

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038732**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.10.12

(21) Номер заявки
201791886

(22) Дата подачи заявки
2016.02.24

(51) Int.Cl. *C07D 491/048* (2006.01) *A61K 31/536* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
C07D 491/20 (2006.01) *A61K 31/538* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 221/04 (2006.01) *A61K 31/435* (2006.01)
C07D 213/36 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
C07D 213/68 (2006.01) *A61K 31/4427* (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01) *A61K 31/436* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *A61K 31/4375* (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)

(54) АНТИВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 62/120,671; 62/200,483

(32) 2015.02.25; 2015.08.03

(33) US

(43) 2018.06.29

(86) PCT/US2016/019393

(87) WO 2016/138158 2016.09.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН БАЙОФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Ван Гуани, Бейгельман Леонид,
Труонг Ан, Стейн Карин Энн (US)**

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

(56) WO-A1-2015026792
WO-A1-2014031784
WO-A1-2015026792

(57) В документе раскрыты новые противовирусные соединения формулы (I), а также фармацевтические композиции, которые включают одно или несколько фармацевтических соединений формулы (I), и способы их синтеза. Также в документе раскрыты способ лечения инфекции, вызванной парамиксовирусом, и способ ингибирования репликации парамиксовируса с использованием одного или нескольких соединений формулы (I). Примеры инфекций, вызванных парамиксовирусом, включают инфекции, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом человека (RSV).

B1

038732

038732

B1

Включение путем ссылки на любые приоритетные заявки

Все без исключения заявки, для которых определен иностранный или национальный приоритет, например, в перечне данных о заявке или запросе, которые поданы с настоящей заявкой, включены в настоящий документ путем ссылки согласно статье 37 Свода федеральных правил, параграф 1.57, и правилам 4.18 и 20.6.

Ссылка на перечень последовательностей

Настоящая заявка подана вместе с перечнем последовательностей в электронном формате. Список последовательностей предоставлен в виде файла с именем ALIOS093.txt, созданного 24 февраля 2016 г., размер которого составляет примерно 4 Кб. Информация, приведенная в перечне последовательностей в электронном формате, полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Область применения

Настоящая заявка относится к областям химии, биохимии и медицины. Более конкретно, в данном документе раскрыты новые противовирусные соединения, а также фармацевтические композиции и способы их синтеза. Также в данном документе раскрыты способы лечения и /или снижения интенсивности заболевания, вызванного парамиксовирусом, вирусной инфекции с использованием одного или нескольких соединений, имеющих малые молекулы.

Описание

Респираторные вирусные инфекции, включая вирусные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, ежегодно являются основной причиной смерти миллионов людей. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей затрагивают нос, синусы, зев и/или гортань. Вирусные инфекции нижних дыхательных путей затрагивают дыхательную систему ниже голосовых связок, включая трахею, главные бронхи и легкие. Респираторно-синцитиальный вирус человека (RSV) является распространенной причиной инфекций дыхательных путей. До 60% детей инфицируются вирусом в течение первого года жизни. Дети и взрослые также могут быть инфицированы вирусом RSV, у этой группы населения он часто проявляется в виде инфекции нижних дыхательных путей с возможными осложнениями в виде бронхоолита. Инфекции RSV могут быть особенно серьезными у младенцев и пожилых людей. RSV представляет собой одноцепочечный РНК-вирус, принадлежащий к семейству парамиксовирусов, которое также включает вирусы, которые вызывают болезнь Ньюкасла, парагрипп, эпидемический паротит ("свинка"), корь и собачью чуму.

Изложение сущности изобретения

Некоторые варианты осуществления, раскрытые здесь, относятся к соединению по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления, раскрытые здесь, относятся к способу лечения и/или снижения интенсивности вирусной инфекции парамиксовируса, который может включать введение субъекту, страдающему вирусной инфекцией парамиксовируса, эффективного количества одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемую соль. Другие варианты осуществления, описанные здесь, относятся к использованию одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для лечения и/или снижения интенсивности вирусной инфекции парамиксовируса. Некоторые другие варианты осуществления, описанные здесь, относятся к соединениям по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли, которые могут быть использованы для лечения и/или снижения интенсивности вирусной инфекции парамиксовируса. Еще одни другие варианты осуществления, раскрытые здесь, относятся к способу лечения и/или снижения интенсивности вирусной инфекции парамиксовируса, которая может включать контактирование клетки, инфицированной парамиксовирусом, с эффективным количеством одного или нескольких соединений по формуле (I), их фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемую соль. Некоторые варианты осуществления, раскрытые здесь, относятся к способу ингибирования репликации парамиксовируса, который может включать контактирование клетки, инфицированной парамиксовирусом, с эффективным количеством одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемую соль. Например, вирусная инфекция парамиксовируса может быть вызвана вирусами рода хенипавирус, морбилливирус, респировирус, рубулавирус, пневмовирус (включая респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию), метапневмовирус, вирус Хендра и /или метапневмовирус, а также вирусом Нипах, корью, вирусом Сендай, эпидемическим паротитом и вирусами парагриппа человека (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 и HPIV-4).

Некоторые варианты осуществления, раскрытые здесь, относятся к способу лечения и /или снижения интенсивности вирусной инфекции парамиксовируса, которая может включать введение субъекту, страдающему от вирусной инфекции, эффективного количества описанного здесь соединения или его фармацевтически приемлемой соли (например, одного или более соединений по формуле (I) или их фар-

мацевтически приемлемой соли). Некоторые варианты осуществления, раскрытые здесь, относятся к способу лечения и /или снижения интенсивности вирусной инфекции парамиксовируса, которая может включать контактирование клетки, инфицированной парамиксовирусом, с эффективным количеством описанного здесь соединения или его фармацевтически приемлемой соли (например, одного или более соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли).

Краткое описание графических материалов

На чертеже показаны примеры соединений по формуле (I) или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений.

Подробное описание

Семейство Paramyxoviridae представляет собой семейство вирусов с одноцепочечной РНК. К нескольким родам семейства Paramyxoviridae относятся хенипавирус, морбилливирус, респировирус, рубулавирус, пневмовирус и метапневмовирус. Эти вирусы могут передаваться от человека к человеку напрямую или при близком контакте с загрязненными вирусами каплями из дыхательных путей или предметами. Вид хенипавирусов включает вирус Хендра и вирус Нипах. Виды морбилливируса являются возбудителями кори. К видам респировируса относятся вирус Сендай и вирусы парагриппа человека 1 и 3; а виды рубулавируса включают эпидемический паротит и вирусы парагриппа человека 2 и 4. Вид метапневмовируса представляет собой человеческий метапневмовирус.

Респираторно-синцитиальный вирус человека может вызывать респираторные инфекции и может быть связан с бронхолитом и пневмонией. Симптомы инфекции RSV включают кашель, чиханье, насморк, лихорадку, снижение аппетита и хриплое дыхание. RSV является наиболее распространенной в мире причиной бронхолита и пневмонии у детей в возрасте до года и может быть причиной трахеобронхолита у детей более старшего возраста и взрослых. В США каждый год госпитализируют от 75000 до 125000 грудных детей с RSV. По оценкам, среди взрослых старше 65 лет с RSV связаны 14000 летальных исходов и 177000 случаев госпитализации.

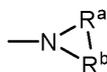
Варианты лечения людей, инфицированных RSV, в настоящее время ограничены. Антибиотики, обычно прописываемые для лечения бактериальных инфекций, и безрецептурные лекарственные средства неэффективны для лечения RSV. В некоторых случаях может быть прописан вводимый методом распыления расширитель бронхов, такой как албутерол, для облегчения некоторых симптомов, таких как хриплое дыхание. Для лечения RSV одобрены следующие препараты: RespiGam® (RSV-IGIV, MedImmune, утвержденный для применения у подверженных высокому риску детей в возрасте до 24 месяцев), Synagis® (паливизумаб, MedImmune, утвержденный для применения у подверженных высокому риску детей в возрасте до 24 месяцев) и Virzole® (рибавирин в виде аэрозоля, ICN Pharmaceuticals).

Симптомы кори включают лихорадку, кашель, насморк, красные глаза и генерализованную сыпь. У некоторых людей, заболевших корью, возможно развитие пневмонии, ушных инфекций и бронхита. Эпидемический паротит приводит к отеку слюнных желез. Симптомы паротита включают лихорадку, потерю аппетита и усталость. При вакцинации людям часто делают прививку против кори и эпидемического паротита, используя тривакцину MMR (против кори, паротита и краснухи). Человеческий вирус парагриппа включает четыре серологических типа и может вызывать инфекции верхних и нижних дыхательных путей. Человеческий вирус парагриппа 1 (HPIV-1) может быть связан с крупом; человеческий вирус парагриппа 3 (HPIV-3) может быть связан с бронхолитом и пневмонией. По данным центров контроля и профилактики заболеваний (CDC), не существует вакцин против вируса парагриппа человека.

Определение.

Все используемые в настоящем документе технические и научные термины имеют общепринятое значение, понятное среднему специалисту в данной области, если не дано иное определение. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, процитированные в настоящем документе, полностью включены в документ путем ссылки, если не указано иное. При наличии множества определений для терминов, представленных в настоящем документе, превалирующими являются определения, приведенные в данном разделе, если не указано иное.

В данном документе все группы "R", такие как, без ограничений, группы R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ и R^A, представляют собой заместители, которые могут быть присоединены к указанному атому. Группа R может быть замещенной или незамещенной. Если две группы R описаны как "взяты вместе", группы R с атомами, к которым они присоединены, могут формировать циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероцикл. Например, без ограничений, если указано, что R^a и R^b из группы NR^aR^b "взяты вместе", это означает, что они связаны друг с другом ковалентно с образованием кольца



Кроме того, если указано, что две группы R "взяты вместе" с атомом(ами), к которым они присоединены, с образованием кольца в качестве альтернативы, группы R не ограничены заданными ранее переносными или заместителями.

Если указано, что группа является "незамещенной или замещенной", если она замещена, заместите-

ли могут быть выбраны из одного или более указанных соединений. Если заместители не указаны, это означает, что группа, указанная как "замещенная", может быть замещена одной или более группами, которые индивидуально и независимо выбирают из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, ацилалкила, гидроксид, алкокси, алкоксиалкила, аминоалкила, аминокислоты, арила, гетероарила, гетероцикла, арил(алкила), гетероарил(алкила), гетероцикл(алкила), гидроксиалкила, ацила, циано, галогена, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксо, О-карбоксо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, азидо, нитро, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалометансульфонила, тригалометансульфонамидо, амина, монозамещенной аминогруппы и дизамещенной аминогруппы.

В настоящем документе обозначения "от C_a до C_b ", в которых a и b представляют собой целые числа, относятся к числу атомов углерода в алкильной, алкенильной или алкинильной группе или числу атомов углерода в кольце циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероалициклильной группы. Таким образом, алкил, алкенил, алкинил, кольцо(а) циклоалкила, кольцо(а) циклоалкенила, кольцо(а) арила, кольцо(а) гетероарила или кольцо(а) гетероалициклила могут содержать от a до b атомов углерода включительно. Таким образом, например, "от C_1 до C_4 алкильная" группа относится ко всем алкильным группам, имеющим от 1 до 4 углеродов, т. е. CH_3- , CH_3CH_2- , $CH_3CH_2CH_2-$, $(CH_3)_2CH-$, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$, $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ и $(CH_3)_3C-$. Если по отношению к алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероалициклильной группе a и b не указаны, следует предполагать наиболее широкий диапазон, описанный в этих определениях.

В настоящем документе термин "алкил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, которая содержит полностью насыщенную (без двойных или тройных связей) углеводородную группу. Алкильная группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода (при упоминании в настоящем документе числовой диапазон, такой как "от 1 до 20" относится к каждому целому числу в заданном диапазоне, например, "от 1 до 20 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.п., до 20 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает упоминание термина "алкил", в котором числовой диапазон не задан). Алкильная группа может также быть алкилом среднего размера, имеющим от 1 до 10 атомов углерода. Алкильная группа может также быть низшим алкилом, имеющим от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа соединений может быть определена как " C_1 - C_4 алкил" или с помощью подобных определений. Исключительно в качестве примера " C_1 - C_4 алкил" указывает, что в алкильной цепи присутствует от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильную цепь выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. Типичные алкильные группы включают, но ни в коей мере не ограничиваются этим, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил и гексил. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термин "алкенил" относится к алкильной группе, которая содержит одну или более двойных связей в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи. Примеры алкенильных групп включают алленильную, винилметильную и этенильную группы. Алкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термин "алкинил" относится к алкильной группе, которая содержит одну или более тройных связей в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи. Примеры алкинилов включают этинил и пропирил. Алкинильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термин "циклоалкил" относится к полностью насыщенной (без двойных или тройных связей) моно- или мультициклической углеводородной кольцевой системе. Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть объединены по типу слияния. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 10 атомов в кольце(ах) или от 3 до 8 атомов в кольце(ах). Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Типичные алкильные группы включают, но ни в коей мере не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентил и циклооктил.

В настоящем документе термин "циклоалкенил" относится к моно- или мультициклическим углеводородным кольцевым системам, которые содержат одну или более двойных связей по меньшей мере в одном кольце; хотя при наличии более одной связи двойные связи не могут формировать полностью делокализованную пи-электронную систему по всем кольцам (в таком случае данная группа будет "арил", как определено в настоящем документе). Циклоалкенильные группы могут содержать от 3 до 10 атомов в кольце(ах) или от 3 до 8 атомов в кольце(ах). Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть соединены по типу слияния. Циклоалкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термин "арил" относится к карбоциклической (все углероды) моноциклической или мультициклической ароматической кольцевой системе (включая слитые кольцевые системы, где два карбоциклических кольца имеют общую химическую связь), которая имеет полностью делокализованную пи-электронную систему по всем кольцам. Число атомов углерода в арильной группе может

варьироваться. Например, арильная группа может быть C_6 - C_{14} арильной группой, C_6 - C_{10} арильной группой или C_6 арильной группой. Примеры арильных групп включают, без ограничений, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термин "гетероарил" относится к моноциклической или мультициклической ароматической кольцевой системе (кольцевой системе с полностью делокализованной π -электронной системой), которая содержит один, два, три или более гетероатомов, т.е. атомов элемента, отличного от углерода, включая, без ограничений, азот, кислород и серу. Число атомов в кольце(ах) с гетероарильной группой может варьироваться. Например, гетероарильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце(ах), от 5 до 10 атомов в кольце(ах) или от 5 до 6 атомов в кольце(ах). Более того, термин "гетероарил" включает слитые кольцевые системы, в которых два кольца, таких как по меньшей мере одно арильное кольцо и по меньшей мере одно гетероарильное кольцо или по меньшей мере два гетероарильных кольца, имеют по меньшей мере одну общую химическую связь. Примеры гетероарильных колец включают, без ограничений, описанные здесь и следующие: фуран, фуразан, тиофен, бензотиофен, фталазин, пиррол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, тиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, бензотиазол, имидазол, бензимидазол, индол, индазол, пиразол, бензопиразол, изоксазол, бензоизоксазол, изотиазол, триазол, бензотриазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, пурин, птеридин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, циннолин и триазин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термины "гетероцикл" или "гетероалицикл" относятся к трех-, четырёх-, пяти-, шести-, семи-, восьми-, девяти-, десяти- и вплоть до 18-членным моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, в которых атомы углерода вместе с 1-5 гетероатомами составляют указанную кольцевую систему. Гетероцикл может необязательно содержать одну или более ненасыщенных связей, однако расположенных таким образом, что полностью делокализованная π -электронная система не распространяется на все кольца. Гетероатом(ы) является(ются) элементом(ами), отличным(и) от углерода, включая, без ограничений, кислород, серу и азот. Гетероцикл может дополнительно содержать одну или более карбонильную или тиокарбонильную функциональные группы так, чтобы образование включало оксо-системы и тио-системы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды и циклические карбаматы. Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть объединены по типу слияния. Кроме того, любые атомы азота в гетероцикле могут быть кватернизированы. Гетероциклические или гетероалициклические группы могут быть замещенными или незамещенными. Примеры таких "гетероциклических" или "гетероалициклических" групп включают, но не ограничиваются, описанными здесь и следующими: 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, 1,2-диоксолан, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-оксатиан, 1,4-оксатиин, 1,3-оксатиолан, 1,3-дитиол, 1,3-дитиолан, 1,4-оксатиан, тетрагидро-1,4-тиазин, 1,3-тиазиан, 2Н-1,2-оксазин, малеимид, сукцинимид, барбитуровая кислота, тиобарбитуровая кислота, диоксопиперазин, гидантоин, дигидроурацил, триоксан, гексагидро-1,3,5-триазин, имидазолин, имидазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазолин, тиазолидин, морфолин, оксиран, пиперидин N-оксид, пиперидин, пиперазин, пирролидин, пирролидон, пирролидинон, 4-пиперидон, пиразолин, пиразолидин, 2-оксопирролидин, тетрагидропиран, 4Н-пиран, тетрагидропиран, тиаморфолин, сульфоксид тиаморфолина, сульфон тиаморфолина и их бензоконденсированные аналоги (например, бензимидазолидинон, тетрагидрохинолин и 3,4-метилendioксифенил).

В настоящем документе термины "аралкил" и "арил(алкил)" относятся к арильной группе, присоединенной как заместитель посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая и арильная группа аралкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, без ограничений, бензил, 2-фенилалкил, 3-фенилалкил и нафтилалкил.

В настоящем документе термины "гетероаралкил" и "гетероарил(алкил)" относятся к гетероарильной группе, присоединенной как заместитель посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая и гетероарильная группа гетероаралкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются, следующими: 2-тиенилалкил, 3-тиенилалкил, фурилалкил, тиенилалкил, пирролилалкил, пиридилалкил, изоксазолилалкил, имидазолилалкил и их бензоконденсированные аналоги.

Термины "гетероалицикл(алкил)" и "гетероцикл(алкил)" относятся к гетероциклической или гетероалициклической группе, присоединенной в качестве заместителя посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая группа и гетероцикл гетероалицикл(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, без ограничений, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил(метил), пиперидин-4-ил(этил), пиперидин-4-ил(пропил), тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил(метил) и 1,3-тиазиан-4-ил(метил).

"Низшие алкиленовые группы" представляют собой неразветвленные $-CH_2-$ прикрепляющие группы, формирующие связи для присоединения молекулярных фрагментов посредством терминальных атомов углерода. Примеры включают, без ограничений, метилен ($-CH_2-$), этилен ($-CH_2CH_2-$), пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$) и бутилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). Низшая алкиленовая группа может быть замещенной посредством замены одного или более атомов водорода низшей алкиленовой группы заместителем(ями),

перечисленным(ыми) при определении термина "замещенные".

В настоящем документе термин "алкокси" относится к формуле $-OR$, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил), как определено в настоящем документе. Не имеющий ограничительного характера перечень алкокси представляет собой метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, фенокси и бензокси. Алкокси может быть замещенным или незамещенным.

В настоящем документе термин "ацил" относится к водороду, алкилу, алкенилу, алкинилу, циклоалкилу, циклоалкенилу, арилу, гетероарилу, гетероциклилу, циклоалкил(алкилу), арил(алкилу), гетероарил(алкилу) или гетероциклил(алкилу), соединенным в качестве заместителей посредством карбонильной группы. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил. Ацил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый здесь термин "ацилалкил" относится к ацилу, связанному в качестве заместителя посредством нижней алкиленовой группы. Примеры включают арил- $C(=O)-(CH_2)_n-$ и гетероарил- $C(=O)-(CH_2)_n-$, где n представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 6.

Используемый здесь термин "алкоксиалкил" относится к алкоксигруппе, связанной в качестве заместителя посредством нижней алкиленовой группы. Примеры включают C_{1-4} алкил- $O-(CH_2)_n-$, где n представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 6.

Используемый здесь термин "аминоалкил" относится к необязательно замещенной аминогруппе, связанной в качестве заместителя посредством нижней алкиленовой группы. Примеры включают $H_2N(CH_2)_n-$, где n представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 6.

В настоящем документе термин "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены гидроксигруппой. Примеры гидроксиалкильных групп включают, без ограничений, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил и 2,2-дигидроксиэтил. Гидроксиалкил может быть замещенным или незамещенным.

В настоящем документе термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном (например, моногалогеналкил, дигалогеналкил и тригалогеналкил). Такие группы включают, но не ограничиваются, следующими: хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторалкил, хлордифторалкил и 2-фторизобутил. Галогеналкил может быть замещенным или незамещенным.

В настоящем документе термин "галогеналкокси" относится к алкоксигруппе, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном (например, моногалогеналкокси, дигалогеналкокси и тригалогеналкокси). Такие группы включают, но не ограничиваются, следующими: хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорфторалкил, хлордифторалкокси и 2-фторизобутокси. Галогеналкокси может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфенильная" группа относится к группе $-SR$, в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). Сульфенил может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфенильная" группа относится к группе $-S(=O)-$, в которой R может быть таким же, как определено по отношению к сульфенилу. Сульфенил может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфонильная" группа относится к группе SO_2R , в которой R может быть таким же, как определено по отношению к сульфенилу. Сульфенил может быть замещенным или незамещенным.

"О-карбоксы" группа относится к группе $RC(=O)O-$, в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил), как определено в настоящем документе. О-карбоксы может быть замещенным или незамещенным.

Термины "эфир" и "С-карбоксы" относятся к группе $-C(=O)OR$, в которой R может быть таким же, как определено по отношению к О-карбоксы. Эфир и С-карбоксы могут быть замещенными или незамещенными.

"Тиокарбонил" группа относится к группе $-C(=S)R$, в которой R может быть таким же, как определено по отношению к О-карбоксы. Тиокарбонил может быть замещенным или незамещенным.

"Тригалогенметансульфонил" группа относится к группе X_3CSO_2- , в которой каждый X представляет собой галоген.

"Тригалогенметансульфонамидо" группа относится к группе $X_3CS(O)_2N(R_A)-$, в которой каждый X представляет собой галоген, а R_A - водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил).

В настоящем документе термин "амино" относится к $-NH_2$ -группе.

В настоящем документе термин "гидрокси" относится к группе $-OH$.

"Циано" группа относится к группе $-CN$.

В настоящем документе термин "азидо" относится к группе $-N_3$.

"Изоцианато" группа относится к группе $-NCO$.

"Тиоцианато" группа относится к группе -CNS.

"Изотиоцианато" группа относится к группе -NCS.

"Карбонил" группа относится к группе C=O.

"S-сульфонамидо" группа относится к группе $-SO_2N(R_A R_B)$, в которой R_A и R_B могут представлять собой независимо водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). S-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

"N-сульфонамидо" группа относится к группе $RSO_2N(R_A)$ -, в которой R и R_A могут представлять собой независимо водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

"O-карбамильная" группа относится к группе $-OC(=O)N(R_A R_B)$, в которой R_A и R_B могут представлять собой независимо водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). O-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

"N-карбамильная" группа относится к группе $ROC(=O)N(R_A)$ -, в которой R и R_A могут представлять собой независимо водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

"O-тиокарбамильная" группа относится к группе $-OC(=S)N(R_A R_B)$, в которой R_A и R_B могут представлять собой независимо водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). O-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

"N-тиокарбамильная" группа относится к группе $ROC(=S)N(R_A)$ -, в которой R и R_A могут представлять собой независимо водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

"C-амидо" группа относится к группе $-C(=O)N(R_A R_B)$, в которой R_A и R_B могут представлять собой независимо водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). C-амидо может быть замещенным или незамещенным.

"N-амидо" группа относится к группе $RC(=O)N(R_A)$ -, в которой R и R_A могут представлять собой независимо водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-амидо может быть замещенным или незамещенным.

Группа "мочевина" относится к группе $N(R)C(=O)NR_A R_B$, в которой R может представлять собой водород или алкил, а R_A и R_B независимо друг от друга могут представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). Мочевина может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термин "галогенный атом" или "галоген" означает любой из радиостабильных атомов столбца 7 Периодической таблицы элементов, такой как фтор, хлор, бром и йод.

Используемый здесь термин «-----» обозначает одинарную или двойную связь, если не указано иное.

В настоящем документе термин "интерферон" имеет общепринятое значение, понятное среднему специалисту в данной области. Среднему специалисту в данной области известны несколько типов интерферонов, такие как интерфероны типа 1, интерфероны типа 2 и интерфероны типа 3. Не имеющий ограничительного характера перечень примеров включает: α -интерфероны, β -интерфероны, δ -интерфероны, γ -интерфероны, λ -интерфероны, омега-интерфероны, тау-интерфероны, х-интерфероны, консенсусные интерфероны и асиало-интерфероны. Интерфероны могут быть пегилированными. Примеры интерферонов типа 1 включают интерферон $\alpha 1A$, интерферон $\alpha 1B$, интерферон $\alpha 2A$, интерферон $\alpha 2B$, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ (PEGASY, Roche), рекомбинантный интерферон $\alpha 2a$ (ROFERON, Roche), ингаляционный интерферон $\alpha 2b$ (AERX, Aradigm), пегилированный интерферон $\alpha 2b$ (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis, PEGINTRON, Schering), рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ (INTRON A, Schering), пегилированный интерферон $\alpha 2b$ (PEG-INTRON, Schering, VIRAFERONPEG, Schering), интерферон $\beta 1a$ (REBIF, Serono, Inc. и Pfizer), консенсусный интерферон α (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical). Примеры интерферонов типа 2 включают интерферон $\gamma 1$, интерферон $\gamma 2$ и пегилированный интерферон γ ; и примеры интерферонов типа 3 включают интерферон лямбда 1, интерферон лямбда 2 и интерферон лямбда 3.

Там, где число заместителей не установлено (например, галогеналкил), может присутствовать один или более заместителей. Например, "галогеналкил" может включать один или более одинаковых или раз-

личных галогенов. В качестве другого примера "С₁-С₃ алкоксифенил" может включать одну или более одинаковых или различных алкоксигрупп, содержащих один, два или три атома.

В настоящем документе аббревиатуры названий любых защитных групп, аминокислот и других соединений приведены, если не указано иное, в соответствии с их стандартным использованием, общепризнанными аббревиатурами или требованиями комиссии Международного союза теоретической и прикладной химии по биохимической номенклатуре (см. *Biochem.* 11:942-944 (1972)).

В настоящем документе термин "аминокислота" относится к любой аминокислоте (как стандартным, так и нестандартным аминокислотам), включая, без ограничений, α-аминокислоты, β-аминокислоты, γ-аминокислоты и δ-аминокислоты. Примеры приемлемых аминокислот включают, без ограничений, аланин, аспарагин, аспарат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин. Дополнительные примеры приемлемых аминокислот включают, без ограничений, орнитин, гипузин, 2-аминоизомаляновую кислоту, дегидроаланин, γ-аминомаляновую кислоту, цитруллин, β-аланин, α-этилглицин, α-пропилглицин и норлейцин. Используемый здесь термин "аминокислота" также включает аминокислоты, в которых карбоксильная группа основной цепи карбоновой кислоты превращена в сложнэфирную группу.

В настоящем документе термины "защитная группа" и "защитные группы" относятся к любому атому или группе атомов, которые добавляются к молекуле, чтобы предотвратить участие существующих групп в молекуле в нежелательных химических реакциях. Примеры защитных функциональных групп описаны в публикациях T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999 и J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973, все из которых включены в настоящий документ путем ссылки исключительно из-за описания приемлемых защитных групп. Защитную функциональную группу можно выбирать таким образом, чтобы она была стабильной к определенным реакционным условиям и легко удалялась на удобном этапе с использованием методологии, известной в данной области. Не имеющий ограничительного характера перечень защитных групп включает бензил; замещенный бензил; алкилкарбонилы и алкоксикарбонилы (например, трет-бутоксикарбонил (BOC), ацетил или изобутирил); арилалкилкарбонилы и арилалкоксикарбонилы (например, бензилоксикарбонил); замещенный метиловый эфир (например, метоксиметиловый эфир); замещенный этиловый эфир; замещенный бензиловый эфир; тетрагидропираниловый эфир; силилы (например, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, триизопропилсилилоксиметил, [2-(триметилсилил)этокси]метил или трет-бутилдифенилсилил); эфиры (например, бензойный эфир); карбонаты (например, метоксиметилкарбонат); сульфонаты (например, тозилат или мезилат); ациклический кеталь (например, диметилацеталь); циклические кетали (например, 1,3-диоксан, 1,3-диоксоланы и кетали, описанные в настоящем документе); ациклический ацеталь; циклический ацеталь (например, ацетали, описанные в настоящем документе); ациклический гемиацеталь; циклический гемиацеталь; циклические дитиокетали (например, 1,3-дитиан или 1,3-дитиолан); ортоэфиры (например, ортоэфиры, описанные в настоящем документе) и триарилметильные группы (например, трил; монометокситритил (MMTr); 4,4'-диметокситритил (DMTr); 4,4',4''-триметокситритил (TMTr); а также группы, описанные в настоящем документе).

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая не вызывает существенного раздражения в организме, в который она вводится, и не нарушает биологической активности и свойств соединения. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой кислотнo-аддитивную соль соединения. Фармацевтические соли можно получить в результате реакции соединения с неорганическими кислотами, например галогенводородными кислотами (например, хлористоводородной кислотой или бромистоводородной кислотой), серной кислотой, азотной кислотой и фосфорной кислотой. Фармацевтические соли также можно получить в результате реакции соединения с органической кислотой, например алифатической или ароматической карбоновой или сульфоновой кислотой, например муравьиной, уксусной, янтарной, молочной, яблочной, винной, лимонной, аскорбиновой, никотиновой, метансульфоновой, этансульфоновой, p-толуолсульфоновой, салициловой или нафталинсульфоновой кислотой. Фармацевтические соли также можно получить в результате реакции соединения с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, например натриевая соль или калиевая соль, соль щелочно-земельного металла, например кальциевая или магниевая соль, соль органических оснований, например дициклогексилламин, N-метил-D-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, С₁-С₇ алкиламин, циклогексилламин, триэтаноламин, этилендиамин, и солей аминокислот, таких как аргинин и лизин.

Использованные в настоящей заявке термины, фразы и их вариации, особенно в прилагаемой формуле изобретения, при отсутствии явных указаний следует считать не имеющими ограничительного характера, а не ограничивающими. В качестве примеров вышеупомянутого термин "включающий" следует читать как "включающий, без ограничений", "включающий, но не ограничивающийся" или т.п.; термин "содержащий" в данном документе является синонимом терминов "в том числе", "включающий" или "характеризуется" и является включающим или не имеющим ограничительного характера и не исключает

ет дополнительные неуказанные элементы или этапы способа; термин "имеющий" следует интерпретировать как "имеющий, по меньшей мере"; термин "включает" следует интерпретировать как "включает, но не ограничивается"; термин "пример" используется для предоставления примеров реализации элемента описания, но не исчерпывающего или ограничивающего их перечня; и применение таких терминов, как "предпочтительно", "предпочтительный", "желаемый" или "желательный", или слов, аналогичных по смыслу, не следует понимать как предположение о том, что определенные особенности являются критическими, существенными или даже важными для структуры или функции, но предполагается, что они подчеркивают альтернативные или дополнительные особенности, которые могут использоваться или не использоваться в конкретном варианте осуществления. Кроме того, термин "содержащий" следует интерпретировать как синоним фраз "имеющий, по меньшей мере" или "включающий, по меньшей мере". В контексте процесса термин "содержащий" означает, что процесс включает, по меньшей мере, указанные этапы, но может включать дополнительные этапы. В контексте соединения, композиции или устройства термин "содержащий" означает, что соединение, композиция или устройство включает, по меньшей мере, указанные особенности или компоненты, но может включать дополнительные особенности или компоненты. Аналогично группу элементов, связанных союзом "и", не следует интерпретировать как требующую обязательного присутствия в группе всех и каждого из элементов, но при отсутствии специальных указаний следует интерпретировать как "и/или". Аналогично группу элементов, связанных союзом "или", не следует интерпретировать как требующую взаимной исключительности элементов в группе, но при отсутствии специальных указаний следует интерпретировать как "и/или".

В отношении применения по существу любых случаев множественного и/или единственного числа для терминов в настоящем документе специалисты в данной области могут изменять множественное число на единственное и/или единственное на множественное в соответствии с требованиями контекста и/или сферой применения. В настоящем документе различные комбинации единственного/множественного числа для ясности могут быть указаны явным образом. Употребление единственного числа не исключает множественности. Один процессор или другой блок может выполнять функции нескольких элементов, указанных в формуле изобретения. Простой факт, что определенные измерения указаны во взаимно отличающихся зависимых пунктах формулы изобретения, не указывает на то, что при необходимости нельзя применить комбинацию этих измерений. Любые ссылочные позиции в формуле изобретения не должны считаться ограничивающими область изобретения.

Следует понимать, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем один или более хиральных центров, каждый центр может независимо иметь R-конфигурацию, или S-конфигурацию, или их смесь, если абсолютная стехиометрия не указана явным образом. Следовательно, предложенные в настоящем документе соединения могут быть энантиометрически чистыми, энантиометрически обогащенными, представлять собой рацемическую смесь, могут быть диастереоизомерически чистыми, диастереоизомерически обогащенными или представлять собой стереоизомерическую смесь. Кроме того, следует понимать, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем одну или более двойных связей, создающих геометрические изомеры, которые могут быть обозначены как E или Z, каждая двойная связь может независимо представлять собой E или Z или их смесь.

Аналогично следует понимать, что в любом описанном соединении также предполагается включение всех таутомерных форм.

Следует понимать, что в случае, если описанные в настоящем документе соединения имеют незаполненные валентности, то эти валентности следует заполнять атомами водорода или его изотопами, такими как водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий).

Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, могут быть изотопно-мечеными. Замещение изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить некоторые преимущества при лечении вследствие большей метаболической стабильности соединений, например, большего периода полужизни *in vivo* или сниженной необходимой дозы. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать любой изотоп указанного элемента. Например, в структуре соединения может быть явно описан атом водорода, или его присутствие в структуре соединения может подразумеваться. В любом месте соединения, где может присутствовать атом водорода, атом водорода может представлять собой любой изотоп водорода, включая, без ограничений, водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий). Следовательно, в настоящем документе ссылка к соединению включает все потенциальные изотопные формы, если из контекста явным образом не следует иное.

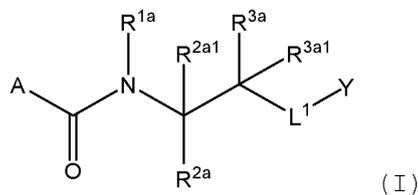
Следует понимать, что способы и комбинации, описанные в настоящем документе, включают кристаллические формы (также известные как полиморфы, куда относятся различные способы упаковки одного и того же элементного состава соединения), аморфные фазы, соли, сольваты и гидраты. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол или т.п. В других вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в несольватированной форме. Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и могут быть образованы в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол или т.п. Гидраты образуются, когда растворителем является

вода, а алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Кроме того, предложенные в настоящем документе соединения могут существовать в несольватированных и сольватированных формах. По существу, сольватированные формы для целей предложенных соединений и способов эквивалентны несольватированным формам.

