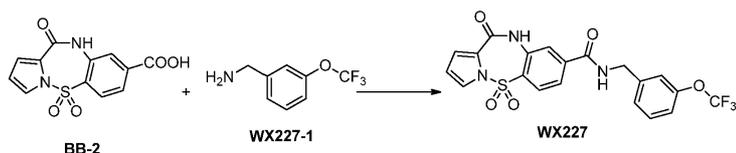
Синтез соединения WX226 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) $\delta=11,25$ (s, 1H), 8,84 (br t, J=5,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,87 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=1,5, 8,3 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=1,8, 3,1 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,44 (q, J=6,3 Гц, 2H), 3,27 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,15 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,09 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H).

Вариант осуществления 45: WX227



Путь синтеза

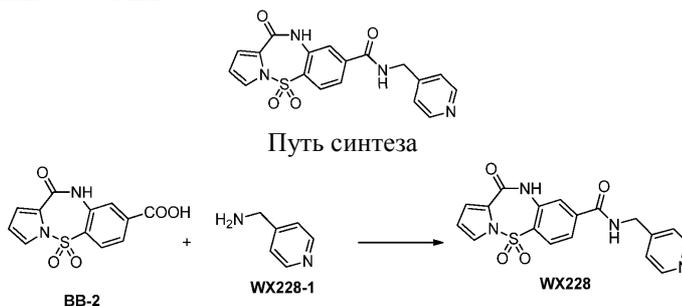


Стадия 1. Синтез соединения WX227

Синтез соединения WX227 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,24 (s, 1H), 9,41 (br s, 1H), 8,13 (br d, J =8,3 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (br d, J =8,2 Гц, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,40-7,21 (m, 3H), 7,15 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 4,53 (br d, J =6,0 Гц, 2H).

Вариант осуществления 46: WX228



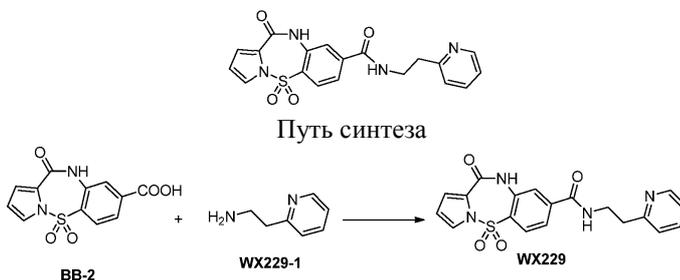
Путь синтеза

Стадия 1. Синтез соединения WX228

Синтез соединения WX228 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,29 (s, 1H), 9,77 (br t, J =5,7 Гц, 1H), 8,84 (d, J =6,7 Гц, 2H), 8,17 (d, J =8,2 Гц, 1H), 7,98-7,91 (m, 4H), 7,63 (dd, J =1,7, 3,1 Гц, 1H), 7,16 (dd, J =1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,55 (t, J =3,4 Гц, 1H), 4,75 (br d, J =5,5 Гц, 2H).

Вариант осуществления 47: WX229



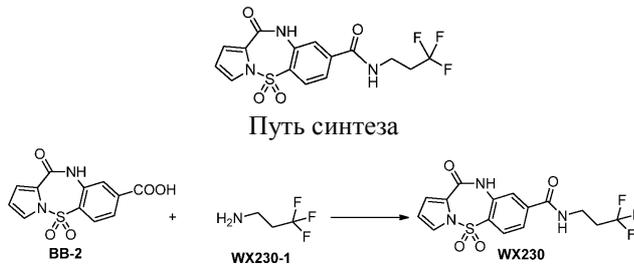
Путь синтеза

Стадия 1. Синтез соединения WX229

Синтез соединения WX229 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,25 (s, 1H), 9,03 (br t, J =5,5 Гц, 1H), 8,79 (br d, J =4,8 Гц, 1H), 8,42 (br t, J =7,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,91-7,84 (m, 2H), 7,81 (d, J =1,4 Гц, 1H), 7,75 (dd, J =1,4, 8,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J =1,7, 3,1 Гц, 1H), 7,15 (dd, J =1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,54 (t, J =3,4 Гц, 1H), 3,72 (q, J =6,1 Гц, 2H), 3,28 (brt, J =6,3 Гц, 2H).

Вариант осуществления 48: WX230



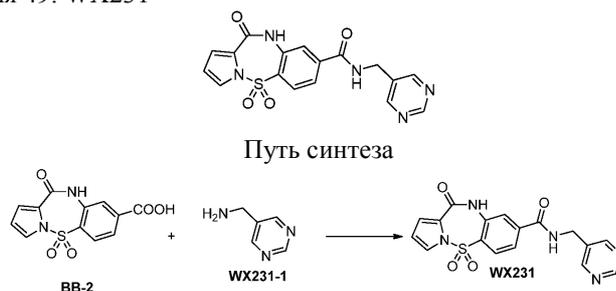
Путь синтеза

Стадия 1. Синтез соединения WX230

Синтез соединения WX230 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,26 (br s, 1H), 9,01 (br t, J =5,5 Гц, 1H), 8,14 (d, J =8,3 Гц, 1H), 7,88 (d, J =1,3 Гц, 1H), 7,78 (dd, J =1,4, 8,3 Гц, 1H), 7,62 (dd, J =1,7, 3,1 Гц, 1H), 7,15 (dd, J =1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,54 (t, J =3,3 Гц, 1H), 3,56-3,45 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H).

Вариант осуществления 49: WX231

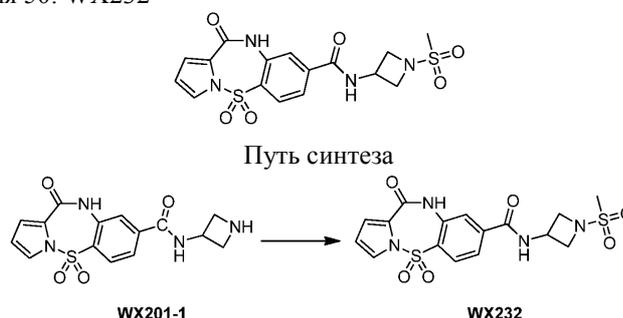


Стадия 1. Синтез соединения WX231

Синтез соединения WX231 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,22 (s, 1H), 9,46 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,12 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,8, 2,9 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,5, 3,5 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 4,52 (d, J=5,5 Гц, 2H).

Вариант осуществления 50: WX232

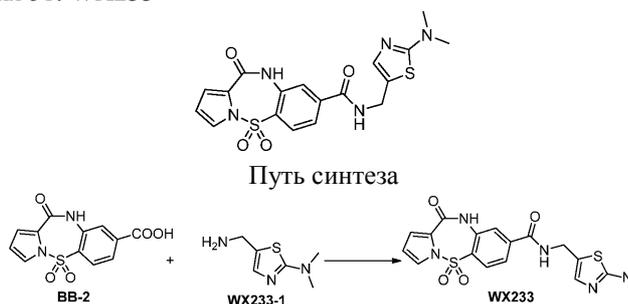


Стадия 1. Синтез соединения WX232

WX201-1 (120 мг, 346,46 мкмоль), триэтиламин (70,12 мг, 692,92 мкмоль, 96,45 мкл) и дихлорметан (3 мл) добавляли в предварительно высушенный флакон в атмосфере азота и в него добавляли метилсульфонилхлорид (39,69 мг, 346,46 мкмоль, 26,82 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл*3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли с помощью HPLC с получением WX232.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,0 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=1,6, 3,5 Гц, 1H), 6,55 (t, J=3,4 Гц, 1H), 4,69 (секст., J=7,0 Гц, 1H), 4,13 (t, J=8,2 Гц, 2H), 4,01-3,84 (m, 2H), 3,04 (s, 3H).

Вариант осуществления 51: WX233

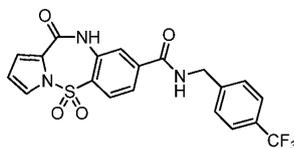


Стадия 1. Синтез соединения WX233

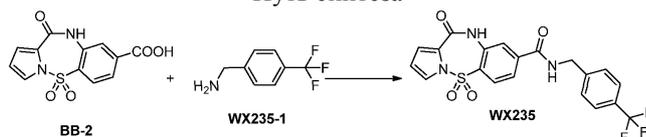
Синтез соединения WX233 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,28 (s, 1H), 9,67 (br t, J=5,4 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (dd, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=1,7, 3,1 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (dd, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 4,46 (br d, J=5,4 Гц, 2H), 3,17 (s, 6H).

Вариант осуществления 52: WX235



Путь синтеза

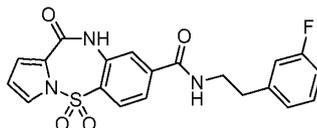


Стадия 1. Синтез соединения WX235

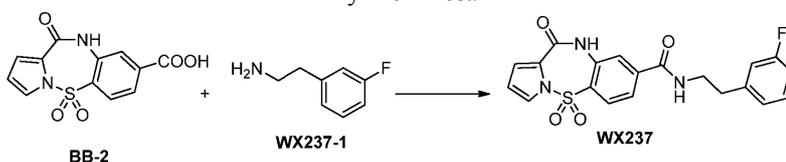
Синтез соединения WX235 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,25 (s, 1H), 9,52-9,37 (m, 1H), 8,14 (br d, J =8,2 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (br d, J =8,4 Гц, 1H), 7,70 (br d, J =7,9 Гц, 2H), 7,62 (br s, 1H), 7,53 (br d, J =7,9 Гц, 2H), 7,15 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 4,56 (br d, J =5,4 Гц, 2H).

Вариант осуществления 53: WX237



Путь синтеза

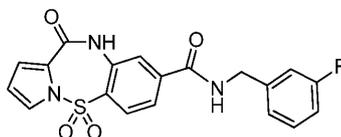


Стадия 1. Синтез соединения WX237

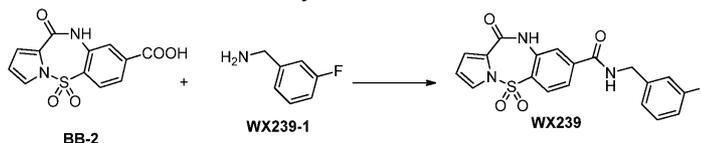
Синтез соединения WX237 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,23 (s, 1H), 8,90-8,79 (m, 1H), 8,10 (d, J =8,2 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,01 (brt, J =8,6 Гц, 1H), 6,58-6,51 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 2H), 2,87 (s, 2H).

Вариант осуществления 54: WX239



Путь синтеза

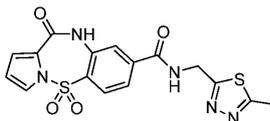


Стадия 1. Синтез соединения WX239

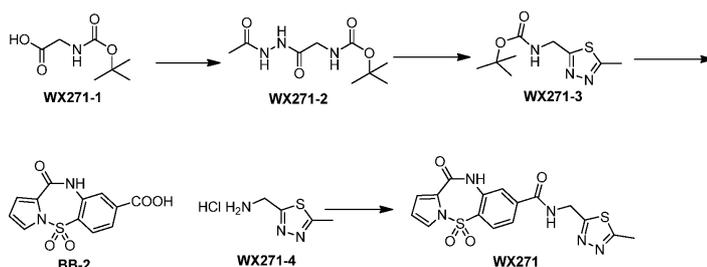
Синтез соединения WX239 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,24 (s, 1H), 9,39 (br t, J =5,6 Гц, 1H), 8,13 (d, J =8,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J =1,1 Гц, 1H), 7,86 (dd, J =1,3, 8,3 Гц, 1H), 7,62 (dd, J =1,7, 2,9 Гц, 1H), 7,45-7,30 (m, 1H), 7,22-6,99 (m, 4H), 6,54 (t, J =3,3 Гц, 1H), 4,49 (br d, J =5,8 Гц, 2H).

Вариант осуществления 55: WX271



Путь синтеза



Стадия 1. Синтез соединения WX271-2

WX271-1 (1 г, 5,71 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) с последующим добавлением EEDQ (1,41 г, 5,71 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением ацетилгидразина (520,15 мг, 7,02 ммоль). Реакцию проводили при 30°C при перемешивании в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали с получением соединения WX271-2.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=8,82 (br s, 1H), 8,27-8,18 (m, 1H), 5,23 (br s, 1H), 3,91 (br d, J=6,0 Гц, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез соединения WX271-3

WX271-2 (300 мг, 1,30 ммоль) растворяли в THF (25 мл) с последующим добавлением реагента Луссона (629,66 мг, 1,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч и затем охлаждали до 30°C и перемешивали в течение еще 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением WX271-3.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 4,73-4,59 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 1H), 2,74 (br s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 3. Синтез соединения WX271-4

WX271-3 (0,25 г, 1,09 ммоль) растворяли в HCl/EtOAc (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре собирали с получением WX271-4.

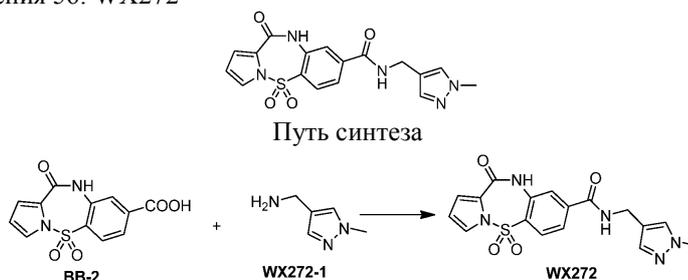
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,89 (br s, 3H), 4,49 (br d, J=5,5 Гц, 2H), 2,74 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез соединения WX271

Синтез соединения WX271 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,27 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,87-7,79 (m, 1H), 7,62 (dd, J=1,8, 3,0 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,4 Гц, 1H), 4,81 (d, J=5,8 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H).

Вариант осуществления 56: WX272



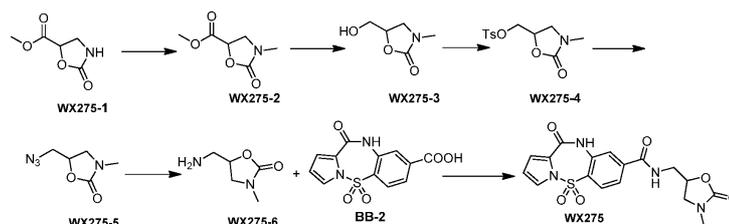
Стадия 1. Синтез соединения WX272

Синтез соединения WX272 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,22 (s, 1H), 9,14 (br s, 1H), 8,09 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=1,3, 8,3 Гц, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,15 (dd, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 4,29 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H).

Вариант осуществления 57: WX275





Стадия 1. Синтез соединения WX275-2

WX275-1 (7,9 г, 54,44 ммоль) и DMF (80 мл) добавляли в сухую одногорлую колбу с последующим добавлением Cs_2CO_3 (35,48 г, 108,88 ммоль) и CH_3I (9,27 г, 65,33 ммоль, 4,07 мл). Реакционную смесь три раза продували газообразным азотом и перемешивали при 21°C в течение 3 ч. К реакционной системе добавляли 100 мл этилацетата и из системы осаждали большое количество твердого вещества. Смесь фильтровали через диатомовую землю. Осадок на фильтре промывали с помощью 100 мл этилацетата. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением WX275-2.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta=4,88$ (dd, $J=5,5, 9,7$ Гц, 1H), 3,84-3,76 (m, 4H), 3,61 (dd, $J=5,5, 9,0$ Гц, 1H), 2,86 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения WX275-3

WX275-2 (9 г, 56,55 ммоль), MeOH (60 мл) и DCM (30 мл) добавляли в предварительно высушенную трехгорлую колбу. Реакционную смесь три раза продували газообразным азотом и затем охлаждали до 0°C с последующим добавлением порциями NaBH_4 (2,78 г, 73,52 ммоль, 1,3 экв.) в атмосфере азота при поддержании температуры в системе при 0-5°C. Через 30 мин добавление завершали и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Добавляли 100 мл дихлорметана и смесь перемешивали в течение 10 минут с последующей фильтрацией с удалением нерастворимых материалов. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением WX 275-3.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) $\delta=4,43$ (br s, 1H), 3,49 (br dd, $J=7,5, 17,4$ Гц, 2H), 3,39-3,22 (m, 2H), 2,95 (br s, 1H), 2,72 (br s, 3H).

Стадия 3. Синтез соединения WX275-4

WX275-3 (0,5 г, 3,81 ммоль) и DCM (5 мл) добавляли в сухую трехгорлую колбу. Систему три раза продували газообразным азотом и охлаждали до 0°C с последующим добавлением TEA (463,01 мг, 4,58 ммоль, 636,87 мкл) и TsCl (872,33 мг, 4,58 ммоль) при поддержании температуры реакции при 0-5°C. После завершения добавления реакцию проводили при 0°C при перемешивании в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления 10 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл*3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл*2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии с получением WX275-4.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta=7,79$ (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,38 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,66 (qd, $J=4,8, 9,6$ Гц, 1H), 4,23-4,07 (m, 2H), 3,64 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,42 (dd, $J=6,2, 8,8$ Гц, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез соединения WX275-5

WX275-4 (0,4 г, 1,40 ммоль) и DMF (5 мл) добавляли в сухую одногорлую колбу с последующим добавлением NaN_3 (546,85 мг, 8,41 ммоль). Реакционную смесь три раза продували газообразным азотом. Реакцию проводили при 65°C при перемешивании в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления 10 мл воды и экстрагировали этилацетатом (10 мл*5). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали до 5 мл при пониженном давлении с последующим добавлением 10 мл этанола. Такую процедуру повторяли 3 раза, при этом оставалось 5 мл раствора в этаноле. Реакционную смесь непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5. Синтез соединения WX275-6

Соединение WX275-5 (218 мг, 1,40 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл) с последующим добавлением Pd/C (0,1 г, чистота 5%). Реакционную смесь три раза продували с помощью H_2 и повышали давление до 15 фунтов/кв. дюйм, перемешивали при 40°C в течение 24 ч с последующей фильтрацией через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением WX275-6.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta=4,53$ (br s, 1H), 3,57 (br t, $J= 8,7$ Гц, 1H), 3,31 (br t, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,97-2,93 (m, 3H), 2,38 (br s, 2H).

Стадия 6. Синтез соединения WX275

Синтез соединения WX275 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) $\delta=11,23$ (s, 1H), 9,06 (br t, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=1,7, 3,0$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=1,8, 3,5$ Гц, 1H), 6,54 (t, $J=3,3$ Гц, 1H),

4,69-4,57 (m, 1H), 3,62 (t, J=8,7 Гц, 1H), 3,53 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,73 (s, 3H).

Вариант осуществления 58: WX278

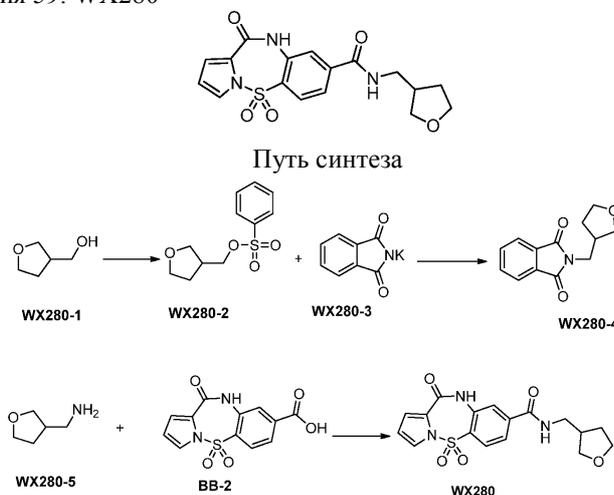


Стадия 1. Синтез соединения WX278

Синтез соединения WX278 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,25 (s, 1H), 8,98 (br t, J=5,6 Гц, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 (br d, J=5,4 Гц, 1H), 8,45 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=5,9, 7,8 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 7,62 (br d, J=1,6 Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,62 (br d, J=5,9 Гц, 2H), 3,07 (br t, J=6,3 Гц, 2H).

Вариант осуществления 59: WX280



Стадия 1. Синтез соединения WX280-2

WX280-1 (2 г, 19,58 ммоль, 1,89 мл) и DCM (10 мл) добавляли в предварительно высушенную трехгорлую колбу. Реактор три раза продували газообразным азотом и затем помещали на ледяную баню с последующим добавлением *p*-толуолсульфонилхлорида (5,60 г, 29,37 ммоль) и пиридина (10 мл) при 0°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3*50 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя с получением WX280-2.

Стадия 2. Синтез соединения WX280-4

Исходное вещество, WX280-2 (1 г, 3,90 ммоль), и DMF (10 мл) добавляли в сухую трехгорлую колбу объемом 50 мл и к реакционной смеси добавляли WX280-3 (1,16 г, 6,24 ммоль). Реакционную систему перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3*20 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением WX280-4.

Стадия 3. Синтез соединения WX280-5

WX280-4 (400 мг, 1,71 ммоль) и EtOH (5 мл) добавляли в предварительно высушенный флакон. Смесь тщательно перемешивали с последующим добавлением гидрата гидразина (140,15 мг, 2,74 ммоль, 136,07 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 0,5 ч. Цвет реакционной смеси изменялся от белого до черного и затем ее конденсировали в белую пасту. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и затем переносили в одногорлую колбу объемом 100 мл с последующим добавлением 30 мл этанола. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре отбрасывали, и фильтрат выпаривали с получением WX280-5.

Стадия 4. Синтез соединения WX280

Синтез соединения WX280 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществ-

ления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,85 (br t, $J=5,40$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J=1,76, 2,87$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=1,54, 3,53$ Гц, 1H), 6,53 (t, $J=3,31$ Гц, 1H), 3,56-3,77 (m, 3H), 3,45 (dd, $J=5,29, 8,60$ Гц, 1H), 3,20-3,28 (m, 2H), 2,40-2,47 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,53-1,63 (m, 1H).

Вариант осуществления 60: WX288

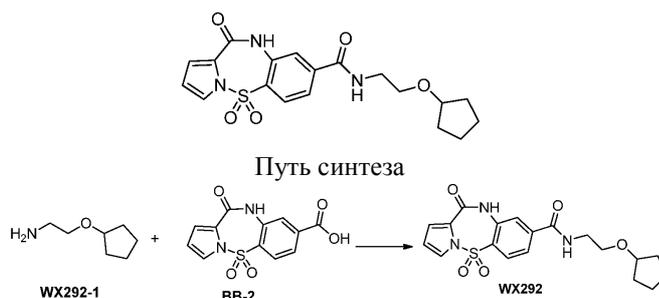


Стадия 1. Синтез соединения WX288

Синтез соединения WX288 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,19 (s, 1H), 8,80 (br t, $J=5,84$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,14 (dd, $J=1,43, 3,42$ Гц, 1H), 6,53 (t, $J=3,31$ Гц, 1H), 3,17 (t, $J=6,17$ Гц, 2H), 2,00 (br d, $J=6,84$ Гц, 2H), 1,61-1,86 (m, 5H), 1,12-1,28 (m, 2H).

Вариант осуществления 61: WX292

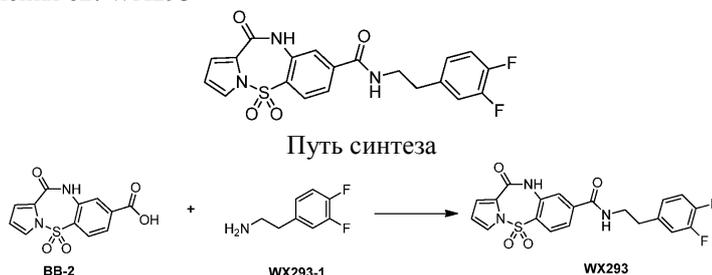


Стадия 1. Синтез соединения WX292

Синтез соединения WX292 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,82-8,75 (m, 1H), 8,11 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=1,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=1,5, 3,5$ Гц, 1H), 6,54 (t, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,45 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,38 (br d, $J=5,7$ Гц, 2H), 1,69-1,51 (m, 6H), 1,49-1,41 (m, 2H).

Вариант осуществления 62: WX293

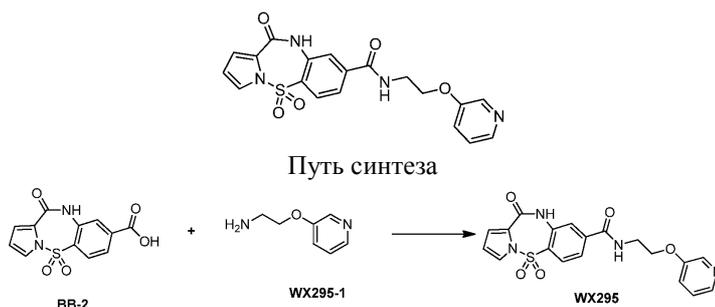


Стадия 1. Синтез соединения WX293

Синтез соединения WX293 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=1,7, 2,8$ Гц, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,15 (dd, $J=1,7, 3,4$ Гц, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,56-6,52 (m, 1H), 3,50 (br d, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,84 (br t, $J=6,8$ Гц, 2H).

Вариант осуществления 63: WX295

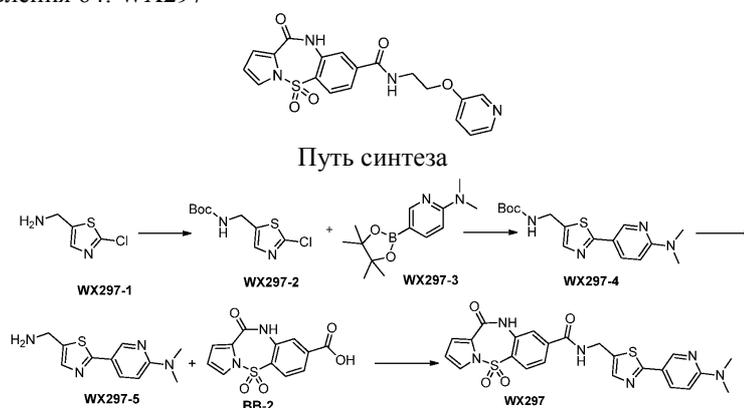


Стадия 1. Синтез соединения WX295

Синтез соединения WX295 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,24 (s, 1H), 9,14 (br t, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,47 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,14-8,05 (m, 2H), 7,94-7,80 (m, 3H), 7,59 (dd, $J=1,5, 2,9$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J=1,5, 3,5$ Гц, 1H), 6,52 (t, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,37 (br t, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,68 (q, $J=5,3$ Гц, 2H).

Вариант осуществления 64: WX297



Стадия 1. Синтез соединения WX297-2

WX297-1 (2 г, 13,46 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и затем к нему добавляли триэтиламин (4,09 г, 40,37 ммоль, 5,62 мл) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3,52 г, 16,15 ммоль, 3,71 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. После гашения реакционной смеси водой (10 мл) водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3*20 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии с получением WX297-2.

Стадия 2. Синтез соединения WX297-4

WX297-2 (836,83 мг, 3,36 ммоль), диоксан (5 мл) и воду (1,5 мл) добавляли в предварительно высушенную однокорную колбу объемом 50 мл и затем добавляли K_2CO_3 (1,16 г, 8,41 ммоль) и WX297-3 (834,81 мг, 3,36 ммоль) с последующим добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия (388,78 мг, 336,44 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После гашения реакционной смеси водой (5 мл) водную фазу экстрагировали этилацетатом (3*10 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии с получением WX297-4.

Стадия 3. Синтез соединения WX297-5

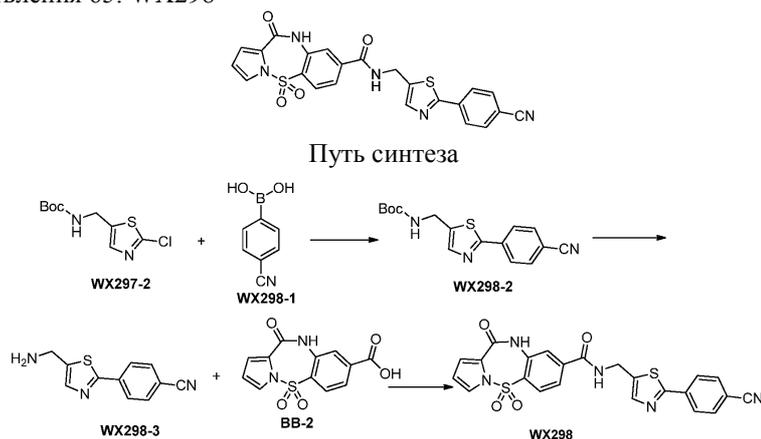
WX297-4 (900 мг, 2,69 ммоль) и EtOAc (10 мл) добавляли в предварительно высушенный флакон с последующим добавлением HCl/EtOAc (4 М, 20 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь непосредственно выпаривали с получением WX297-5.

Стадия 4. Синтез соединения WX297

BB-2 (80,17 мг, 342,15 мкмоль), EDCI (98,39 мг, 513,22 мкмоль), DIPEA (88,44 мг, 684,30 мкмоль, 119,19 мкл), HOBT (69,35 мг, 513,22 мкмоль) и DMF (2 мл) добавляли в предварительно высушенный флакон с последующим добавлением WX297-5 (100 мг, 342,15 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли с помощью HPLC с получением WX297.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 9,60 (br t, $J=5,73$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J=1,98$ Гц, 1H), 8,22 (br d, $J=8,82$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78-7,86 (m, 2H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,13 (dd, $J=1,54, 3,53$ Гц, 2H), 6,52 (t, $J=3,31$ Гц, 1H), 4,68 (br d, $J=5,51$ Гц, 2H), 3,22 (s, 6H).

Вариант осуществления 65: WX298



Стадия 1. Синтез соединения WX298-2

WX297-2 (850,83 мг, 3,42 ммоль), воду (1,5 мл) и DME (5 мл) добавляли в предварительно высушенную однокорную колбу объемом 50 мл и затем добавляли K_2CO_3 (1,18 г, 8,55 ммоль) и WX298-1 (502,63 мг, 3,42 ммоль) с последующим добавлением $Pd(dppf)Cl_2$ (250,30 мг, 342,07 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После гашения реакционной смеси водой (5 мл) водную фазу экстрагировали этилацетатом (3*100 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии с получением WX298-2 (0,8 г, 2,54 ммоль).

Стадия 2. Синтез соединения WX298-3

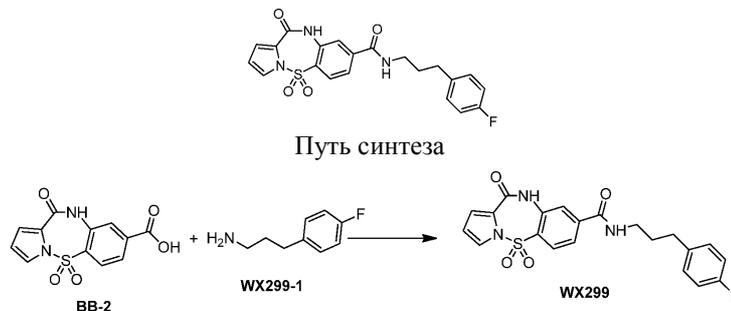
Синтез соединения WX298-3 осуществляли согласно стадии 3 синтеза WX297-5 в варианте осуществления 64.