Если указывается диапазон значений, следует понимать, что в варианты осуществления включены верхний и нижний пределы, а также любое промежуточное значение между верхним и нижним пределами.

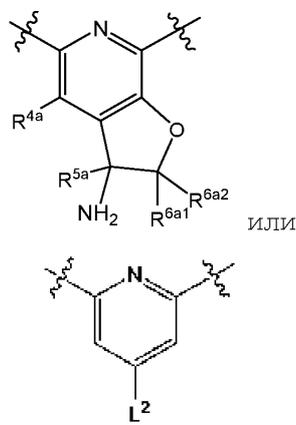
Соединения.

Формула (I)

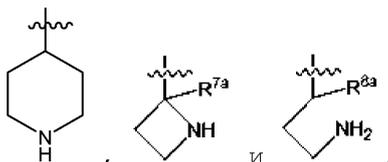


или его фармацевтически приемлемая соль, где

L¹ представляет собой



L² выбирают из группы, состоящей из



A выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного C₃₋₁₀ циклоалкила, незамещенного или замещенного C₃₋₁₀ циклоалкенила, незамещенного или замещенного C₆₋₁₄ арила, незамещенного или замещенного 4-14-членного гетероарила и незамещенного или замещенного 3-18-членного гетероциклила;

Y выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного C₆₋₁₄ арила, незамещенного или замещенного 4-14-членного гетероарила и незамещенного или замещенного 3-18-членного гетероциклила;

R^{1a} представляет собой водород или незамещенный C₁₋₄ алкил;

R^{2a} и R^{2a1} представляют собой независимо водород или незамещенный C₁₋₄ алкил;

R^{3a} и R^{3a1} независимо друг от друга представляют собой гидроксиль, CHF₂ или CF₃;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксиль, незамещенного или замещенного C₁₋₈ алкила, незамещенного или замещенного C₁₋₈ алкокси и C₁₋₈ галогеналкила;

R^{5a} представляет собой незамещенный C₁₋₆ алкил или -(CH₂)₁₋₄OH;

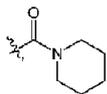
каждый из R^{6a1} и R^{6a2} независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, незамещенного C₁₋₆ алкила и гидроксиль; и

каждый из R^{7a} и R^{8a} независимо друг от друга представляет собой незамещенный C₁₋₆ алкил;

и в случае, когда A представляет собой фенил, A замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного C₁₋₄ алкила, замещенного C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, гидроксиль, замещенного C₁₋₄ алкокси, незамещенного C₁₋₄ алкокси, галогена, C₁₋₆ галогеналкила, незамещенного или замещенного C₁₋₆ галогеналкокси, нитро, амина, монозамещенного амина, дизамещенного амина, SR, C₁₋₆ алкоксиалкила, незамещенного или замещенного C₆₋₁₄ арила, незамещенного или замещенного моноциклического 4-6-членного гетероарила, незамещенного или замещенного моноциклического 3-6-членного гетероциклила, незамещенного или замещенного C₆₋₁₄ арил(C₁₋₄ алкила), незаме-

щенного или замещенного моноциклического 4-6-членного гетероарил(C₁₋₄ алкила), незамещенного или замещенного моноциклического 3-6-членного гетероциклил (C₁₋₄ алкила), C₁₋₆ гидроксиалкила и C₁₋₆ аминоалкила; где замещенный C₁₋₄ алкокси замещен одним или более из заместителей, выбранных из группы, состоящей из: галогена, гидрокси, C₁₋₄ алкила, циано, amino, монозамещенного amino, дизамещенного amino, гидроксамидина, C(=O)N(R_AR_B), -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -SO₂R, -SO₂N(R_A)(R_B), O-связанной α-аминокислоты, β-аминокислоты, γ-аминокислоты или аминокислоты и карбоната;

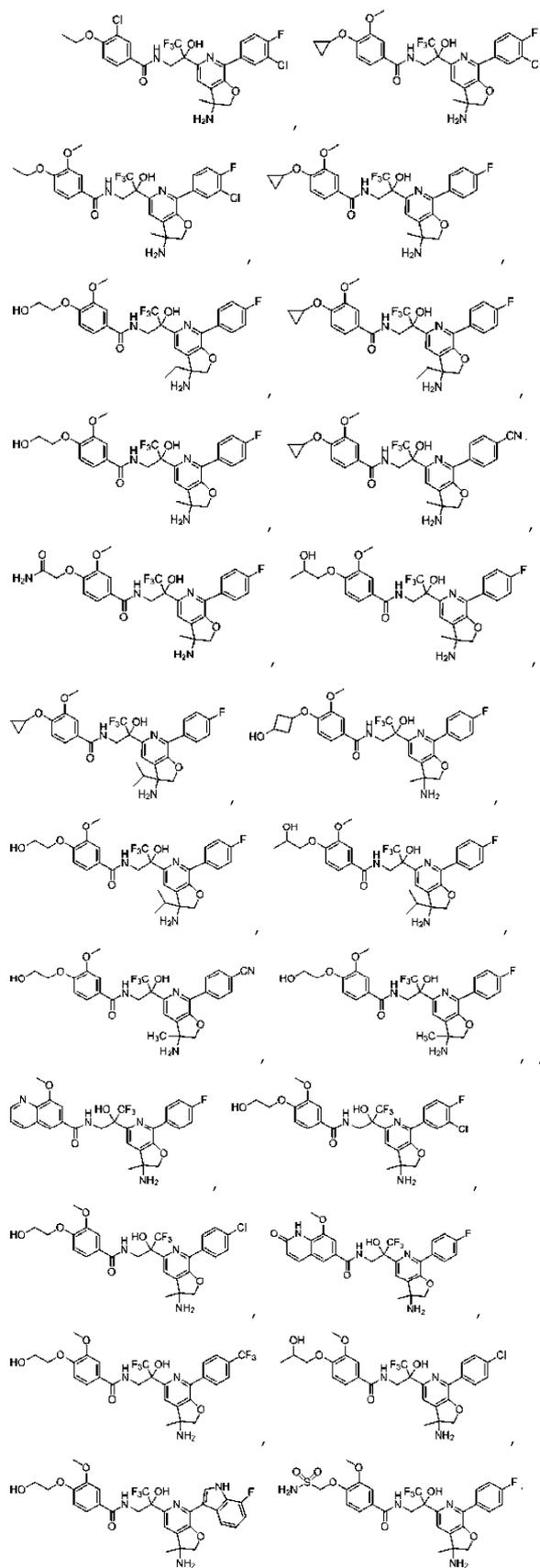
в случае, когда Y замещен, Y замещен одним или более R^B, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила, незамещенного C₂₋₄ алкинила, незамещенного или замещенного C₆₋₁₄ арила, незамещенного или замещенного 5- или 6-членного гетероарила, незамещенного или замещенного 5- или 6-членного гетероциклила, гидрокси, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, незамещенного -C(=O)R, незамещенного или замещенного C(=O)OR, незамещенного или замещенного -C(=O)N(R_AR_B), -SO₂R, карбони-



ла, amino, монозамещенного амина, дизамещенного амина и

когда группа является замещенной, указанная группа замещена одной или несколькими группами, индивидуально и независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₃₋₁₀ циклоалкенила, C₁₋₆ ацилалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₁₋₆ аминоалкила, α-аминокислоты, β-аминокислоты, γ-аминокислоты, δ-аминокислоты, C₆₋₁₄ арила, 4-14-членного гетероарила, 3-18-членного гетероциклила, C₆₋₁₄ арил(C₁₋₆ алкила), 4-14-членного гетероарил (C₁₋₆ алкила), 3-18-членного гетероциклил (C₁₋₆ алкила), C₁₋₆ гидроксиалкила, C(=O)R, циано, галогена, -C(=S)R, -OC(=O)N(R_A)(R_B), -N(R_A)C(=O)OR, -OC(=S)N(R_A)(R_B), -N(R_A)C(=S)OR, -C(=O)N(R_AR_B), -N(R_A)C(=O)R, -SO₂N(R_A)(R_B), -N(R_A)SO₂R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, NCO, -CNS, NCS, азидо, нитро, силила, -SR, -S(=O)R, -SO₂R, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо и amino, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₃₋₁₀ циклоалкенил, C₁₋₆, алкокси, C₆₋₁₄ арил, 4-14-членный гетероарил, 3-18-членный гетероциклил, C₆₋₁₄ арил(C₁₋₆ алкил), 4-14-членный гетероарил(C₁₋₆ алкил), 3-18-членный гетероциклил(C₁₋₆ алкил), C₁₋₆ гидроксиалкил, -C(=O)R, -C(=S)R, OC(=O)N(R_A)(R_B), -N(R_A)C(=O)OR, -OC(=S)N(R_A)(R_B), -N(R_A)C(=S)OR, -C(=O)N(R_AR_B), -N(R_A)C(=O)R, -SO₂N(R_A)(R_B), -N(R_A)SO₂R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -SR, -S(=O)R, -SO₂R, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси и amino, каждый независимо является незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, индивидуально и независимо выбранными из C₁₋₆алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₃₋₁₀ циклоалкенила, C₁₋₆ ацилалкила, гидрокси, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₁₋₆ аминоалкила, α-аминокислоты, β-аминокислоты, γ-аминокислоты, δ-аминокислоты C₆₋₁₄ арила, 4-14-членного гетероарила, 3-18-членного гетероциклила, C₆₋₁₄ арил(C₁₋₆алкила), 4-14-членного гетероарил(C₁₋₆ алкила), 3-18-членного гетероциклил(C₁₋₆ алкила), C₁₋₆ гидроксиалкила, C(=O)R, циано, галогена, -C(=S)R, -OC(=O)N(R_A)(R_B), -N(R_A)C(=O)OR, -OC(=S)N(R_A)(R_B), -N(R_A)C(=S)OR, -N(R_A)C(=O)R, -C(=O)N(R_AR_B), -N(R_A)C(=O)R, -SO₂N(R_A)(R_B), -N(R_A)SO₂R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, NCO, -CNS, -NCS, азидо, нитро, силила, -SR, -S(=O)R, сульфонила -SO₂R, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо и amino, и где каждый R, R_A и R_B независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₃₋₁₀ циклоалкенил, C₆₋₁₄ арил, 4-14-членный гетероарил, 3-18-членный гетероциклил, C₃₋₁₀ циклоалил(C₁₋₆ алкил), C₆₋₁₄ арил(C₁₋₆алкил), 4-14-членный гетероарил(C₁₋₆алкил) или 3-18-членный гетероциклил(C₁₋₆ алкил), каждый гетероарил содержит один, два, три или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и каждый гетероциклил содержит от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; и

при условии, что соединение формулы (I) не является соединением, выбранным из группы, состоящей из



мещенный C_{1-4} алкил. В некоторых других вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{2a1} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил.

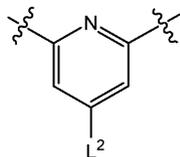
В некоторых вариантах осуществления R^{3a} может представлять собой гидроксильную группу и R^{3a1} может представлять собой CF_3 . В других вариантах осуществления R^{3a} может представлять собой гидроксильную группу и R^{3a1} может представлять собой CHF_2 . В некоторых вариантах осуществления углерод, к которому присоединены R^{3a} и R^{3a1} , может представлять собой хиральный центр. Когда углерод, к которому присоединены R^{3a} и R^{3a1} , является хиральным центром, в некоторых вариантах осуществления углерод может иметь (R)-конфигурацию. В других вариантах осуществления углерод, к которому присоединены R^{3a} и R^{3a1} , может иметь (S)-конфигурацию.

В некоторых вариантах осуществления R^{4a} может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^{4a} может представлять собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). В некоторых других вариантах осуществления R^{4a} может представлять собой гидроксильную группу. Еще в некоторых вариантах осуществления R^{4a} может быть необязательно замещенным C_{1-8} алкилом. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил. В других вариантах осуществления R^{4a} может представлять собой замещенный C_{1-8} алкил или замещенный C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} может быть необязательно замещенным C_{1-8} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} может представлять собой незамещенный C_{1-8} алкокси. В других вариантах осуществления R^{4a} может представлять собой замещенный C_{1-8} алкокси. Примеры подходящих алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентокси (разветвленный или линейно-цепочечный) и гексокси (разветвленный или линейно-цепочечный). В других вариантах осуществления R^{4a} может представлять собой галогеналкил, например CF_3 , CHF_2 , $(CH_2)_{1-4}CF_3$ и $-(CH_2)_{1-4}CHF_2$.

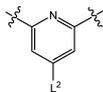
Также различные заместители могут находиться на нижнем кольце бициклического кольца соединения по формуле (I). В некоторых вариантах осуществления R^{5a1} может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил. Примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил (разветвленный или линейно-цепочечный) и гексил (разветвленный или линейно-цепочечный). В некоторых вариантах осуществления R^{5a1} может представлять собой метил. В других вариантах осуществления R^{5a1} может представлять собой незамещенный C_{3-6} циклоалкил. Например, R^{5a1} может представлять собой один из следующих незамещенных циклоалкилов: циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В некоторых других вариантах осуществления R^{5a1} может представлять собой $-(CH_2)_{1-4}OH$. Например, R^{5a1} может представлять собой $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ или $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$.

В некоторых вариантах осуществления R^{5a} может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a1} и R^{6a2} могут быть одинаковыми. В других вариантах осуществления R^{6a1} и R^{6a2} могут быть разными. В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a1} и R^{6a2} может представлять собой водород и другой из R^{6a1} и R^{6a2} может представлять собой галоген, незамещенный C_{1-6} алкил или гидроксильную группу. В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a1} и R^{6a2} может представлять собой водород, а другой из R^{6a1} и R^{6a2} может представлять собой галоген. В других вариантах осуществления один из R^{6a1} и R^{6a2} может представлять собой водород, а другой из R^{6a1} и R^{6a2} может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил, например, из описанных в данном документе. В некоторых других вариантах осуществления один из R^{6a1} и R^{6a2} может представлять собой водород, а другой из R^{6a1} и R^{6a2} может представлять собой гидроксильную группу. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{6a1} и R^{6a2} может представлять собой водород.

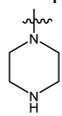
В некоторых вариантах осуществления L^1 может представлять собой



В дополнение к L^2 пиридинильное кольцо не может быть далее замещено (как показано) или замещено одним или двумя заместителями, такими как заместители, перечисленные в описании термина "замещенный".



Когда L^1 представляет собой



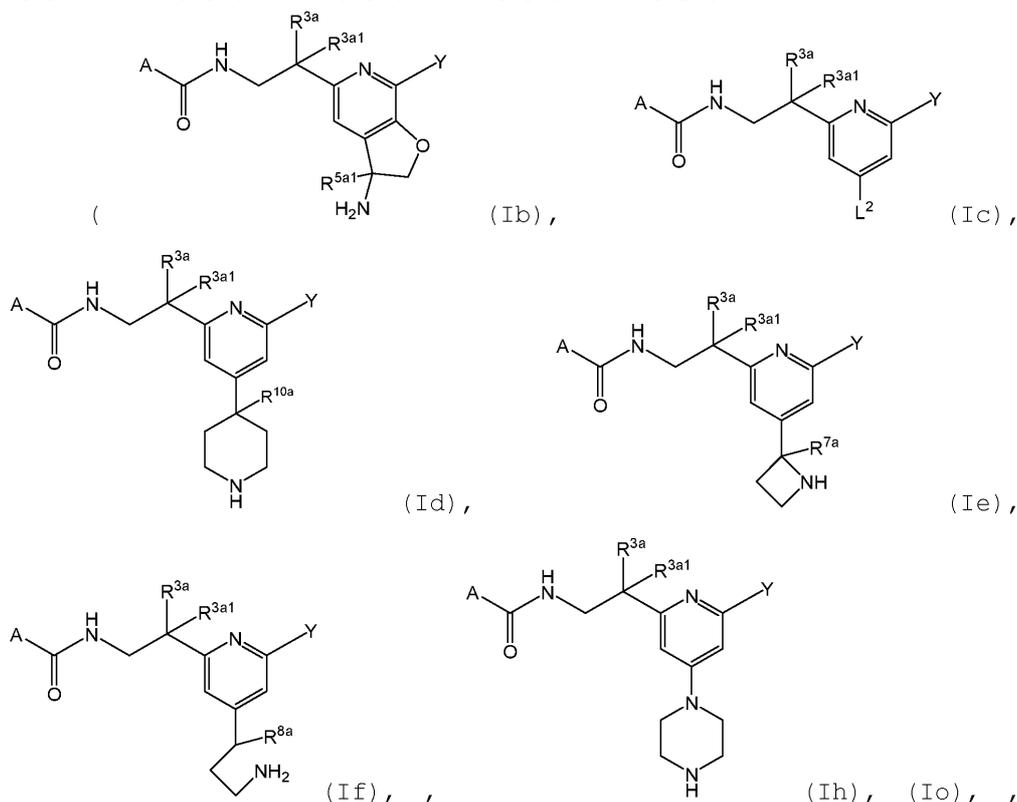
представлять собой

Пиперазинильное кольцо может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, включая заместители из списка, приведенного в описании термина "замещенный".

В некоторых вариантах осуществления L^2 может представлять собой , в котором R^{7a} может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил. Подходящие незамещенные C_{1-6} алкилы описаны в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} может представлять собой метил. Четырехчленное кольцо L^2 может быть незамещенным (как показано) или замещенным. При наличии замещения могут присутствовать один или несколько заместителей и возможные заместители включают заместители из списка, приведенного в описании термина "замещенный".

В некоторых вариантах осуществления L^2 может представлять собой , в котором R^{8a} может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил. Примеры незамещенных C_{1-6} алкилов описаны в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{8a} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{8a} может представлять собой метил. Алкиленовая цепь между пиридиновым кольцом и NH_2 -группой L^2 может быть далее замещенной или незамещенной, как показано. При замещении алкиленовой цепи могут быть присоединены один или несколько заместителей. Примеры подходящих заместителей, которые могут быть присоединены, включают заместители из списка, приведенного в описании термина "замещенный".

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли имеют структуру, выбранную из структур, представленных следующими формулами: формула (Ib), формула (Ic), формула (Id), формула (Ie), формула (If), формула (Ih):

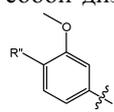


В некоторых вариантах осуществления, представленных в данном разделе, R^{3a} может представлять собой гидроксильную группу и R^{3a1} может представлять собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления, представленных в данном разделе, Y может представлять собой замещенный фенил (например, паразамещенный фенил). В некоторых вариантах осуществления, представленных в данном разделе, A может представлять собой замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления, представленных в данном разделе, A может представлять собой замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, представленных в данном разделе, A может представлять собой замещенный гетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления A может быть замещенным. В других вариантах осуществления A может быть незамещенным. Когда A замещен, возможные заместители включают заместители из списка "замещенных", а также те, которые описаны в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления A может быть необязательно замещенным арилом. Например, A может быть необязательно замещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления A может представлять собой паразамещенный фенил, метазамененный фенил или ортозамененный фенил. В

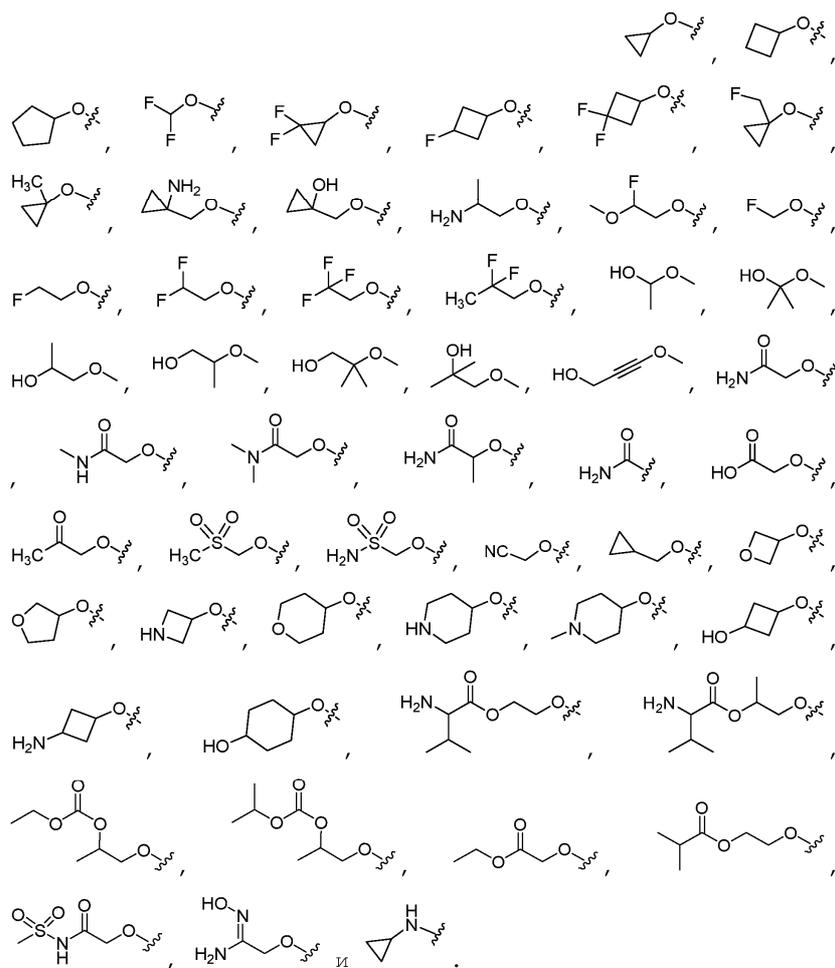
некоторых вариантах осуществления А может представлять собой дизамещенный фенил. Например, А



может представлять собой 3,4-замещенный фенил, например из заместителей, приведенных в списке "замещенных", а также заместителей, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления А может представлять собой замещенный фенил, который замещен еще 3 заместителями. В других вариантах осуществления А может представлять собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления А может быть необязательно замещенным нафтилом.

В некоторых вариантах осуществления, не ограничиваясь ими, А может представлять собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из следующих соединений: незамещенный C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный C₁₋₄ алкил, циклоалкил, гидроксильный, необязательно замещенный C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкокси, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный галогеналкокси, нитро, amino, монозамещенный amino, дизамещенный amino, -O-амидо, сульфенил, алкоксиалкил, необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный фенил), необязательно замещенный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный арил(C₁₋₄ алкил), необязательно замещенный моноциклический гетероарил(C₁₋₄ алкил), необязательно замещенный моноциклический гетероцикл(C₁₋₄ алкил), гидроксильный алкил и aminoалкил. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный C₁₋₄ алкокси может быть далее замещен, например, далее замещен заместителем, выбранным из C₁₋₄ алкила, галогена, гидроксильного, C-карбоксий, C-амидо, amino, моноалкиламина, диалкиламина и aminoкислоты. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный галогеналкокси может быть далее замещен, например, далее замещен C₁₋₄ алкокси. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный гетероарил может быть далее замещен, например, далее замещен C₁₋₄ алкилом.

Примеры подходящих заместителей включают, но не ограничиваются ими, следующие заместители: метил, этил, пропил, бутил, гидроксильный, метоксильный, этоксильный, n-пропокси, изопропокси, n-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, фенокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, дифторметоксильный, трифторметоксильный, циано, N,N-диметиламин, N,N-диэтиламин, N-метил-N-этиламин, N-метиламино, N-N-амидо, N-сульфонамидо, алкилтио, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный имидазол, необязательно замещенный морфолинил, необязательно замещенный пиразол, необязательно замещенный пирролидинил, необязательно замещенный пиридилил, необязательно замещенный пиперидинил, необязательно замещенный пиперидинон, необязательно замещенный пирролидинон, необязательно замещенный пиримидин, необязательно замещенный пиразин, необязательно замещенный 1,2,4-оксадиазол, -(CH₂)₁₋₄-ОН, -(CH₂)₁₋₂-NH(CH₃), необязательно замещенный -(CH₂)₁₋₂-имидазол, необязательно замещенный -(CH₂)₁₋₂-пирролидинон, необязательно замещенный -(CH₂)₁₋₂-имидазолидинон, -O(CH₂)₂-NH₂, -O(CH₂)₂-NH(CH₃), -O(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-(CH₂)₂₋₄ОН, -O(CH₂)₂ОСН₃, необязательно замещенный -O(CH₂)₀₋₂-циклопентанон, необязательно замещенный O(CH₂)₀₋₂-пирролидинон, необязательно замещенный -O(CH₂)₀₋₂-морфолинил, необязательно замещенный -O(CH₂)₀₋₂-триазол, необязательно замещенный -O(CH₂)₀₋₂-имидазол, необязательно замещенный -O(CH₂)₀₋₂-пиразол, необязательно замещенный -O(CH₂)₀₋₂-тетрагидрофуран, необязательно замещенный -O(CH₂)₀₋₂-пирролидинон, необязательно замещенный -O(CH₂)₀₋₂-тетразол, необязательно замещенный -O(CH₂)₀₋₂-тетразолон, -NH(CH₂)₁₋₂ОН,



В некоторых вариантах осуществления А может быть необязательно замещенным циклоалкилом. Подходящие примеры необязательно замещенных циклоалкилов включают, не ограничиваясь ими, необязательно замещенный циклогексил и необязательно замещенный циклогептил. В других вариантах осуществления А может быть необязательно замещенным циклоалкенилом, например, необязательно замещенным циклогексенилом. В некоторых вариантах осуществления А может быть необязательно за-

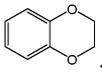
мещенным бициклическим циклоалкенилом, таким как .

В некоторых вариантах осуществления А может быть необязательно замещенным моноциклическим гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления А может быть необязательно замещенным моноциклическим 5-членным гетероарилом. В других вариантах осуществления А может быть необязательно замещенным моноциклическим 6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления А может быть необязательно замещенным бициклическим гетероарилом.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный гетероарил может быть выбран из необязательно замещенного имидазола, необязательно замещенного индола, необязательно замещенного тиазола, необязательно замещенного фурана, необязательно замещенного тиофена, необязательно замещенного пиррола, необязательно замещенного пиридина, необязательно замещенного пиримидина, необязательно замещенного пиазина, необязательно замещенного пиазола, необязательно замещенного хинолона, необязательно замещенного имидазола, необязательно замещенного оксазола, необязательно замещенного изоксазола, необязательно замещенного бензоимидазола, необязательно замещенного бензооксазола, необязательно замещенного бензотиазола и необязательно замещенного имидазо[1,2-]пиримидина. В некоторых вариантах осуществления А может быть необязательно замещенным тиофеном. В других вариантах осуществления А может быть необязательно замещенным тиазолом. В некоторых других вариантах осуществления А может быть необязательно замещенным пиридином. Еще в некоторых вариантах осуществления А может быть необязательно замещенным пиримидином. В некоторых вариантах осуществления А может быть необязательно замещенным пиазином. В других вариантах осуществления А может быть необязательно замещенным имидазолом. В некоторых других вариантах осуществления А может быть необязательно замещенным бензоимидазолом, необязательно замещенным бензооксазолом или необязательно замещенным бензотиазолом. Еще в некоторых вариантах осуществления А может быть необязательно замещенным индолом. В некоторых вариантах осуществления А может быть

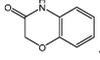
необязательно замещенным пиразолом.

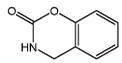
В некоторых вариантах осуществления А может быть optionally замещенным гетероциклилом, например optionally замещенным моноциклическим гетероциклилом или optionally замещенным бициклическим гетероциклилом. В некоторых вариантах осуществления А может быть optionally

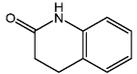
замещенным .

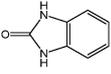
В других вариантах осуществления А может быть optionally замещенным .

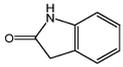
В некоторых других вариантах осуществления А может быть optionally замещенным .

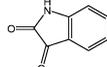
Еще в некоторых вариантах осуществления А может быть optionally замещенным .

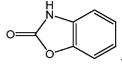
В некоторых вариантах осуществления А может быть optionally замещенным .

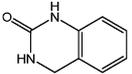
В других вариантах осуществления А может быть optionally замещенным .

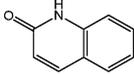
В некоторых других вариантах осуществления А может быть optionally замещенным .

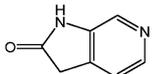
Еще в некоторых вариантах осуществления А может быть optionally замещенным .

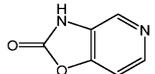
В некоторых вариантах осуществления А может быть optionally замещенным .

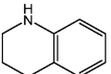
В других вариантах осуществления А может быть optionally замещенным .

В некоторых других вариантах осуществления А может быть optionally замещенным .

Еще в некоторых вариантах осуществления А может быть optionally замещенным .

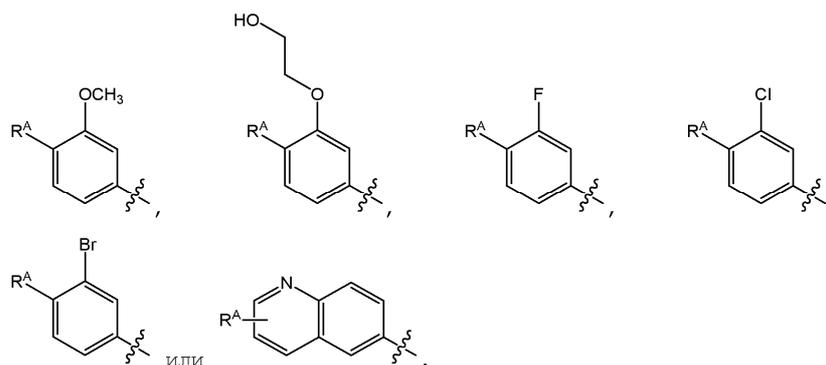
В некоторых вариантах осуществления А может быть optionally замещенным .

В других вариантах осуществления А может быть optionally замещенным .

В некоторых других вариантах осуществления А может быть optionally замещенным .

В соединениях, указанных выше под маркировкой А, соединения могут быть присоединены к углероду группы C(=Z¹) по формуле (I) посредством любого атома углерода в составе А. Более того, любой атом водорода в составе соединения А может быть замещен одним или несколькими заместителями из списка, приведенного в описании термина "замещенный".

В некоторых вариантах осуществления А может быть замещен одним или более R^A. В некоторых вариантах осуществления может быть присоединен один R^A. В некоторых вариантах осуществления могут быть присоединены два R^A. В некоторых вариантах осуществления могут быть присоединены три R^A. В некоторых вариантах осуществления могут быть присоединены четыре или более R^A. При наличии двух или более R^A два или более R^A могут быть одинаковыми или два или более R^A могут быть разными. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два R^A могут быть одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два R^A могут быть разными. В некоторых вариантах осуществления все R^A могут быть одинаковыми. В других вариантах осуществления все R^A могут быть разными. В некоторых вариантах осуществления структура А может быть одной из следующих соединений:



В некоторых вариантах осуществления каждый из R^A может быть независимо выбран из незамещенного C_{1-4} алкила, циклоалкила, арила, моноциклического гетероарила, моноциклического гетероцикла.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может представлять собой алкил, например метил, этил, пропил (н-пропил и изопропил) и/или бутил (н-бутил, изобутил и т-бутил).

В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может представлять собой амино, монозамещенный амин или дизамещенный амин. Например, R^A может представлять собой N,N -диметиламин,

N,N -диэтиламин, N -метил- N -этиламин, N -метиламино, N -этиламино, амино,  и/или $-NH(CH_2)_{1-2}OH$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может представлять собой гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может представлять собой алкилтио, например этилтио.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может представлять собой аминокл, например $-(CH_2)_{1-2}-NH(CH_3)$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может представлять собой алкоксиалкил, например $-CH_2-O-CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может представлять собой необязательно замещенный арил (C_{1-4} алкил). В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил (C_{1-4} алкил). В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероцикл (C_{1-4} алкил). Неограничивающие примеры включают необязательно замещенный $-(CH_2)_{1-2}$ -имидазол, необязательно замещенный $-(CH_2)_{1-2}$ -пирролидинон, необязательно замещенный $(CH_2)_{1-2}$ -имидазолидинон.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может представлять собой гидроксилалкил, например, $-(CH_2)_{1-4}-OH$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может представлять собой $-O$ -амидо, например



В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может представлять собой $-N$ -амидо, например



В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может представлять собой $-N$ -сульфонамидо,



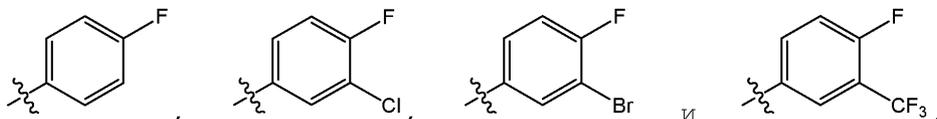
В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может представлять собой аминокл, например $-CH_2-NH_2$ и/или $-CH_2-N(CH_3)H$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может быть необязательно замещенным арилом, например необязательно замещенным фенилом.

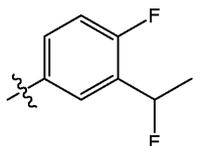
В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может быть необязательно замещенным моноциклическим гетероарилом, например необязательно замещенным имидазолом, необязательно замещенным пиразолом, необязательно замещенным пиридином, необязательно замещенным пиримидином, необязательно замещенным пиазином и/или необязательно замещенным 1,2,4-оксадиазолом.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^A может быть необязательно замещенным моноциклическим гетероциклом, например необязательно замещенным пирролидинилом, необязательно замещенным пиперидинилом, необязательно замещенным морфолинилом и/или необязательно замещенным пирролидиноном.

В некоторых вариантах осуществления Y может быть необязательно замещенным арилом. В некоторых вариантах осуществления Y может представлять собой паразамещенный фенил, метазамещенный фенил или ортозамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления Y может представлять собой монозамещенный фенил, например моногалогензамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления Y может представлять собой дизамещенный фенил, например дигалогензамещенный фенил. Например, моногалогензамещенные фенилы и дигалогензамещенные фенилы включают, не ограничиваясь ими, следующие соединения:



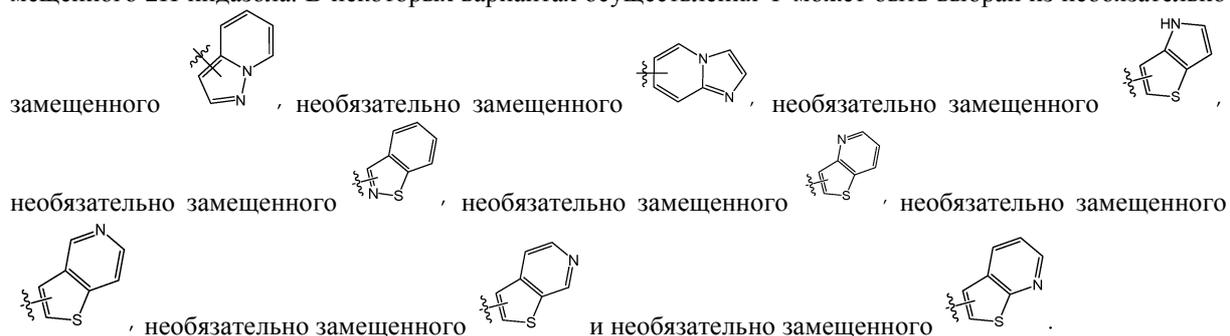
В некоторых вариантах осуществления Y может представлять собой дизамещенный фенил со следующей структурой:



В некоторых вариантах осуществления Y может представлять собой замещенный фенил, который замещен еще 3 заместителями. В других вариантах осуществления Y может представлять собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления Y может представлять собой замещенный нафтил. В других вариантах осуществления Y может представлять собой незамещенный нафтил.