Стадия 3. Синтез соединения WX298

Синтез соединения WX298 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,21 (s, 1H), 9,55 (br t, $J=5,62$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=8,38$ Гц, 2H), 7,90-7,94 (m, 4H), 7,81 (d, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=1,65, 2,98$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J=1,54, 3,53$ Гц, 1H), 6,52 (t, $J=3,31$ Гц, 1H), 4,72 (d, $J=5,73$ Гц, 2H).

Вариант осуществления 66: WX299

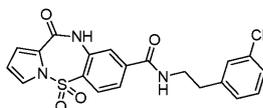


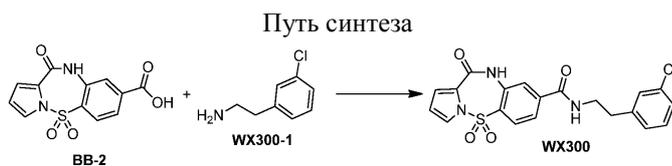
Стадия 1. Синтез соединения WX299

Синтез соединения WX299 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,22 (s, 1H), 8,78 (br t, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=1,4, 8,4$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=1,7, 3,1$ Гц, 1H), 7,25 (dd, $J=5,7, 8,5$ Гц, 2H), 7,15 (dd, $J=1,7, 3,6$ Гц, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,54 (t, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,61 (br t, $J=7,7$ Гц, 2H), 1,80 (q, $J=7,3$ Гц, 2H).

Вариант осуществления 67: WX300



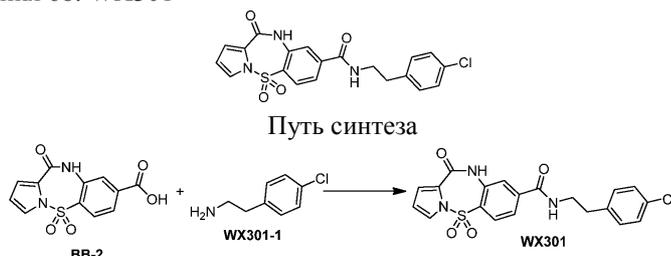


Стадия 1. Синтез соединения WX300

Синтез соединения WX300 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 8,85 (br t, J=5,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,7, 2,8 Гц, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,19 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,5, 3,5 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,55-3,46 (m, 2H), 2,85 (t, J=7,2 Гц, 2H).

Вариант осуществления 68: WX301

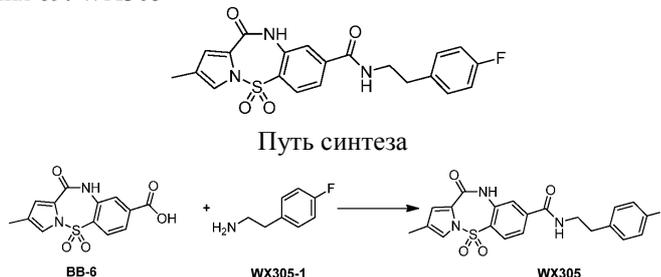


Стадия 1. Синтез соединения WX301

Синтез соединения WX301 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,23 (s, 1H), 8,83 (br t, J=5,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (br d, J=1,1 Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,49 (q, J=6,6 Гц, 2H), 2,83 (br t, J=7,1 Гц, 2H).

Вариант осуществления 69: WX305

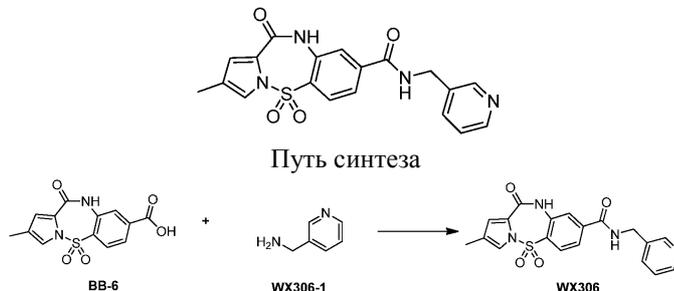


Стадия 1. Синтез соединения WX305

Синтез соединения WX305 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,79 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (dd, J=5,7, 8,6 Гц, 2H), 7,07 (t, J=8,9 Гц, 2H), 6,97 (d, J=1,3 Гц, 1H), 3,45 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,80 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,02 (s, 3H).

Вариант осуществления 70: WX306

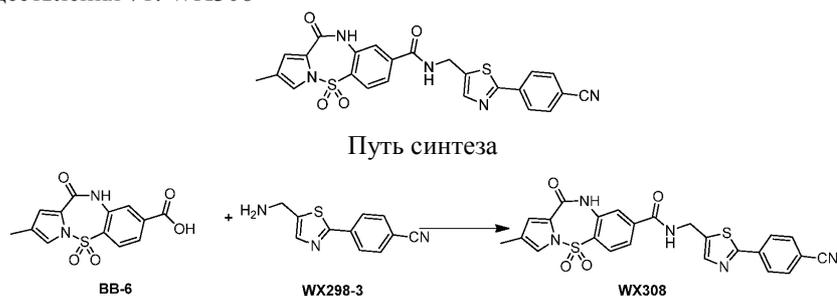


Стадия 1. Синтез соединения WX306

Синтез соединения WX306 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,16 (s, 1H), 9,38 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,56 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,47 (dd, J=1,5, 4,8 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,91 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=1,6, 8,3 Гц, 1H), 7,72 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,01 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,51 (d, J=5,8 Гц, 2H), 2,5 (s, 3H).

Вариант осуществления 71: WX308

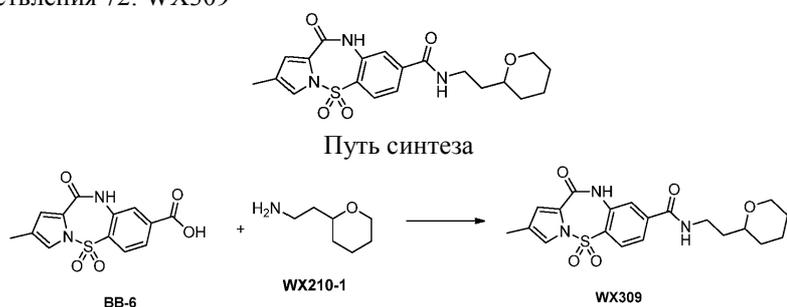


Стадия 1. Синтез соединения WX308

Синтез соединения WX308 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,14-8,03 (m, 3H), 7,97-7,90 (m, 4H), 7,81 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,73 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,05 (s, 3H).

Вариант осуществления 72: WX309

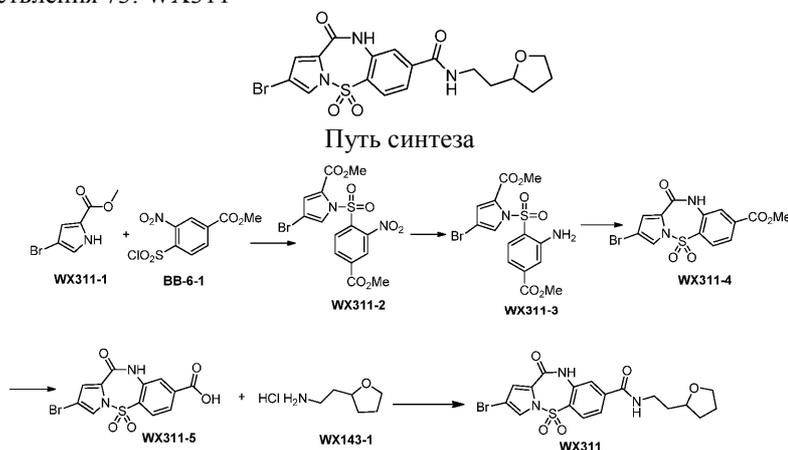


Стадия 1. Синтез соединения WX309

Синтез соединения WX309 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,14 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,07 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,86 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 3,32-3,22 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,74 (s, 1H), 1,66-1,53 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,24-1,13 (m, 1H).

Вариант осуществления 73: WX311



Стадия 1. Синтез соединения WX311-2

Синтез соединения WX311-2 осуществляли согласно стадии 1 синтеза BB-6-2 для иллюстративного фрагмента 6.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,49 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,70 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения WX311-3

Синтез соединения WX311-3 осуществляли согласно стадии 1 синтеза BB-6-3 для иллюстративного фрагмента 6.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8,28 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,16 (dd, $J=1,5, 8,5$ Гц, 1H), 6,55 (br s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез соединения WX311-4

Синтез соединения WX311-4 осуществляли согласно стадии 1 синтеза BB-6-4 для иллюстративного

фрагмента 6.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,44 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=1,5, 8,3 Гц, 1H), 7,88 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез соединения WX311-5

WX311-4 (300 мг, 778,84 мкмоль, 1 экв.) растворяли в диоксане (5,0 мл) с последующим добавлением 6 М разбавленной хлористоводородной кислоты (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 48 часов и затем концентрировали при пониженном давлении с последующей экстракцией. Органическую фазу собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии с получением WX311-5.

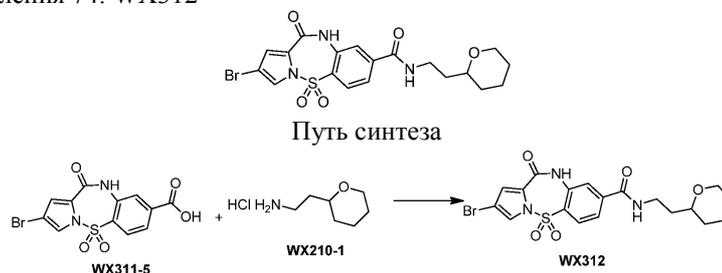
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,47 (s, 1H), 8,33-8,07 (m, 2H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,22 (s, 1H).

Стадия 5. Синтез соединения WX311

Синтез соединения WX311 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,34 (s, 1H), 8,76 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=1,7, 6,5 Гц, 2H), 7,77 (dd, J=1,5, 8,4 Гц, 1H), 7,19 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,55 (dt, J=6,4, 7,9 Гц, 1H), 3,29-3,23 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,66 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,45-1,30 (m, 1H).

Вариант осуществления 74: WX312

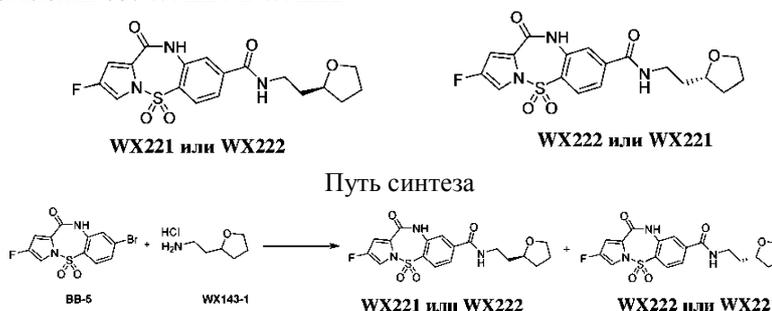


Стадия 1. Синтез соединения WX312

Синтез соединения WX312 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,38 (s, 1H), 8,75 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=1,6, 4,0 Гц, 2H), 7,81 (dd, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 7,23 (d, J=1,9 Гц, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 4H), 1,75 (br d, J=3,6 Гц, 1H), 1,66-1,56 (m, 3H), 1,47-1,46 (m, 1H), 1,44 (br s, 2H), 1,24-1,13 (m, 1H).

Вариант осуществления 75: WX221 и WX222



Стадия 1. Синтез соединений WX221 и WX222

Соединение BB-5 (100 мг, 289,73 мкмоль), соединение WX143-1 (65,90 мг, 434,60 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (21,20 мг, 28,97 мкмоль), Et₃N (73,29 мг, 724,33 мкмоль, 100,82 мкл) и DMF (5 мл) добавляли в сухую колбу для гидрогенизации. Реакционную смесь три раза продували с помощью газообразного CO, повышали давление до 50 фунтов/кв. дюйм и перемешивали на масляной бане при 80°C в течение 16 ч. Добавляли 400 мг силикагеля для удаления палладия и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и концентрированный фильтрат очищали с помощью препаративной HPLC с получением рацемической смеси. Рацемическую смесь выделяли с помощью SFC с получением WX221 и WX222.

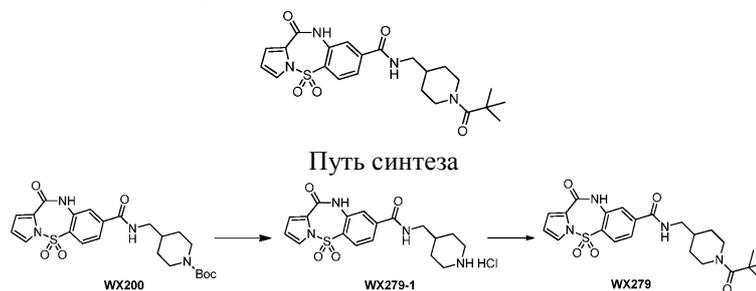
Соединение WX221: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8,83-8,76 (m, 1H), 8,10 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,15 (d, J=1,9 Гц, 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,80 (dd, J=6,9, 14,2 Гц, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,47-1,35 (m, 1H).

Соединение WX222: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8,79 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=1,5, 8,3 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=2,1, 3,4 Гц, 1H), 7,15 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,82-3,71 (m, 2H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 1H).

Условия хирального разделения: хиральная колонка: AD (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [Neu-MeOH]; B%: 48% - 48%.

Время удерживания соединения 222: 6,62 мин (пик 2); время удерживания соединения 221: 5,70 мин (пик 1).

Вариант осуществления 76: WX279



Стадия 1. Синтез соединения WX279-1

WX200 (1 г, 2,05 ммоль) добавляли к HCl/EtOAc (50 мл). Реакцию проводили при 20°C при перемешивании в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре собирали с получением WX279-1.

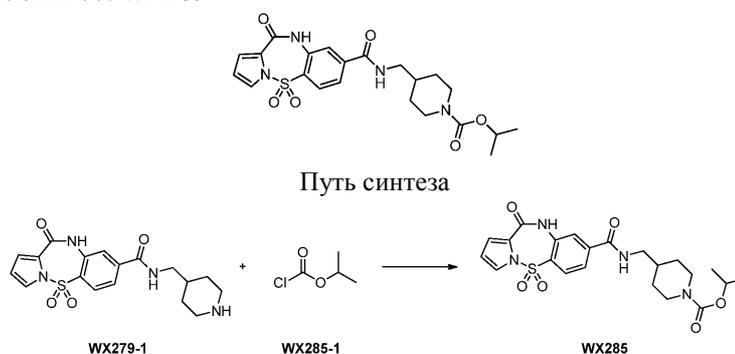
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,21 (s, 1H), 8,90 (br s, 2H), 8,66-8,53 (m, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=1,8, 2,9 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=1,8, 3,5 Гц, 1H), 6,53 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,17 (br t, J=6,0 Гц, 2H), 2,84-2,78 (m, 2H), 1,79 (br d, J= 12,1 Гц, 5H), 1,36 (br d, J= 12,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения WX279

WX279-1 (100 мг, 235,35 мкмоль), пивалоилхлорид (31,22 мг, 258,89 мкмоль, 31,85 мкл) и DCM (2 мл) добавляли в сухую колбу с последующим добавлением TEA (47,63 мг, 470,70 мкмоль, 65,52 мкл). Реакционную смесь три раза продували газообразным азотом и перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли с получением WX279.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,21 (s, 1H), 8,81 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=1,8, 3,0 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,6, 3,5 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,4 Гц, 1H), 4,25 (br d, J=12,8 Гц, 2H), 3,16 (br t, J=6,2 Гц, 2H), 2,74 (br t, J=12,4 Гц, 2H), 1,81 (brs, 1H), 1,69 (brd, J=12,9 Гц, 2H), 1,17 (s, 9H), 1,10-0,94 (m, 2H).

Вариант осуществления 77: WX285

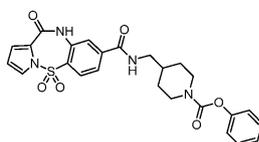


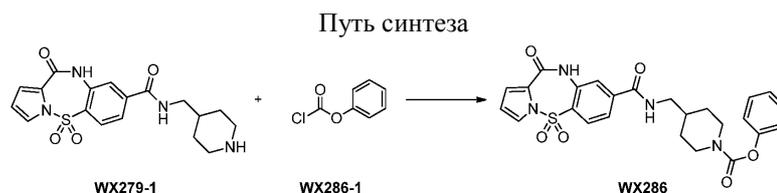
Стадия 1. Синтез соединения WX285

WX279-1 (90 мг, 211,81 мкмоль) и DMF (1 мл) добавляли в предварительно высушенный флакон с последующим добавлением Et₃N (32,15 мг, 317,72 мкмоль, 44,22 мкл). После перемешивания в течение 30 мин реакционную систему охлаждали до 0°C с последующим добавлением WX285-1 (25,96 мг, 211,81 мкмоль, 29,40 мкл). Реакционную смесь нагревали до 25°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтровали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли с получением WX285.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,21 (s, 1H), 8,80 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,62 (dd, J=1,7, 2,9 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,6, 3,5 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 4,74 (dt, J=6,3, 12,5 Гц, 1H), 3,95 (d, J=11,4 Гц, 2H), 3,15 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,69 (d, J=17,7 Гц, 2H), 1,78-1,62 (m, 3H), 1,16 (d, J= 6,3 Гц, 6H), 1,10-1,09 (m, 1H), 1,10-0,98 (m, 1H).

Вариант осуществления 78: WX286



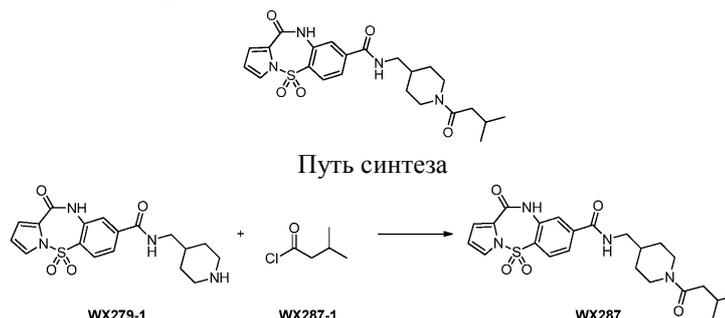


Стадия 1. Синтез соединения WX286

Синтез соединения WX286 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX285 в варианте осуществления 77.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,21 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (dd, J=1,7, 3,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 4,20-3,97 (m, 2H), 3,21 (br t, J=6,0 Гц, 2H), 3,06-2,78 (m, 2H), 1,87-1,70 (m, 3H), 1,21 (brd, J=16,3 Гц, 2H).

Вариант осуществления 79: WX287

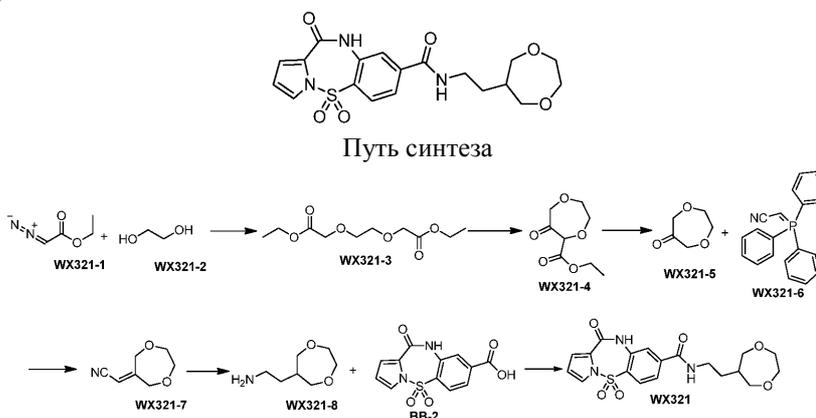


Стадия 1. Синтез соединения WX287

Синтез соединения WX287 осуществляли согласно стадии 2 синтеза WX279 в варианте осуществления 76.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,21 (s, 1H), 8,80 (br t, J=5,6 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,87 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,8, 3,0 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,4 Гц, 1H), 4,38 (br d, J=12,3 Гц, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,94 (br t, J=11,7 Гц, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,95 (dt, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 1,83-1,62 (m, 3H), 1,10-0,91 (m, 2H), 0,91-0,83 (m, 7H).

Вариант осуществления 80: WX321



Стадия 1. Синтез соединения WX321-3

Этиленгликоль (10 г, 161,11 ммоль, 9,01 мл) и WX321-1 (36,77 г, 322,23 ммоль) растворяли в DCM (350 мл) с последующим медленным добавлением по каплям $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (345,29 мг, 2,43 ммоль, 300,25 мкл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем медленно нагревали до 25°C и перемешивали в течение еще 36 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, WX321-3.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ =4,24-4,18 (m, 4H), 4,16 (s, 4H), 3,78 (s, 4H), 1,28 (t, J=7,2 Гц, 6H).

Стадия 2. Синтез соединения WX321-4

t-BuOLi (23,92 г, 298,83 ммоль, 26,94 мл) и WX321-3 (35 г, 149,42 ммоль) растворяли в DMF (350 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч и концентрировали при пониженном давлении с последующим добавлением EA (200 мл) к неочищенному продукту. Смесь промывали с помощью 2 М HCl (100 мл*2) и воды (50 мл). Фазу на основе EA высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного про-

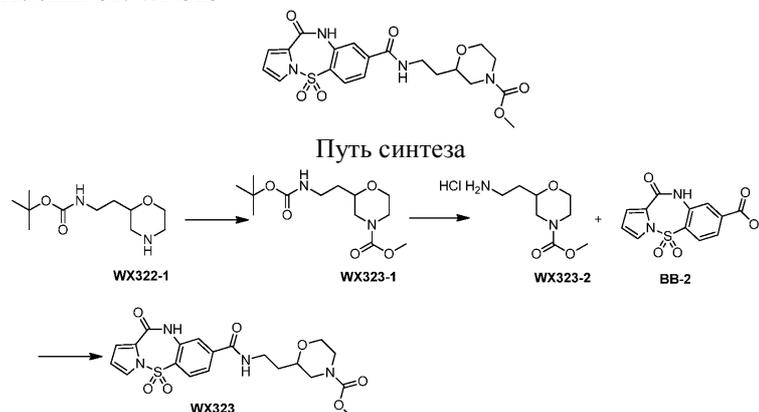
$J=4,2$ Гц, 3H), 1,70 (br dd, $J=8,3, 14,7$ Гц, 2H).

Стадия 3. Синтез соединения WX322

Синтез соединения WX322 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 11,21$ (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 8,78 (br d, $J=18,5$ Гц, 1H), 8,10 (dd, $J=3,6, 8,3$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=1,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=1,8, 3,5$ Гц, 1H), 6,54 (t, $J=3,4$ Гц, 1H), 4,23-4,09 (m, 1H), 3,83 (dd, $J=2,5, 11,4$ Гц, 1H), 3,79-3,60 (m, 1H), 3,38-3,27 (m, 3H), 3,13 (br s, 1H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,43-2,43 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 1H), 1,99 (d, $J=4,2$ Гц, 3H), 1,74-1,58 (m, 2H).

Вариант осуществления 82: WX323



Стадия 1. Синтез соединения WX323-1

WX322-1 (0,2 г, 868,42 мкмоль) растворяли в DCM (5 мл) с последующим добавлением ТЕА (131,81 мг, 1,30 ммоль, 181,31 мкл). Медленно по каплям добавляли метилхлорформиат (90,27 мг, 955,26 мкмоль, 73,99 мкл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли DCM (30 мл) и реакционную смесь промывали водой (20 мл*2). Фазу на основе DCM высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением WX323-1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) $\delta = 4,86$ (br s, 1H), 3,88 (br d, $J=9,7$ Гц, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,51 (br s, 2H), 3,30 (br d, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,97 (br s, 1H), 2,67 (br s, 1H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез соединения WX323-2

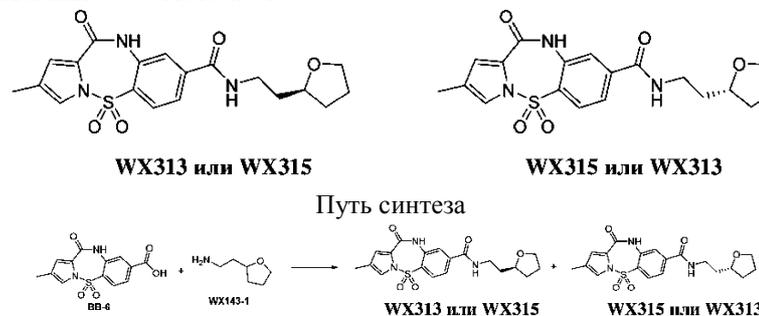
Синтез соединения WX323-2 осуществляли согласно стадии 2 синтеза WX22-2 в варианте осуществления 81.

Стадия 3. Синтез соединения WX323

Синтез соединения WX323 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta=11,21$ (s, 1H), 8,75 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=1,5, 8,4$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=1,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=1,8, 3,5$ Гц, 1H), 6,54 (t, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,85-3,68 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,37 (br dd, $J=2,9, 11,9$ Гц, 5H), 2,90 (br s, 1H), 1,72-1,58 (m, 2H).

Вариант осуществления 83: WX313 и 315



Стадия 1. Синтез соединений WX313 и WX315

Синтез соединений WX313 и WX315 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

Соединение WX313:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 8,77$ (br d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,28-3,24 (m, 1H),

2,05 (s, 3H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,69 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,40 (s, 1H).

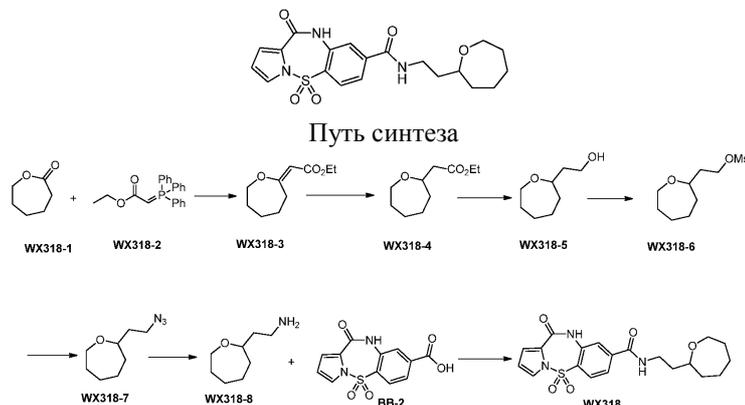
Соединение WX315:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,17 (br s, 1H), 8,78 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,69 (q, J= 7,1 Гц, 2H), 1,46-1,37 (m, 1H).

Условия хирального разделения: хиральная колонка: OJ (250 мм*50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ MeOH; расход: 200 мл/мин; температура колонки: 40°C.

Время удерживания соединения 315: 4,825 мин (пик 2); время удерживания соединения 313: 4,495 мин (пик 1).

Вариант осуществления 84: WX318



Стадия 1. Синтез соединения WX318-3

WX318-1 (1 г, 8,76 ммоль) и WX318-2 (4,69 г, 13,47 ммоль) добавляли в предварительно высушенную пробирку для проведения реакции при воздействии микроволнового излучения объемом 20 мл с последующим добавлением хлорбензола (10 мл). Смесь перемешивали при 180°C в течение 6 ч при воздействии микроволнового излучения и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали автоматической колоночной хроматографии с получением WX318-3.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 4,87 (s, 1H), 4,30-4,25 (m, 2H), 4,11 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,46-2,36 (m, 2H), 1,91-1,77 (m, 6H), 1,25 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения WX318-4

WX318-3 (2,5 г, 13,57 ммоль) растворяли в EtOAc (10 мл) с последующим добавлением Pd/C (0,3 г, чистота 5%). Реакционную смесь три раза продували газообразным водородом, повышали давление до 40 фунтов/кв. дюйм и перемешивали при 25°C в течение 16 ч с последующей фильтрацией через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали автоматической колоночной хроматографии с получением WX318-4.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 4,15 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,58 (d, J=4,3, 7,4, 12,1 Гц, 1H), 2,57-2,29 (m, 2H), 1,87-1,50 (m, 8H), 1,26 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез соединения WX318-5

Соединение WX318-4 (700 мг, 3,76 ммоль, 1 экв.) и THF (8 мл) добавляли в сухую одnogорлую колбу. Смесь три раза продували газообразным азотом и охлаждали до 0°C с последующим добавлением LiAlH_4 (213,97 мг, 5,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. К реакционной смеси медленно последовательно добавляли воду (0,21 мл), 10% водный раствор гидроксида натрия (0,63 мл) и воду (0,21 мл) с гашением реакции с последующим добавлением 10 мл этилацетата. Смесь перемешивали в течение 10 мин и фильтровали через воронку с пятью отверстиями, заполненную диатомовой землей. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением WX318-5.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 3,95-3,84 (m, 1H), 3,82-3,67 (m, 3H), 3,62-3,49 (m, 1H), 2,92 (br s, 1H), 1,84-1,48 (m, 10H).

Стадия 4. Синтез соединения WX318-6

Соединение WX318-5 (480 мг, 3,33 ммоль) и DCM (8 мл) добавляли в сухую колбу. Смесь охлаждали до 0°C с последующим добавлением MsCl (457,53 мг, 3,99 ммоль, 309,14 мкл) и Et_3N (673,61 мг, 6,66 ммоль, 926,57 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 10 мл дихлорметана с последующим разделением. Органическую фазу промывали водой (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением WX318-6.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 4,44-4,35 (m, 1H), 4,34-4,26 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,67-3,50 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,86-1,49 (m, 10H).

Стадия 5. Синтез соединения WX318-7

Соединение WX318-6 (866 мг, 3,90 ммоль) и DMF (8 мл) добавляли в сухой флакон и охлаждали до 0°C с последующим добавлением NaN₃ (379,88 мг, 5,84 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли 10 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл*2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл*3) и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением WX318-7.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 3,93-3,82 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, 2H), 1,76-1,49 (m, 10H).

Стадия 6. Синтез соединения WX318-8

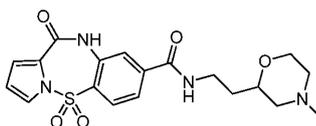
Соединение WX318-7 (150 мг, 886,40 мкмоль), THF (2 мл) и H₂O (0,4 мл) последовательно добавляли во флакон. Систему охлаждали до 0°C с последующим добавлением PPh₃ (348,74 мг, 1,33 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества, представляющего собой неочищенный продукт WX318-8, который применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 7. Синтез соединения WX318

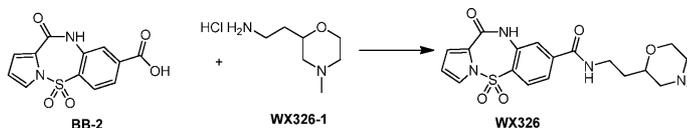
Синтез соединения WX318 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,22 (s, 1H), 8,71 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=1,5, 8,3 Гц, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,15 (dd, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 2H), 3,32-3,27 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 6H), 1,52-1,34 (m, 3H).