В некоторых вариантах осуществления Y может быть необязательно замещенным моноциклическим гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления Y может быть выбран из необязательно замещенного имидазола, необязательно замещенного фурана, необязательно замещенного тиофена, необязательно замещенного пиррола, необязательно замещенного пиримидина, необязательно замещенного пиразина, необязательно замещенного пиридина, необязательно замещенного пиразола, необязательно замещенного оксазола и необязательно замещенного изоксазола. В некоторых вариантах осуществления Y может представлять собой замещенный моноциклический гетероарил, включая описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления Y может представлять собой незамещенный моноциклический гетероарил, включая описанные в данном документе.

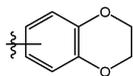
В некоторых вариантах осуществления Y может быть необязательно замещенным бициклическим гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления Y может быть выбран из необязательно замещенного бензотиофена, необязательно замещенного бензофурана, необязательно замещенного индола, необязательно замещенного хинолина, необязательно замещенного изохинолина, необязательно замещенного бензоксазола, необязательно замещенного бензоксизоксазола, необязательно замещенного бензоизотиазола, необязательно замещенного бензотиазола, необязательно замещенного бензоимидазола, необязательно замещенного бензотриазола, необязательно замещенного 1H-индазола и необязательно замещенного 2H-индазола. В некоторых вариантах осуществления Y может быть выбран из необязательно



В некоторых вариантах осуществления Y может представлять собой замещенный бициклический гетероарил, включая описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления Y может представлять собой незамещенный бициклический гетероарил, включая описанные в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления Y может быть необязательно замещенным гетероциклилом. В некоторых вариантах осуществления Y может быть необязательно замещенным моноциклическим гетероциклилом, например необязательно замещенным пиридином. В других вариантах осуществления Y может быть необязательно замещенным бициклическим гетероциклилом.

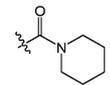




или необязательно замещенным

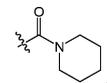


Когда Y замещен, Y может быть замещен одним или более R^B. В некоторых вариантах осуществления каждый R^B независимо друг от друга может быть выбран из циано, галогена, необязательно замещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила, незамещенного C₂₋₄ алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероциклила, гидрокси, C₁₋₄ алкокси, алкоксиалкила, C₁₋₄ галогеналкила, галогеналкокси, незамещенного ацила, необязательно замещенного -С-карбоксии, необязательно замещенного



-С-амидо, сульфонил, карбонил, amino, монозамещенного амина, дизамещенного амина и

В некоторых вариантах осуществления, когда Y является необязательно замещенным фенилом, фенил может быть замещен 1, 2, 3 или более раз следующими группами: циано, галоген, необязательно замещенный C₁₋₄ алкил, незамещенный C₂₋₄ алкенил, незамещенный C₂₋₄ алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероциклил, гидрокси, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил (например, CF₃, CHF₂), галогеналкокси (например, OCF₃), незамещенный ацил, необязательно замещенный -С-карбоксии, необязательно заме-



щенный -С-амидо, сульфони́л, amino, моно-C₁₋₄ алкиламин, ди-C₁₋₄ алкиламин и/или

В других вариантах осуществления, когда Y является необязательно замещенным моноциклическим гетероарилом, моноциклический гетероарил может быть замещен 1, 2, 3 или более раз галогеном, необязательно замещенным C₁₋₄ алкилом, необязательно замещенным фенилом и/или незамещенным ацилом. В некоторых других вариантах осуществления, когда Y является необязательно замещенным бициклическим гетероарилом, бициклический гетероарил может быть замещен 1, 2, 3 или более раз галогеном, необязательно замещенным C₁₋₄ алкилом, необязательно замещенным фенилом, гидрокси, C₁₋₄ алкокси, незамещенным ацилом, карбонилем, циано, amino, моно-C₁₋₄ алкиламинем и/или ди-C₁₋₄ алкиламинем.

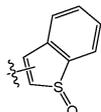
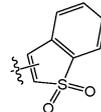
В некоторых вариантах осуществления Y может быть необязательно замещенным бензотиофеном. В некоторых вариантах осуществления Y может представлять собой замещенный бензотиофен.

В других вариантах осуществления Y может представлять собой незамещенный бензотиофен. В некоторых вариантах осуществления бензотиофен может быть замещен одним или более из следующих соединений: галоген (например, фтор, хлор и/или бром), карбонил, C₁₋₄ алкил, гидрокси, C₁₋₄ алкокси, NH₂ и/или монозамещенный амин.



Например, бензотиофен может быть необязательно замещенным , например необязательно



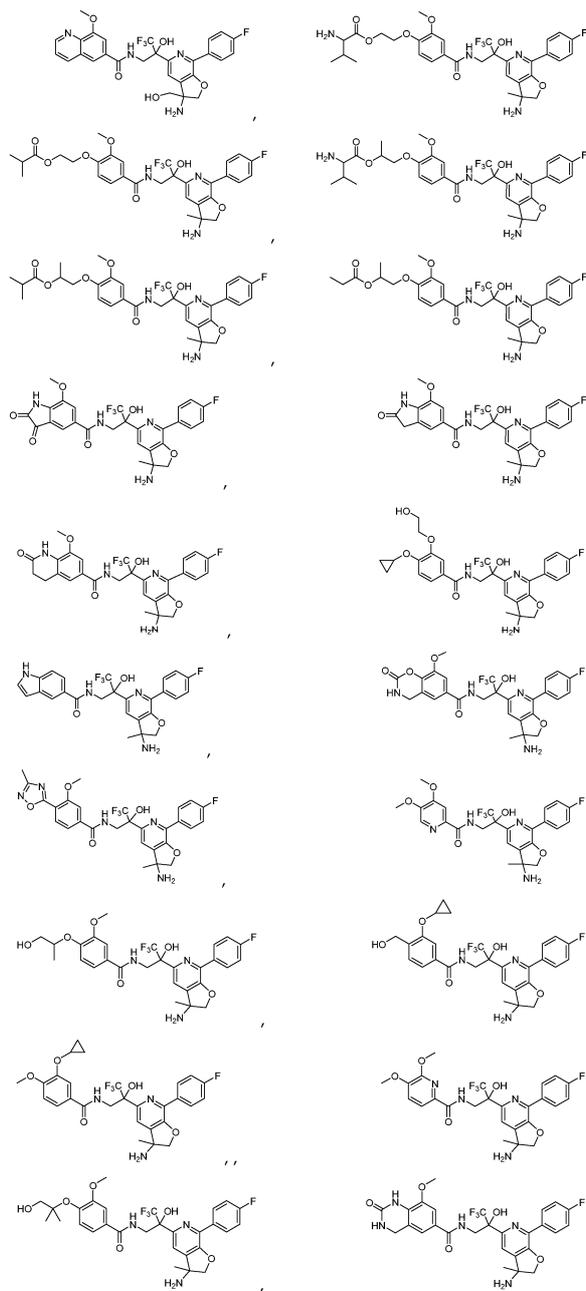
замещенным , необязательно замещенным  и необязательно замещенным .

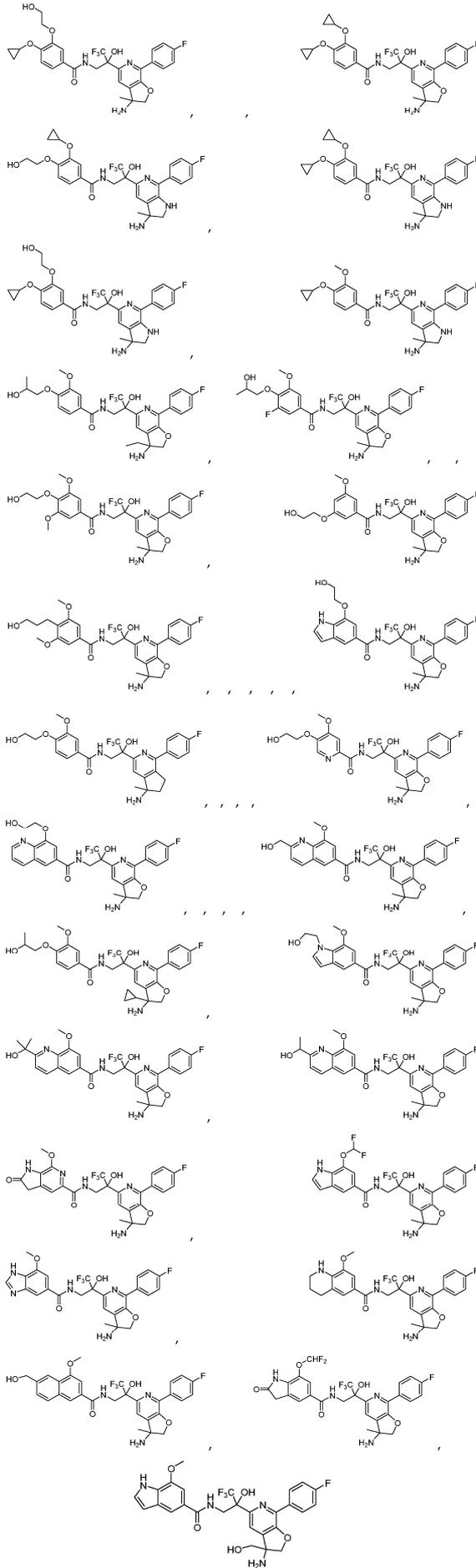
В некоторых вариантах осуществления Y может быть необязательно замещенным бензофураном.

В некоторых вариантах осуществления Y может быть необязательно замещенным индолом. В некоторых вариантах осуществления Y может представлять собой замещенный индол. В некоторых вариантах осуществления индол может быть замещен 1, 2, 3 или более раз фенилом (замещенным или незамещенным), C₁₋₄ алкилом и/или галогеном. В других вариантах осуществления Y может представлять собой незамещенный индол.

В некоторых вариантах осуществления Y может быть замещен одним или более галогенами. В некоторых вариантах осуществления Y может быть замещен одним или более незамещенными C₁₋₄ алкилами. В некоторых вариантах осуществления Y может быть замещен несколькими или более гидрокси. В некоторых вариантах осуществления Y может быть замещен одним или более необязательно замещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления Y может быть замещен одним или более алкокси. В некоторых вариантах осуществления Y может быть замещен одним или более ацилами. В некоторых вариантах осуществления Y может быть замещен одним или более amino, монозамещенными amino, или дизамещенными amino. В некоторых вариантах осуществления Y может быть замещен одним или более галогеналкилами. В некоторых вариантах осуществления Y может быть замещен одним или более галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления Y может быть замещен одним или более С-карбоксии. В некоторых вариантах осуществления Y может быть замещен одним или более С-амидо. В некоторых вариантах осуществления Y может быть замещен одним или более гидроксиалкилами.

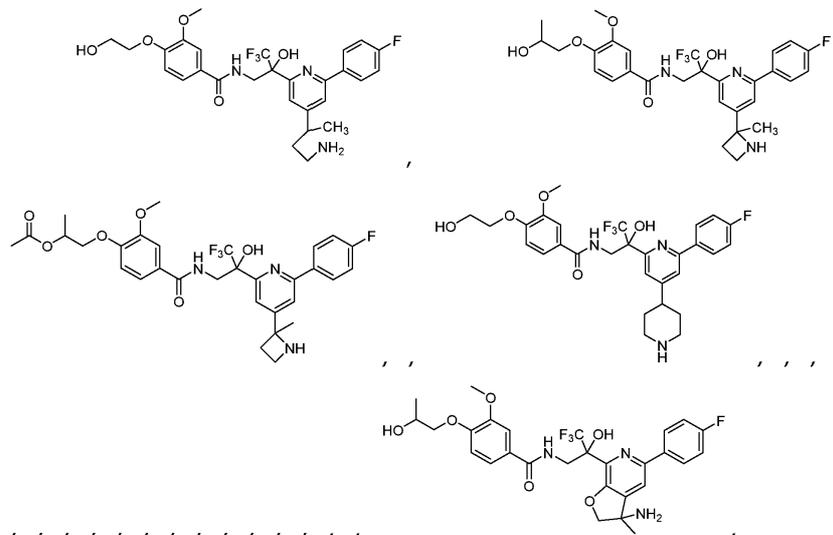
В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) может быть выбрано из следующих соединений:





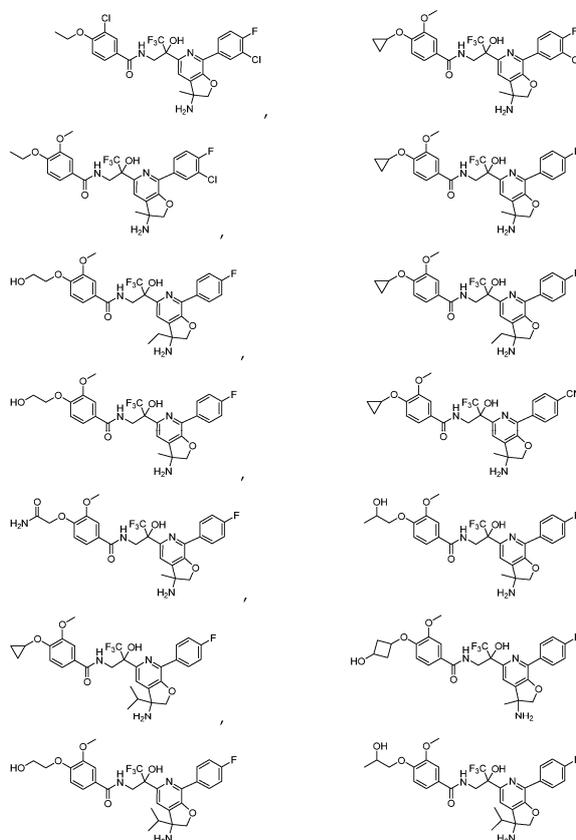
и или их фармацевтически приемлемых солей.

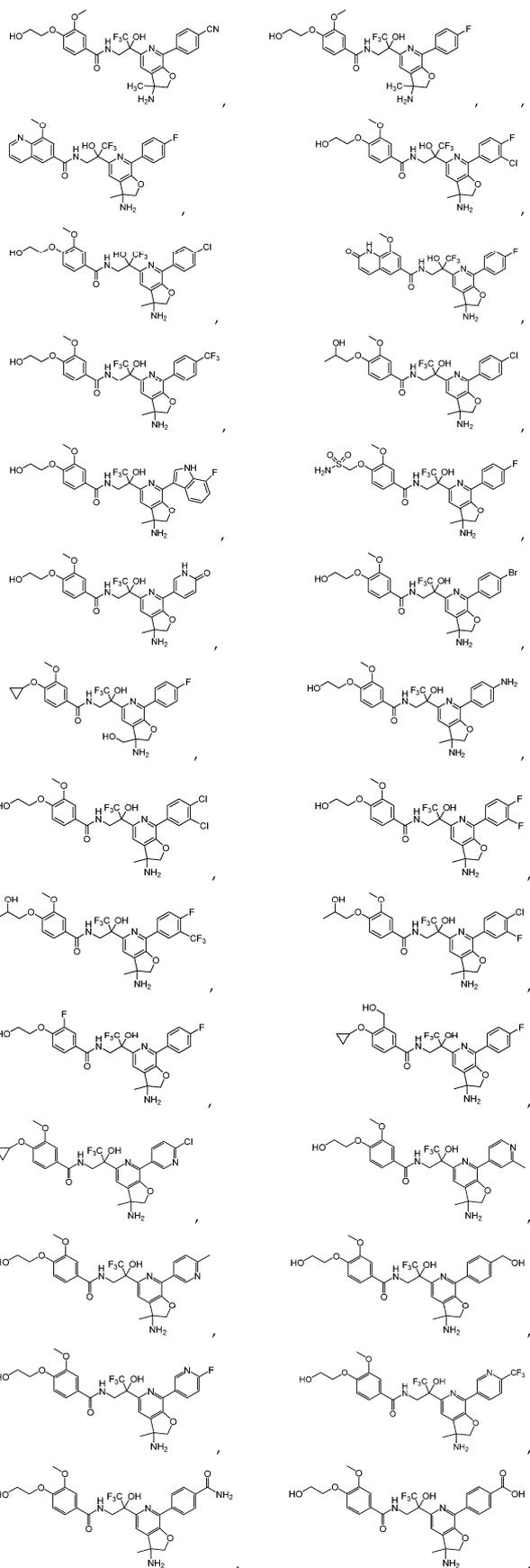
В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) может быть выбрано из следующих соединений:

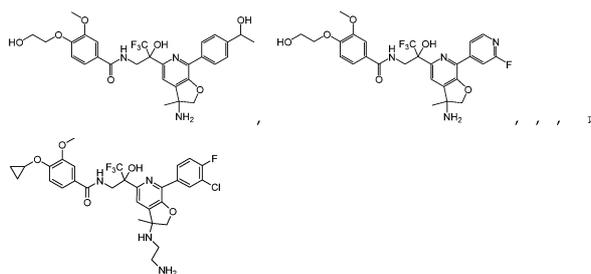


и или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемые соли не может представлять собой соединение, предоставленное в публикации РСТ патента WO 2014/031784, опубликованной 27 февраля 2014 г. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль не могут представлять собой соединение, предоставленное в публикации США № 2015/0065504, опубликованной 5 марта 2015 г. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль не могут быть выбраны из

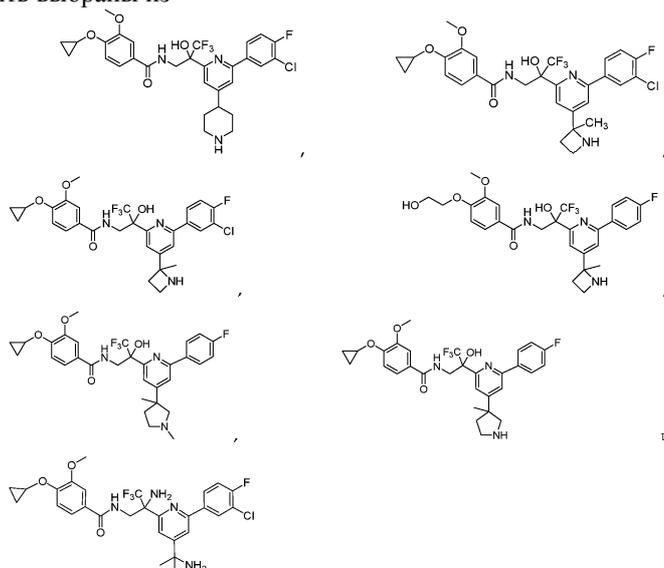






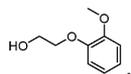
или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль не могут быть выбраны из



или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления А не может представлять собой монозамещенный фенил. Например, А не может представлять собой моноклорзамещенный фенил, монофторзамещенный фенил или моногидроксиалкилзамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления А не может представлять собой



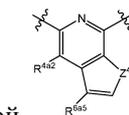
ставлять собой



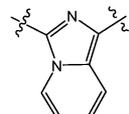
В некоторых вариантах осуществления А не может представлять собой

В некоторых вариантах осуществления Y не может представлять собой моноклорзамещенный фенил или монобромзамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления Y не может представлять собой замещенный алкилом фенил (например, C₁₋₄ алкил замещенный фенил), замещенный галогеналкилом фенил (например, CF₃ замещенный фенил), замещенный амино фенил, замещенный С-амидо фенил (например, замещенный -C(=O)NH₂ фенил), С-карбоксо фенил (например, замещенный -C(=O)OH фенил) или замещенный гидроалкилом фенил (например, замещенный -CH(OH)CH₃ фенил). В некоторых вариантах осуществления Y не может представлять собой дизамещенный фенил. Например, Y не может представлять собой дигалогензамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления Y не может представлять собой обязательно замещенный гетероарил (например, обязательно замещенный индол или обязательно замещенный пиридин). В некоторых вариантах осуществления Y не может представлять собой монозамещенный гетероарил (например, монозамещенный гетероарил, в котором заместителем является C₁₋₄ алкил, amino, галогеналкил (например, CF₃), С-амидо (например, -C(=O)NH₂), С-карбоксо (например, -C(=O)OH) или галоген). В других вариантах осуществления Y не может представлять собой обязательно замещенный гетероцикл (например, обязательно замещенный пиридин-2-он). В некоторых вариантах осуществления Y не может представлять собой монозамещенный гетероцикл. Например, Y не может представлять собой монозамещенный гетероарил, в котором заместителем является C₁₋₄ алкил, amino, галогеналкил (например, CF₃), С-амидо (например, -C(=O)NH₂), С-карбоксо (например, С(=O)OH) или галоген. В некоторых вариантах осуществления Z² не может представлять со-

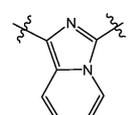
бой O. В некоторых вариантах осуществления L^1 не может представлять собой



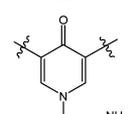
В некоторых вариантах осуществления L^1 не может представлять собой



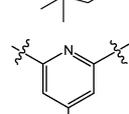
В некоторых вариантах осуществления L^1 не может представлять собой



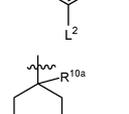
В некоторых вариантах осуществления L^1 не может представлять собой



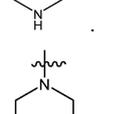
В некоторых вариантах осуществления L^1 не может представлять собой



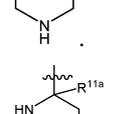
В некоторых вариантах осуществления L^2 не может представлять собой



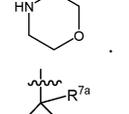
В некоторых вариантах осуществления L^2 не может представлять собой



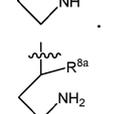
В некоторых вариантах осуществления L^2 не может представлять собой



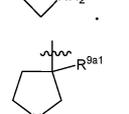
В некоторых вариантах осуществления L^2 не может представлять собой



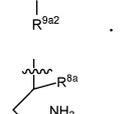
В некоторых вариантах осуществления L^2 не может представлять собой



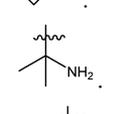
В некоторых вариантах осуществления L^2 не может представлять собой



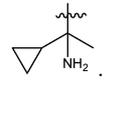
В некоторых вариантах осуществления L^2 не может представлять собой

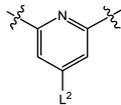


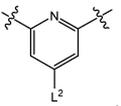
В некоторых вариантах осуществления L^2 не может представлять собой



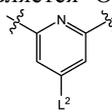
В некоторых вариантах осуществления L^2 не может представлять собой



В некоторых вариантах осуществления, когда L^1 является  и L^2 является , в таком случае один из R^{3a} и R^{3a1} является NH_2 , и другой из R^{3a} и R^{3a1} является OH . В некоторых вариантах осу-

ществления, когда L^1 является , L^2 является , один из R^{3a} и R^{3a1} является CF_3 , и другой

из R^{3a} и R^{3a1} является OH, в таком случае Y является  и A является дизамещенным фенилом в котором один заместитель является  и другой заместитель является $-O-(CH_2)_{2-4}OH$ или .

В некоторых вариантах осуществления, когда L^1 является , L^2 является , в таком случае один из R^{3a} и R^{3a1} не может являться CF_3 , и другой из R^{3a} и R^{3a1} не может являться OH. В некоторых вариантах осуществления R^{9a1} не может представлять собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{9a2} не может представлять собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{10a} не может представлять собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{11a} не может представлять собой водород.

Фармацевтические композиции

Некоторые варианты осуществления, описанные здесь, относятся к фармацевтической композиции, которая может включать эффективное количество одного или нескольких соединений, описанных в данном документе (например, соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли), и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент или их комбинации.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более описанных в настоящем документе соединений с другими химическими компонентами, такими как разбавители или носители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. Фармацевтические композиции также можно получать посредством введения в реакцию соединений с неорганическими или органическими кислотами, например хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой, фосфорной кислотой, метансульфоново́й кислотой, этансульфоново́й кислотой, p-толуолсульфоново́й кислотой и салициловой кислотой. Фармацевтические композиции можно, по существу, приспосабливать к конкретному предназначенному пути введения.

Термин "физиологически приемлемый" определяет носитель, разбавитель или эксципиент, который не отменяет биологическую активность и свойства соединения и не причиняет вреда или не наносит повреждений животному, для введения которому предназначается данная композиция.

В настоящем документе термин "носитель" относится к соединению, которое облегчает включение соединения в клетки или ткани. Например, без ограничений, диметилсульфоксид (ДМСО) представляет собой широко используемый носитель, который облегчает поглощение многих органических соединений клетками или тканями субъекта.

В настоящем документе термин "разбавитель" относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, который не имеет оцененной фармакологической активности, но может быть фармакологически необходимым или желаемым. Например, разбавитель можно использовать для увеличения объема активного лекарственного средства, масса которого слишком мала для изготовления и/или введения. Кроме того, это может быть жидкость для растворения лекарственного средства для введения посредством инъекции, проглатывания или ингаляции. Общеупотребительной формой разбавителя в данной области является буферный водный раствор, такой как, без ограничений, фосфатно-солевой буферный раствор, который имитирует уровень pH и изотоничность человеческой крови.

В настоящем документе термин "эксципиент" относится по сути к инертному веществу, которое добавляют к фармацевтической композиции для обеспечения, без ограничений, объема, консистенции, стабильности, связывающей способности, смазывания, дезинтеграционной способности и т.п. композиции. Разбавитель представляет собой тип эксципиента.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить пациенту-человеку per se или в фармацевтических композициях, где они смешаны с другими ингредиентами, как при комбинированной терапии, или носителями, разбавителями, эксципиентами или их комбинациями. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Специалисту в данной области известны методики составления и введения описанных в настоящем документе соединений.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции можно изготавливать таким образом, который сам по себе известен, например, посредством общеупотребительных процессов смешивания, растворения, гранулирования, создания драже, растирания, эмульгирования, инкапсуляции, включения или таблетирования. Кроме того, активные ингредиенты содержатся в количестве, эффективном для достижения предусмотренного для них назначения. Многие соединения, используемые в описанных в настоящем документе фармацевтических комбинациях, можно обеспечивать в виде солей с фармацевтически совместимыми противоионами.

В данной области существует множество методик введения соединения, включая, без ограничений, пероральное, ректальное, ингаляционное, местное, аэрозольное, введение инъекцией и парентеральное введение, включая внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, интратекальные, прямые интравентрикулярные, интраперитонеальные, интраназальные и интраокулярные инъекции.

Соединение можно также вводить местным, а не системным способом, например посредством инъекции или имплантирования соединения непосредственно в пораженную область, часто в виде депо или составов с замедленным высвобождением. Кроме того, соединение можно вводить в системе нацеленной доставки лекарственного средства, например, в липосоме, покрытой тканеспецифичным антителом. Липосомы будут нацелены на данный орган и будут селективно поглощаться им. Например, для доставки к очагам респираторной инфекции желательными являются интраназальный и ингаляционный пути введения.

Композиции могут при необходимости присутствовать в упаковочном или дозирующем устройстве, которое может содержать одну или более дозированных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, содержать металлическую фольгу или полимерную пленку, как, например, блистерная упаковка. Упаковочное или дозирующее устройство может сопровождаться инструкцией по введению. Упаковочное устройство или диспенсер также может сопровождаться добавленным к контейнеру уведомлением в форме, предписанной правительственным органом, который регулирует производство, применение или продажу фармацевтических препаратов, причем это уведомление содержит разрешение органа на применение данной формы лекарственного средства для введения человеку или для ветеринарного применения. Например, такое уведомление может представлять собой маркировку, утвержденную Управлением США по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств для лекарственных средств, отпускаемых по рецепту, или утвержденный листок-вкладыш. Композиции, которые могут содержать соединение, описанное в настоящем документе, включенное в совместимый фармацевтический носитель, также могут быть приготовлены, помещены в подходящий контейнер и маркированы как применимые для лечения указанного состояния.

Способы применения

Некоторые варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к способу лечения, облегчения и/или профилактики вирусной инфекции парамиксовируса, который может включать введение эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных здесь, или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений, описанных здесь (например, соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли).

Некоторые варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к способу ингибирования репликации парамиксовируса, который может включать контактирование клетки, инфицированной вирусом, с эффективным количеством одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль).

Некоторые варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к способу контактирования с клеткой, инфицированной парамиксовирусом, который может включать контактирование клетки, инфицированной вирусом, с эффективным количеством одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль).

В некоторых вариантах осуществления инфекция парамиксовируса является инфекцией, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом.

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли, одно или несколько соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемая соль и/или фармацевтическая композиция, которая включает одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль), могут быть использованы для лечения и/или облегчения симптомов респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для ингибирования репликации респираторно-синцитиального вируса. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для ингибирования полимеразного комплекса RSV. В некоторых вариантах осуществления вирус RSV может быть RSV A. В некоторых вариантах осуществления вирус RSV может быть RSV B.

по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для лечения или облегчения лихорадки, кашля, насморка, воспаления глаз, крапивницы, воспаления легких, ушной инфекции и/или бронхолита, вызванных корью. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для лечения или облегчения набухания слюнных желез, лихорадки, потери аппетита и слабости, вызванных эпидемическим паротитом.

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для профилактики вирусной инфекции парагриппа человека. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция парагриппа человека может быть вызвана вирусом парагриппа человека 1 (HPIV-1). В других вариантах осуществления вирусная инфекция парагриппа человека может быть вызвана вирусом парагриппа человека 2 (HPIV-2). В других вариантах осуществления вирусная инфекция парагриппа человека может быть вызвана вирусом парагриппа человека 3 (HPIV-3). В других вариантах осуществления вирусная инфекция парагриппа человека может быть вызвана вирусом парагриппа человека 4 (HPIV-4). В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемая соль может быть использовано для лечения или облегчения симптомов инфекции, вызванной одним или несколькими подтипами вируса парагриппа человека. Например, одно или несколько соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемая соль может быть использовано для лечения вируса парагриппа человека HPIV-1 и/или вируса парагриппа человека HPIV-3.

Одно или несколько соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемая соль, которые могут быть использованы для лечения, облегчения симптомов и/или профилактики вирусной инфекции, вызванной парамиксовирусом, могут представлять собой одно или несколько соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемую соль, представленные в одном из вариантов осуществления.

В настоящем документе термин "субъект" относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. К "животным" относятся холоднокровные и теплокровные позвоночные и беспозвоночные, такие как рыбы, моллюски, рептилии и, в частности, млекопитающие. К "млекопитающим" относятся, без ограничений, мыши, крысы, кролики, морские свинки, собаки, кошки, овцы, козы, коровы, лошади, приматы, такие как обезьяны, шимпанзе и человекообразные обезьяны, и, в частности, люди. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

В настоящем документе термины "предотвращать" и "предотвращение" означают снижение эффективности репликации вирусов и/или подавление репликации вирусов в большей степени у субъекта, который принимает соединение, чем у субъекта, который не принимает соединение. Примеры форм предотвращения включают профилактическое введение субъекту, который подвергался или может подвергаться воздействию инфекционного агента, такого как парамиксовирус (например, RSV).

В настоящем документе термины "лечить", "лечащий", "лечение", "терапевтический" и "терапия" необязательно означают полное излечение или устранение заболевания или состояния. Любое облегчение любых нежелательных признаков и симптомов заболевания или состояния в любой степени можно рассматривать в качестве лечения и/или терапии. Кроме того, лечение может включать в себя действия, которые могут ухудшить общее состояние или внешний вид субъекта и могут положительно влиять на один или несколько симптомов или аспектов заболевания, при этом оказывая такие воздействия на другие аспекты заболевания или на несвязанные системы, которые могут быть сочтены нежелательными.

Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" используются для обозначения количества активного соединения или фармацевтического агента, вызывающего обозначенный биологический или медицинский ответ. Например, терапевтически эффективное количество соединения может представлять собой количество, необходимое для профилактики, лечения, а также смягчения или устранения одного или нескольких симптомов или состояний заболевания или продления жизни получающего лечение субъекта. Этот ответ может происходить в ткани, системе органов, организме животного или человека и включать смягчение признаков или симптомов излечиваемого заболевания. Определение эффективного количества хорошо известно специалистам в данной области в свете представленного в настоящем документе описания. Терапевтически эффективное количество соединений, описанных в настоящем документе, которое требуется в качестве дозы, будет зависеть от способа введения, вида подвергающегося лечению животного, включая человека, и физических особенностей конкретного животного. Дозу можно корректировать для достижения желаемого эффекта, но эта процедура будет зависеть от таких факторов, как масса тела, режим питания, одновременно принимаемые лекарственные средства и другие факторы, которые будут очевидны специалистам в данной области.

Специалистам в данной области известны различные индикаторы для определения эффективности способа лечения вирусной инфекции, такой как парамиксовирусная инфекция. Примеры приемлемых индикаторов включают, без ограничений, снижение вирусной нагрузки, уменьшение репликации виру-

сов, подавления вирусной РНК, уменьшение времени до серологической конверсии (отсутствия определяемого вируса в сыворотке крови пациента), уменьшение клинических проявлений или смертности в клиническом исходе и/или другие индикаторы реагирования заболевания.

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эффективно снижающее титры вируса до по сути неопределимых или чрезвычайно низких уровней, например до менее $1,7 \text{ Log}_{10}$ эквивалентов бляшкообразующих единиц (PFUe)/мл или менее $0,3 \text{ Log}_{10}$ эквивалентов бляшкообразующих единиц (PFUe)/мл. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут снижать вирусную нагрузку по сравнению с вирусной нагрузкой перед введением комбинации (например, через 60 ч после получения первоначальной дозы комбинации). В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут снижать вирусную нагрузку до менее $1,7 \text{ Log}_{10}$ (PFUe)/мл или менее $0,3 \text{ Log}_{10}$ (PFUe)/мл. В некоторых вариантах осуществления комбинация соединений, описанных в настоящем документе, может обеспечивать снижение титра вирусов в сыворотке крови субъекта в диапазоне от около $1,5 \text{ log}$ до около $2,5 \text{ log}$, снижение от около 3 log до около 4 log или снижение на более чем около 5 log по сравнению с вирусной нагрузкой до введения комбинации. Например, вирусная нагрузка измеряется перед введением комбинации и через несколько часов после получения первоначальной дозы комбинации (например, 60 ч после получения первоначальной дозы комбинации).

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут вызывать по меньшей мере 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 10-, 15-, 20-, 25-, 50-, 75-, 100-кратное или более уменьшение репликации парамиксовируса по сравнению с уровнем до лечения при определении через несколько часов после получения первоначальной дозы комбинации (например, через 60 ч после получения первоначальной дозы комбинации). В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут вызывать снижение репликации парамиксовируса по сравнению с уровнями до лечения в диапазоне от около 2 до около 5 раз, от около 10 до около 20 раз, от около 15 до около 40 раз или от около 50 до около 100 раз. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут вызывать уменьшение репликации парамиксовируса в диапазоне от 1 до $1,5 \text{ log}$, от $1,5 \text{ log}$ до 2 log , от 2 до $2,5 \text{ log}$, от $2,5 \text{ log}$ до 3 log , от 3 до $3,5 \text{ log}$ или от $3,5 \text{ log}$ до 4 log по сравнению с уменьшением репликации парамиксовируса, обеспечиваемой рибавирином (Virazole®), или позволяет обеспечить такое же снижение, как при лечении рибавирином (Virazole®), за более короткое время, например за одни сутки, двое суток, трое суток, четверо суток или пять суток по сравнению со снижением, достигаемым после 5 суток терапии рибавирином (Virazole®).

Через некоторое время у инфекционных агентов может развиваться резистентность к одному или более терапевтических агентов. В настоящем документе термин "резистентность" относится к вирусному штамму, демонстрирующему отсроченный, сниженный и/или нулевой ответ на терапевтический(ие) агент(ы).

Например, после лечения антивирусным агентом вирусная нагрузка субъекта, инфицированного резистентным вирусом, может быть снижена в меньшей степени по сравнению со значением снижения вирусной нагрузки, демонстрируемой у субъекта, инфицированного нерезистентным штаммом. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут вводиться субъекту, инфицированному RSV, который устойчив к одному или нескольким другим анти-RSV-агентам (например, рибавирину). В некоторых вариантах осуществления, когда субъекты подвергаются лечению соединением по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой солью, развитие резистентных штаммов RSV задерживается по сравнению с развитием штаммов RSV, резистентных к другим препаратам против RSV.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут снижать процентное соотношение субъектов, у которых проявляются осложнения вирусной инфекции (RSV), по сравнению с процентным соотношением субъектов, у которых проявляются осложнения при лечении рибавирином. Например, процентное соотношение субъектов, получающих лечение с использованием соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, у которых проявляются осложнения, может составлять на 10, 25, 40, 50, 60, 70, 80 и 90% меньше по сравнению с субъектами, которых лечат рибавирином.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, которая включает соединение, описанное в данном документе, могут использоваться в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут использоваться в комбинации с одним или несколькими агентами, которые в настоящее время используются в стандартном лечении от инфекции, вызванной RSV. Для специалиста в данной области очевидно, что используемая *in vivo* доза, которую следует вводить, и конкретный способ введения будут варьироваться в зависимости от возраста, веса, тяжести поражения и вида подвергнутого лечению мле-

копитающего, конкретных используемых соединений и специфического применения, в соответствии с которым эти соединения используются. Определение эффективных уровней дозы, т.е. уровней дозы, необходимых для достижения желаемого результата, может быть выполнено специалистом в данной области с использованием стандартных способов, например клинических испытаний на людях или *in vitro* исследований.

Доза может находиться в широком диапазоне в зависимости от желаемых эффектов и терапевтических показаний. Альтернативно, дозы могут основываться и рассчитываться на основе площади поверхности пациента, как известно специалистам в данной области. Хотя точная доза будет определяться в зависимости от конкретного лекарственного средства, в большинстве случаев можно сделать некоторые обобщения относительно доз. Режим ежедневной дозы для взрослого пациента - человека может составлять, например, от 0,01 до 3000 мг пероральной дозы каждого активного ингредиента, предпочтительно от 1 до 700 мг, например от 5 до 200 мг. Доза может быть однократной или представлять собой последовательность из двух или более доз, выдаваемых в виде курса в одни или более суток, в зависимости от условий лечения субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в течение периода непрерывной терапии, например в течение недели или более или в течение месяцев или лет.

В случаях, когда установлены дозы соединений для человека, по меньшей мере, для некоторого состояния, можно использовать такие же дозы или дозы, которые составляют между от около 0,1 до 500%, более предпочтительно от около 25 до 250% установленной дозы для человека. Если дозы для человека не установлены, что имеет место для недавно открытых фармацевтических композиций, приемлемую дозу для человека можно получить на основании значений ED₅₀ или ID₅₀ или других подходящих значений, полученных в исследованиях *in vitro* или *in vivo*, на основе исследований токсичности и исследований эффективности у животных.

В случаях введения фармацевтически приемлемой соли дозы можно рассчитывать по свободному основанию. Специалистам в данной области понятно, что в некоторых ситуациях может быть необходимо вводить соединения, описанные в настоящем документе, в количествах, которые превышают или даже значительно превышают вышеупомянутый предпочтительный диапазон доз, с целью эффективного и агрессивного лечения определенных заболеваний или инфекций.

Количество и интервал дозы можно корректировать индивидуально для получения уровней активной функциональной группы в плазме, которые достаточны для поддержания модулирующих эффектов или минимально эффективной концентрации (МЭК). МЭК будет варьироваться для каждого соединения, но ее можно оценить по данным *in vitro*. Дозы, необходимые для достижения МЭК, будут зависеть от индивидуальных характеристик и пути введения. Однако для определения концентраций в плазме можно использовать анализы ВЭЖХ или биоанализы. Интервалы доз также можно определять с использованием значений МЭК. Композиции нужно вводить с использованием режима, при котором уровни в плазме поддерживаются выше МЭК в течение 10-90% времени, предпочтительно 30-90%, а наиболее предпочтительно 50-90%. В случаях местного введения или селективного поглощения эффективная местная концентрация лекарственного средства может не быть связанной с концентрацией в плазме.

Следует отметить, что лечащий врач будет понимать, каким образом и когда нужно закончить, прервать или скорректировать введение из-за токсичности или функциональной недостаточности органов. Лечащий врач также будет понимать, каким образом скорректировать лечение наоборот, до более высоких уровней, если клинический ответ является неадекватным (избегая токсичности). Амплитуда дозы введения для управления интересующим расстройством будет варьироваться в соответствии с тяжестью подвергающегося лечению состояния и путем введения. Тяжесть состояния можно, например, оценить частично посредством стандартных прогностических оценочных способов. Кроме того, доза и, возможно, частота введения дозы будет также варьироваться в соответствии с возрастом, весом тела и ответом у индивидуального пациента. В ветеринарной медицине можно использовать программу, сравнимую с описанной выше.

Эффективность и токсичность описанных в настоящем документе соединений можно оценить с использованием известных способов. Например, токсикологию отдельного соединения или подмножества соединений, имеющих одинаковые химические функциональные группы, можно установить посредством определения токсичности *in vitro* по отношению к клеточной линии, например клеточной линии млекопитающего или предпочтительно человеческой клеточной линии. Результаты таких исследований часто прогнозируют токсичность у животных, например млекопитающих или, более специфично, у человека. Альтернативно токсичность отдельных соединений на животной модели, например мышах, крысах, кроликах или обезьянах, можно определить с помощью известных способов. Эффективность отдельного соединения можно установить с использованием нескольких общепризнанных способов, например способов *in vitro*, животных моделей или клинических исследований на человеке. При выборе модели для определения эффективности специалист в данной области будет руководствоваться последними достижениями в данной области для выбора подходящей модели, дозы, пути введения и/или режима.

Синтез.

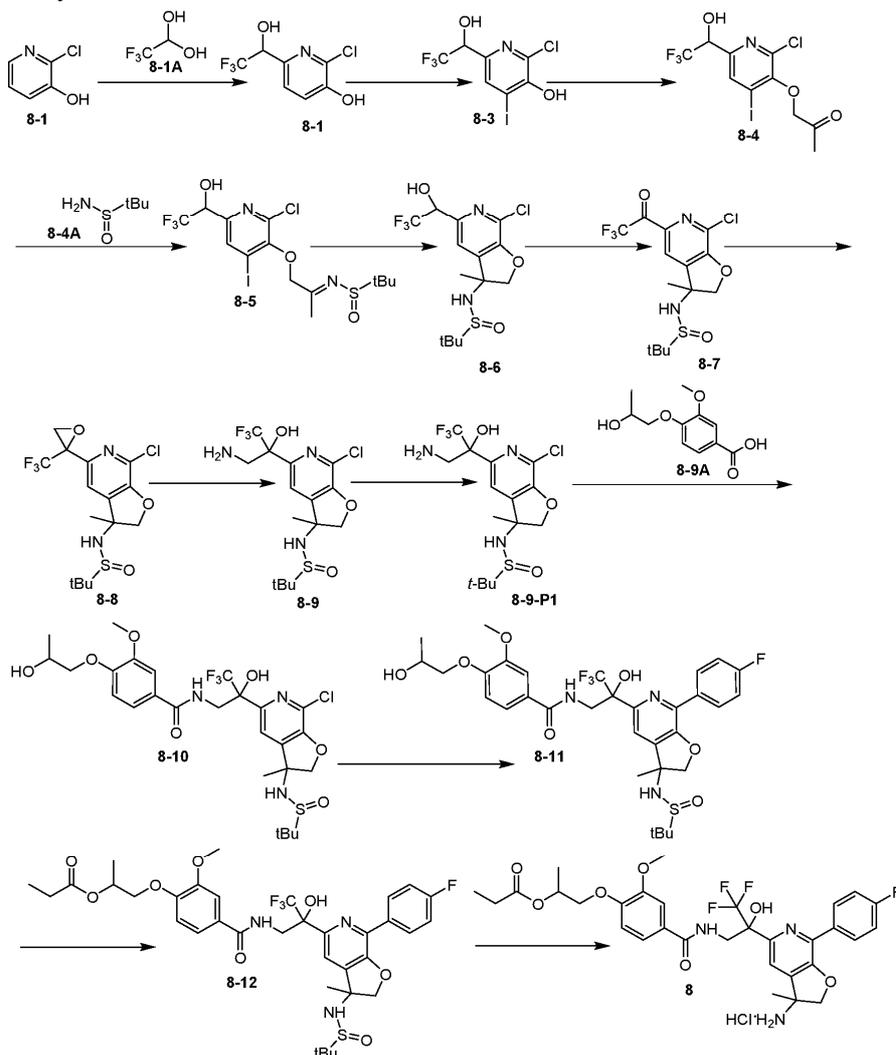
Соединения по формуле (I) и соединения, описанные здесь, могут быть получены различными способами. Некоторые соединения по формуле (I) могут быть приобретены коммерческим путем и/или по-

лучены с использованием известных способов синтеза. Общие способы синтеза соединений по формуле (I) и некоторых примеров исходных материалов, используемых для синтеза соединений по формуле (I), показаны и описаны в данном документе. Способы, показанные и описанные здесь, являются только иллюстративными, не предназначены для ограничения объема формулы изобретения каким-либо образом и не должны интерпретироваться в ограничивающем качестве. Специалисты в данной области техники смогут распознать модификации раскрытых синтезов и разработать альтернативные способы на основе данных, раскрытых в данном документе; все подобные модификации и альтернативные способы считаются входящими в объем формулы изобретения.

Примеры

В последующих примерах более подробно описаны дополнительные варианты осуществления, которые никоим образом не предназначены для ограничения области изобретения, изложенной в формуле изобретения.

Пример 1. Получение соединения 8



В автоклав с металлической внутренней поверхностью (объемом 2 л) поместили составляющие 8-1 (200 г, 1,54 моль), 8-1А (538 г, 4,63 моль) и K_2CO_3 (427 г, 3,09 моль) в H_2O (0,8 л). Сосуд герметизировали и нагревали до $120^\circ C$ в течение 20 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры (КТ), разбавляли водой (500 мл) и подкисляли до pH 3-4 с использованием 6,0М раствора HCl. Образовавшийся белый осадок собирали фильтрацией. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением 8-2 в виде твердого вещества белого цвета (312 г, 89%).

К перемешиваемому раствору 8-2 (300 г, 1,32 моль) и Na_2CO_3 (280 г, 2,64 моль) в H_2O (2 л) порционно добавляли I_2 (436 г, 1,72 моль). Смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 48 ч. Реакцию отслеживали посредством ЖХМС. После расходования вещества 8-2 для гашения реакции использовали насыщенный раствор сульфита натрия (2 л). Смесь подкисляли 3,0М раствором HCl и разбавляли ЭА (1 л). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с использованием ЭА (3×500 мл). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок отверждали с получением 8-3 (416 г, 89,3%) в виде твердого вещества желтого цвета.

К раствору 8-3 (397 г, 1,12 моль) и 1-хлорпропан-2-она (258 г, 2,8 моль) в DMF (1,5 л) порционно

добавляли NaHCO_3 (282 г, 3,36 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 25 ч. После расходования 8-3 твердую фазу удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали до высыхания при пониженном давлении и осадок промывали в DCM (1 л). Твердое вещество белого цвета собирали фильтрацией и сушили под вакуумом для получения 8-4 (402 г, 87%).

Смесь 8-4 (41 г, 100 ммоль), 8-4A (S-конфигурация, 12,74 г, 105 ммоль) и этоксида титана(IV) (48 г, 210 ммоль) в безводном ТГФ (160 мл) нагревали до 80°C в атмосфере N_2 и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию отслеживали посредством ТСХ. (DCM:ЭА=8:1). После полного реагирования 8-4 смесь концентрировали до высыхания. Осадок растворяли в ЭА (400 мл). Раствор вливали в насыщ. водн. NaHCO_3 (500 мл) и смесь перемешивали в течение 2 мин. Смесь фильтровали через слой целита и остаток на фильтре смывали ЭА (2×400 мл). Комбинированную органическую фазу удаляли при пониженном давлении и осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10% ЭА в DCM в качестве элюента для получения 8-5 (~39 г, 76%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. 8-5 немедленно использовали на следующем этапе.

К раствору EtMgBr (25,4 мл, 76,2 ммоль 3М в сложном эфире) в сухом ТГФ (400 мл) добавляли *n*-бутиллитий (61 мл, 152,5 ммоль 2,5М в гексане) и смесь перемешивали при 0°C. После перемешивания в течение 10 мин смесь охлаждали до -78°C. Раствор 8-5 (39 г, 76 ммоль) в сухом ТГФ (100 мл) добавляли по каплям и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакцию гасили с использованием H_2O (100 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×400 мл). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии (элюент: 0-10% ЭА в DCM) для получения 8-6 (17 г, 58%).

К перемешанному раствору 8-6 (6,8 г, 17,6 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли реактив Десса-Мартина (8,95 г, 21,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Реакцию гасили с использованием насыщенного водного раствора Na_2SO_3 и насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Через 30 мин энергичного перемешивания отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали с использованием ЭА (2×100 мл). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии (элюент: 0-10% ЭА в DCM) для получения 8-7 (5,1 г, 75,4%).

К раствору трет-бутилата калия (1,64 г, 14,58 ммоль) в CH_3CN (150 мл) добавляли Me_3SOI (3,21 г, 14,58 ммоль). Смесь дегазировали и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор, содержащий ирид, фильтровали и фильтрат обрабатывали раствором 8-7 (5,1 г, 13,25 ммоль, предварительно дегазированный) в CH_3CN (150 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие компоненты удаляли под пониженным давлением и осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием DCM:ЭА=9:1 в качестве элюента для получения 8-8 (3,2 г, 60,5%).

8-8 (3,2 г, 8,02 ммоль) растворяли в NH_3 -MeOH (7,0М, 80 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Летучие компоненты удаляли под пониженным давлением для получения в неочищенном виде 8-9 (3,1 г, 93%). 8-9 (~100 г) подвергли препаративной ВЭЖХ (условия ТФА). Разделенный раствор нейтрализовали NaHCO_3 и экстрагировали с использованием ЭА. Органическую фазу концентрировали для получения 8-9-P1 (~17 г, 17%).

К раствору 8-9A (0,8 г, 3,5 ммоль) в DMF (10,0 мл) добавляли HATU (1,35 г, 3,5 ммоль) и DIEA (0,92 г, 7,1 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин и добавляли 8-9-P1 (1,47 г, 3,5 ммоль). Смесь смешивали в течение 1 ч. Полное реагирование 8-9-P1 отслеживали посредством ЖХМС. Смесь разделяли между водой (10 мл) и ЭА (30 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением до высыхания. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10% ЭА в DCM в качестве элюента для получения 8-10 (2,10 г, 95,1%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. +МС-ESI: m/z 624,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

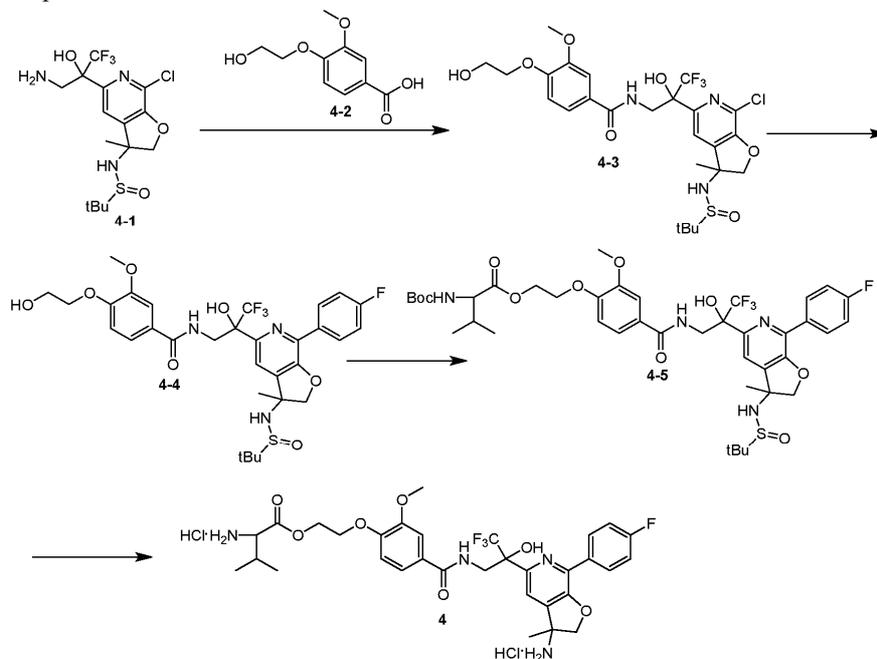
В круглодонную колбу на 100 мл вносили смесь 8-10 (2,1 г, 3,36 ммоль), 4-фторфенилборной кислоты (0,94 г, 6,72 ммоль), Na_2CO_3 (1,07 г, 10,1 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,25 г, 0,35 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (13,0 мл) и H_2O (3 мл). Смесь трехкратно дегазировали и повторно заполняли N_2 . Смесь нагревали до 90°C в течение ночи. Смесь разделяли между водой (20 мл) и ЭА (35 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением до высыхания. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10% ЭА в DCM в виде элюента для получения 8-11 (1,95 г, 85%) в виде маслянистой жидкости светло-желтого цвета. +МС-ESI: m/z 684,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К смеси 8-11 (500 мг, 731,0 дмоль) и пропионовой кислоты (163 мг, 2,2 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли DCC (453 мг, 2,2 ммоль) и DMAP (4,5 мг, 36,6 мкмоль) в один прием при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Завершение реакции отслеживали посредством ЖХМС. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали до сухого состояния. Осадок очищали посредством колоночной хро-

матографии с использованием 5-50% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 8-12 (450 мг, 83%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. +МС-ESI: m/z 740,1 $[M+H]^+$.

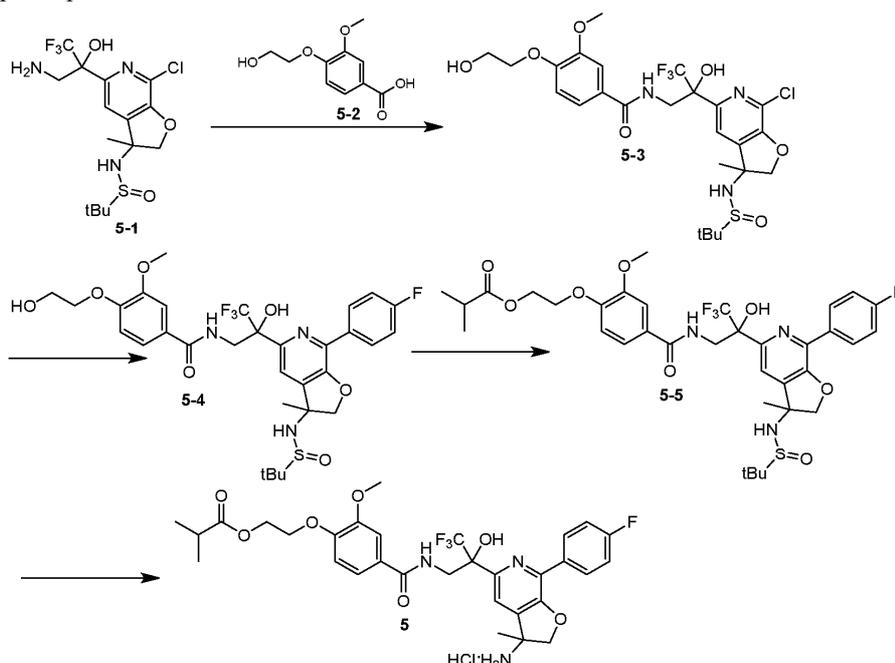
К раствору 8-12 (450 мг, 608 мкмоль) в диоксане (5,0 мл) добавляли HCl/диоксан (4M, 1 мл) по каплям при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. ЖХМС показала завершение реакции. Смесь концентрировали при пониженном давлении до высыхания. Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (НСООН) и лиофилизировали для получения твердого вещества белого цвета. Твердое вещество белого цвета растворяли в CH₃CN (5,0 мл) и H₂O (20,0 мл). HCl (1M, 0,6 мл) добавляли по каплям при помешивании. Смесь лиофилизировали для получения 8 (220 мг, 52%) в виде твердого вещества белого цвета. +МС-ESI: m/z 636,1 $[M+H]^+$; 658,1 $[M+Na]^+$.

Пример 2. Приготовление соединения 4



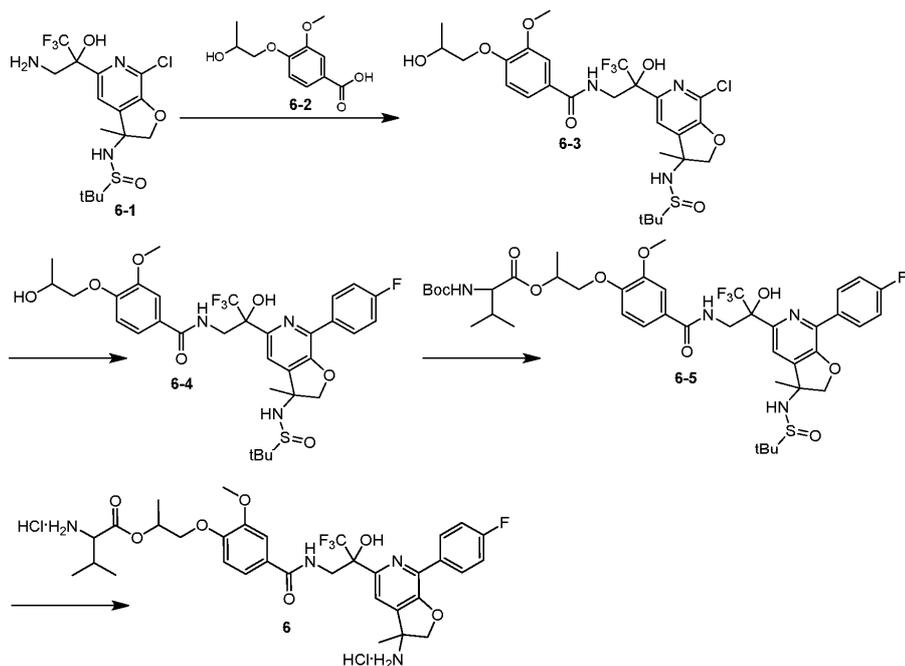
При изготовлении соединения 4 (432 мг, твердое вещество белого цвета) использовались процедуры, схожие с процедурами, применяемыми при изготовлении соединения 8 с использованием 4-1 и 4-2. +МС-ESI: m/z 665,1 $[M+H]^+$; 687,2 $[M+Na]^+$.

Пример 3. Приготовление соединения 5



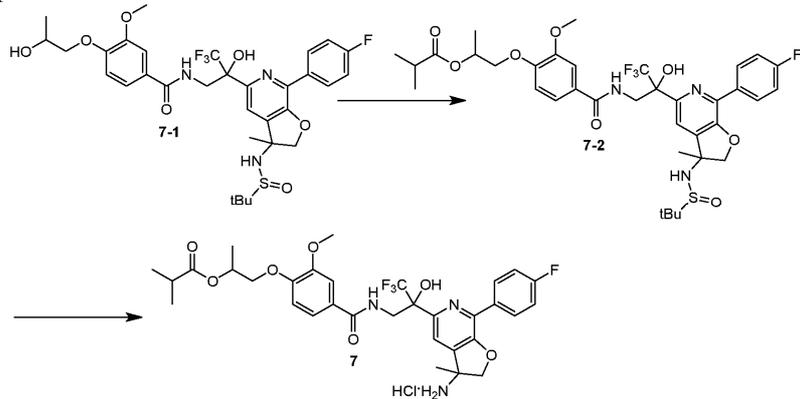
При изготовлении соединения 5 (350 мг, твердое вещество белого цвета) использовались процедуры, схожие с процедурами, применяемыми при изготовлении соединения 8 с использованием 5-2 и 5-1. +МС-ESI: m/z 636,1 $[M+H]^+$; 658,2 $[M+Na]^+$.

Пример 4. Приготовление соединения 6



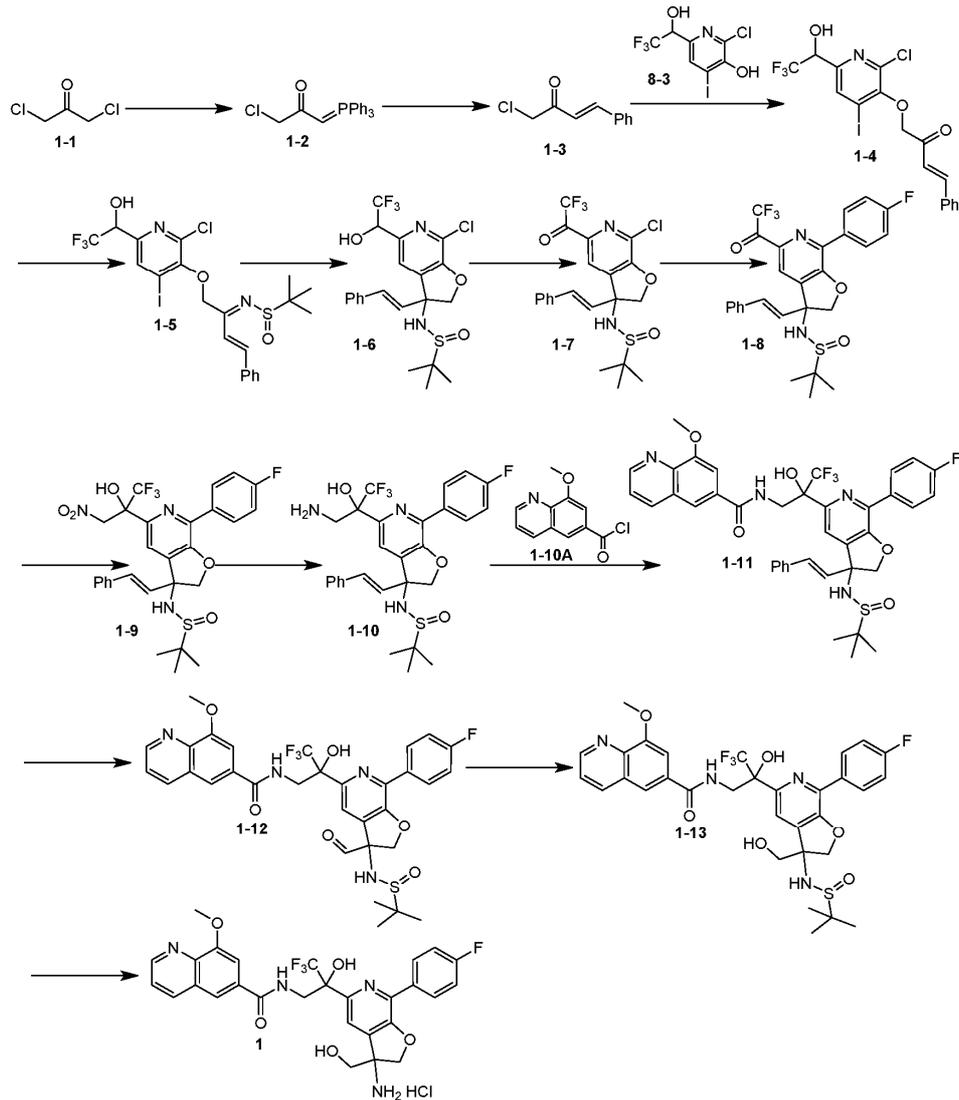
При изготовлении соединения 6 (210 мг, твердое вещество белого цвета) использовались процедуры, схожие с процедурами, применяемыми при изготовлении соединения 8 с использованием 6-2 и 6-1. +МС-ESI: m/z 679,2 $[M+H]^+$.

Пример 5. Приготовление соединения 7



При изготовлении соединения 7 (306 мг, твердое вещество белого цвета) использовались процедуры, схожие с процедурами, применяемыми при изготовлении соединения 8 с использованием 7-1, и изобутиловая кислота. +МС-ESI: m/z 650,1 $[M+H]^+$, 672,2 $[M+Na]^+$.

Пример 6. Приготовление соединения 1



Соединение 1-3 было приготовлено в соответствии с процедурами, описанными в Henichart, J. et al., *Journal of Heterocyclic Chemistry* (1986) 23 (5):1531-3.

К раствору 8-3 (16 г, 45,3 ммоль) в CH₃CN (150 мл) добавляли K₂CO₃ (12,5 г, 90,5 ммоль) в один прием. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин медленно добавляли в атмосфере N₂ раствор 1-3 (9,8 г, 54,3 ммоль) в CH₃CN (10 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 1ч на предварительно нагретой масляной бане. ТСХ показала завершение реакции. После охлаждения до КТ смесь вливали в воду (150 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Смесь экстрагировали с использованием ЭА (2×150 мл). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 2-5% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 1-4 (10,9 г, 49%) в виде твердого вещества желтого цвета.

1-8 было приготовлено из 1-4 с использованием процедур, схожих с используемыми при изготовлении вещества 8. К раствору 1-8 (5,1 г, 9,6 ммоль) в CH₃NO₂ (15 мл) добавляли TEA (2,0 мл) в один прием при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-20% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 1-9 (2 г, 35%) в виде твердого вещества желтого цвета. +МС-ESI: m/z 593,9 [M+H]⁺.

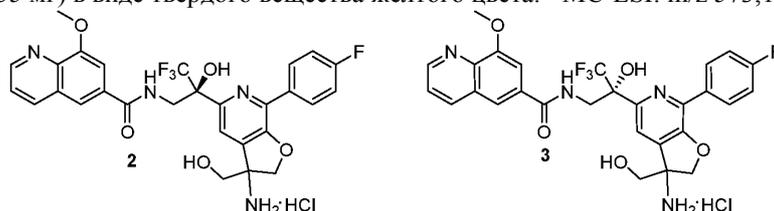
К раствору 1-9 (2,0 г, 3,4 ммоль) в EtOH (20 мл) и H₂O (10 мл) добавляли Fe (753 мг, 13,5 ммоль) и NH₄Cl (721 мг, 13,5 ммоль) в один прием. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до КТ смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (3×20 мл). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием ЭА в качестве элюента для получения 1-10 (950 мг, 50%) в виде твердого вещества желтого цвета. +МС-ESI: m/z 564,1 [M+H]⁺.

К раствору 1-10А (349 мг, 1,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли DMF (0,5 мл) и SOCl_2 (2,1 г, 17,2 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом для получения в неочищенном виде 8-метоксихинолин-6-карбонил хлорида. Сырой 8-метоксихинолин-6-карбонил хлорид растворяли в DCM (12 мл), и 1-10 (950 мг, 1,7 ммоль) и TEA (2,1 г, 20,6 ммоль) добавляли при 30°C . Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Смесь промывали NaHCO_3 раствор (40 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (3×60 мл). Комбинированную органическую фазу промывали насыщ. соевым раствором (2×20 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 50-100% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 1-11 (560 мг, 34%) в виде твердого вещества желтого цвета. +МС-ESI: m/z 749,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 1-11 (500 мг, 0,67 ммоль) в ацетоне (20,0 мл) и H_2O (4,0 мл) добавляли NMO (94 мг, 0,8 ммоль) в один прием при 30°C . Добавляли OsO_4 (5,1 мг, 0,02 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 20 мин и концентрировали под пониженным давлением. Осадок растворяли в ТГФ (15 мл) и раствор обрабатывали NaIO_4 (286 мг, 1,3 ммоль) в один прием. Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Смесь промывали раствором Na_2SO_3 (50 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (3×50 мл). Комбинированную органическую фазу промывали насыщ. соевым раствором (2×50 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом до высыхания. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием ЭА в качестве элюента для получения 1-12 (381 мг, 77,8%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. +МС-ESI: m/z 674,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

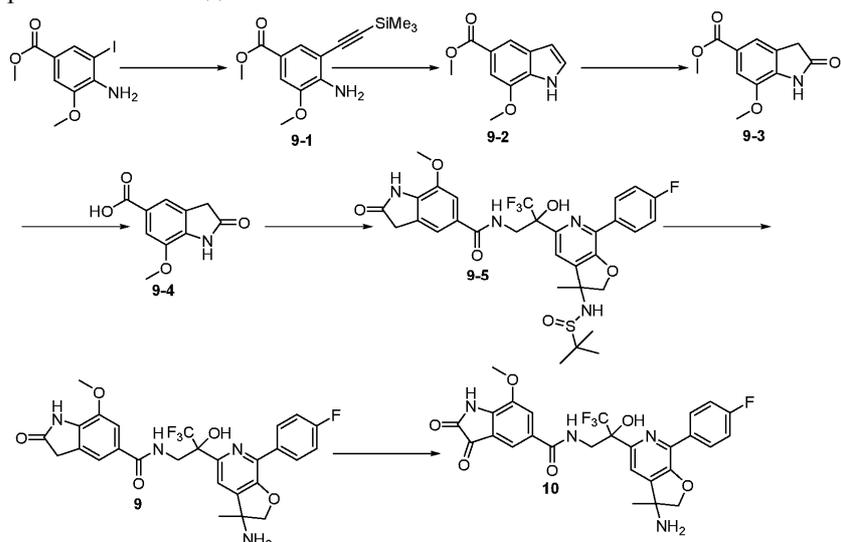
К раствору 1-12 (381 мг, 0,56 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH_4 (107 мг, 2,8 ммоль) в один прием при 25°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Реакцию гасили водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием ЭА (3×30 мл). Комбинированную органическую фазу промывали насыщ. соевым раствором (2×20 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом до высыхания. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием ЭА в качестве элюента для получения 1-13 (347 мг, 84%) в виде твердого вещества желтого цвета. +МС-ESI: m/z 677,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 1-13 (347 мг, 0,51 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли HCl/диоксан (4 моль, 1 мл) в один прием при 30°C . Смесь перемешивали при 30°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали до высыхания. Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) для получения твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество желтого цвета было растворено в CH_3CN (8 мл) и H_2O (10 мл). HCl (3M, 0,4 мл) добавляли в один прием при 0°C при помешивании. Смесь лиофилизировали для получения 1 (135 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. +МС-ESI: m/z 573,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Соединение 1 (126 мг) разделяли посредством СФХ для получения двух изомеров. Два изомера растворяли в CH_3CN (5 мл), после чего добавляли 3M HCl. Раствор лиофилизировали для получения 2 (40 мг, твердое вещество белого цвета) и 3 (62 мг, твердое вещество белого цвета). 2: +МС-ESI: m/z 573,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 3: +МС-ESI: m/z 573,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Соединения 2 и 3 показаны выше с произвольно назначенной относительной стереохимией.