Вариант осуществления 85: WX326



Путь синтеза

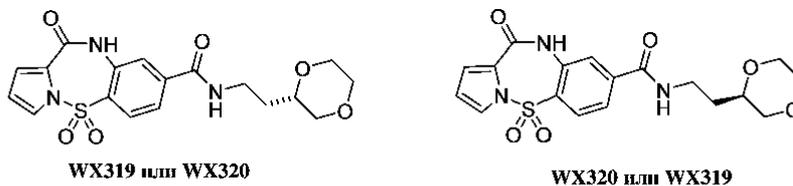


Стадия 1. Синтез соединения WX326

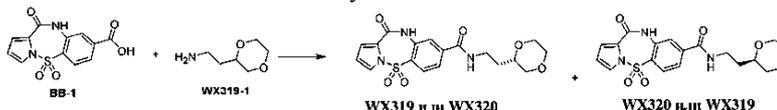
Синтез соединения WX326 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,24 (s, 1H), 8,88 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=1,6, 3,0 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 6,54 (t, J=3,4 Гц, 1H), 4,02 (dd, J=3,0, 12,8 Гц, 1H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 2,98 (d, J=12,8 Гц, 1H), 2,90-2,71 (m, 4H), 1,79-1,55 (m, 2H).

Вариант осуществления 86: WX319 и 320



Путь синтеза



Стадия 1. Синтез соединений WX319 и WX320

Синтез соединений WX319 и WX320 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24.

Соединение WX320:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,21 (br s, 1H), 8,81-8,70 (m, 1H), 8,09 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (dd, J=1,6, 3,0 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=1,6, 3,5 Гц, 1H), 6,53 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,74-3,36 (m, 7H), 3,29 (br s, 1H), 3,16 (s, 1H), 1,55 (br d, J=7,0 Гц, 2H).

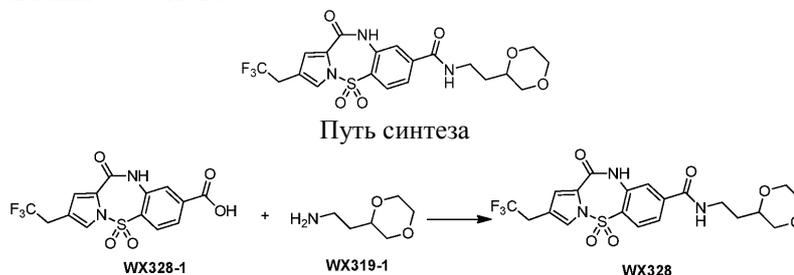
Соединение WX319: ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ = 9,00 (br s, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 1H),

7,77 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=1,5, 8,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=1,8, 3,1 Гц, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,14 (dd, J=1,8, 3,7 Гц, 1H), 6,47 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,73 (d, J=2,9 Гц, 1H), 3,70-3,60 (m, 4H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,44 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,24 (dd, J=9,9, 11,2 Гц, 1H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,61 (s, 1H).

Условия хирального разделения: хиральная колонка: OJ (250 мм*50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH₃·H₂O MeOH; расход: 200 мл/мин; температура колонки: 40°C.

Время удерживания соединения 319: 3,874 мин (пик 2); время удерживания соединения 320: 3,475 мин (пик 1).

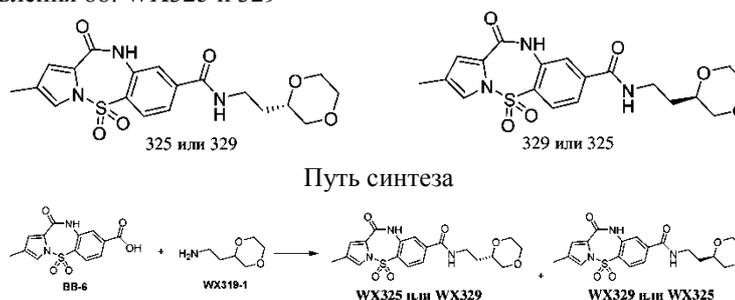
Вариант осуществления 87: WX328



Стадия 1. Синтез соединения WX328

Синтез соединения WX328 осуществляли согласно стадии 1 синтеза WX189 в варианте осуществления 24. δ =11,23 (br s, 1H), 8,83-8,76 (m, 1H), 8,09 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (dd, J=1,6, 3,0 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=1,6, 3,5 Гц, 1H), 3,74-3,36 (m, 7H), 3,29 (br s, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,97 (s, 2H), 1,55 (br d, J=7,0 Гц, 2H).

Вариант осуществления 88: WX325 и 329



Стадия 1. Синтез соединений WX325 и WX329

BB-6 (500 мг, 1,63 ммоль), WX319-1 (278,37 мг, 2,12 ммоль), НВТУ (928,62 мг, 2,45 ммоль) и ТЕА (495,55 мг, 4,90 ммоль, 681,64 мкл) растворяли в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч, концентрировали при пониженном давлении и выделяли с помощью колоночной хроматографии. Неочищенный продукт концентрировали при пониженном давлении и выделяли с помощью SFC с получением WX325 и WX329.

Соединение WX329:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ =11,11 (br s, 1H), 8,73 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=1,5, 8,4 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,98 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,71-3,48 (m, 5H), 3,45-3,31 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,14 (dd, J=9,9, 11,2 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,53 (q, J=7,0 Гц, 2H).

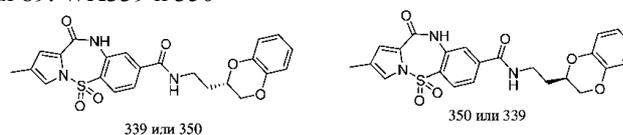
Соединение WX325:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ =11,13 (br s, 1H), 8,73 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=1,5, 8,4 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,98 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,71-3,48 (m, 5H), 3,45-3,31 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,14 (dd, J=9,9, 11,2 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,53 (q, J=7,0 Гц, 2H).

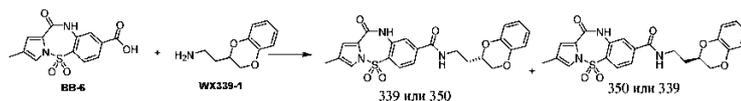
Условия хирального разделения: хиральная колонка: OJ-3 150×4,6 мм; подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: MeOH (0,1% NH₃·H₂O); градиент: В%=33%; расход: 60 мл/мин.; температура колонки: 40°C.

Время удерживания соединения 325: 4,919 мин (пик 2); время удерживания соединения 329: 4,563 мин (пик 1).

Вариант осуществления 89: WX339 и 350



Путь синтеза



Стадия 1. Синтез соединений WX339 и WX350

BB-6 (0,16 г, 522,37 мкмоль, 1 экв.) и WX339-1 (102,98 мг, 574,61 мкмоль) растворяли в DMF (1 мл) с последующим добавлением НАТУ (297,93 мг, 783,56 мкмоль) и DIEA (202,54 мг, 1,57 ммоль, 272,96 мкл). Реакцию проводили при 30°C при перемешивании в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) с последующей фильтрацией. Осадок на фильтре растворяли в этилацетате (20 мл). Фазу на основе этилацетата высушивали над безводным натрием, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением рацемической смеси, которую выделяли с помощью SFC с получением WX339 и WX350.

Соединение WX350: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,15 (s, 1H), 8,88 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=1,3, 8,4 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,90-6,75 (m, 4H), 4,32 (dd, J=2,1, 11,4 Гц, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,91 (dd, J=7,5, 11,2 Гц, 1H), 3,56-3,40 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,89-1,81 (m, 2H).

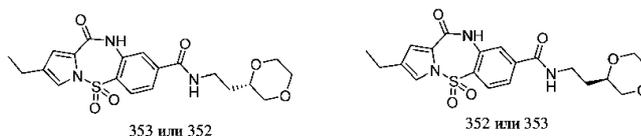
Соединение WX339:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,13 (s, 1H), 8,86 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=1,3, 8,4 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,90-6,75 (m, 4H), 4,32 (dd, J=2,1, 11,4 Гц, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,91 (dd, J=7,5, 11,2 Гц, 1H), 3,56-3,40 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,89-1,81 (m, 2H).

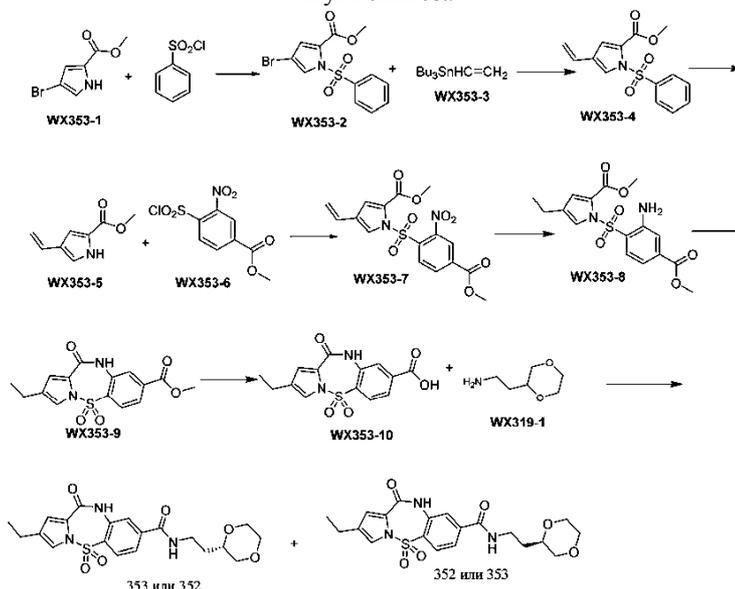
Условия хирального разделения: хиральная колонка: AS (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: метанол; градиент: В%=45%; расход: 80 мл/мин.; температура колонки: 40°C.

Время удерживания соединения 339: 4,078 мин (пик 2); время удерживания соединения 350: 3,952 мин (пик 1).

Вариант осуществления 90: WX352 и 353



Путь синтеза



Стадия 1. Синтез соединения WX353-3

WX353-1 (20 г, 98,03 ммоль) растворяли в дихлорметане (200 мл), добавляли триэтиламин (14,88 г, 147,04 ммоль, 20,47 мл) и DMAP (1,20 г, 9,80 ммоль) с последующим добавлением по каплям бензолсульфонилхлорида (19,05 г, 107,83 ммоль, 13,80 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 5 ч с последующим добавлением DCM (100 мл). Смесь промывали с помощью 2 М HCl (30 мл*2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с удалением растворителя с получением WX353-2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,08-8,02 (m, 3H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения WX353-4

WX353-2 (10 г, 29,05 ммоль) растворяли в DMF (80 мл) с последующим добавлением Pd(PPh₃)₄ (1,68 г, 1,45 ммоль) и WX353-3 (11,98 г, 37,77 ммоль, 10,99 мл). Реакционную смесь три раза продували газообразным азотом. Реакцию проводили при 100°C при перемешивании в течение 24 ч. К реакционной смеси добавляли EA (100 мл) и раствор 10 г фторида цезия в 50 мл H₂O и смесь перемешивали в течение 6 ч с последующей фильтрацией. Фильтрат промывали водой (50 мл*3). Фазу на основе EA высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением WX353-4.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,04-7,94 (m, 3H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,37 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=11,0, 17,6 Гц, 1H), 5,72 (d, J=17,6 Гц, 1H), 5,21 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез соединения WX353-5

WX353-4 (7,6 г, 26,09 ммоль) растворяли в MeOH (80 мл) с последующим добавлением CH₃ONa (2,82 г, 52,18 ммоль). Реакцию проводили при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением WX353-5.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=9,02 (br s, 1H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,57 (dd, J=10,9, 17,5 Гц, 1H), 5,48 (dd, J=1,1, 17,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=1,2, 10,9 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез соединения WX353-7

Добавляли по каплям t-BuOK (1 M, 28,58 мл) к раствору WX353-5 (3,6 г, 23,82 ммоль) в THF (36 мл) при 0°C. Смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь охлаждали до 0°C с последующим добавлением раствора WX353-6 (7,99 г, 28,58 ммоль) в THF (36 мл). Затем реакционную смесь медленно нагревали до 30°C и перемешивали в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К неочищенному продукту добавляли EA (100 мл) и смесь промывали с помощью насыщенного NH₄Cl (50 мл) и воды (50 мл*2). Фазу на основе EA высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением WX353-7.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=8,45 (s, 1H), 8,41-8,38 (m, 2H), 7,62 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,56 (dd, J=10,9, 17,5 Гц, 1H), 5,59 (d, J=17,6 Гц, 1H), 5,27 (d, J=11,5 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Стадия 5. Синтез соединения WX353-8

WX353-7 (3 г, 7,61 ммоль) растворяли в EtOAc (60 мл) и MeOH (60 мл) с последующим добавлением Ni Ренея (1,5 г). Реакционную смесь три раза продували газообразным водородом, повышали давление до 30 фунтов/кв. дюйм и перемешивали при 30°C в течение 6 часов с последующей фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением WX353-8.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=7,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,98 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,28 (br s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,49 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,25-1,19 (m, 1H), 1,22 (t, J=7,5 Гц, 2H).

Стадия 6. Синтез соединения WX353-9

WX353-8 (1 г, 2,73 ммоль) добавляли к DMSO (10 мл) с последующим добавлением t-BuOK (459,39 мг, 4,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 0,5 часа с последующим добавлением EA (100 мл). Смесь промывали с помощью насыщенного NH₄Cl (30 мл*2) и воды (30 мл). Фазу на основе EA высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением WX353-9.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=9,36 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,19 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,52 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,22 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Стадия 7. Синтез соединения WX353-10

WX353-8 (0,35 г, 1,05 ммоль) растворяли в THF (9 мл) с последующим добавлением раствора Li-OH·H₂O (43,93 мг, 1,05 ммоль) в H₂O (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч с последующим добавлением EA (100 мл). Смесь промывали водой (50 мл*2). Фазу на основе EA отбрасывали. К водному слою добавляли EA (100 мл) и 2 M HCl медленно добавляли при перемешивании с последующим регулированием pH водной фазы до 3-4. Смесь разделяли, фазу на основе EA высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением WX353-9.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=13,70 (br s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 7,40 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,08 (d, J=1,8 Гц, 1H), 2,45 (d, J=7,7 Гц, 2H), 1,13 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Стадия 8. Синтез соединений WX352 и WX353

Синтез соединений WX352 и WX353 осуществляли согласно стадии 1 синтеза соединений WX339 и WX350 в варианте осуществления 89.

Соединение WX352:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,18 (s, 1H), 8,79 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=1,5, 8,2 Гц, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,07 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,62 (dd, J=2,1, 11,1 Гц, 1H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,45 (dd, J=2,6, 11,0 Гц, 1H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,16 (dd, J=10,0, 11,4 Гц, 1H), 2,44 (d, J=7,5 Гц, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,12 (t, J=7,5 Гц, 3H).

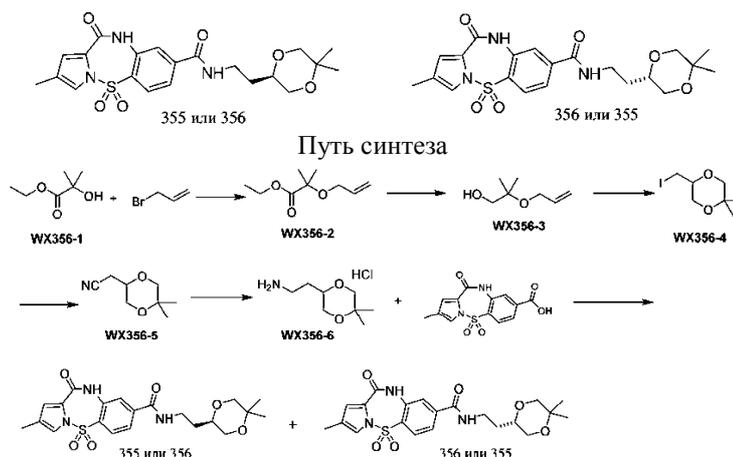
Соединение WX353:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,18 (s, 1H), 8,79 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=1,3, 8,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,07 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,59-3,48 (m, 2H), 3,44 (dd, J=2,4, 11,0 Гц, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,44 (d, J=7,7 Гц, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,12 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Условия хирального разделения: хиральная колонка: OJ-H 250 мм*30 мм, i.d. 5 мкм; подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: метанол; градиент: В%=30%; расход: 70 мл/мин; температура колонки: 40°C.