Пример 7. Приготовление соединения 9 и 10



Метил 3-йодо-4-амино-5-метоксибензоат (1,0 г, 3,25 ммоль) растворяли в триэтилаmine (6 мл). К продукту добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,11 г, 0,16 ммоль) и монохлорид меди (16 мг, 0,16 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли триметилсилилацетилен (0,55 мл, 3,9 ммоль). Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали, после чего повторно растворяли в ЭА, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии с использованием силикагеля (гексан:ЭА) для получения 9-1 (0,27 г, 30%).

John-Phos AuMeCNBF₄ (120 мг, 0,15 ммоль) добавляли к 9-1 (0,21 г, 0,76 ммоль) в толуоле (2 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексан:ЭА) для получения 9-2 (57 мг, 27%). ЖХ/МС: 206,05 [M+H]⁺.

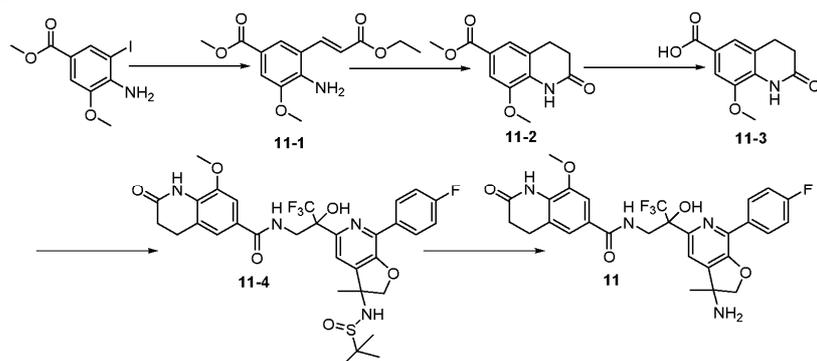
Раствор бромида лития (33 мг, 0,39 ммоль) и брома (19 мкл, 0,38 ммоль) в уксусной кислоте (0,4 мл) добавляли по каплям к раствору 9-2 (24 мг, 0,12 ммоль) в EtOH (0,5 мл) и уксусной кислоте (0,5 мл) при 0°C. Смесь медленно нагревали до КТ и перемешивали в течение всего 2 ч. Цинк (76 мг, 1,2 ммоль) и уксусную кислоту (0,5 мл) добавляли и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали, после чего повторно растворяли в ЭА. Органический слой промывали бикарбонатом натрия и солевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии (гексан:ЭА) для получения 9-3 (6 мг, 25%). ЖХ/МС: 222,05 [M+H]⁺.

9-3 (30 мг, 0,13 ммоль) растворяли в конц. HCl (0,5 мл) и 4N HCl в диоксане (0,5 мл). Смесь нагревали при 95°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и полученный 9-4 использовали без дополнительной очистки. ЖХ/МС: 206,15 [M-H].

DIEA (20 мкл, 0,11 ммоль) добавляли к раствору N-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-7-(4-фторфенил-3-метил-2,3-дигидрофуру[2,3-с]пиридин-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (13 мг, 0,027 ммоль), 9-4 (0,13 ммоль) и HATU (23 мг, 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ для получения 9-5 (12 мг, 70%). ЖХМС: 665,20 [M+H]⁺.

HCl (4N в диоксане, 0,2 мл) добавляли к раствору 9-5 (32 мг, 0,049 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали и сырой продукт очищали посредством ВЭЖХ для получения 9. ЖХ/МС: 561,15 [M+H]⁺. 9 окисляли на воздухе до 10. ЖХ/МС: 576,05 [M+H]⁺.

Пример 8. Приготовление соединения 11



Ацетат палладия (73 мг, 0,22 ммоль) добавляли к раствору 3-йодо-4-амино-5-метоксибензоата (1,0

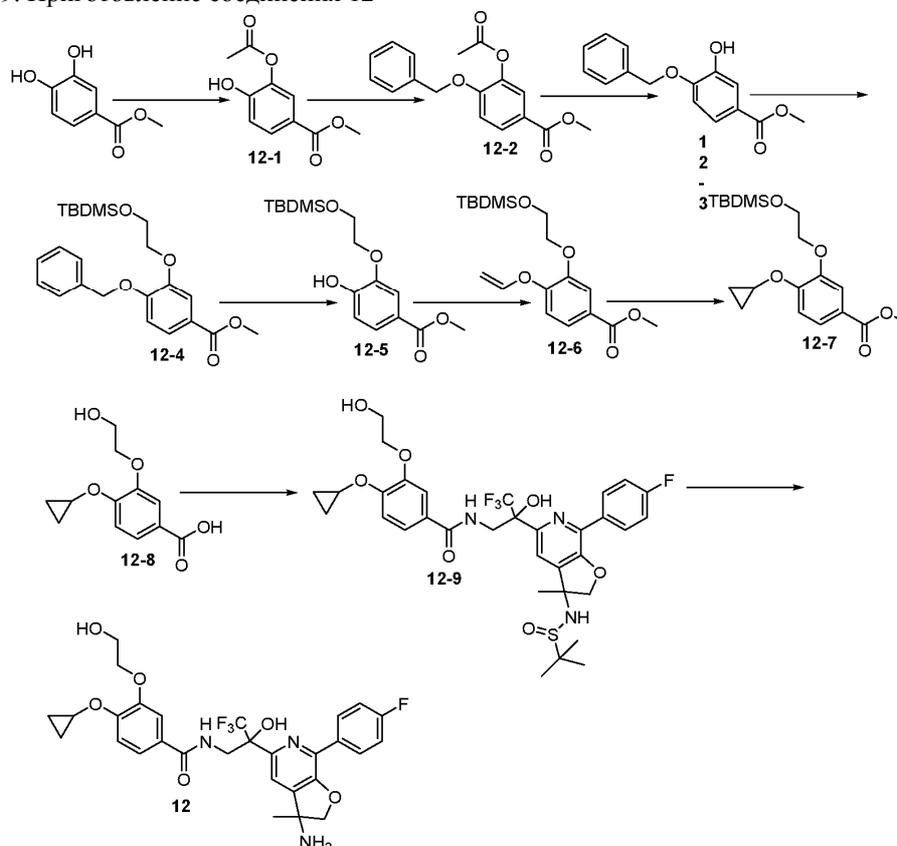
г, 3,25 ммоль), метилакрилата (0,32 мл, 3,6 ммоль), трифенилфосфина (0,17 г, 0,65 ммоль) и триэтиламина (0,9 мл, 6,5 ммоль) в CH_3CN (10 мл). Смесь промывали аргоном и нагревали при 80°C в герметичном сосуде в течение 90 мин. Смесь разбавляли ЭА и промывали 1N HCl и соевым раствором. Органические слои сушили и концентрировали. Необработанное 11-1 подвергали хроматографии (гексан:ЭА) для получения 11-1 (0,52 г, 57%). ЖХ/МС: 280,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

11-1 (0,52 г, 1,9 ммоль) гидрогенизировали с использованием 10% Pd/C (250 мг) в уксусной кислоте (5 мл) при 414 кПа (60 фунтов/кв.дюйм) в течение 2 ч. Катализатор удаляли фильтрацией и растворитель испаряли для получения в неочищенном виде 11-2, который очищали посредством хроматографии (гексан:ЭА) для получения 11-2 (0,40 г, 89%). ЖХ/МС: 236,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2N NaOH (4 мл, 8,0 ммоль) добавляли к раствору 11-2 (0,40 г, 1,7 ммоль) в MeOH (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подкисляли 1N HCl, и 11-3 экстрагировали с использованием ЭА. Органические экстракты промывали соевым раствором, высушивали, концентрировали и полученный 11-3 использовали без дополнительной очистки.

11-4 было получено с использованием процедур, схожих с процедурами, использованными при изготовлении 9-5. ЖХ/МС: 665,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Соединение 11 с использованием процедур, схожих с процедурами, использованными при изготовлении 9. ЖХ/МС: 575,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 9. Приготовление соединения 12



Т-бутоксид калия (210 мг, 1,9 ммоль) добавляли к метилэфиру 3,4-дигидроксибензойной кислоты (0,55 г, 3,3 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C . Смесь смешивали в течение 15 мин. К продукту добавляли уксусный ангидрид (0,31 мл, 3,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакцию разбавляли ЭА и промывали водой и соевым раствором. Продукт очищали посредством хроматографии (гексан:ЭА) для получения 12-1 (0,56 г, 78%).

Бензилбромид (0,62 мл, 5,2 ммоль) добавляли к раствору 12-1 (91,1 г, 5,2 ммоль) и карбоната кальция (1,1 г, 7,9 ммоль) в DMF (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ЭА и промывали водой и соевым раствором. Продукт очищали посредством хроматографии (гексан:ЭА) для получения 12-2 (1,26 г, 81%).

Карбонат калия (16 мг, 0,12 ммоль) добавляли к раствору 12-2 (1,26 г, 4,2 ммоль) в MeOH (100 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и продукт очищали посредством хроматографии (гексан:ЭА) для получения 12-3 (0,91 г, 88%).

Карбонат калия (0,78 г, 5,7 ммоль) добавляли к раствору 12-3 (0,91 г, 3,7 ммоль) и (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилдиметилсилана (0,87 мл, 4,0 ммоль) в DMF (5 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли ЭА и промывали водой и соевым раствором. Продукт подвергали хроматографии (гексан:ЭА) для получения 12-4 (0,91 г, 57%).

12-4 (0,91 г, 2,2 ммоль) гидрогенизировали с использованием 10% Pd/C (93 мг) в EtOH (10 мл). Катализатор удаляли фильтрацией и сырой продукт подвергали хроматографии (гексан:ЭА) для получения 12-5 (0,50 г, 55%).

Димер 1,5-циклооктадениридий(I) хлорида (12 мг, 0,018 ммоль) и карбонат натрия (69 мг, 0,65 ммоль) предварительно смешивали в толуоле (1,2 мл). Добавляли 12-5 (0,60 г, 1,8 ммоль) и винилацетат (0,33 мл, 3,6 ммоль). Смесь промывали аргоном и затем перемешивали при 100°C 2 ч. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии (гексан:ЭА) для получения 12-6 (0,23 г, 35%).

Диэтилцинк (5,1 мл, 1М в гексане) добавляли по каплям к раствору 12-6 (0,23 г, 0,64 ммоль) и дийодозтана (0,41 мл, 5,1 ммоль) в дихлорэтано (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили с использованием 1N HCl и экстрагировали с использованием дихлорметана. Продукт очищали посредством хроматографии (гексан:ЭА) для получения 12-7 (80 мг, 32%).

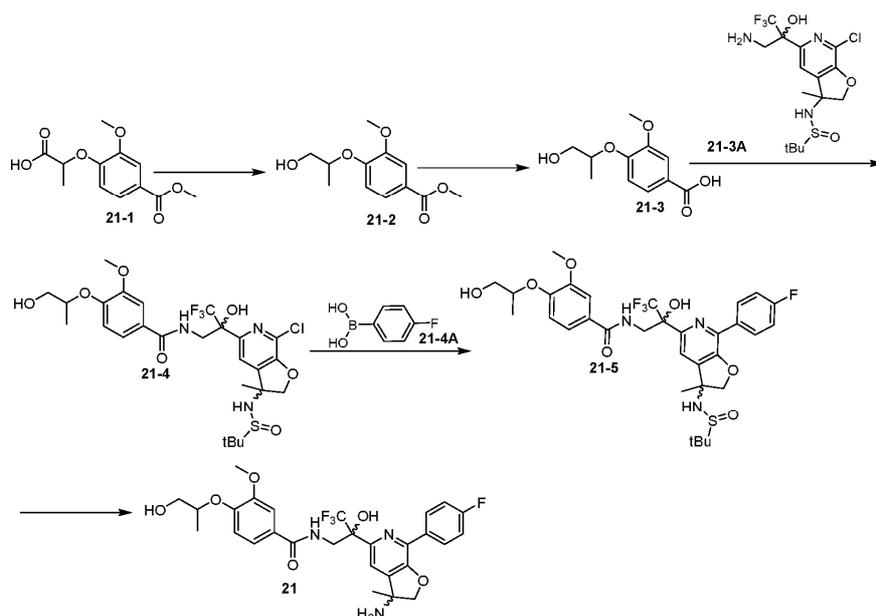
Соединение 12-8 было приготовлено с использованием процедур, схожих с процедурами, использованными при изготовлении 11-3. Соединение 12-9 было приготовлено с использованием процедур, схожих с процедурами, использованными при изготовлении 9-5. ЖХ/МС: 696,25 [M+H]⁺. Соединение 12 было приготовлено с использованием процедур, схожих с процедурами, использованными при изготовлении 10. ЖХ/МС: 592,70 [M+H]⁺.

Пример 10. Следующие соединения были приготовлены с использованием одного или нескольких из приведенных здесь способов.

№	Структура	MS [M+1] ⁺
15		578, 1
22		562, 0
23		583, 9 [M+1+Na] ⁺

*Соединение 15 является индивидуальным изомером с произвольно присвоенной относительной стереохимией.

Пример 11. Приготовление соединения 21



Соединение 21-1 было приготовлено в соответствии с процедурами, описанными в патенте США № 2007/287730 A1, а соединение 21-3А может быть приготовлено в соответствии с процедурами, описанными в международной заявке на патент № 2016/26792 A1.

К раствору 21-1 (673 мг, 2,65 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) добавляли $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10М, 0,8 мл) по каплям при 0°C при помешивании. Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакцию гасили с использованием MeOH (2 мл), подкисляли HCl (2М, 1 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (3×20 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-10% ЭА в ПЭ для получения 21-2 (351 мг, 55,1%). МС: m/z 240,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

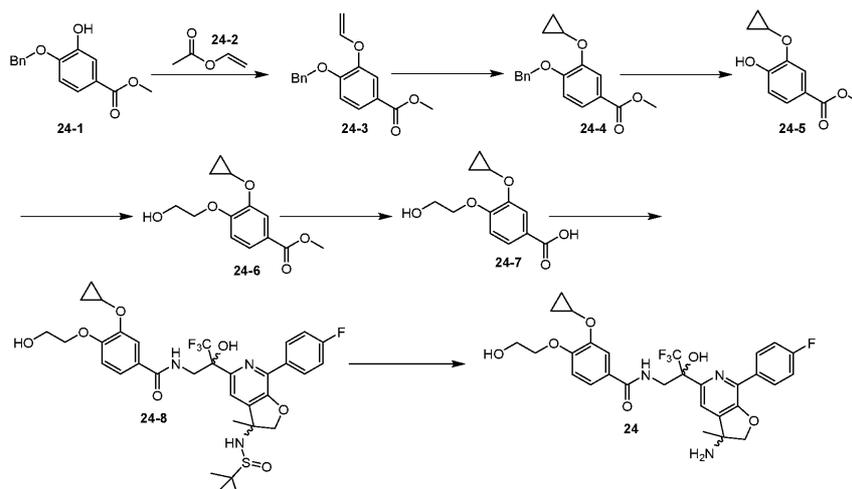
К раствору 21-2 (351 мг, 1,46 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли водного NaOH (4М, 2 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. MeOH испаряли. Водный раствор подкисляли 1М HCl до pH 3-4 и экстрагировали с использованием ЭА (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали для получения 21-3 (280 мг, 84,8%). МС: m/z 226,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 21-3 (145 мг, 0,64 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NATU (244 мг, 0,64 ммоль) и DIEA (204 мг, 1,58 ммоль) при помешивании при 25°C. Через 10 мин добавляли 21-3А (240 мг, 0,58 ммоль). Смесь смешивали в течение 1 ч. Смесь разделяли между водой (10 мл) и ЭА (30 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 25-50% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 21-4 (332 мг, 92%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 623,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К смеси 21-4 (280 мг, 0,45 ммоль), 21-4А (250 мг, 1,79 ммоль) в диоксане:H₂O (8 мл:2 мл) добавляли K_2CO_3 (124 мг, 0,9 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (33 мг, 0,045 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 130°C при воздействии микроволн в течение 50 мин. Реакцию разбавляли ЭА (20 мл) и воде (10 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 3-8% MeOH в DCM в качестве элюента для получения 21-5 (51 мг, 16,7%). МС: m/z 684,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 21-5 (51 мг, 73 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4М, 0,5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (при условии HCl) для получения 21 (11 мг, 25,8%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 580,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 12. Приготовление соединения 24



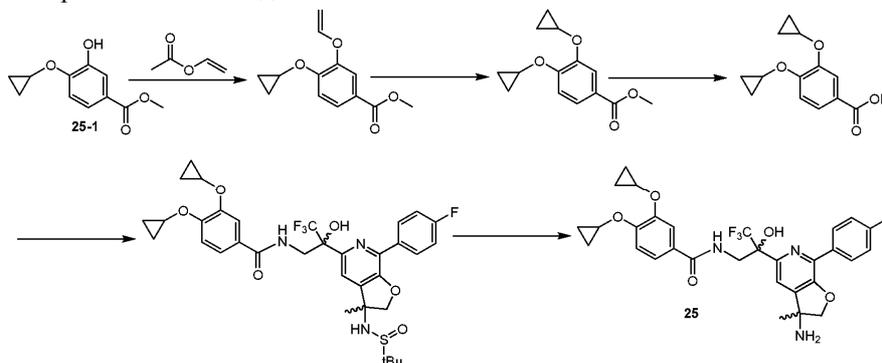
Соединение 24-1 было приготовлено в соответствии с процедурами, описанными в Desroses et al., *Organic Preparations and Procedures International* (2004) 36(5):445-452. Соединение 24-4 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с использованной при изготовлении вещества 23, начиная с 24-1 и 24-2.

К раствору 24-4 (236 мг, 0,79 моль) в DCM (5 мл) добавляли VBg_3 (238 мг, 0,95 ммоль) при -20°C , и смесь перемешивали в течение 10 мин. Раствор вливали в лед и экстрагировали с использованием ЭА (2×10 мл). Органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 15-25% DCM в ПЭ для получения 24-5 (122 мг, 74,1%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 209,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 24-5 (122 мг, 0,59 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaH (24 мг, 0,59 моль) при 0°C . После перемешивания в течение 0,5 ч добавляли 2-бромэтанол (146 мг, 1,18 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×20 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали для получения 24-6 (150 мг, в неочищенном виде) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 253,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

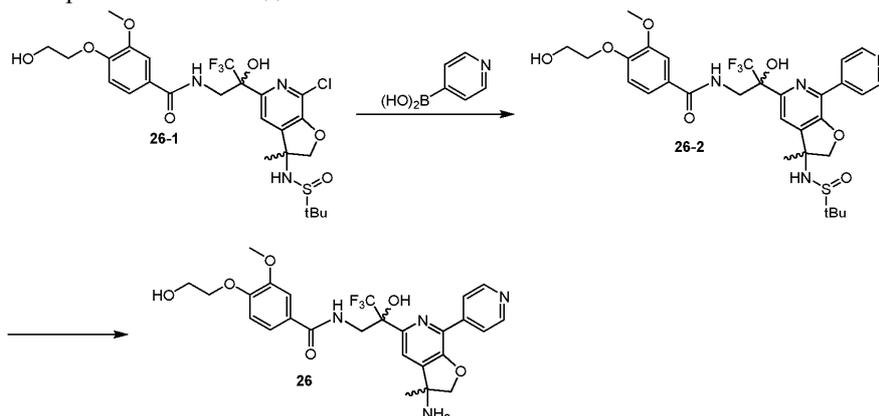
Соединение 24 (49 мг, твердое вещество белого цвета) было получено из 24-6 с использованием процедуры, схожей с использованной при изготовлении вещества 21. МС: m/z 614,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 13. Приготовление соединения 25



Соединение 25 (5 мг, твердое вещество белого цвета) было получено из 25-1 с использованием процедуры, схожей с использованной при изготовлении вещества 23. МС: m/z 588,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 14. Приготовление соединения 26



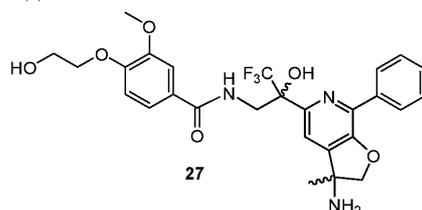
Соединение 26-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в публикации РСТ международной заявки на патент № 2015/26792 А1.

Смесь 26-1 (267 мг, 0,44 ммоль), 4-пиридилборной кислоты (108 мг, 0,88 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (32 мг, 0,044 ммоль) и K₂CO₃ (242 мг, 1,75 ммоль) в диоксане (3,00 мл) и H₂O (1,00 мл) нагревали при 130°C в течение 1 ч при воздействии микроволн.

Смесь разбавляли в воде (10 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×10 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали для получения 26-2 (250 мг, в неочищенном виде) в виде жидкости желтого цвета.

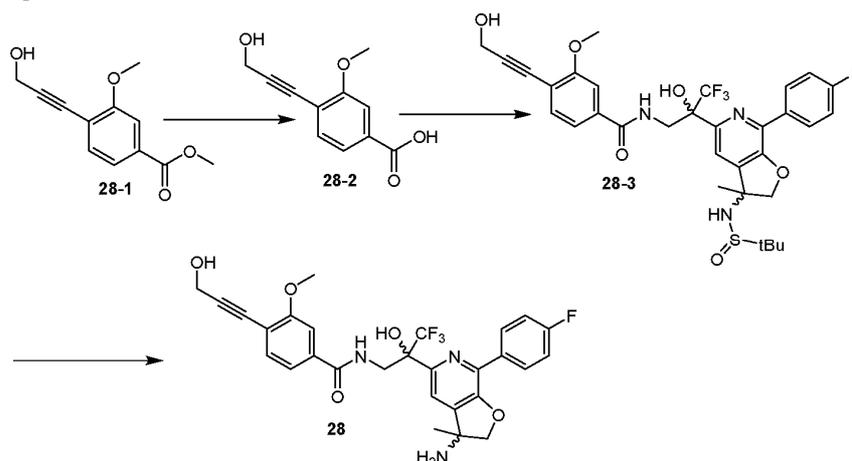
К раствору 26-2 (250 мг, в неочищенном виде) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (4M, 0,3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин и концентрировали. Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (при условии HCl) для получения 26 (98,7 мг, 46%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 549,0 [M+H]⁺.

Пример 15. Приготовление соединения 27



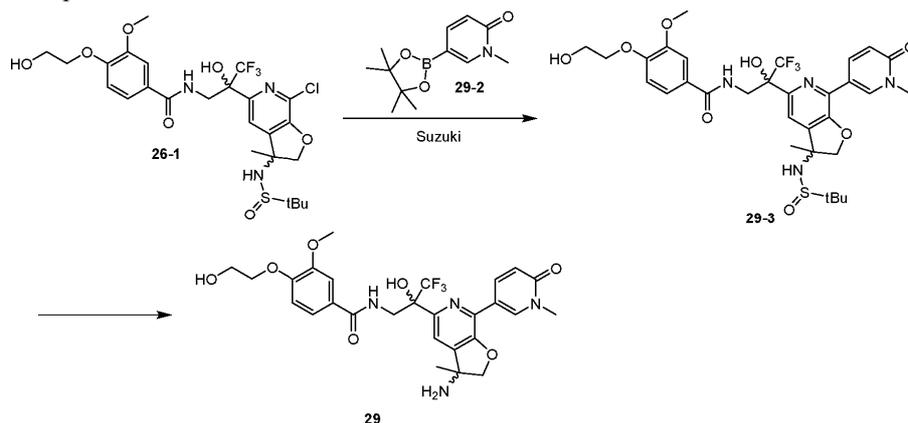
Соединение 27 (23 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета) было получено из 26-2 с использованием процедуры, схожей с использованной при изготовлении вещества 26. МС: m/z 548,0 [M+H]⁺.

Пример 16. Приготовление соединения 28



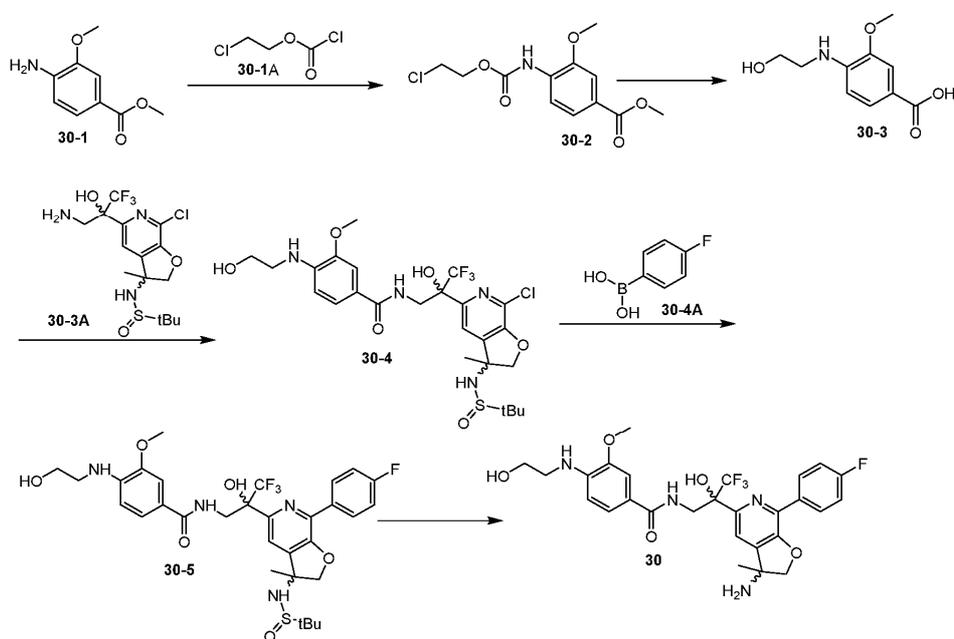
Соединение 28-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в публикации РСТ международной заявки на патент № 2015/26792 А1. Соединение 28 (68 мг, твердое вещество белого цвета) было получено из 28-1 с использованием процедуры, схожей с использованной при изготовлении вещества 21. m/z 560,1 [M+H]⁺.

Пример 17. Приготовление соединения 29



Соединение 29-2 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в публикации США № 2015/111885 A1. Соединение 29 (108 мг, твердое вещество белого цвета) было получено из 26-1 и 29-2 с использованием процедуры, схожей с использованной при изготовлении вещества 26. МС: m/z 579,0 $[M+H]^+$.

Пример 18. Приготовление соединения 30

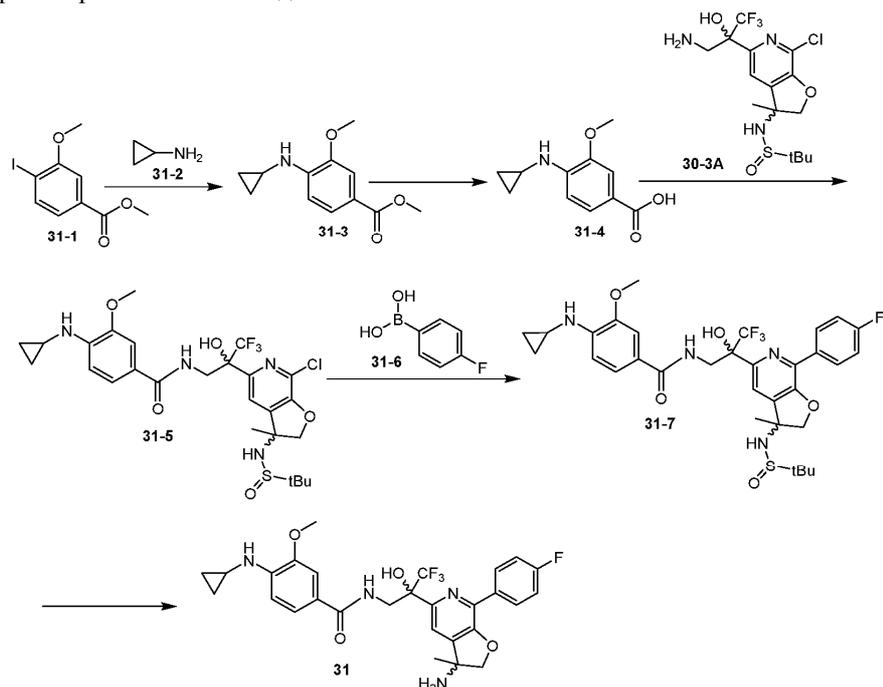


Соединение 30-3A было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в публикации РСТ международной заявки на патент № 2015/26792 A1. К смеси 30-1 (350 мг, 1,93 ммоль) и пиридина (458 мг, 5,79 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 30-1A (276 мг, 1,93 ммоль) по каплям при 0°C. Смесь смешивали в течение 2 ч. Смесь разбавляли в воде (10 мл) и ЭА (10 мл). Органическую фазу изолировали и промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали для получения 30-2 (521 мг, в неочищенном виде) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 288,0 $[M+H]^+$.

К раствору 30-2 (520 мг в неочищенном виде) в EtOH (10 мл) добавляли КОН (304 мг, 5,42 ммоль). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакцию охлаждали до КТ, подкисляли до pH 3-4 добавлением 3М HCl и концентрировали для получения 30-3 (192 мг, в неочищенном виде) в виде твердого вещества коричневого цвета. МС: m/z 212,0 $[M+H]^+$.

Соединение 30 (62 мг, твердое вещество желтого цвета) было получено из 30-3 и 30-3A с использованием процедуры, схожей с использованной при изготовлении вещества 21. МС: m/z 565,1 $[M+H]^+$.

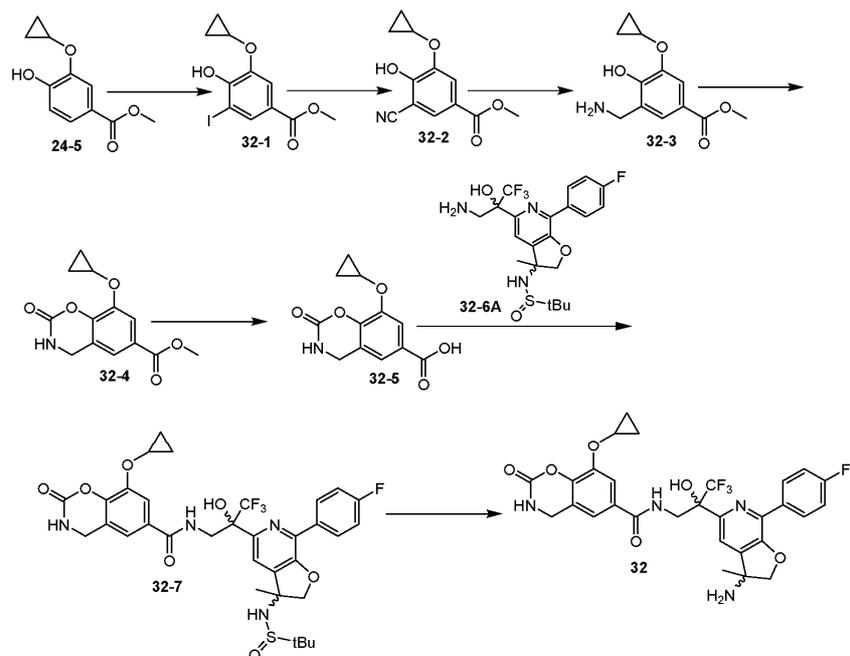
Пример 19. Приготовление соединения 31



Соединение 31-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в публикации РСТ международной заявки на патент № 2010/56722 А1. Смесь 31-1 (1,0 г, 3,42 ммоль), 31-2 (293 мг, 5,13 ммоль), Cs_2CO_3 (4,46 г, 13,68 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (326 мг, 0,68 ммоль), и X-phos (313 мг, 0,34 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10% ЭА в ПЭ для получения 31-4 (251 мг, 33%) в виде легкой желтой маслянистой жидкости. МС: m/z 221,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 31 (18 мг, твердое вещество желтого цвета) было получено из 31-3 и 30-3А с использованием процедуры, схожей с использованной при изготовлении вещества 21. МС: m/z 561,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 20. Приготовление соединения 32



Соединение 32-6А было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в публикации РСТ международной заявки на патент № 2015/26792 А1.

К смеси 24-5 (1,0 г, 4,8 ммоль) и Na_2CO_3 (1,02 г, 9,6 ммоль) в DCM (20 мл) и H_2O (1 мл) добавляли I_2 (2,44 г, 9,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили с использованием водн. Na_2SO_3 (50 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (50 мл). Органическую

фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали на колонке посредством флеш-хроматографии с использованием 0-5% ЭА в ПЭ для получения 32-1 (920 мг, 57,4%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 334,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь 32-1 (920 мг, 2,75 ммоль) и CuCN (985 мг, 11,00 ммоль) в NMP (8 мл) нагревали до 140°C и перемешивали в течение 1 ч при воздействии микроволн. Смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду (30 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×60 мл). Органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-100% ЭА в ПЭ для получения 32-3 (618 мг, 96,7%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 233,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

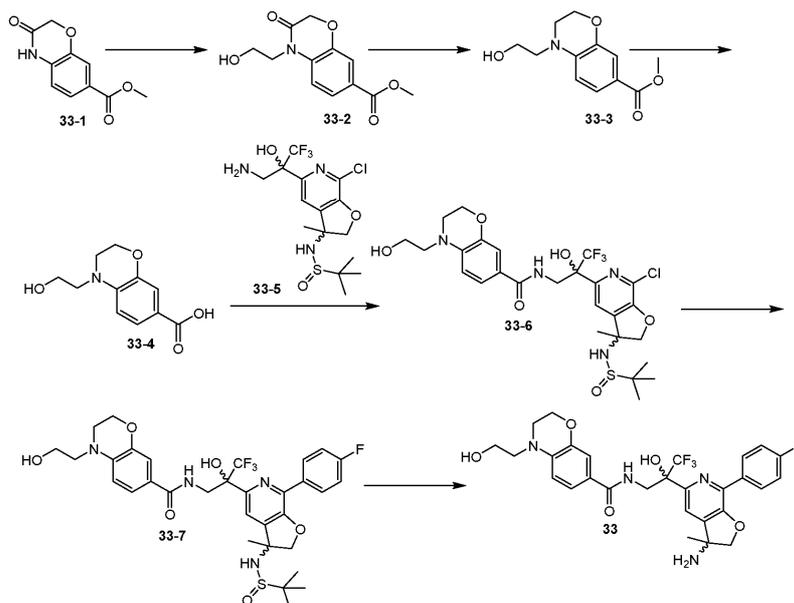
К раствору 32-2 (618 мг, 2,66 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли $\text{VH}_3 \cdot \text{TГФ}$ (1М, 5,0 мл). Раствор нагревали до 70°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакцию гасили водой (30 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (3×30 мл). Органическую фазу концентрировали для получения 32-3 (432 мг, в неочищенном виде) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 237,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 32-3 (430 мг, неочищенный) в ТГФ (10 мл) добавляли CDI (587 мг, 3,62 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После чего смесь разбавляли ЭА (20 мл) и воде (10 мл). Органическую фазу изолировали и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали, очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (ЭА) для получения 32-4 (212 мг, 44,1%). МС: m/z 264,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Раствор 32-4 (50 мг, 0,19 ммоль) в HCl /диоксане (4М, 1,0 мл) и конц. HCl (12М, 1,0 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Раствор охлаждали до КТ, вливали в воду (10 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×20 мл). Органическую фазу концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условия FA) для получения 32-5 (31 мг) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 250,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 32 (6,4 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21 из 32-5 и 32-6А. МС: m/z 603,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 21. Приготовление соединения 33



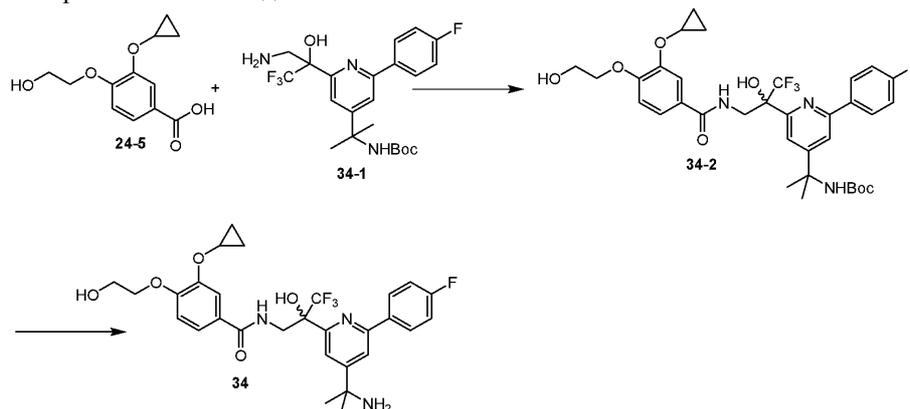
Соединение 33-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в Ramesh et al., *Tetrahedron* (2011) 67(6):1187-1192. Соединение 33-5 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 A1.

К раствору 33-1 (810 мг, 3,9 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NaN (313 мг, 7,8 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 5 мин добавляли 2-бромэтанол (489 мг, 3,9 ммоль), нагревали до 80°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакцию охлаждали до КТ, вливали в воду (50 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали для получения 33-2 (520 мг, в неочищенном виде) в виде твердого вещества коричневого цвета. МС: m/z 251,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 33-2 (200 мг, в неочищенном виде) в ТГФ (1,0 мл) добавляли $\text{VH}_3 \cdot \text{TГФ}$ (1М, 2,0 мл) при комнатной температуре. Раствор нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (2 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×5 мл). Органическую фазу концентрировали для получения 33-3 (182 мг, в неочищенном виде) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 237,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

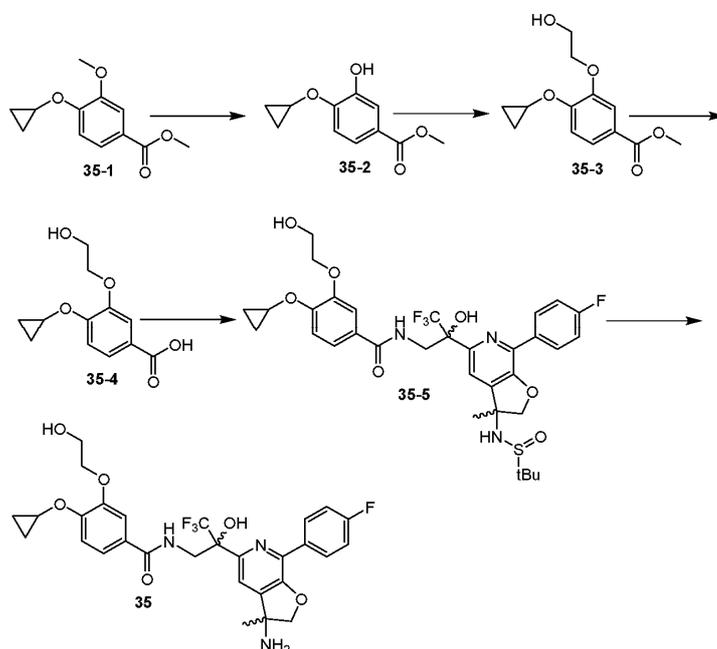
Соединение 33 (14 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 33-5 и 33-6. МС: m/z 577,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 22. Приготовление соединения 34



Соединение 34-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 A1. Соединение 34 (46 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 24-5 и 34-1. МС: m/z 578,0 $[M+H]^+$.

Пример 23. Приготовление соединения 35



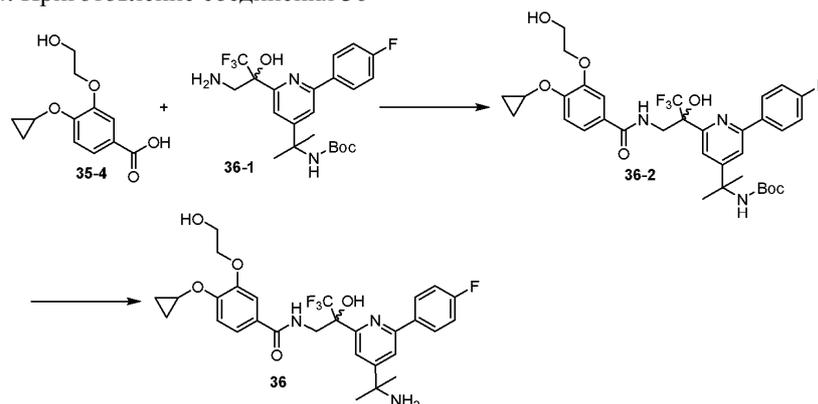
Соединение 35-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 A1.

К раствору 35-1 (1,0 г, 4,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) добавляли BBr_3 (0,4 г, 1,57 ммоль) при помешивании при $-78^\circ C$. Смесь смешивали в течение 1 ч, после чего нагревали до $10^\circ C$ за 2 ч. Реакцию гасили с использованием водного Na_2CO_3 и экстрагировали с использованием ЭА (3×20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-20% ЭА в ПЭ для получения 35-2 (0,78 г, 83,2%).

Смесь 35-2 (0,4 г, 1,92 ммоль), 2-бромэтанола (0,48 г, 3,84 ммоль) и K_2CO_3 (0,8 г, 5,76 ммоль) в CH_3CN (4 мл) нагревали до $80^\circ C$ и перемешивали в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-20% ЭА в ПЭ для получения 35-3 (412 мг, 85%).

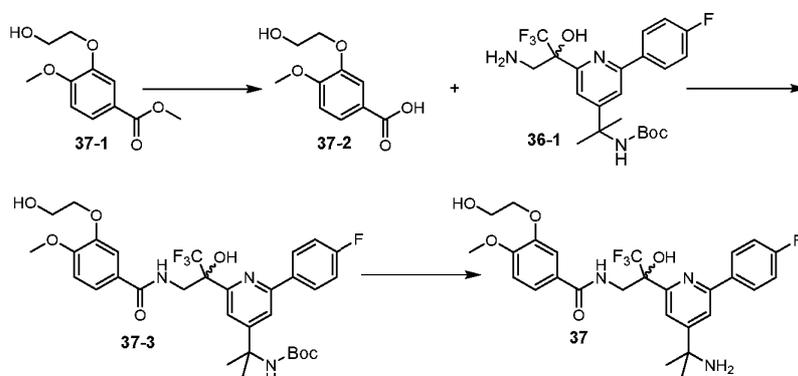
Соединение 35 (31 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 35-3. МС: m/z 578,0 $[M+H]^+$. МС: m/z 592,1 $[M+H]^+$.

Пример 24. Приготовление соединения 36



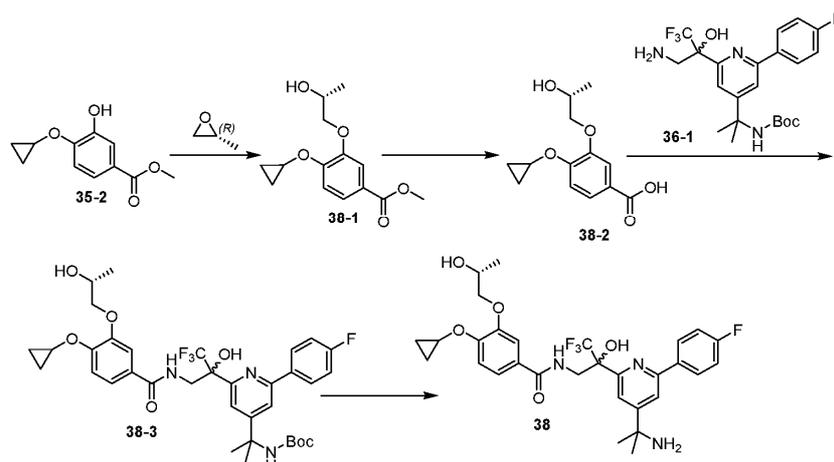
Соединение 36-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 А1. Соединение 36 (77 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 35-4 и 36-1. МС: m/z 578,1 $[M+H]^+$.

Пример 25. Приготовление соединения 37



Соединение 37-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в Uto et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2009) 19 (15):4151-4158. Соединение 37 (42 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 36-1 и 37-1. МС: m/z 552,2 $[M+H]^+$.

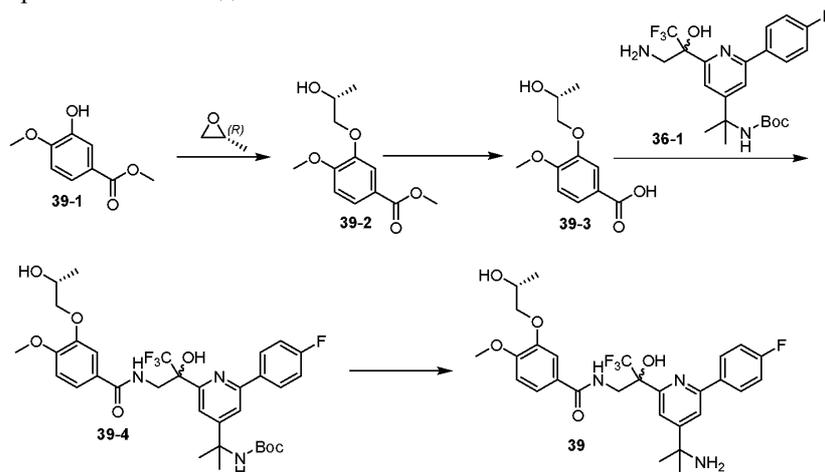
Пример 26. Приготовление соединения 38



Смесь 35-2 (700 мг, 3,36 ммоль), (2R)-2-метилоксирана (1,95 г, 33,6 ммоль) и K_2CO_3 (550 мг, 4,0 ммоль) в ацетоне (10 мл) нагревали до $80^\circ C$ в герметичном сосуде и перемешивали в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-10% ЭА в ПЭ для получения 38-1 (813 мг, 90,7%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 226,9 $[M+H]^+$.

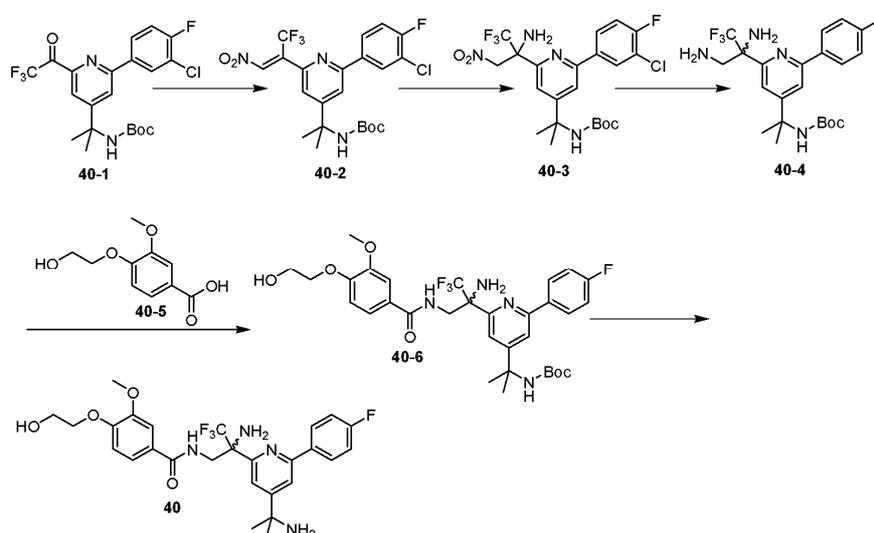
Соединение 38 (39 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 38-1. МС: m/z 592,1 $[M+H]^+$.

Пример 27. Приготовление соединения 39



Соединение 39-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 А1. Соединение 39 (68 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 39-1. МС: m/z 566,1 $[M+H]^+$.

Пример 28. Приготовление соединения 40



Соединение 40-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 А1, а соединение 40-5 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2013/31784 А1.

Смесь 40-1 (821 мг, 1,78 ммоль) и K_2CO_3 (542 мг, 3,92 ммоль) в CH_3NO_2 (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×10 мл). Органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок (815 мг, в неочищенном виде) и пиридин (370 мг, 4,68 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл) и перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Медленно добавляли $SOCl_2$ (0,28 мл, 3,90 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, гасили водой (20 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×20 мл). Органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием ~20% ЭА в ПЭ для получения 40-2 (721 мг, 73,1%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 503,9 $[M+H]^+$.

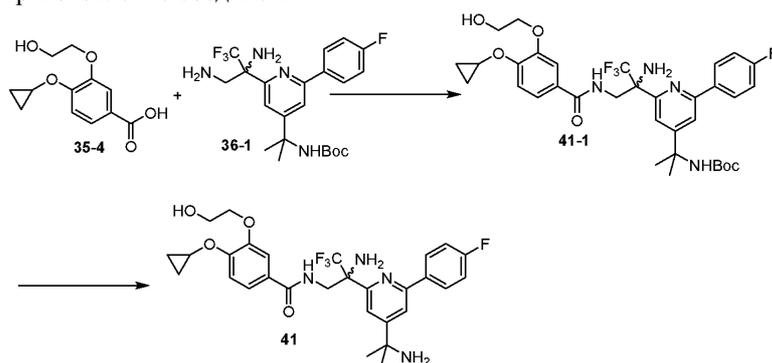
Смесь 40-2 (721 мг, 1,43 ммоль) и водного раствора аммиака (1 мл, 14М) в ДМСО (6 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (3×30 мл). Органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 20% ЭА в ПЭ для получения 40-3 (651 мг, 87,4%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 521,1 $[M+H]^+$.

Смесь 40-3 (650 мг, 1,25 ммоль) и Raney-Ni (0,2 г) в MeOH (20 мл) помешивали в атмосфере водорода (310 кПа (45 фунтов/кв.дюйм)) при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целитовый фильтр и добавляли Pd/C (65 мг, 10%). Смесь перемешивали в атмосфере водорода (310 кПа (45 фунтов/кв.дюйм)) при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целитовый фильтр и фильтрат концентрировали для получения 40-4 (382 мг, 38,8%). МС: m/z 457,1 $[M+H]^+$.

Соединение 40 (29 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным

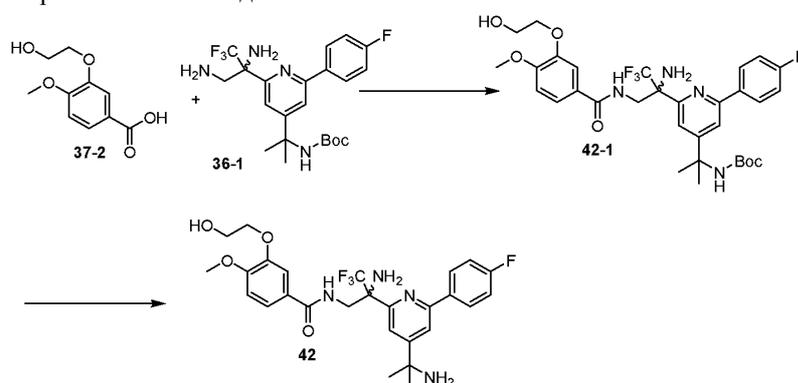
способу приготовления 21, из 40-4 и 40-5. МС: m/z 551,1 $[M+H]^+$.

Пример 29. Приготовление соединения 41



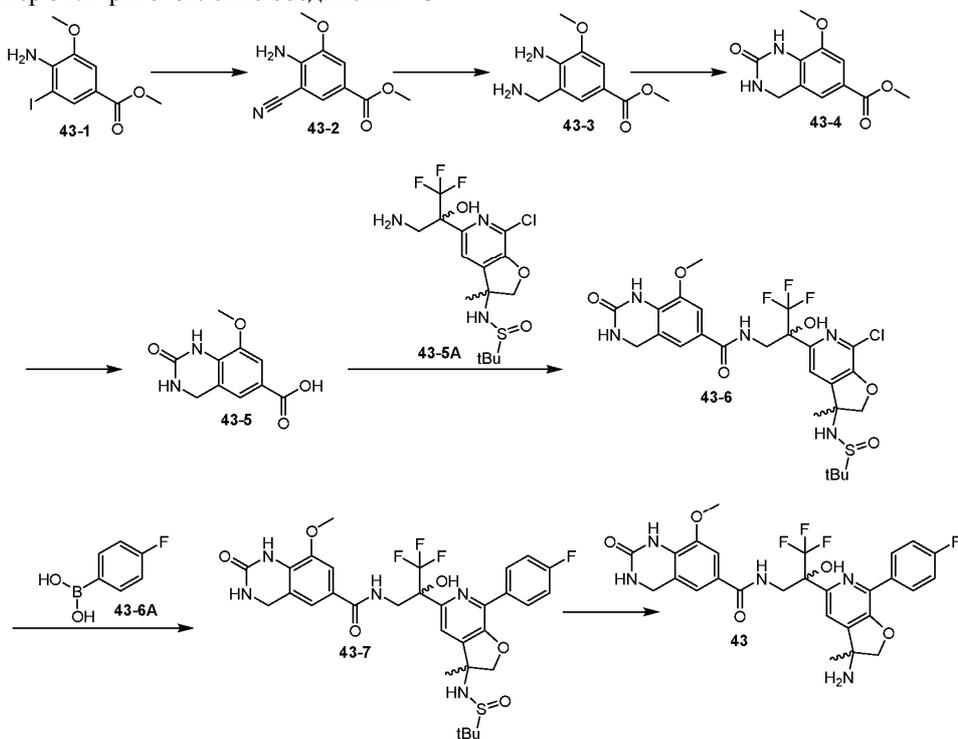
Соединение 41 (23 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 35-4 и 36-1. МС: m/z 577,1 $[M+H]^+$.

Пример 30. Приготовление соединения 42



Соединение 42 (39 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 37-2 и 36-1. МС: m/z 551,1 $[M+H]^+$.

Пример 31. Приготовление соединения 43



Соединение 43-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в Ezquerro et al., *Journal of Organic Chemistry* (1996) 61 (17):5804-5812, а соединение 43-5A было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 A1.

Смесь 43-1 (2,5 г, 4,1 ммоль), $CuCN$ (1,46 г, 8,2 ммоль) в DMF (15 мл \times 2) нагревали до 120°C и пере-

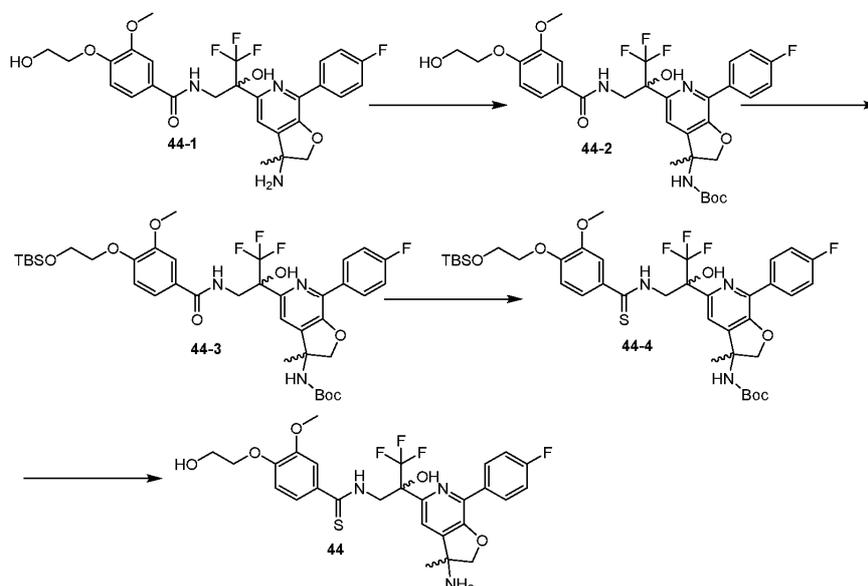
мешивали в течение 1 ч под микроволновым излучением. Смесь вливали в воду (50 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×50 мл). Органическую фазу концентрировали и осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-20% ЭА в ПЭ для получения 43-2 (1,6 г, 95,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 206,9 $[M+H]^+$.

Смесь 43-2 (1,1 г, 5,3 ммоль) в $VH_3 \cdot TGF$ (1M, 20 мл) нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. Раствор гасили водой, подщелачивали водным K_2CO_3 до pH 11-12 и экстрагировали с использованием ЭА (2×30 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали для получения 43-3 (1,02 г, в неочищенном виде) в виде коричневой маслянистой жидкости. МС: m/z 193,9 $[M-NH_2]^+$.

К раствору 43-3 (1,0 г, 4,7 ммоль) в TGF (20 мл) добавляли CDI (1,6 г, 9,5 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали в течение ночи. После чего смесь вливали в воду (50 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×40 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали для получения 43-4 (1,10 г, в неочищенном виде) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 236,9 $[M+H]^+$.

Соединение 43 (46 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 43-4. МС: m/z 575,3 $[M+H]^+$, 598,1 $[M+Na]^+$.

Пример 32. Приготовление соединения 44



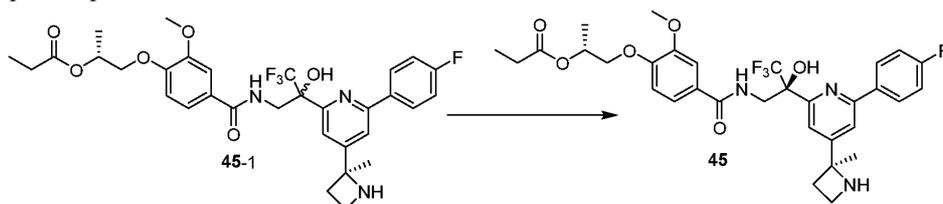
Раствор 44-1 (800 мг, 1,41 ммоль), TEA (281 мг, 2,77 ммоль) и Boc_2O (309 мг, 1,41 ммоль) в толуоле (2 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Раствор концентрировали и осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 25% ЭА в ПЭ для получения 44-2 (582 мг, 62%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 665,9 $[M+H]^+$.

К раствору 44-2 (580 мг, 0,87 ммоль) и имидазола (118 мг, 1,74 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TBSCl (159 мг, 1,05 ммоль, 1,21 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, промывали водой (20 мл) и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10% ЭА в ПЭ для получения 44-3 (562 мг, 82,7%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 780,1 $[M+H]^+$.

Смесь 44-3 (560 мг, 0,72 ммоль) и реагента Лавессона (290 мг, 0,72 ммоль) в толуоле (3 мл) нагревали до 110°C и перемешивали в течение 1 ч. Раствор гасили H_2O (5 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×10 мл). Органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 15% ЭА в ПЭ для получения 44-4 (121 мг, 21,1%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 796,2 $[M+H]^+$.

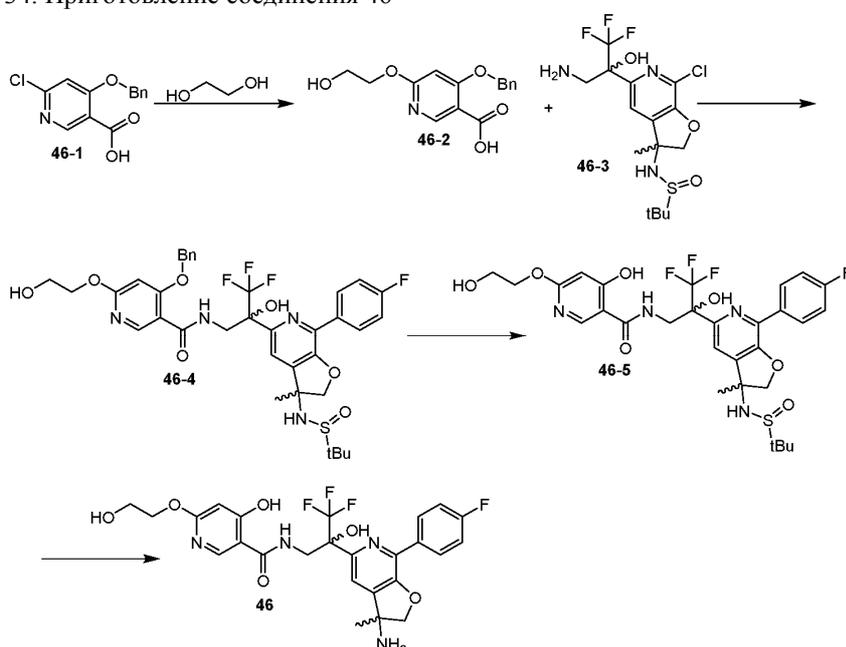
Смесь 44-4 (110 мг, 138 мкмоль) в HCl/MeOH (4M, 5 мл) перемешивали при 20°C в течение 20 мин, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (HCl) для получения 44 (16 мг, 19,9%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 582,0 $[M+H]^+$, 604,0 $[M+Na]^+$.

Пример 33. Приготовление соединения 45



Соединение 45-1 (226 мг) очищали посредством СФХ (колонка: Chiralpak AD-3 внутр. диам. 150×4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А. CO₂ В: изопропанол (0,05% DEA); градиент: от 5 до 40% В за 5,5 мин и удержание 40% в течение 2 мин, после чего 5% В в течение 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин; темп. колонки: 35°C; длина волны: 220 нм. Колонка: Chiralcel OJ-3 внутр. диам. 150×4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А. CO₂ В: метанол (0,05% DEA); градиент: от 5 до 40% В за 5,5 мин и удержание 40% в течение 2 мин, затем 5% В в течение 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин; темп. колонки: 35°C; длина волны: 220 нм) для получения 45 (180 мг, 79,6%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 634,1 [M+H]⁺.

Пример 34. Приготовление соединения 46

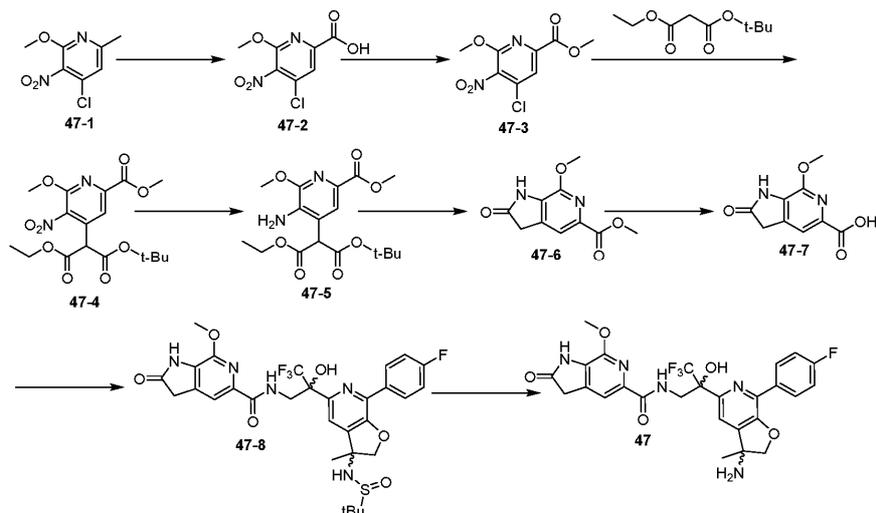


Соединение 46-1 было приготовлено в соответствии со сходной процедурой, как описано у Sakairi et al., Journal of Arzneimittel-Forschung/Drug Research (2012) 62(11):537-544, а соединение 46-3 было приготовлено в соответствии с процедурами, описанными в международной заявке на патент № 2015/26792 A1.

К раствору 46-1 (1,0 г, 3,8 ммоль) в этиленгликоле (20 мл) добавляли трет-бутилат калия (1,3 г, 11,4 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 1 ч под микроволновым излучением. Смесь вливали в воду (50 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (3×20 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали для получения 46-2 (820 мг, в неочищенном виде) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 290,1 [M+H]⁺.

Соединение 46 (7,1 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 46-2 и 46-3. МС: m/z 575,1 [M+Na]⁺.

Пример 35. Приготовление соединения 47



Соединение 47-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в Urban et al., Journal of Helvetica Chimica Acta (1964) 47:363-379.

К раствору 47-1 (10,0 г, 49,4 ммоль) и H_2SO_4 (80 мл) малыми порциями добавляли CrO_3 (14,8 г, 148,1 ммоль) и выдерживали при наружной температуре ниже 70°C . После добавления смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакцию вливали в воду со льдом (200 мл). Суспензию фильтровали, промывали водой (3×20 мл) и сушили над Na_2SO_4 для получения 47-2 (8,20 г, в неочищенном виде) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 233,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 47-2 (8,1 г, 34,8 ммоль) в MeOH (90 мл) медленно добавляли SOCl_2 (16,6 г, 139,3 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После чего смесь разбавляли водой (100 мл), нейтрализовали до pH 7-8 с использованием водн. NaHCO_3 и экстрагировали с использованием ЭА (2×50 мл). Органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали для получения 47-3 (6,80 г, в неочищенном виде) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 247,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь 47-3 (1,0 г, 4,1 ммоль), Cs_2CO_3 (4,0 г, 12,2 ммоль) и сложного эфира малеиновой кислоты (2,29 г, 12,2 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли в ЭА (20 мл) и воде (30 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 3-15% ЭА в ПЭ для получения 47-4 (1,2 г, 74,2%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь 47-4 (0,95 мг, 2,4 ммоль) и Pd/C (20,0 мг) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере H_2 (103 кПа (15 фунтов/кв.дюйм)) при 20°C в течение 17 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали для получения 47-5 (0,87 г, в неочищенном виде) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 369,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 47-5 (0,8 г, 2,2 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли конц. HCl (12M, 0,78 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакцию концентрировали и осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 30-100% ЭА в ПЭ для получения 47-6 (172 мг, 33,8%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС: m/z 222,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 47 (7,1 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 47-6. МС: m/z 561,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

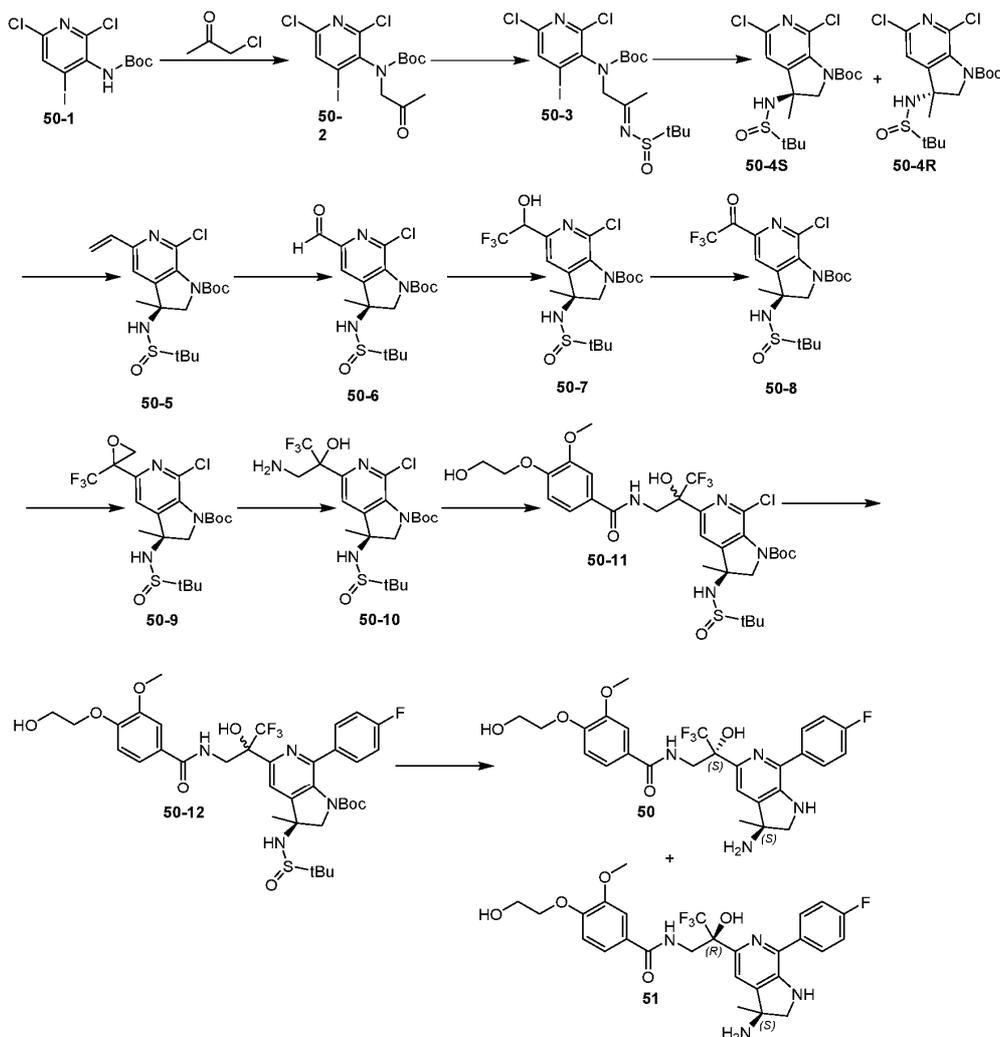
К раствору 49-2 (650 мг, 2,9 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли реактив Десса-Мартина (1,36 г, 3,2 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч и реакцию гасили с использованием водн. Na₂S₂O₃ и экстрагировали с использованием ЭА (2×20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 3-10% ЭА в ПЭ для получения 49-3 (612 мг, 98,3%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 221,0 [M+H]⁺.