Время удерживания соединения 352: 0,86 мин (пик 1); время удерживания соединения 353: 0,98 мин (пик 2).

Вариант осуществления 91: WX355 и 356



Стадия 1. Синтез соединения WX356-2

NaH (1,66 г, 41,62 ммоль, чистота 60%) и DMF (50 мл) добавляли в предварительно высушенную трехгорлую колбу объемом 100 мл и затем создавали вакуум и три раза загружали азот. Смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли по каплям раствор WX356-1 (5 г, 37,83 ммоль) в DMF (5 мл) при поддержании температуры при 0-5°C. Раствор перемешивали в течение 30 мин, и он становился белой суспензией. Смесь охлаждали до 0°C, медленно добавляли по каплям раствор бромпропена (4,12 г, 34,05 ммоль) в DMF (5 мл) при поддержании температуры ниже 5°C, и раствор превращался в желтую жидкость. После завершения добавления раствор нагревали до 25°C и перемешивали в течение 12 ч, и цвет раствора становился желтым. Реакционную смесь выливали в 50 мл H₂O с гашением реакции с последующим добавлением 50 мл EtOAc. Смесь разделяли, водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2*50 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью 20 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением WX356-2.

Стадия 2. Синтез соединения WX356-3

Исходное вещество, WX356-2 (4,5 г, 26,13 ммоль), и THF (60 мл) добавляли в предварительно высушенную одnogорлую колбу объемом 250 мл с последующим медленным добавлением по каплям LiBH₄ (1,14 г, 52,26 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в 50 мл H₂O с гашением реакции с последующим добавлением 50 мл EtOAc. Смесь разделяли, водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2*50 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью 20 мл насыщенного солевого раствора и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Органическую фазу концентрировали с помощью водяного насоса с получением WX356-3.

Стадия 3. Синтез соединения WX356-4

WX356-3 (3 г, 23,04 ммоль) и MeCN (200 мл) добавляли в предварительно высушенную колбу объемом 250 мл с последующим добавлением NaHCO₃ (5,81 г, 69,13 ммоль, 2,69 мл) и I₂ (17,55 г, 69,13 ммоль, 13,93 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды с гашением реакции с последующим добавлением 200 мл EtOAc. Смесь разделяли, водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2*200 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью 100 мл насыщенного солевого раствора и высушивали над безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Органическую фазу концентрировали с помощью водяного насоса с получением WX356-4.

Стадия 4. Синтез соединения WX356-5

WX356-4 (500 мг, 1,95 ммоль) и DMSO (5 мл) добавляли в сухую одногорлую колбу с последующим добавлением KCN (508,56 мг, 7,81 ммоль, 334,58 мкл) и NaI (585,34 мг, 3,91 ммоль). Реакционную смесь три раза продували газообразным азотом и перемешивали при 100°C в течение 2 ч с последующим добавлением 20 мл смеси (вода:этилацетат=1:1). Значение pH системы регулировали до более 12 с помощью 4 М раствора NaOH с последующей экстракцией этилацетатом (5 мл*3). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (5 мл*2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением WX356-5.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=3,79-3,72 (m, 1H), 3,71-3,52 (m, 4H), 2,52 (dt, J=0,9, 5,1 Гц, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

Стадия 5. Синтез соединения WX356-6

WX356-5 (300 мг, 1,93 ммоль) и THF (1 мл) добавляли в сухую одногорлую колбу с последующим добавлением ВН₃.ТНФ (1М, 3,87 мл). Реакционную смесь три раза продували газообразным азотом, перемешивали при 70°C в течение 5 ч с последующим добавлением 10 мл воды. Значение pH системы регулировали до 2 с помощью 2 М хлористоводородной кислоты и водную фазу промывали этилацетатом (5 мл*2). Смесь разделяли, водную фазу концентрировали при пониженном давлении с помощью масляного насоса с получением WX356-6.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=3,61-3,55 (m, 5H), 3,12-3,06 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

Стадия 6. Синтез соединений WX356 и WX355

ВВ-6 (521,74 мг, 1,70 ммоль) и DMF (2 мл) добавляли в одногорлую колбу с последующим добавлением НАТУ (971,53 мг, 2,56 ммоль) и DIPEA (550,37 мг, 4,26 ммоль, 741,74 мкл) и, наконец, добавляли WX356-6 (400 мг, 2,04 ммоль, HCl). Реакционную смесь три раза продували газообразным азотом, затем перемешивали при 28°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через игольчатый фильтр для органической фазы с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии с получением рацемического продукта, который дополнительно выделяли с помощью SFC с получением WX355 и WX356.

Соединение WX355:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,17 (s, 1H), 8,79 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=1,5, 8,4 Гц, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,40 (dd, J=1,1, 1,8 Гц, 1H), 7,01 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,52-3,37 (m, 5H), 3,31-3,21 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,21 (s, 3H).

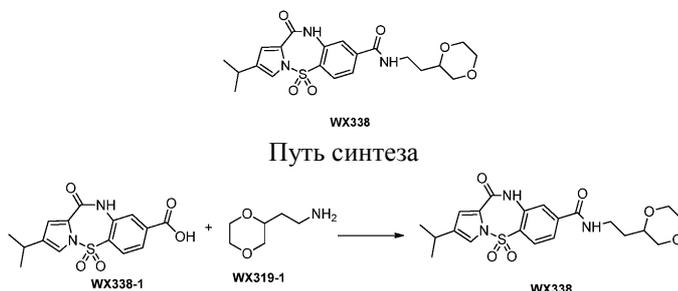
Соединение WX356:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) (пик 2) δ=11,17 (br s, 1H), 8,79 (br t, J=5,3 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,01 (d, J=1,3 Гц, 1H), 3,53-3,38 (m, 5H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,58 (br d, J=5,3 Гц, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).

Условия хирального разделения: хиральная колонка: AD (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбонат аммония), В: изопропанол; градиент: В от 0,4% до 0,4% за 20 мин; расход: 75 мл/мин; температура колонки: 35°C.

Время удерживания соединения 355: 2,5 мин (пик 1); время удерживания соединения 356: 2,7 мин (пик 2).

Вариант осуществления 92: WX338



Стадия 1. Синтез соединения WX338

Синтез соединения WX338 осуществляли согласно стадии 1 синтеза соединения WX339 и WX350 в варианте осуществления 89.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,17 (s, 1H), 8,76 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=1,5, 8,2 Гц, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,12 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,74-3,35 (m, 7H), 3,16 (dd, J=10,1, 11,2 Гц, 1H), 2,80 (td, J=6,9, 13,7 Гц, 1H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Тест в отношении HBV in vitro в количественном qPCR-анализе 1**Экспериментальная цель**

Содержание ДНК HBV в клетках HepG2.2.15 определяли с помощью количественного qPCR-анализа в режиме реального времени (qPCR в режиме реального времени) и ингибирующий эффект со-

единения в отношении HBV оценивали с помощью значения EC_{50} для соединения.

2. Экспериментальные материалы

2.1 Клеточная линия: клетки HepG2.2.15

Культуральная среда для клеток HepG2.2.15 (DMEM/F12, Invitrogen-11330057; 10% сыворотка, Invitrogen-10099141; 100 единиц/мл пенициллина и 10 мкг/мл стрептомицина, Invitrogen-15140122; 1% заменимых аминокислот, Invitrogen-11140076; 2 mM L-глутамин, Invitrogen-25030081; 300 мкг/мл генетицина, Invitrogen-10131027)

2.2 Реагенты: Трипсин (Invitrogen-25300062) DPBS (Hyclone-SH30028.01B) DMSO (Sigma-D2650-100M1)

Набор для очистки ДНК с высокой пропускной способностью (QIAamp 96 DNA Blood Kit, Qiagen-51162)

Универсальный реагент для зонда FastStart для количественного определения (FastStart Universal Probe Master, Roche-04914058001)

2.3 Расходуемые материалы и оборудование:

96-луночный планшет для культивирования клеток (Corning-3599)

CO₂-инкубатор (HERA-CELL-240)

Оптически прозрачная герметизирующая мембрана (ABI-4311971)

96-луночный планшет для количественной ПЦР (Applied Biosystems-4306737)

Система для количественной ПЦР с флуоресцентной детекцией (система для ПЦР в режиме реального времени Applied Biosystems-7500)

3. Экспериментальные процедуры и способы

3.1 Клетки HepG2.2.15 (4×10⁴ клеток/луночка) высевали в 96-луночный планшет и инкубировали в течение ночи при 37°C в атмосфере с 5% CO₂.

3.2 На 2-й день соединения разбавляли до 8 концентраций с 3-кратным градиентом. Соединения с различными концентрациями добавляли в лунки с культурой в двух повторностях. Конечная концентрация DMSO в культуральной среде составляла 1%. 1 мкМ GLS4 применяли в качестве контроля со 100% ингибированием и 1% DMSO применяли в качестве контроля с 0% ингибированием. 3.3 На 5-й день культуральную среду заменяли свежей средой, содержащей соединение.

3.4 На 8-й день культуральную среду в лунке с культурой собирали и ДНК выделяли с помощью набора для очистки ДНК с высокой пропускной способностью (Qiagen-51162), конкретная процедура которого соответствовала таковой в техническом описании.

3.5 Получение реакционного раствора для ПЦР показано в табл. 1.

Таблица 1. Получение реакционного раствора для ПЦР

Пункт	Объем для получения 1 лунки (мкл)	Объем для получения 80 лунок (мкл)
Универсальный реагент для зонда FastStart для количественного определения	12,5	1000
Прямой праймер (10 мкл)	1	80
Обратный праймер (10 мкл)	1	80
Зонд (10 мкл)	0,5	40

Последовательность прямого праймера: GTGTCTGCGGCGTTTTATCA

Последовательность обратного праймера: GACAAACGGGCAACATACCTT

Последовательность зонда: 5'+ FAM + CCTCTKCATCCTGCTGCTATGCCTCATC + TAMRA -3'

3.6 15 мкл реакционной смеси добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета для ПЦР с последующим добавлением в каждую лунку 10 мкл ДНК образца или стандартных ДНК HBV.

3.7 Условия реакции ПЦР: нагревание при 95°C в течение 10 мин; затем денатурация при 95°C в течение 15 с, удлинение при 60°C в течение 1 мин, всего 40 циклов.

3.8 Анализ данных

3.8.1 Расчет процента ингибирования % инг. = $[1 - (\text{число копий ДНК в образце} - \text{число копий ДНК в 1 мкМ GLS4}) / (\text{число копий ДНК в контроле DMSO} - \text{число копий ДНК в 1 мкМ GLS4})] \times 100$

3.8.2 Расчет EC_{50}

Значение 50% ингибирующей концентрации (EC_{50}) соединения в отношении HBV рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

4. Результаты экспериментов показаны в табл. 2.

Таблица 2. Результаты испытания в отношении EC₅₀, измеренной в qPCR-анализе

Тестируемое соединение	Значение 50% ингибирующей концентрации (EC ₅₀) в отношении HBV	Тестируемое соединение	Значение 50% ингибирующей концентрации (EC ₅₀) в отношении HBV
WX143	A	WX145	B
WX146	D	WX163	C
WX170	A	WX171	B
WX175	B	WX176	D
WX254	B	WX255	A
WX257	A	WX258	B
WX259	B	WX260	A
WX261	B	WX262	B
WX263	C	WX265	D
WX266	B	WX267	B
WX270	B	WX185	A
WX186	A	WX184	B
WX187	B	WX189	B
WX190	C	WX195	C
WX196	A	WX197	B
WX198	B	WX200	A
WX201	C	WX206	B
WX208	C	WX289	B
WX290	A	WX211	C
WX215	B	WX216	A
WX217	A	WX218	A
WX219	A	WX220	A
WX223	C	WX225	B
WX226	C	WX227	B
WX228	B	WX229	B
WX230	B	WX231	B
WX232	C	WX233	A
WX235	B	WX237	A
WX239	A	WX271	C
WX272	B	WX275	C
WX278	A	WX280	B
WX288	B	WX292	C
WX293	A	WX295	B
WX297	A	WX298	A
WX299	B	WX300	B
WX301	A	WX305	A
WX306	A	WX308	A
WX309	A	WX311	A
WX312	A	WX221	A
WX222	A	WX279	B
WX285	B	WX286	C
WX287	C	WX321	B
WX322	A	WX323	A
WX313	A	WX315	A
WX318	A	WX326	A
WX319	A	WX320	B
WX328	A	WX338	B
WX325	A	WX329	B
WX339	A	WX350	B
WX352	B	WX353	A
WX355	C	WX356	B

Примечание: A: EC₅₀ ≤ 100 нМ;

B: 100 нМ < EC₅₀ ≤ 500 нМ;

C: 500 нМ < EC₅₀ ≤ 1000 нМ;

D: 1000 нМ < EC₅₀ ≤ 10000 нМ.

Заключение: соединения по настоящему изобретению обладают значительным ингибирующим эффектом в отношении HBV.

Исследование ингибирования в отношении изофермента цитохрома P450

Экспериментальная цель заключалась в определении ингибирующего эффекта тестируемых соединений в отношении активности изоферментов микросомального цитохрома P450 печени человека (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4).

Экспериментальные процедуры: тестируемое соединение (10 мМ) подвергали градиентному разбавлению с получением рабочего раствора (100×конечная концентрация). Концентрации рабочего раствора составляли: 5, 1,5, 0,5, 0,15, 0,05, 0,015, 0,005 мМ. Получали одновременно рабочие растворы положительных ингибиторов смеси изоферментов P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4) и их специфичного субстрата (5 в 1). Микросомы печени человека, замороженные в холодильнике при -80°C, размораживали на льду. После растворения всех микросом печени человека их разбавляли с помощью РВ с получением рабочего раствора с конкретной концентрацией (0,253 мг/мл). 20 мкл смеси субстратов добавляли в реакционный планшет (20 мкл РВ добавляли в лунку для холостого образца), при этом 158 мкл рабочего раствора с микросомами печени человека добавляли в реакционный планшет. Реакционный планшет помещали на лед для применения. В соответствующие лунки добавляли 2 мкл тестируемого соединения с различными концентрациями (N=1) и специфичного ингибитора (N=2). Группу без ингибитора (тестируемое соединение или положительный ингибитор) добавляли с соответствующим органическим растворителем в качестве контрольного образца (контрольный образец для тестируемого соединения представлял собой смесь 1:1 DMSO: MeOH; положительный контрольный образец представлял собой смесь 1:9 DMSO: MeOH). После предварительной инкубации на водяной бане при 37°C в течение 10 минут в реакционный планшет добавляли 20 мкл раствора кофермента (NADPH) и инкубировали на водяной бане при 37°C в течение 10 мин. Добавляли 400 мкл холодного раствора ацетонитрила (внутренний стандарт представлял собой 200 нг/мл толбутамида и лабеталола) с завершением реакции. Реакционный планшет помещали на встряхиватель и встряхивали в течение 10 мин. После центрифугирования при 4000 об./мин в течение 20 мин, собирали 200 мкл надосадочной жидкости и добавляли к 100 мкл воды с разбавлением образца. Наконец, планшет закрывали, подвергали колебаниям, равномерно встряхивали и подвергали измерению посредством LC/MS/MS. Результаты экспериментов показаны в табл. 3.

Таблица 3. Ингибирующие эффекты тестируемых соединений в отношении активности изоферментов микросомального цитохрома P450 печени человека

Соединение	IC ₅₀ (мкМ)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4-M
WX171	>50	>50	>50	>50	>50
WX290	>50	>50	>50	>50	>50
WX319	>50	>50	>50	>50	>50
WX325	>50	>50	>50	>50	>50

Заключение: тестируемые соединения не обладают значительным ингибирующим эффектом в отношении CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4.