К раствору 49-3 (330 мг, 1,50 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли MeMgBr (3М, 0,55 мл) по каплям при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Реакцию гасили с использованием насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с использованием ЭА (2×20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Осадок и 4-метилбензолсульфоновую кислоту (109 мг, 0,63 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл) и нагревали до 110°C в течение 1 ч при помешивании. Смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 2-10% ЭА в ПЭ для получения 49-4 (231 мг, 83%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 219,1 [M+H]⁺.

К раствору 49-4 (150 мг, 0,69 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли ВН₃-ТГФ (1М, 6,9 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, после чего добавляли NaOH (1М, 6,89 мл) и H₂O₂ (0,67 мл). Смесь смешивали в течение 1 ч, после чего разбавляли ЭА (20 мл) и воде (10 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-20% ЭА в ПЭ для получения 49-5 (52 мг, 31%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 237,1 [M+H]⁺.

Соединение 49 (65 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 49-5. МС: m/z 575,9 [M+H]⁺.

Пример 38. Приготовление соединения 50 и 51



Соединение 50-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 A1.

К раствору 50-1 (7,50 г, 19,28 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли NaNH (848, мг, 21,21 ммоль, 60% чистота) и 1-хлорпропан-2-он (1,96 г, 21,2 ммоль) при комнатной температуре при помешивании. Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч и разбавляли водой (500 мл). Выпавший белый осадок фильтрова-

ли и промывали водой (200 мл) и ПЭ (100 мл). Твердое вещество сушили под вакуумом для получения 50-2 (7,5 г, 87,4%). МС: m/z 445,1 [M+H]⁺.

Смесь 50-2 (7,50 г, 16,85 ммоль), R-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,27 г, 26,96 ммоль) и Ti(OEt)₄ (11,53 г, 50,55 ммоль) в ТГФ (60 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и осадок растворяли в ЭА (100 мл). Раствор вливали в насыщ. водн. NaHCO₃ (50 мл) и перемешивали в течение 2 мин. Смесь фильтровали через целит и остаток на фильтре смывали ЭА (2×50 мл). Комбинированную органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием ПЭ:ЭА=10:1-1:1 для получения 50-3 (7,3 г, 79%) в виде коричневой маслянистой жидкости. МС: m/z 548,0 [M+H]⁺.

К раствору EtMgBr (3M, 4,6 мл) в сухом ТГФ (50 мл) добавляли п-бутиллитий (2,5M, 11 мл) при -78°C при помешивании. Через 10 мин добавляли по каплям раствор 50-3 (7,5 г, 13,68 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) и реакцию перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением H₂O (10 мл) при -78°C. Смесь нагревали до КТ и экстрагировали с использованием ЭА (2×40 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-10% ЭА в ПЭ для получения 50-4R (1,6 г, 27,7%) и 50-4S (1,4 г, 24,4%) в виде твердых веществ бледно-желтого цвета. МС: m/z 422,1 [M+H]⁺.

Смесь 50-4S (1,4 г, 3,3 ммоль), трифтор(винил)боргидрид калия (581 мг, 4,34 ммоль), Na₂CO₃ (923 мг, 8,71 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (116 мг, 0,1 ммоль) в EtOH (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-20% ЭА в ПЭ для получения 50-5 (1,3 г, 82,8%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 414,0 [M+H]⁺.

Раствор 50-5 (1,2 г, 2,9 ммоль) в DCM (80 мл) барботировали озоном при -78°C в течение 30 мин. После удаления избыточного озона N₂ добавляли Me₂S (720 мг, 11,6 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-20% ЭА в ПЭ для получения 50-6 (1,01 г, 87,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 416,1 [M+H]⁺.

К смеси 50-6 (1,0 г, 2,4 ммоль) и TMSCF₃ (1,02 г, 7,2 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли TBAF (1M, 2,4 мл) по каплям при -10°C. Смесь смешивали в течение 1 ч, разделяя между ЭА (60 мл) и водой (60 мл). Водный раствор экстрагировали с использованием ЭА (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 2% MeOH в DMC для получения 50-7 (790 мг, 67,7%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 486,1 [M+H]⁺.

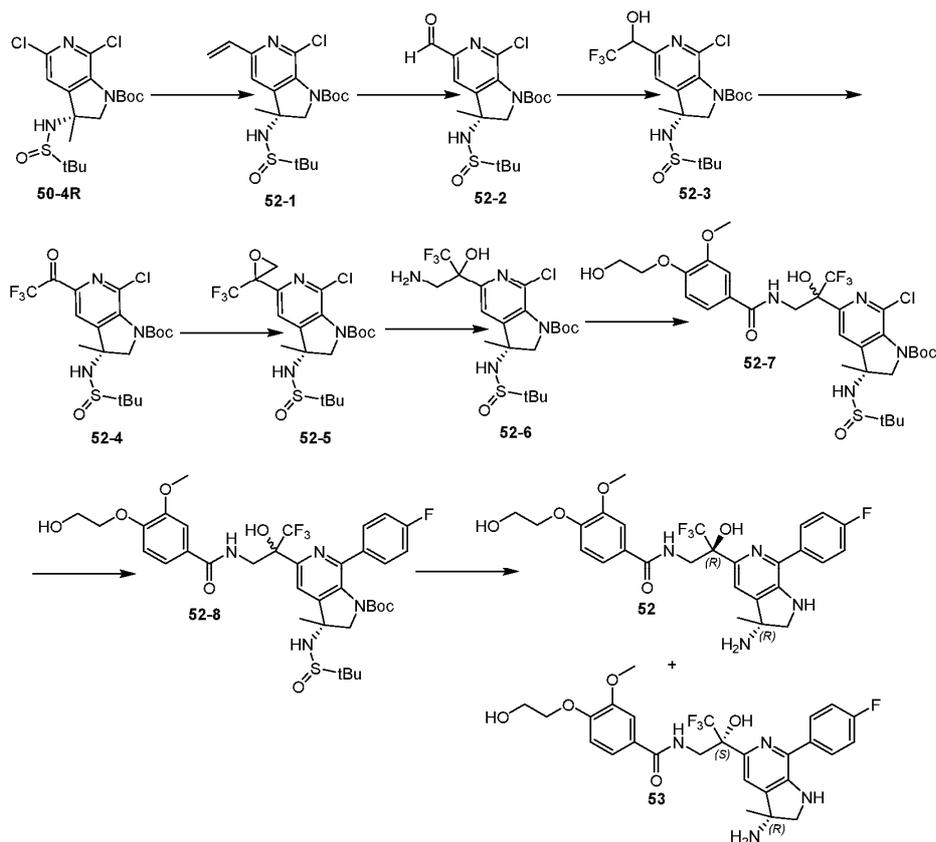
К раствору 50-7 (790 мг, 1,63 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли DMP (793 мг, 1,87 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакцию гасили с использованием насыщ. водн. Na₂SO₃ и экстрагировали с использованием ЭА (2×30 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-20% ЭА в ПЭ для получения 50-8 (750 мг, 95,3%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 502,1 [M+H₃O]⁺.

К раствору трет-бутилат калия (217 мг, 1,94 ммоль) и CH₃CN (30 мл) добавляли Me₃SOI (375 мг, 1,71 ммоль) в один прием. После перемешивания при КТ посредством колоночной хроматографии 5 мин смесь оставили для отстаивания на некоторое время. Прозрачную жидкость, содержащую ирид, вливали в раствор 50-8 (750 мг, 1,55 ммоль) в CH₃CN (10 мл), который был предварительно дегазирован. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего концентрировали для получения осадка. Осадок далее очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 0-20% ЭА в DCM для получения 50-9 (310 мг, 40,2%) в виде маслянистой жидкости светло-желтого цвета. МС: m/z 498,1 [M+H]⁺.

Смесь 50-9 (310 мг, 0,62 ммоль) в NH₃/MeOH (7M, 30 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию концентрировали для получения в неочищенном виде 50-10 (322 мг, в неочищенном виде) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 515,1 [M+H]⁺.

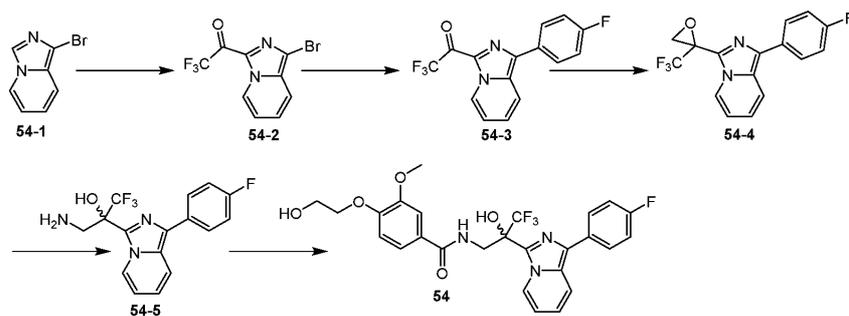
Соединения 50 (55 мг, твердое вещество белого цвета) и 51 (60 мг, твердое вещество желтого цвета) были приготовлены с использованием способов, схожими со способами, использованными для приготовления 21, из 50-10 и разделены посредством препаративной ВЭЖХ (базовые условия). Соединения 50 и 51 показаны выше с произвольно назначенной относительной стереохимией. 50: МС: m/z 565,1 [M+H]⁺; 51: МС: m/z 565,1 [M+H]⁺.

Пример 39. Приготовление соединений 52 и 53



Соединения 52 (31 мг, твердое вещество белого цвета) и 53 (33 мг, твердое вещество желтого цвета) были приготовлены с использованием способов, схожими со способами, использованными для приготовления 50 из 50-4R, и разделены посредством препаративной ВЭЖХ (базовые условия). Соединения 52 и 53 показаны выше с произвольно назначенной относительной стереохимией. 52: МС: m/z 565,1 $[M+H]^+$; 53: МС: m/z 565,1 $[M+H]^+$.

Пример 40. Приготовление соединения 54



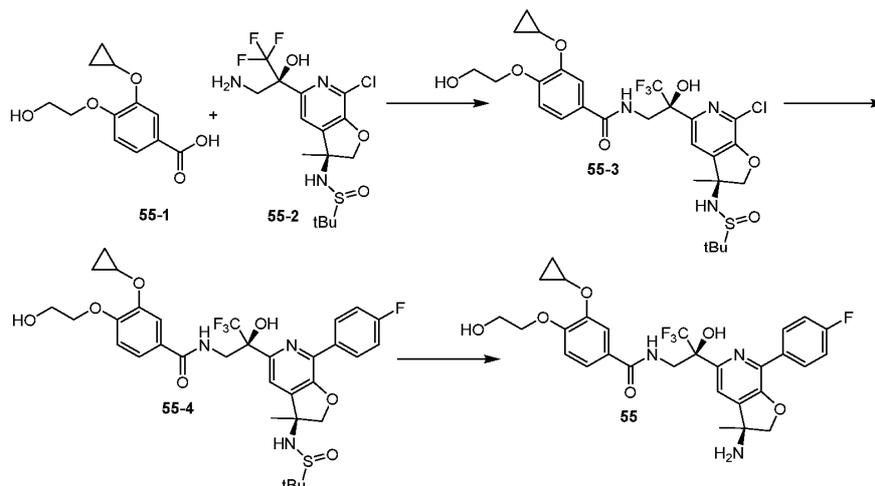
Соединение 54-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 A1.

К раствору 54-1 (900 мг, 4,6 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли TFAA (1,06 г, 5,0 ммоль) при 0°C. Раствор медленно нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь вливали в воду (30 мл) и собирали осадок. Осадок сушили для получения 54-2 (1,1 г, 82,1%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 293,295 $[M+H]^+$.

Смесь 54-2 (1,0 г, 3,4 ммоль), 4-F-фенилборной кислоты (954 мг, 6,8 ммоль), CS_2CO_3 (1,67 г, 5,1 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (250 мг, 0,34 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) нагревали до 130°C при воздействии микроволн при помешивании в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и ЭА (50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10% ЭА в ПЭ для получения 54-3 (721 мг, 68,6%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 308,8 $[M+H]^+$.

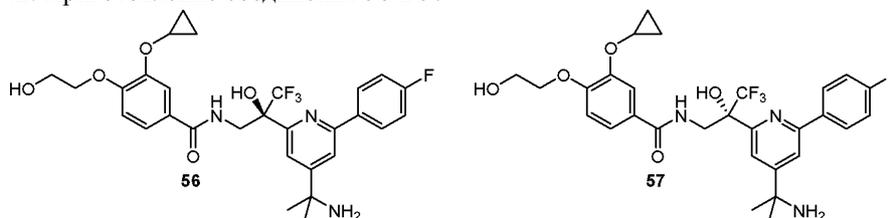
Соединение 54 (66 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 50, из 54-3. МС: m/z 533,9 $[M+H]^+$.

Пример 41. Приготовление соединения 55



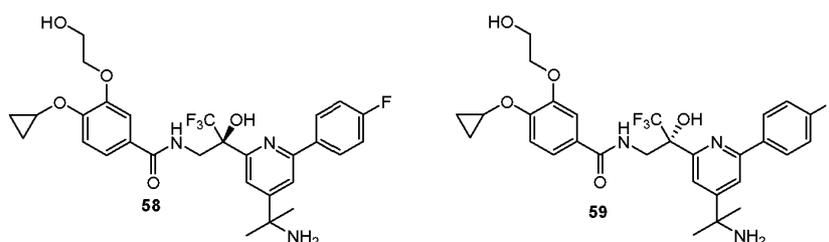
Соединение 55-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 A1. Соединение 55 (46 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 55-1 и 55-2. МС: m/z 592,0 $[M+H]^+$.

Пример 42. Приготовление соединения 56 и 57



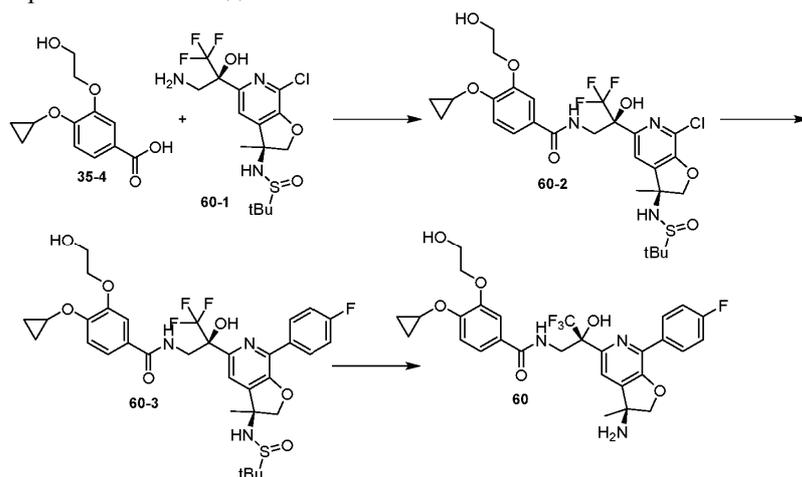
Соединение 34 (37 мг) разделяли посредством СФХ (колонка: Lux Cellulose-2 вн. диам. 150×4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А. CO₂ В: этанол (0,05% DEA); градиент: от 5 до 40% В за 5,5 мин и удержание 40% в течение 3 мин, после чего 5% В в течение 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки: 40°C) и ВЭЖХ для получения 56 (13,1 мг) и 57 (13,2 мг). 56: МС: m/z 578,0 $[M+H]^+$; 57: МС: m/z 578,0 $[M+H]^+$.

Пример 43. Приготовление соединения 58 и 59



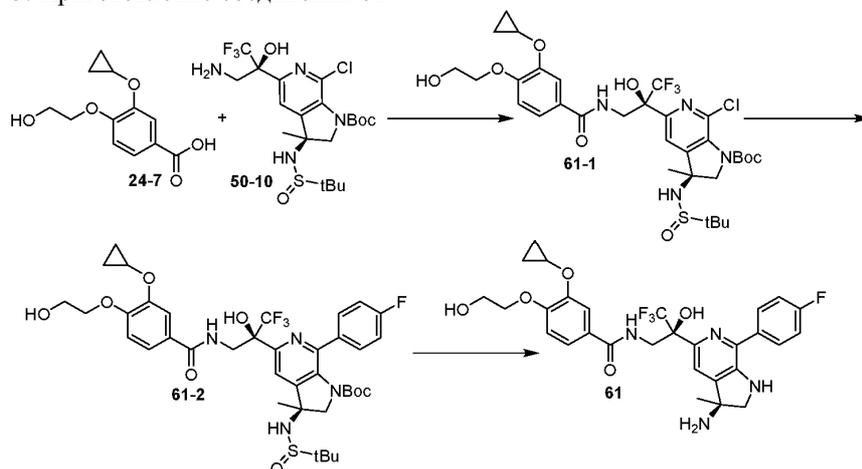
Соединение 36 (73 мг) разделяли посредством СФХ (колонка: Lux Cellulose-2 вн. диам. 150×4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А. CO₂ В: этанол (0,05% DEA); градиент: от 5 до 40% В за 5,5 мин и удержание 40% в течение 3 мин, после чего 5% В в течение 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки: 40°C) и ВЭЖХ для получения 58 (17,1 мг) и 59 (17,3 мг). 58: МС: m/z 578,1 $[M+H]^+$; 59: m/z 578,1 $[M+H]^+$.

Пример 44. Приготовление соединения 60



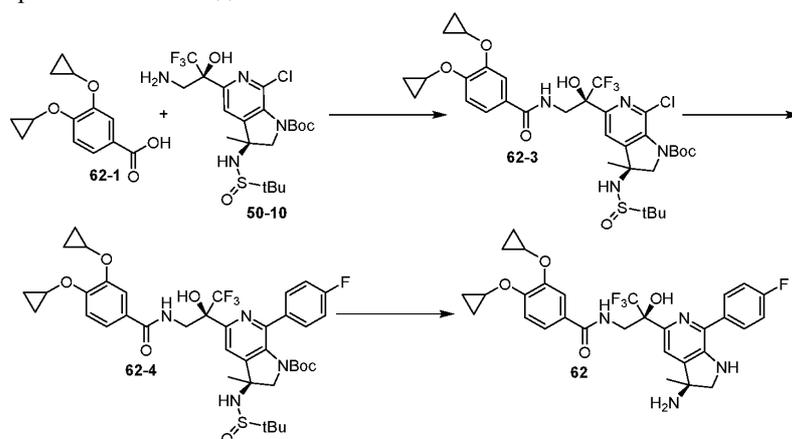
Соединение 60-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 A1. Соединение 60 (35,2 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 35-4 и 60-1. МС: m/z 592,1 $[M+H]^+$.

Пример 45. Приготовление соединения 61



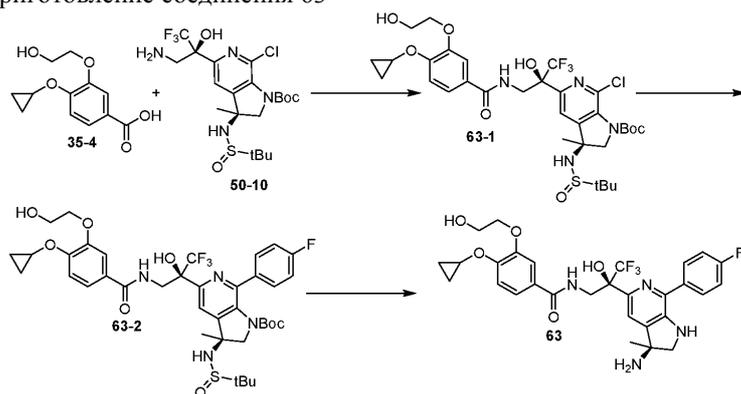
Соединение 61 (35,2 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 27-47 и 50-10. МС: m/z 591,1 $[M+H]^+$.

Пример 46. Приготовление соединения 62



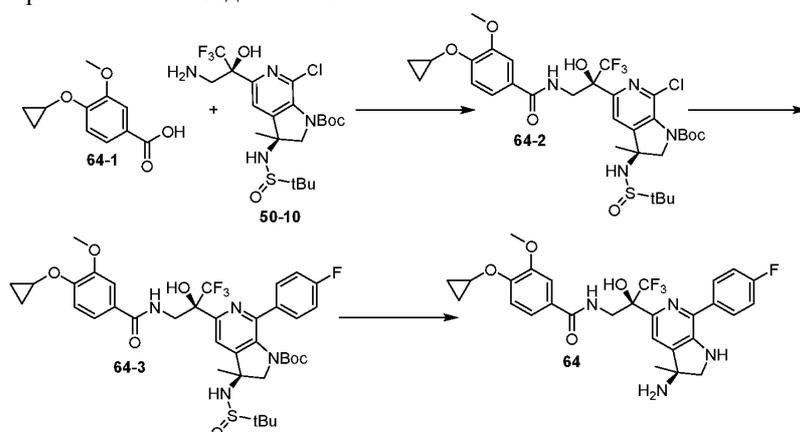
Соединение 62 (11 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 62-1 и 50-10. МС: m/z 609,1 $[M+Na]^+$.

Пример 47. Приготовление соединения 63



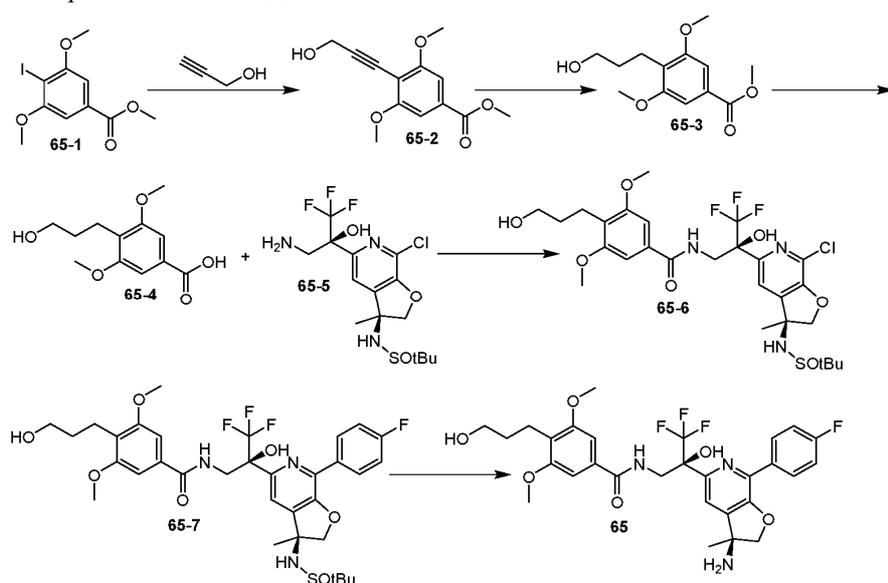
Соединение 63 (15 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 35-4 и 50-10. МС: m/z 613,2 $[M+Na]^+$.

Пример 48. Приготовление соединения 64



Соединение 64-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 A1. Соединение 63 (46 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 64-1 и 50-10. МС: m/z 561,1 $[M+H]^+$.

Пример 49. Приготовление соединения 65



Соединение 65-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в Chiumiento et al., European Journal of Organic Chemistry (2012) 2012 (1):188-192, а соединение 65-5 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 A1.

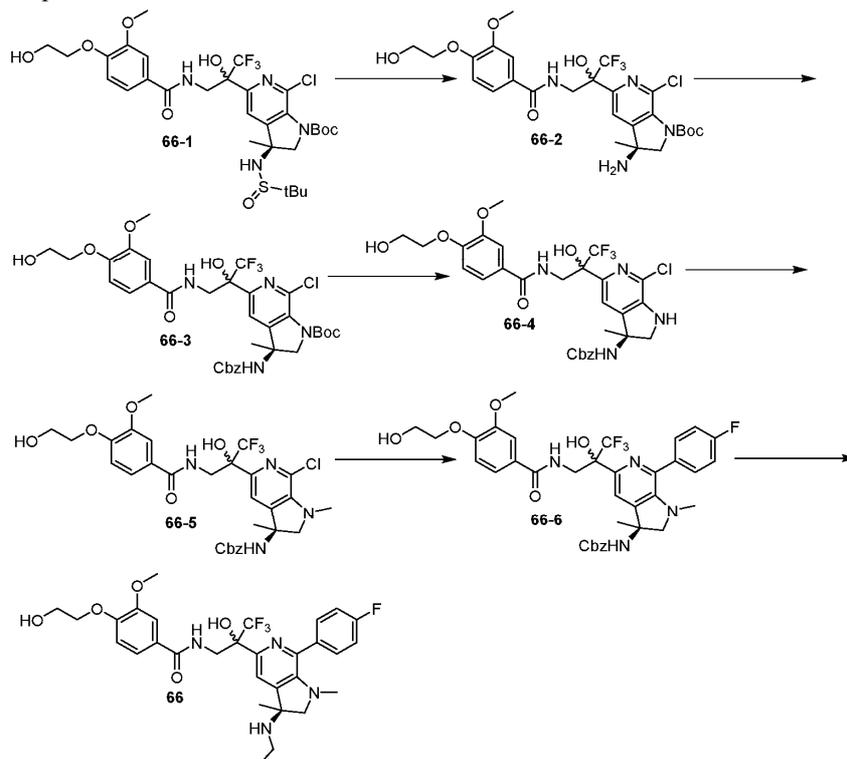
Смесь 65-1 (3,22 г, 10 ммоль), проп-2-ин-1-ол (1,12 г, 20 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (351 мг, 0,5 ммоль), CuI (190 мг, 1 ммоль), PPn_3 (262 мг, 1 ммоль) и TEA (50 мл) в DMF (100 мл) нагревали до $60^\circ C$ в течение 12 ч в атмосфере N_2 при помешивании. Реакцию охлаждали до КТ, вливали в воду (200 мл) и экстрагиро-

вали с использованием ЭА (2×50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 20-50% ЭА в ПЭ для получения 2 (1,9 г, 76%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС: m/z 250,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь 65-2 (1,9 г, 7,6 ммоль) и Pd/C (10%, 200 мг) в MeOH (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (310 кПа (45 фунтов/кв.дюйм)) в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 20% ЭА в ПЭ для получения 65-3 (1,3 г, 67,4%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 254,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 65 (52,6 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 65-3 и 65-5. МС: m/z 616,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 50. Приготовление соединения 66



К раствору 66-1 (150 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли HCl/MeOH (4M, 105 мкл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением насыщ. NaHCO_3 раствор и экстрагировали с использованием ЭА (2×10 мл).

Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали для получения 66-2 (130 мг, в неочищенном виде) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 627,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Смесь 66-2 (130 мг, в неочищенном виде), CbzCl (73 мг, 0,43 ммоль), NaHCO_3 (72 мг, 0,86 ммоль) в DCM (10 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли ЭА (30 мл) и воды (30 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали для получения 66-3 (160 мг, в неочищенном виде) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 739,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь 66-3 (160 мг, в неочищенном виде) в HCl/MeOH (4M, 5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали для получения 66-4 (120 мг, в неочищенном виде) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 639,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

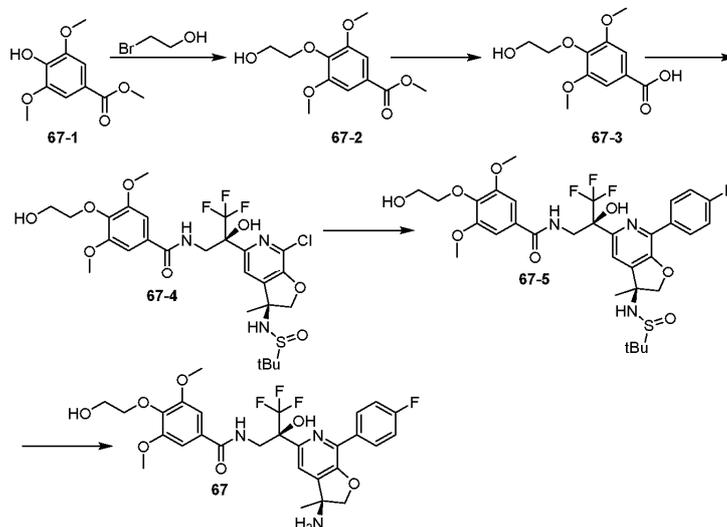
К перемешанному раствору 66-4 (100 мг, в неочищенном виде), водн. HCHO (0,11 мл, 38%) и AcOH (0,1 мл) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH_3CN (30 мг, 0,47 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 16 ч, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×20 мл). Органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 50-100% ЭА в ПЭ для получения 66-5 (81 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 653,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь 66-5 (81 мг, 0,12 ммоль), 4-F-фенилборную кислоту (34 мг, 0,24 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7,1 мг, 0,006 ммоль) и K_2CO_3 (17 мг, 0,12 ммоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (0,5 мл) нагревали до 110°C микроволновым излучением и перемешивали в течение 30 мин. Реакцию охлаждали до КТ, разбавляли ЭА (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и

концентрировали для получения 66-6 (71 мг, в неочищенном виде) в виде твердого вещества желтого цвета МС: m/z 713,1 $[M+H]^+$.

Смесь 66-6 (71 мг, в неочищенном виде) и Pd/C (10%, 20 мг) в EtOH (10 мл) перемешивали в атмосфере H_2 (103 кПа (15 фунтов/кв.дюйм)) при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали и осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (базовые условия) для получения 66 (11 мг) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 629,1 $[M+Na]^+$.

Пример 51. Приготовление соединения 67

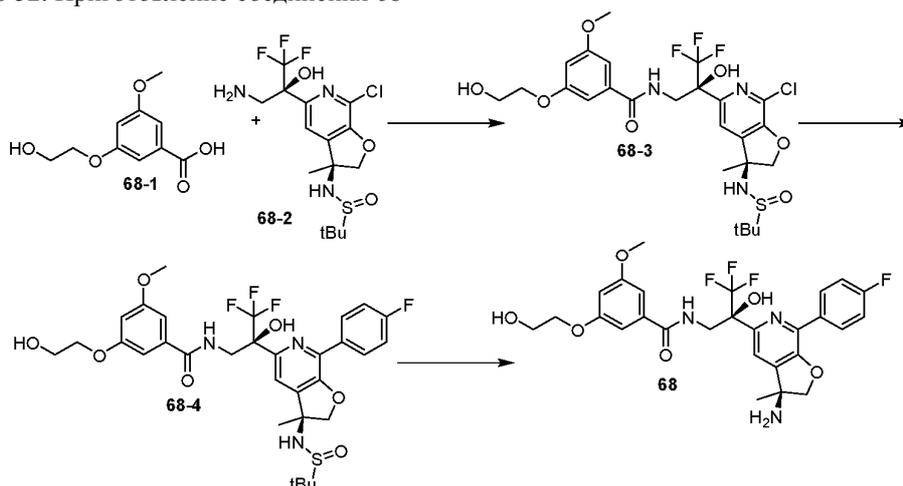


Соединение 67-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в EP 2786986 A2.

К раствору 67-1 (2,1 г, 10 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NaN (60%, 400 мг, 10 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли бромэтанол (3,12 г, 25 ммоль). Реакцию перемешивали при 80°C в течение 2 ч и охлаждали до КТ. Реакцию гасили с использованием H_2O и экстрагировали с использованием ЭА. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-20% ЭА в ПЭ для получения 67-2 (1,9 г, 74%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 256,9 $[M+H]^+$.

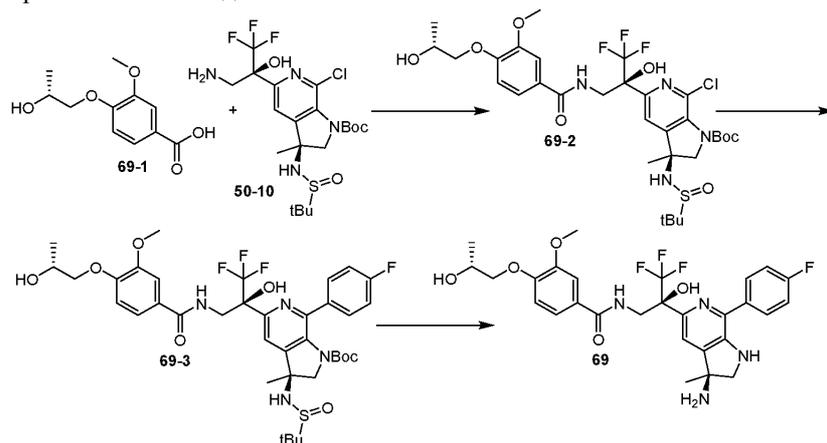
Соединение 67 (57 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 67-1 и фенилборной кислоты. МС: m/z 59 6,1 $[M+H]^+$.

Пример 52. Приготовление соединения 68



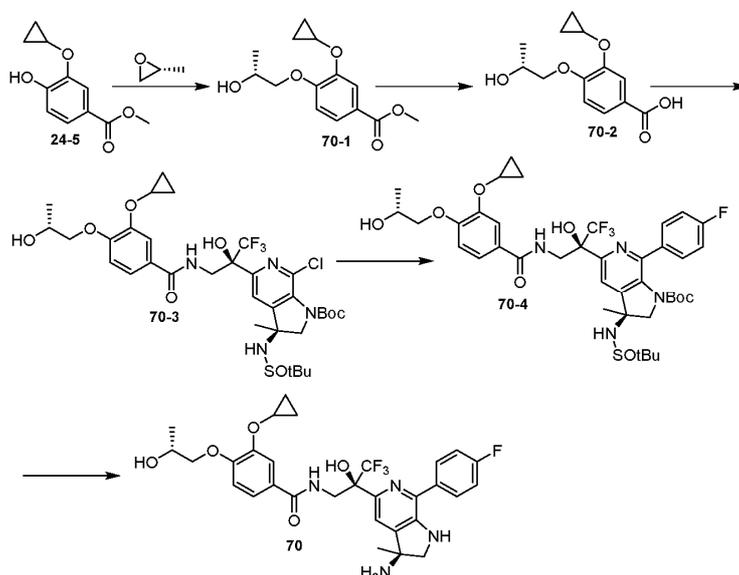
Соединение 68-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2013/41457 A1, а соединение 68-2 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 A1. Соединение 68 (22 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 68-1 и 68-2. МС: m/z 566,1 $[M+H]^+$.