Исследование в отношении степени связывания белка в плазме крови

Экспериментальная цель заключалась в определении степени связывания белка тестируемыми соединениями в плазме крови человека и мышей CD-1.

Экспериментальные процедуры: отбирали 796 мкл контрольных образцов плазмы крови у человека и мышей CD-1 и добавляли 4 мкл рабочего раствора тестируемого соединения (400 мкМ) или рабочего раствора варфарина (400 мкМ) с достижением конечной концентрации тестируемого соединения и варфарина в образцах плазмы крови, составляющей 2 мкМ. Образцы тщательно смешивали. Конечная концентрация органической фазы на основе DMSO составляла 0,5%. Переносили 50 мкл образцов с тестируемым соединением и варфарином в плазме крови в планшеты, принимающие образцы (в трех параллелях), и немедленно добавляли относительный объем соответствующих контрольных образцов плазмы крови или буфера с обеспечением того, чтобы конечный объем каждого образца в лунке составлял 100 мкл, и объемное соотношение плазмы крови и буфера для диализа составляло 1:1. К данным образцам добавляли 400 мкл останавливающего раствора, который применяли в качестве образца в T₀ для определения извлечения и стабильности. Образец в T₀ хранили при 2-8°C, ожидая последующей обработки с другими подвергнутыми диализу образцами. 150 мкл образцов с тестируемым соединением и варфарином в плазме крови добавляли в конец для доставки лекарственного средства каждой лунки для диализа и 150 мкл контрольного буфера для диализа добавляли в принимающий конец лунки для диализа. Планшет для диализа затем закрывали газопроницаемой мембраной, помещали в инкубатор с увлажненной атмосферой с 5% CO₂ и инкубировали при 37°C при встряхивании при приблизительно 100 об./мин в течение 4 ч. После завершения диализа 50 мкл подвергнутого диализу образца с буфером и подвергнутого диализу образца с плазмой крови вводили пипеткой в новый планшет, принимающий образцы. Относительный объем соответствующих контрольных образцов плазмы крови или буфера добавляли к образцу с обеспечением того, чтобы конечный объем каждого образца в лунке составлял 100 мкл и объемное

соотношение плазмы крови и буфера для диализа составляло 1:1. Все образцы подвергали процедуре осаждения белка с последующим LC/MS/MS-анализом. Степень связывания белка и степень извлечения рассчитывали с помощью формул: % диссоциации (степень диссоциации) = $100 \cdot FC/TC$; % связывания (степень связывания) = $100 - \% \text{ диссоциации}$; % извлечения (степень извлечения) = $100 \cdot (FC + TC)/T0$. Результаты экспериментов показаны в табл. 4.

Таблица 4. Значения степени связывания белка тестируемых соединений в плазме крови человека и мышей CD-1

Соединение	Степень связывания белка в плазме крови	
	Человек	Мышь CD-1
WX171	76%	88%
WX290	90%	93%
WX319	67%	81%
WX325	81%	94%

Заключение: тестируемые соединения характеризуются низкой степенью связывания белка в плазме крови человека и мышей CD-1.

Фармакокинетическое исследование in vivo

Фармакокинетическое исследование перорального и внутривенного введения WX325 на мышах BALB/c WX325 смешивали с 400/40% водным раствором 5% DMSO/55% полиэтиленгликоля с последующими перемешиванием вихревым способом и обработкой ультразвуком с получением 1 мг/мл практически прозрачного раствора, который фильтровали через микропористую мембрану для применения. Выбирали самок мышей BALB/c возрастом 7-10 недель и им внутривенно вводили раствор соединения-кандидата при дозе 1 мг/кг. WX325 смешивали с 10% водным раствором Solutol (полиэтиленгликоль-15 гидроксистеарат) с последующими перемешиванием вихревым способом и обработкой ультразвуком с получением 1 мг/мл практически прозрачного раствора, который фильтровали через микропористую мембрану для применения. Выбирали самок мышей BALB/c возрастом 7-10 недель и им перорально вводили раствор соединения-кандидата при дозе 10 мг/кг.

Собирали цельную кровь в определенный период времени, которую обрабатывали с получением плазмы. Концентрацию лекарственного средства анализировали с помощью LC-MS/MS-способа и фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin (Pharsight, США).

Фармакокинетическое исследование перорального и внутривенного введения WX325 на крысах SD

WX325 смешивали с 400/40% водным раствором 5% DMSO/55% полиэтиленгликоля с последующими перемешиванием вихревым способом и обработкой ультразвуком с получением 1 мг/мл практически прозрачного раствора, который фильтровали через микропористую мембрану для применения. Выбирали самцов крыс SD возрастом 7-10 недель и им внутривенно вводили раствор соединения-кандидата при дозе 1 мг/кг.

WX325 смешивали с 10% водным раствором Solutol с последующими перемешиванием вихревым способом и обработкой ультразвуком с получением 1 мг/мл практически прозрачного раствора, который фильтровали через микропористую мембрану для применения. Выбирали самцов крыс SD возрастом 7-10 недель и им перорально вводили раствор соединения-кандидата при дозе 10 мг/кг.

Собирали цельную кровь в определенный период времени, которую обрабатывали с получением плазмы. Концентрацию лекарственного средства анализировали с помощью LC-MS/MS-способа и фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin (Pharsight, США).

Фармакокинетическое исследование перорального и внутривенного введения WX325 на собаках породы бигль

WX325 смешивали с 400/40% водным раствором 5% DMSO/55% полиэтиленгликоля с последующими перемешиванием вихревым способом и обработкой ультразвуком с получением 1 мг/мл практически прозрачного раствора, который фильтровали через микропористую мембрану для применения. Выбирали самцов собак породы бигль весом приблизительно 10 кг и им внутривенно вводили раствор соединения-кандидата при дозе 1 мг/кг.

WX325 смешивали с 10% водным раствором Solutol с последующими перемешиванием вихревым способом и обработкой ультразвуком с получением 2 мг/мл однородной суспензии, которую фильтровали через микропористую мембрану для применения. Выбирали самцов собак породы бигль весом приблизительно 10 кг и им перорально вводили раствор соединения-кандидата при дозе 10 мг/кг.

Собирали цельную кровь в определенный период времени, которую обрабатывали с получением плазмы. Концентрацию лекарственного средства анализировали с помощью LC-MS/MS-способа и фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin (Pharsight, США).

Результаты экспериментов показаны в табл. 5.

Таблица 5. Фармакокинетические результаты для тестируемого соединения

Соединение			WX325		
			Мышь	Крыса	Собака
ПК	iv (1 мг/кг)	T _{1/2} (ч.)	1,2	0,95	2,87
		Vd _{ss} (л/кг)	0,45	0,56	2,95
		Cl (мл/мин./кг)	8,5	8,5	15,6
		AUC _{0-посл} (нМ.ч.)	4672	4818	2679
	po (10 мг/кг)	T _{max} (ч.)	0,5	0,5	1,67
		C _{max} (нМ)	19933	8573	5847
		AUC _{0-24 ч} (нМ.ч.)	32543	31132	33218
		F%	70	65	126

Примечание: T_{1/2} означает период полувыведения; Vd_{ss} означает кажущийся объем распределения; Cl означает почечный клиренс; AUC_{0-посл} означает площадь под кривой; T_{max} означает время достижения пика; C_{max} означает пиковую концентрацию; F% означает биодоступность при пероральном введении; iv относится к внутривенной инъекции; po означает пероральное введение; mpk означает мг/кг.

Заключение эксперимента: соединение по настоящему изобретению обладает хорошими фармакокинетическими свойствами по одному параметру или компоненту параметра у собак.

Фармакодинамическое исследование in vivo

Модель AAV/HBV

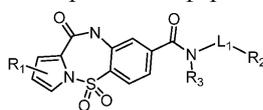
Экспериментальная цель заключалась в определении эффекта против HBV соединений на мышцах с помощью мышинной модели AAV/HBV.

Экспериментальные процедуры: день осуществления первого введения обозначали как день 0, один день перед введением обозначали день -1, один день после введения обозначали день 1 и т.д. На 28-й день перед введением всем животным вводили 1*10¹¹ v.g. гAAV8-1.3 вирус HBV в хвостовую вену и при этом каждому животному вводили 200 мкл. На 14-й день и 7-й день перед введением отбирали кровь у всех мышей, которым вводили гAAV8-1.3 вирус HBV, из поднижнечелюстной вены для сбора сыворотки. Собранные образцы крови помещали при температуре 37°C в течение приблизительно 30 мин с последующим центрифугированием при 13200 g при 4°C в течение 3 мин и отбирали надосадочную жидкость. Применяли сыворотку для выявления содержания ДНК HBV, HBeAg и HBsAg. Мышей с низким уровнем содержания ДНК HBV, HBeAg и HBsAg и небольшим весом удаляли из эксперимента. Выбирали 25 мышей и произвольно распределяли в каждую группу и было обеспечено, чтобы отсутствовало статистическое расхождение между уровнем содержания ДНК HBV, HBsAg, HBeAg и весом тела для мышей в каждой группе с обработкой соединением на 21-й день после введения посредством инъекции вируса (P>0,05). Тестируемое соединение WX325 смешивали с 10% водным раствором Solutol с последующим перемешиванием вихревым способом и обработкой ультразвуком с получением однородной суспензии, которую фильтровали через микропористую мембрану для применения. Применяли тенофовир в качестве соединения, являющегося положительным контролем, и его растворяли в физиологическом растворе, подвергали воздействию ультразвука и перемешивали до растворения, составляли в 0,1 мг/мл исходный раствор, и затем разбавляли до 0,01 мг/мл с помощью физиологического раствора, и хранили при 4°C перед применением. Тестируемое соединение WX325 вводили дважды в сутки (BID) с интервалом 8 ч с помощью зонда для перорального введения (PO). Эталонное соединение тенофовир вводили с помощью зонда для перорального введения дважды в сутки. Оба лекарственных средства вводили в течение 28 дней, во время которых образцы крови отбирали на 3-й, 7-й, 10-й и 28-й день после введения, и уровень содержания ДНК HBV в плазме крови измеряли с помощью qPCR. На 28-й день мышей подвергали эвтаназии посредством ингаляции CO₂ и собирали образцы печени. Уровень содержания ДНК HBV в образцах печени мышей определяли с помощью qPCR. Результаты экспериментов показаны на фиг. 1 и 2.

Заключение эксперимента: Соединения по настоящему изобретению обладают хорошей эффективностью in vivo и дозозависимым эффектом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль



(I)

при этом L₁ представляет собой одинарную связь или -C₁₋₆алкил-;

R₁ представляет собой H, Cl, F, Br, I или C₁₋₃алкил, который необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

R_2 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} гетероалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-8-членного частично ненасыщенного гетероцикла, фенила, C_{1-3} алкила, C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного гетероциклоалкил-О- и 5-10-членного гетероарил-О-, каждый из которых обязательно замещен 1, 2 или 3 R;

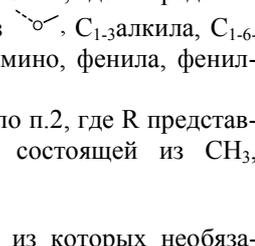
R_3 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

каждый R независимо представляет собой H, Cl, F, Br, I, NH_2 , OH или CN или выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} гетероалкила, фенила, фенил-О-С(=О)- и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

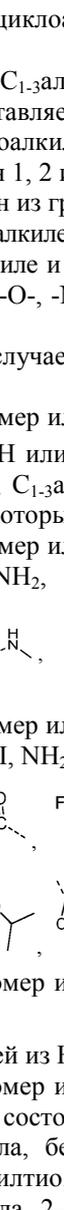
каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из Cl, F, Br, I, NH_2 , CH_3 , CN и $N(CH_3)_2$;

каждый "гетеро" в C_{1-3} гетероалкиле, 4-8-членном гетероциклоалкиле, 5-10-членном гетероариле, C_{1-6} гетероалкиле, 5-6-членном гетероариле и 4-8-членном частично ненасыщенном гетероцикле независимо выбран из группы, состоящей из -S-, -O-, -NH-, N, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -NH-C(=O)- и -NH-C(=O)-O-;

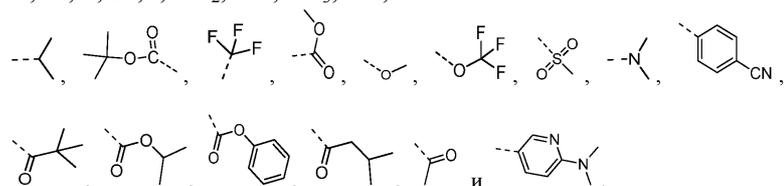
в любом из вышеуказанных случаев число гетероатомов или содержащих гетероатом групп независимо равняется 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R представляет собой H, Cl, F, Br, I, NH_2 , OH или CN или выбран из группы, состоящей из , C_{1-3} алкила, C_{1-6} алкил-О-С(=О)-, C_{1-6} алкил-С(=О)-, C_{1-3} алкил-S(=O)₂-, C_{1-3} алкил-S(=O)-, C_{1-3} алкиламино, фенила, фенил-О-С(=О)- и пиридина, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R'.

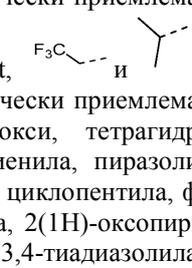
3. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.2, где R представляет собой H, Cl, F, Br, I, NH_2 , OH или CN или выбран из группы, состоящей из CH_3 ,

, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R'.

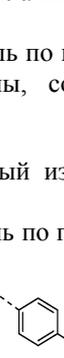
4. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.3, где R выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, I, NH_2 , OH, CH_3 , CN,

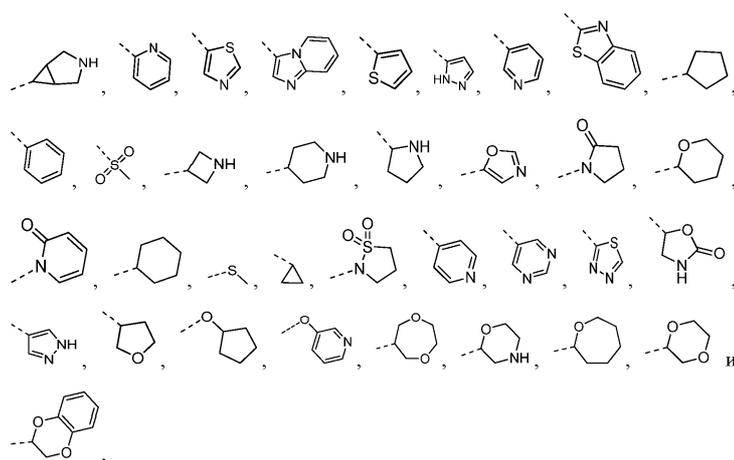


5. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-4,

где R_1 выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, I, Me, Et, .

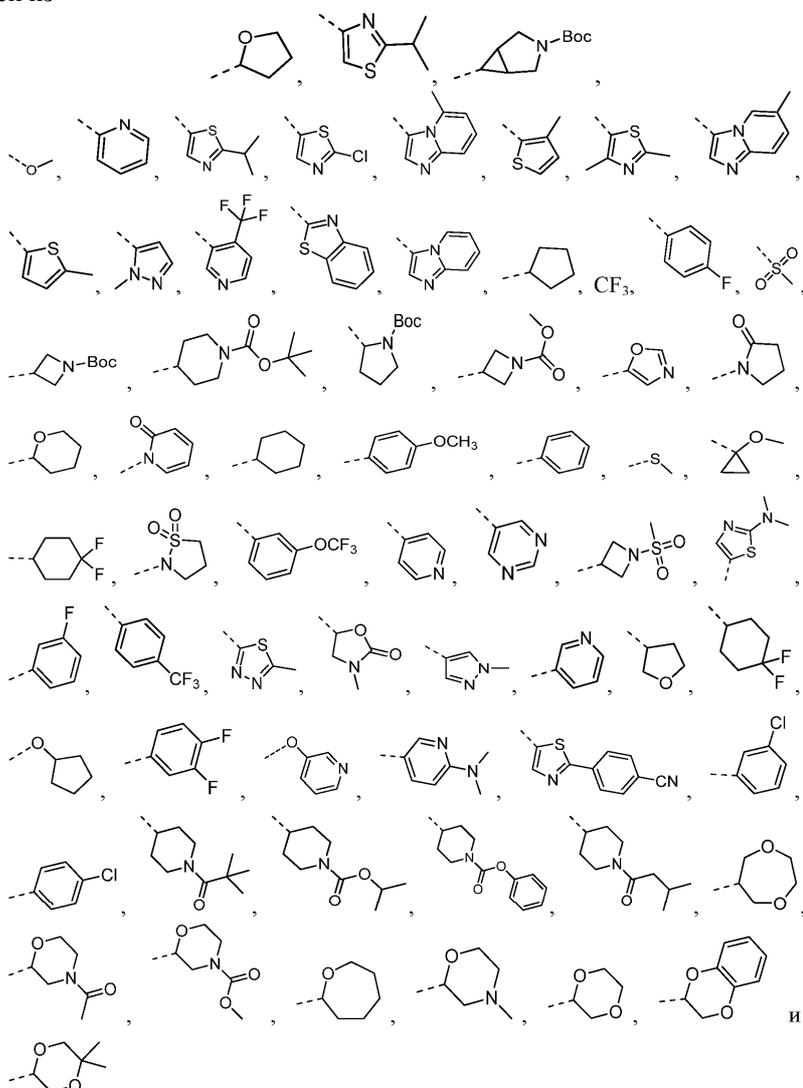
6. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-4, где R_2 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкокси, тетрагидрофуридила, тиазолила, 3-азабицикло[3.1.0]гексила, пиридила, бензимидазолила, тиенила, пиразолила, бензотиазолила, имидазо[1,2-а]пиридила, метила, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкил-S(=O)₂-, циклопентила, фенила, азетидинила, пиперидинила, пирролидинила, оксазолила, 2-оксопирролидинила, 2(1H)-оксопиридинила, циклогексила, циклопропила, 1,1-диоксоизотиазолидинила, пиримидинила, 1,3,4-тиадиазолила, 2-оксооксазолидинила, тетрагидропиранила, циклопентил-О-, пиридил-О-, оксепанила, 1,4-диоксанила, 1,4-диоксепанила, морфолинила и 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

7. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.6, где R_2 выбран из группы, состоящей из CH_3 , ,



каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

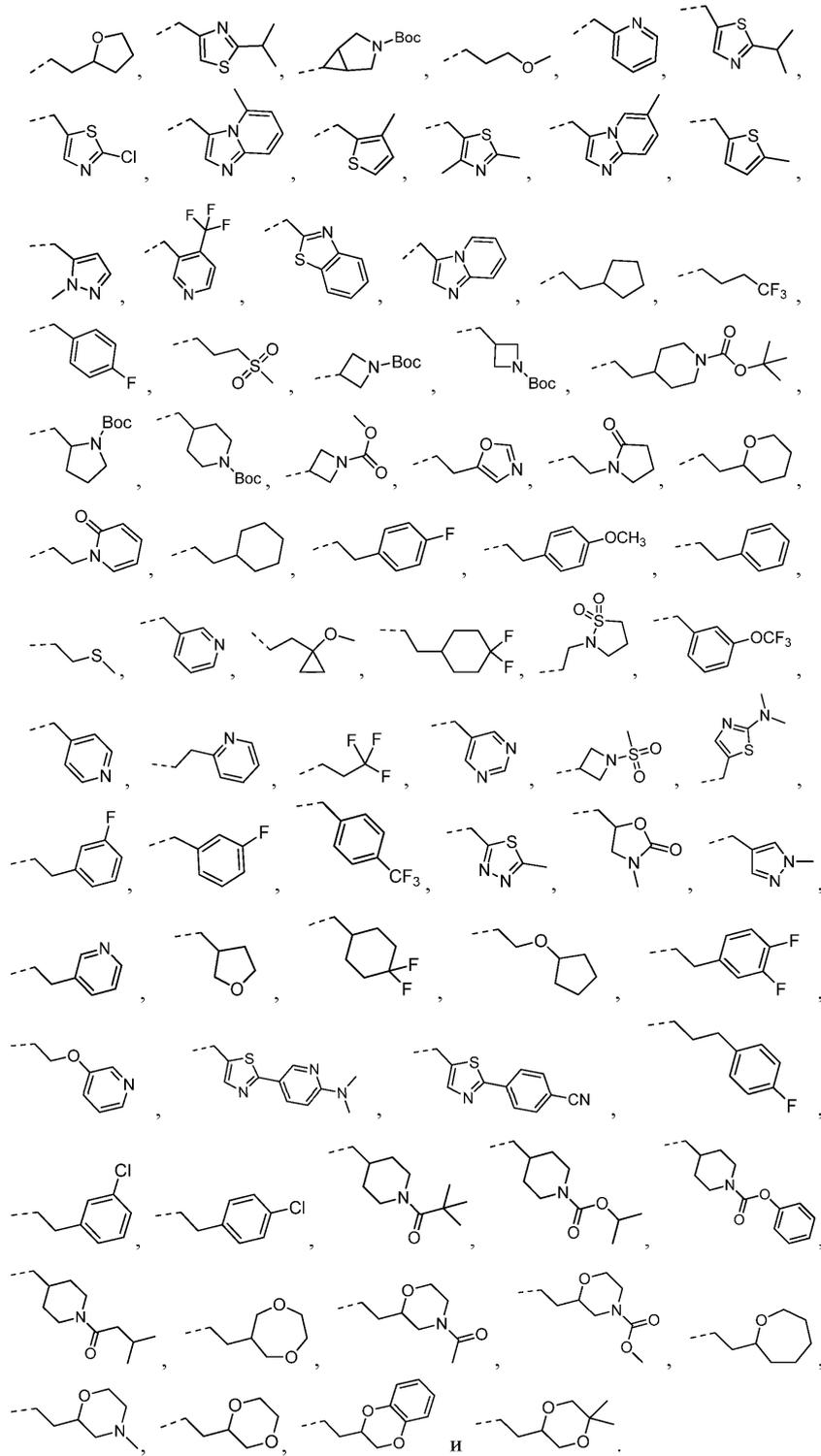
8. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.7, где R₂ выбран из группы, состоящей из



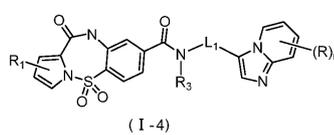
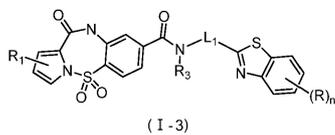
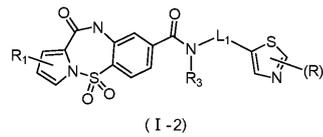
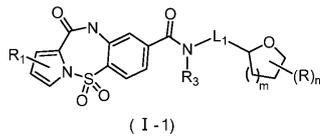
9. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-4, где L₁ представляет собой одинарную связь, CH₂,  или .

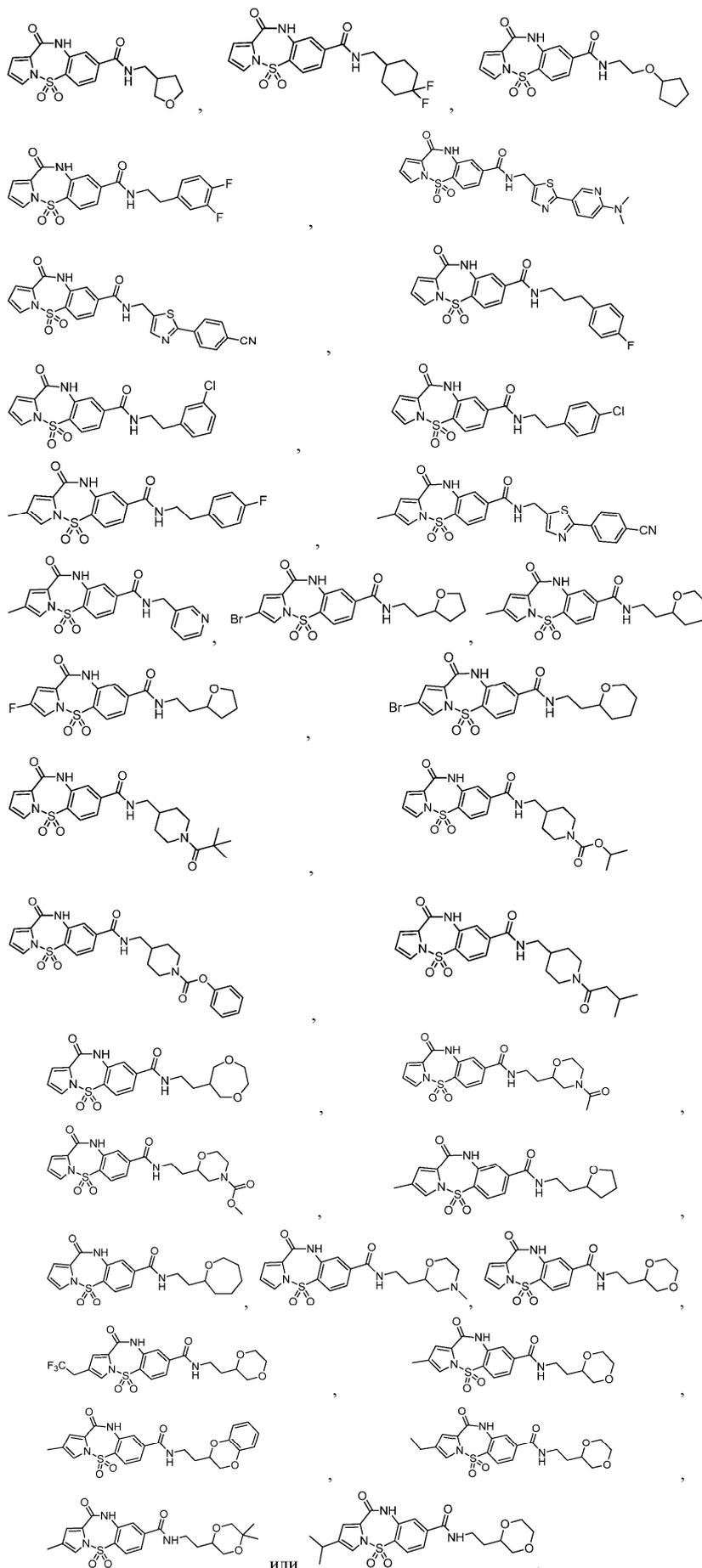
10. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-4, где R₃ представляет собой H, CH₃ или -CH₂CH₃.

11. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-4, где фрагмент  выбран из группы, состоящей из



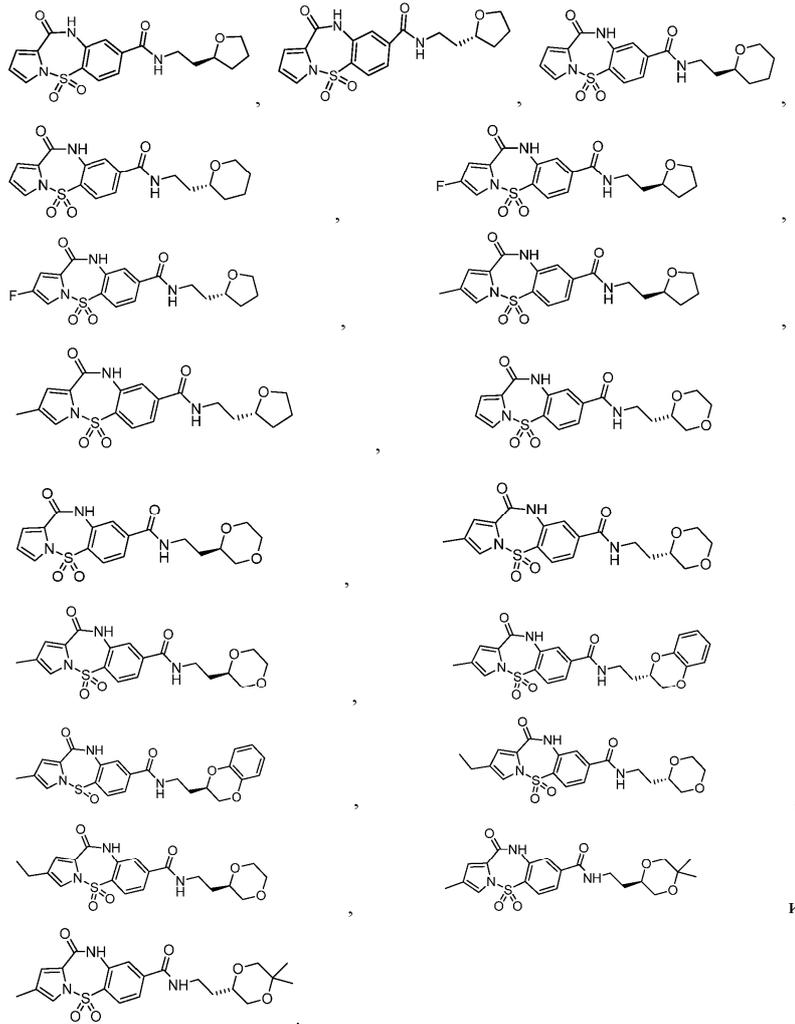
12. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5 или пп.9-10, которые выбраны из группы, состоящей из





15. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.14, которые вы-

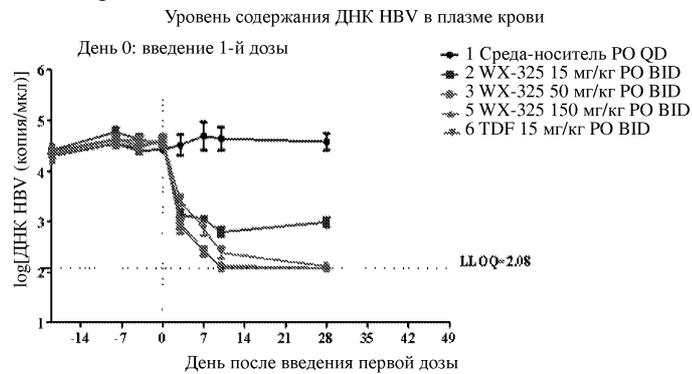
браны из группы, состоящей из



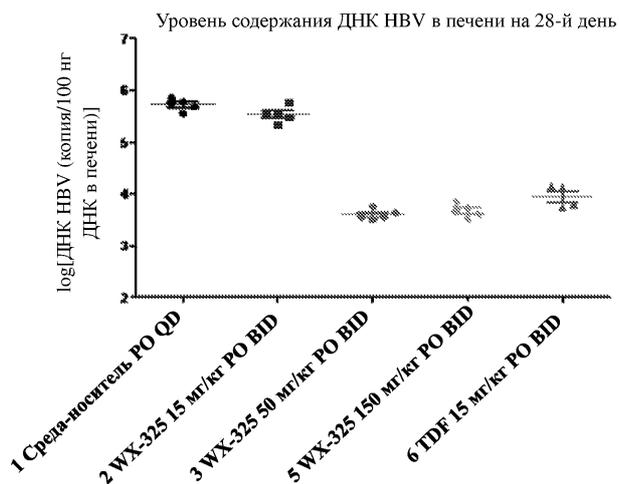
16. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-15 в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-15 в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с HBV.

18. Применение фармацевтической композиции по п.16 в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с HBV.



Фиг. 1



Фиг. 2