Пример 53. Приготовление соединения 69



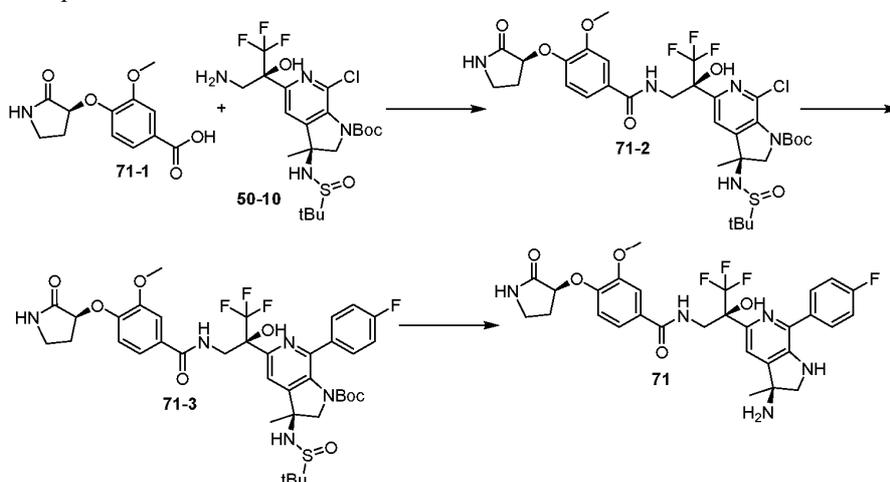
Соединение 69-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 А1. Соединение 69 (17 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 69-1 и 50-10. МС: m/z 579,1 $[M+H]^+$.

Пример 54. Приготовление соединения 70



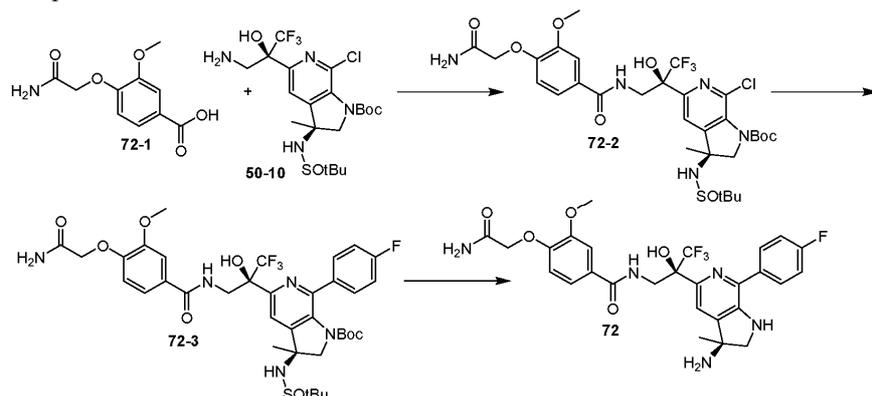
Соединение 70 (21 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21 и 38, из 24-5. МС: m/z 605,1 $[M+H]^+$.

Пример 55. Приготовление соединения 71



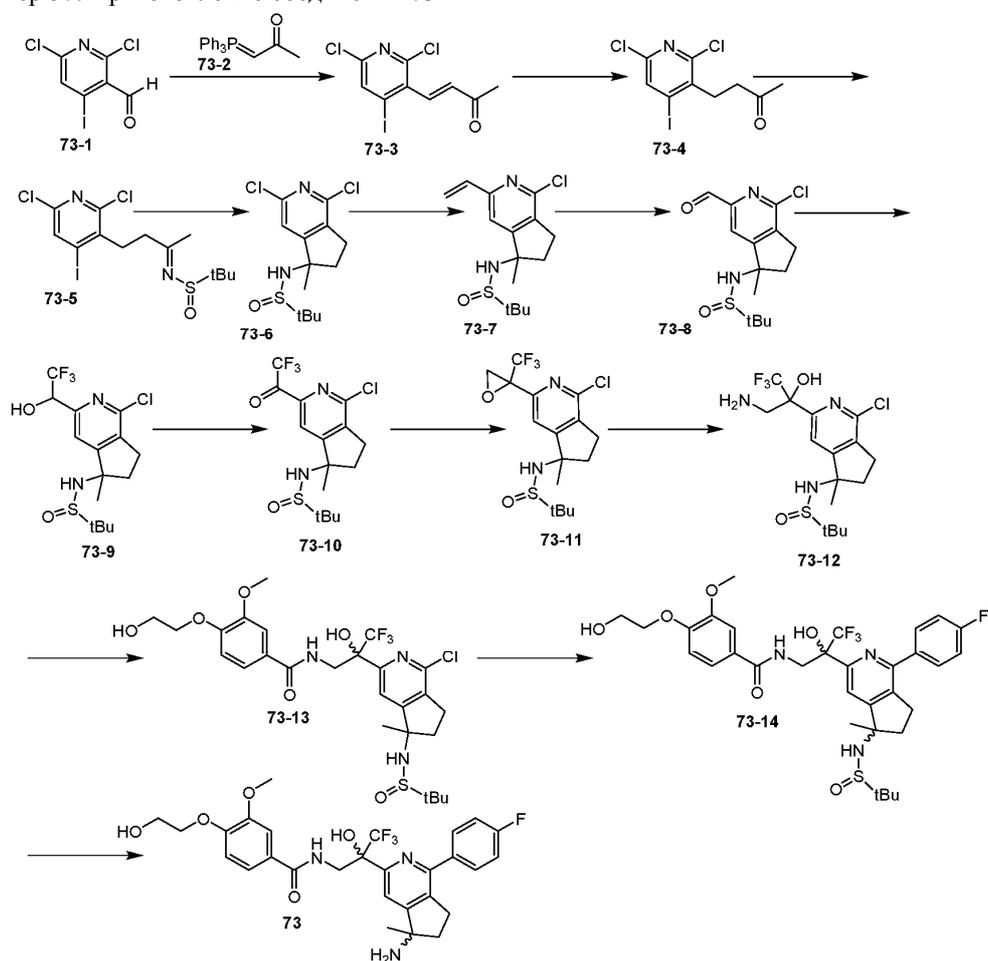
Соединение 71-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 А1. Соединение 71 (2,1 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 50, из 71-1 и 50-10. МС: m/z 626,3 $[M+Na]^+$.

Пример 56. Приготовление соединения 72



Соединение 72-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 А1. Соединение 72 (20 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 50, из 72-1 и 50-10. МС: m/z 578,2 $[M+H]^+$.

Пример 57. Приготовление соединения 73



Соединение 73-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в Panda et al., Synlett (2011) 11(5):689-693, и соединение 73-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в Maeno et al., Chemistry Letters (2012) 41(8):801-803.

Смесь 73-1 (4,5 г, 14,9 ммоль) и 73-2 (4,75 г, 14,9 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После чего смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-10% ЭА в ПЭ для получения 73-3 (4,7 г, 92,2%) в виде твердого вещества ярко-желтого цвета. МС: m/z 341,9 $[M+H]^+$.

Смесь 73-3 (2,3 г, 6,73 ммоль) и $Rh(PPh_3)_3Cl$ (933 мг, 1,01 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали в атмосфере H_2 (345 кПа (50 фунтов/кв.дюйм)) при 25°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-10% ЭА в ПЭ для получения 73-4 (1,5 г, 65%). МС: m/z 343,9 $[M+H]^+$.

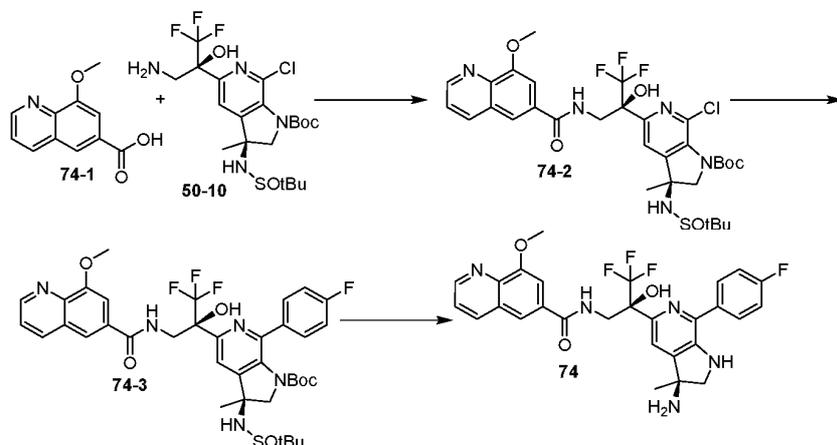
Смесь 73-4 (1,0 г, 2,91 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (423 мг, 3,49 ммоль) и $Ti(OEt)_4$ (1,39

г, 6,11 ммоль) в ТГФ (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали. Осадок растворяли в ЭА (20 мл) и вливали в водн. NaHCO₃ (20 мл) при помешивании в течение 2 мин. Смесь фильтровали через целит. Отфильтрованный осадок промывали ЭА (2×50 мл). Комбинированную органическую фазу концентрировали и очищали на колонке посредством флеш-хроматографии с использованием 5-20% ЭА в ПЭ для получения 73-5 (1,0 г, 77%). МС: m/z 446,9 [M+H]⁺.

N-бутиллитий (2,5M, 2,69 мл) добавляли к раствору EtMgBr (3M, 1,12 мл) в сухом ТГФ (30 мл) по каплям при 0°C. После перемешивания в течение 10 мин смесь охлаждали до -78°C. Раствор 73-5 (1,0 г, 2,24 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляли к указанному выше раствору по каплям. После добавления реакцию перемешивали при -78°C в течение 30 мин, гасили с использованием воды (10 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-10% ЭА в ПЭ для получения 73-6 (450 мг, 62,5%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 321,0 [M+H]⁺.

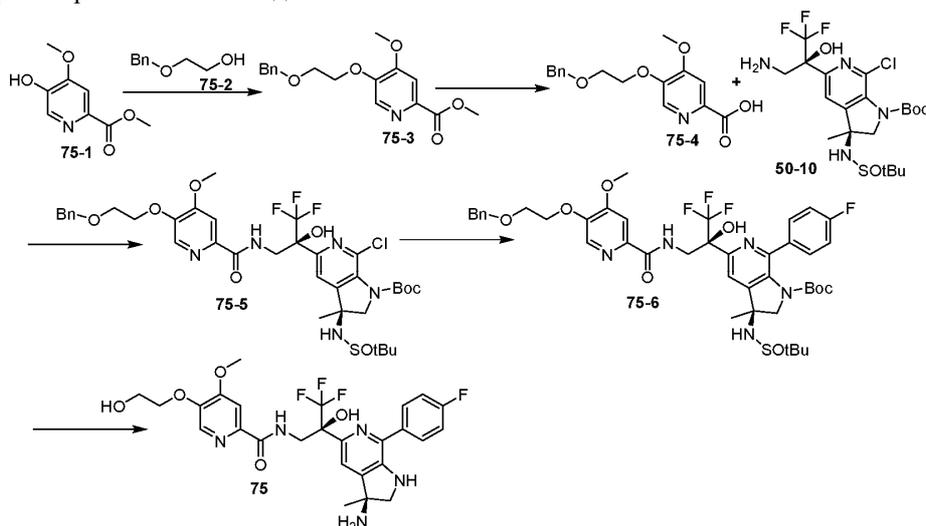
Соединение 73 (3,2 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 50, из 73-6. МС: m/z 564,1 [M+H]⁺.

Пример 58. Приготовление соединения 74



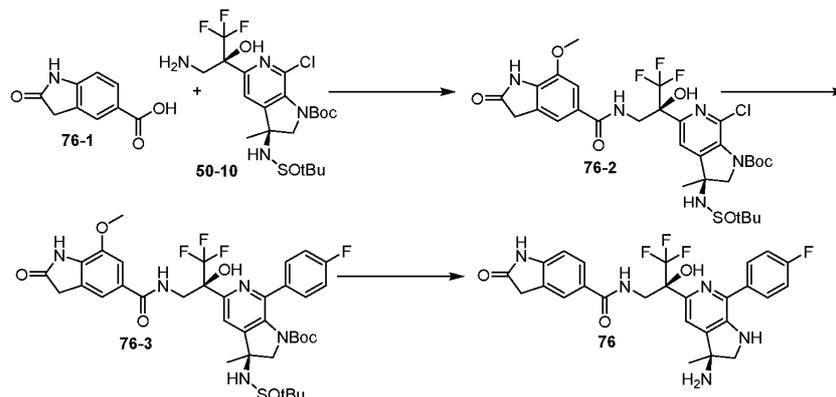
Соединение 74-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 А1. Соединение 74 (8 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 50, из 74-1 и 50-10. МС: m/z 556,2 [M+H]⁺.

Пример 59. Приготовление соединения 75



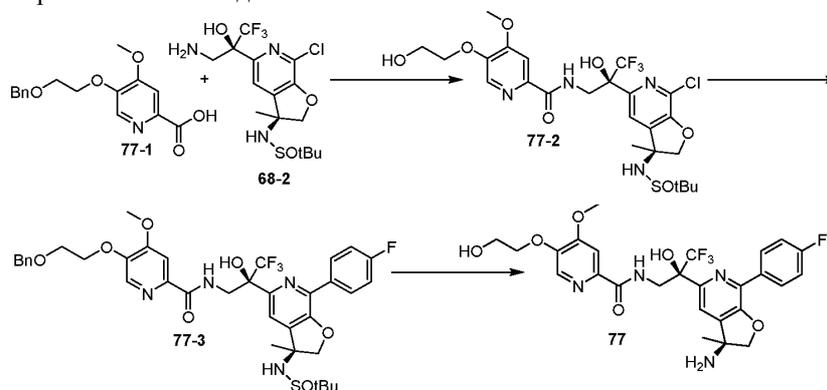
Соединение 75-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в Patt et al., Tetrahedron Letters (1997) 38 (8):1297-1300. Соединение 75 (12 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 75-1 и 50-10. МС: m/z 566,1 [M+H]⁺.

Пример 60. Приготовление соединения 76



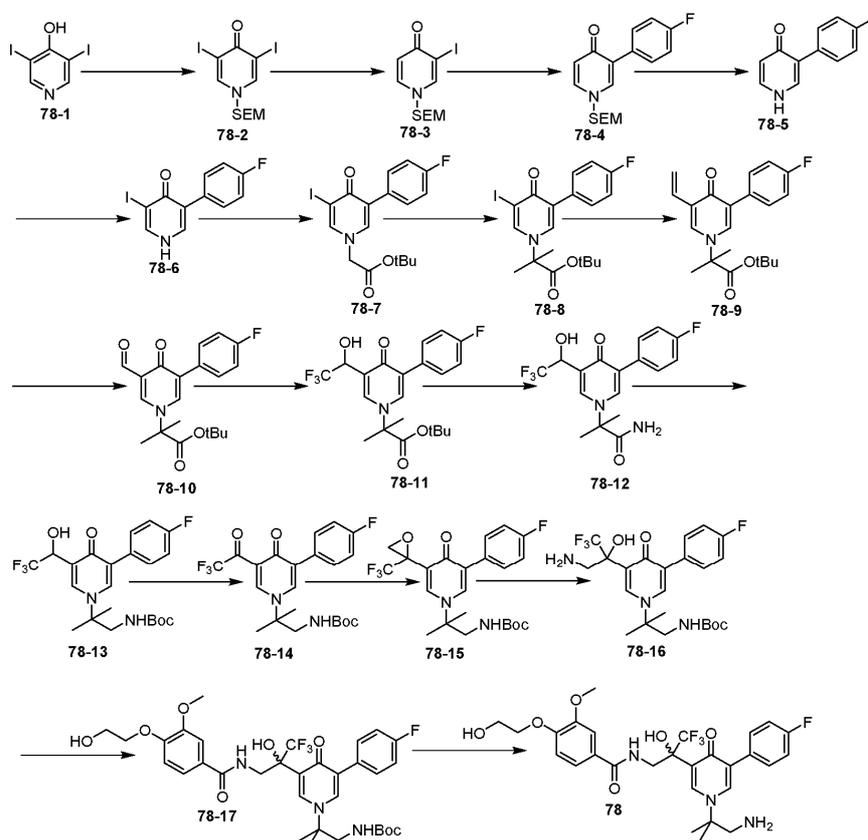
Соединение 76 (8 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 76-1 и 50-10. МС: m/z 531,2 $[M+H]^+$.

Пример 61. Приготовление соединения 77



Соединение 77 (9,7 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 77-1 и 68-2. МС: m/z 567,1 $[M+H]^+$.

Пример 62. Приготовление соединения 78



Соединение 78-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в Rousseau et al., *Tetrahedron Letters* (1997) 38 (14):2467-2470.

К перемешанному раствору 78-1 (67 г, 193 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли NaNH (60%, 11,6 г, 290 ммоль) порционно при 0°C. Через 30 мин SEM-Cl (38,6 г, 231,77 ммоль) добавляли по каплям и перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Реакцию гасили с использованием водн. NH₄Cl и экстрагировали с использованием ЭА (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10% ЭА в DCM для получения 78-2 (84 г, 91,2%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 477,9 [M+H]⁺.

К перемешанному раствору 78-2 (84 г, 176 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли i-PrMgCl (2M, 132 мл) по каплям при -78°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водн. NH₄Cl и экстрагировали с использованием ЭА (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали для получения в неочищенном виде 78-3 (51 г, в неочищенном виде) в виде красной маслянистой жидкости. МС: m/z 351,9 [M+H]⁺.

Смесь 78-3 (50 г, в неочищенном виде), 4-F-фенилборной кислоты (23,9 г, 170,8 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (5,2 г, 7,1 ммоль) и Cs₂CO₃ (92,8 г, 285 ммоль) в диоксане (500 мл) и H₂O (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакцию охлаждали до КТ и экстрагировали с использованием ЭА (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 50% ЭА в DCM для получения 78-4 (40,7 г, 90,4%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 319,9 [M+H]⁺.

К раствору 78-4 (40,7 г, 125 ммоль) в ТГФ (300 мл) медленно добавляли HCl (12M, 120 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, нейтрализовали NaHCO₃ и экстрагировали с использованием ЭА (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали для получения 78-5 (28,3 г, в неочищенном виде) в виде красной маслянистой жидкости. МС: m/z 190,0 [M+H]⁺.

Смесь 78-5 (28 г, в неочищенном виде) и NIS (40 г, 177,6 ммоль) в CH₃CN (400 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и реакцию гасили с использованием водного Na₂SO₃. Образовавшийся коричневый осадок собирали фильтрацией. Осадок сушили для получения 78-6 (35 г, 75,1%) в виде твердого вещества коричневого цвета. МС: m/z 315,9 [M+H]⁺.

К раствору 78-6 (32 г, 101,6 ммоль) в ТГФ (400 мл) добавляли NaNH (60%, 6,5 г, 163 ммоль) порционно при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего по каплям добавляли третбутил 2-бромацетат (25,8 г, 132 ммоль). Реакцию перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч, гасили с использованием водн. NH₄Cl и экстрагировали с использованием ЭА (3×300 мл).

Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10% ЭА в DCM для получения 78-7 (35 г, 80,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 429,9 [M+H]⁺.

К раствору 78-7 (35 г, 81,5 ммоль) в ТГФ (400 мл) добавляли NaNMDS (1M, 489 мл) при -78°C. Через 30 мин добавляли MeI (116 г, 815 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водным раствором NH₄Cl и экстрагировали с использованием ЭА (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10% ЭА в DCM для получения 78-8 (28 г, 75,1%) в виде красной маслянистой жидкости. МС: m/z 458,1 [M+H]⁺.

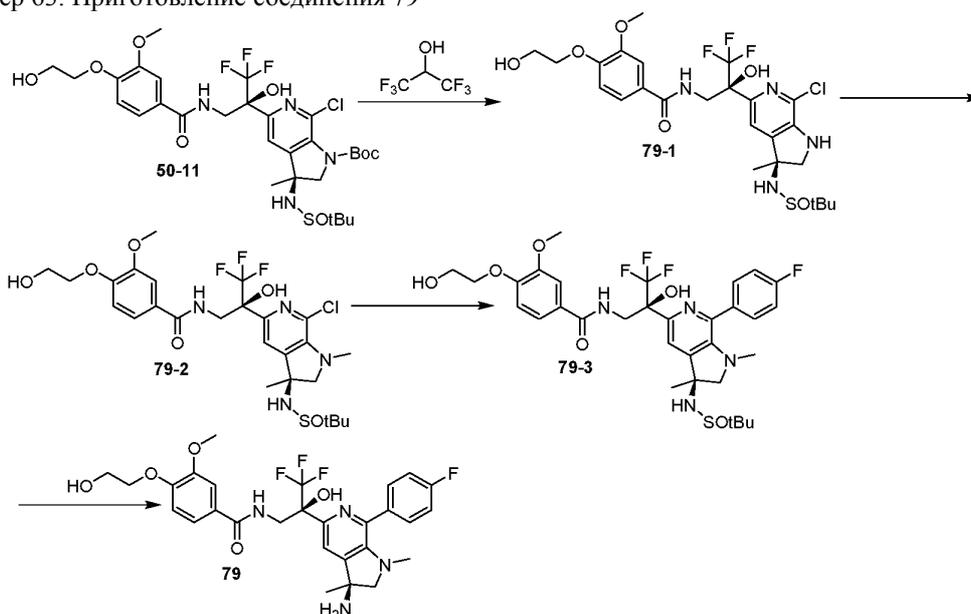
Соединение 78-11 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 51, из 78-8.

Раствор 78-11 (8,1 г, 18,9 ммоль) в HCl/MeOH (4M, 41 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч и концентрировали. Осадок нейтрализовали водн. NaHCO₃ и экстрагировали с использованием ЭА (2×50 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 20% ЭА в DCM для получения сложного метилового эфира (6,0 г, 81,8%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. Смесь сложного метилового эфира (6,0 г, 15,5 ммоль) в NH₃/MeOH (7M, 50 мл) перемешивали при 60°C в герметичном сосуде в течение 18 ч. Реакцию концентрировали и осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 25% ЭА в DCM для получения 78-12 (4,5 г, 78%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 372,9 [M+H]⁺.

Смесь 78-12 (1,5 г, 4 ммоль) в ВН₃-ТГФ (1M, 20 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакцию гасили MeOH (50 мл) и смесь концентрировали. Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ для получения амина (50 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. К раствору амина в DCM (5 мл) добавляли TEA (0,1 мл) и (Woc)₂O (46 мг, 0,21 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, после чего концентрировали. Осадок очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (ЭА:ПЭ=1:1) для получения 78-13 (61 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 458,9 [M+H]⁺.

Соединение 78 (3,5 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 51 из 78-13. МС: m/z 582,2 $[M+H]^+$.

Пример 63. Приготовление соединения 79

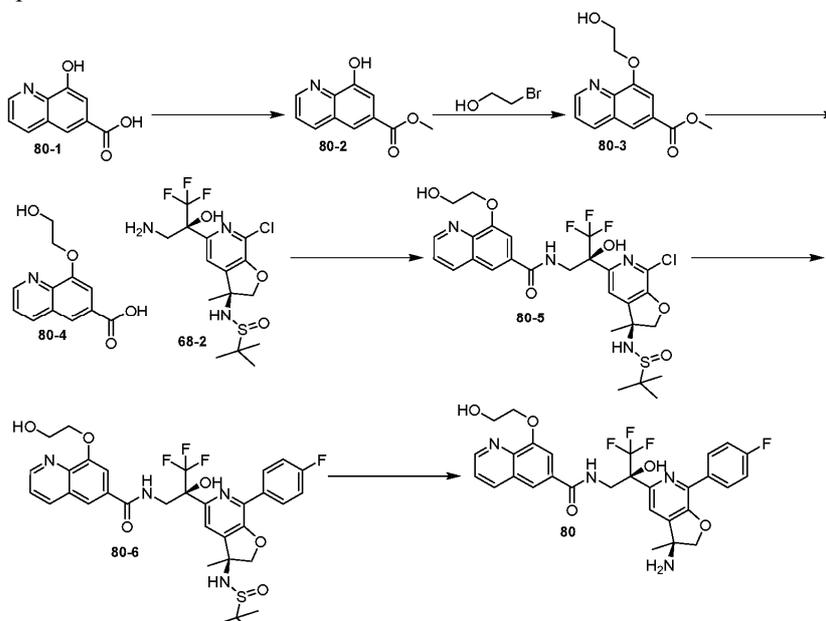


Смесь 50-11 (100 мг, 0,14 ммоль) в HFIP (1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол, 1,00 мл) нагревали при $90^\circ C$ в течение 20 мин при воздействии микроволн. Смесь концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (ЭА) для получения 79-1 (21 мг, 24,5%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 609,1 $[M+H]^+$.

Смесь 79-1 (21 мг, 0,033 ммоль), водн. НСНО (0,8 мл, 35%) и $NaBH_3CN$ (90 мг, 1,43 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при $25^\circ C$ в течение 24 ч. Смесь концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (DCM: MeOH=20:1) для получения 79-2 (18 мг, 88%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 623,1 $[M+H]^+$.

Соединение 79 (8,5 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 51, из 79-2. МС: m/z 579,1 $[M+H]^+$.

Пример 64. Приготовление соединения 80



Соединение 80-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в Sosis et al., *Journal of Medicinal Chemistry* (2013) 56(2):521-533.

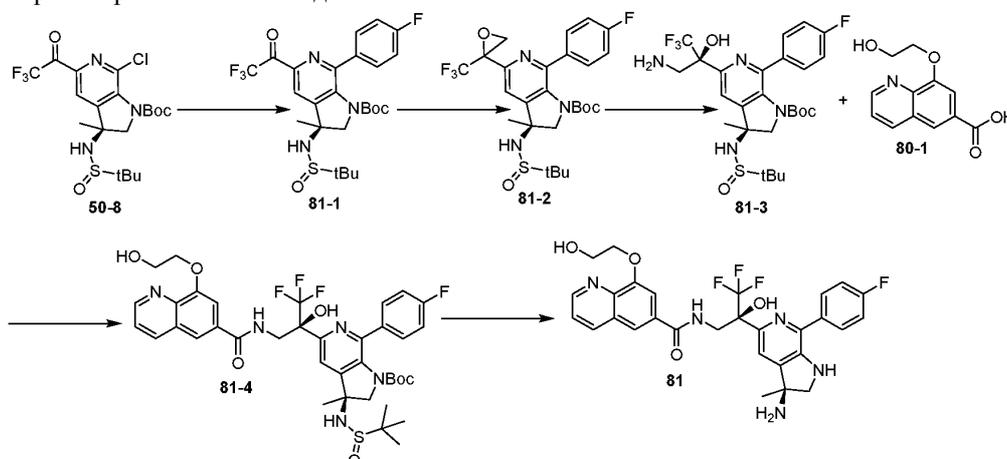
К раствору 80-1 (2 г, 10,6 ммоль) в MeOH (60 мл) медленно добавляли $SOCl_2$ (10 мл). Смесь нагревали до $70^\circ C$ в течение 12 ч и концентрировали для получения в неочищенном виде 80-2 (1,08 г, в неочищенном виде) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 204,1 $[M+H]^+$.

Смесь 80-2 (1,08 г, в неочищенном виде), K_2CO_3 (1,4 г, 10,1 ммоль) и 2-бромэтанола (4,2 г, 34,2 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при $90^\circ C$ в течение 10 ч. Реакцию охлаждали до КТ, фильтровали

и фильтрат концентрировали. Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условия FA) для получения 80-3 (350 мг) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 248,1 $[M+H]^+$.

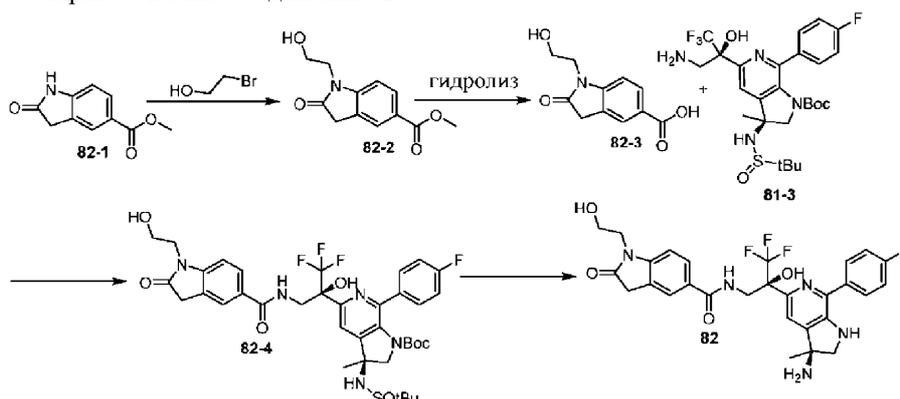
Соединение 80 (26 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21 из 80-3 и 68-2. МС: m/z 587,1 $[M+H]^+$.

Пример 65. Приготовление соединения 81



Соединение 81-3 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 51, и 81-3 разделяли посредством препаративной ВЭЖХ из рацемического материала. Соединение 81 (22,5 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 81-3 и 68-2. МС: m/z 608,1 $[M+Na]^+$.

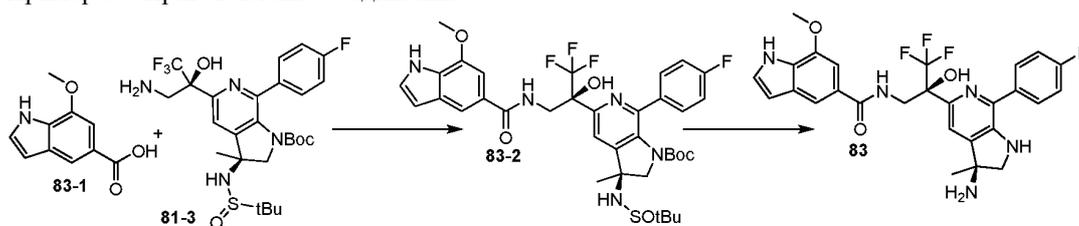
Пример 66. Приготовление соединения 82



Смесь 82-1 (200 мг, 1,05 ммоль), K_2CO_3 (435 мг, 3,15 ммоль) и бромэтанола (260 мг, 2,1 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего разбавляли ЭА (20 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Раствор концентрировали и осадок очищали посредством препаративной ТСХ (ЭА:ПЭ=1:1) для получения 82-2 (93 мг, 37,6%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 236,1 $[M+Na]^+$.

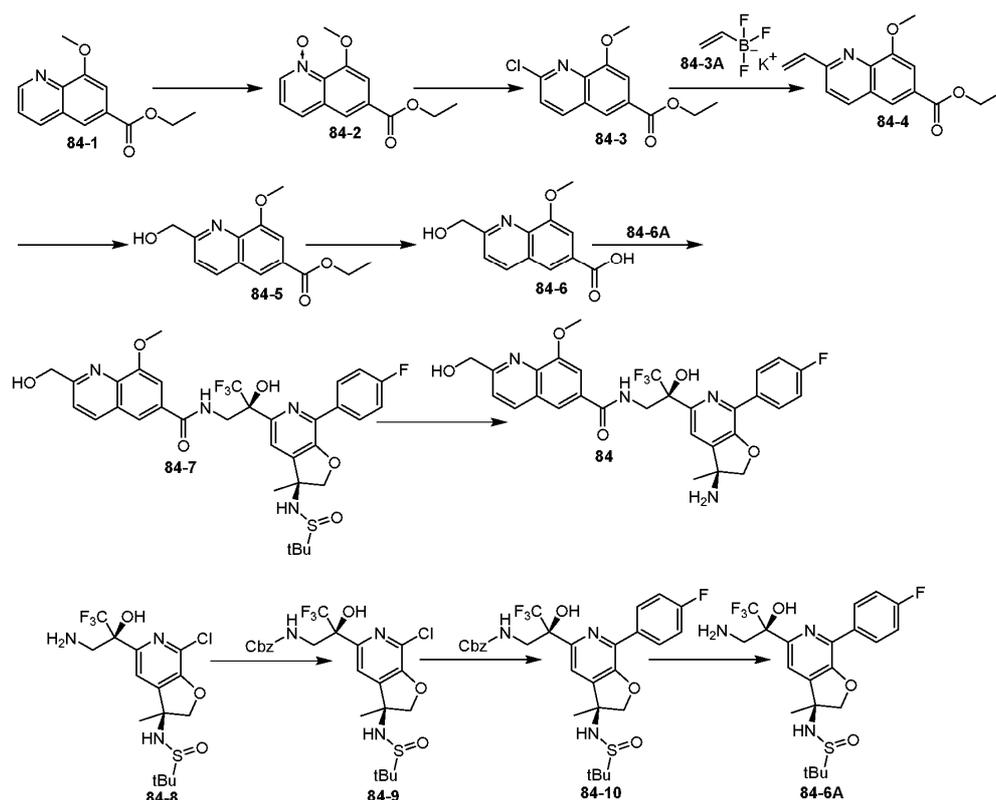
Соединение 82 (14 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 82-2 и 81-3. МС: m/z 574,1 $[M+H]^+$.

Пример 67. Приготовление соединения 83



Соединение 83-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в Ezquerca et al., *Journal of Organic Chemistry* (1996) 61(17):5804-5812. Соединение 83 (32 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 83-1 и 81-3. МС: m/z 566,1 $[M+Na]^+$.

Пример 68. Приготовление соединения 84



Соединение 84-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2010/132615 A1, а соединение 84-8 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 A1.

К смеси 84-1 (2,0 г, 8,65 ммоль) в CHCl_3 (10 мл) добавляли *m*-CPBA (4,97 г, 21,62 ммоль, 75% чистота). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч и концентрировали для получения в неочищенном виде 84-2 (1,81 г, в неочищенном виде) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующем этапе без очистки. МС: m/z 247,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь 84-2 (1,8 г, в неочищенном виде) в POCl_3 (17,8 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакцию гасили с использованием H_2O (350 мл). Смесь медленно нейтрализовали водн. NaOH до pH 7-8 и экстрагировали с использованием ЭА (550 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 0-20% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 84-3 (805 мг, в неочищенном виде) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали на следующем этапе без очистки. МС: m/z 266,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К смеси 84-3 (805 мг, в неочищенном виде) и 84-3A (812 мг, 6,06 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (222 мг, 0,303 ммоль) и Na_2CO_3 (642 мг, 6,06 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали и осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-20% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 84-4 (692 мг, 88,7%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 258,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К смеси 84-4 (500 мг, 1,94 ммоль) в диоксане (6 мл), H_2O (6 мл) и *t*-BuOH (3 мл) добавляли OsO_4 (147 мг, 0,58 ммоль) и NMO (273 мг, 2,33 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. NaIO_4 (2,07 г, 9,70 ммоль) добавляли при помешивании при 25°C в течение 10 мин. Смесь гасили с использованием H_2O (20 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (100 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок растворяли в MeOH (8 мл) и добавляли NaBH_4 (145 мг, 3,88 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. Реакцию гасили с использованием H_2O (100 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (100 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 20-100% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 84-5 (346 мг, 68,3%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 261,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К смеси 84-5 (300 мг, 1,15 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли раствор NaOH (138 мг, 3,45 ммоль) в H_2O (5 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч при отслеживании посредством ЖХМС. Смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли 1N HCl до pH 3 и концентрировали. Осадок измельчали в порошок в MeOH (30 мл). Твердое вещество удаляли и фильтрат концентрировали для получения 84-6 (254 мг, в неочищенном виде) в виде твердого вещества коричневого цвета. МС: m/z 234,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К смеси 84-8 (2,5 г, 6,01 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (1,8 г, 18,03 ммоль) и CbzCl (2,1 г, 12,02 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали и осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-100% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 84-9 (2,9 г, 66,8%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 550,1 [M+H]⁺.

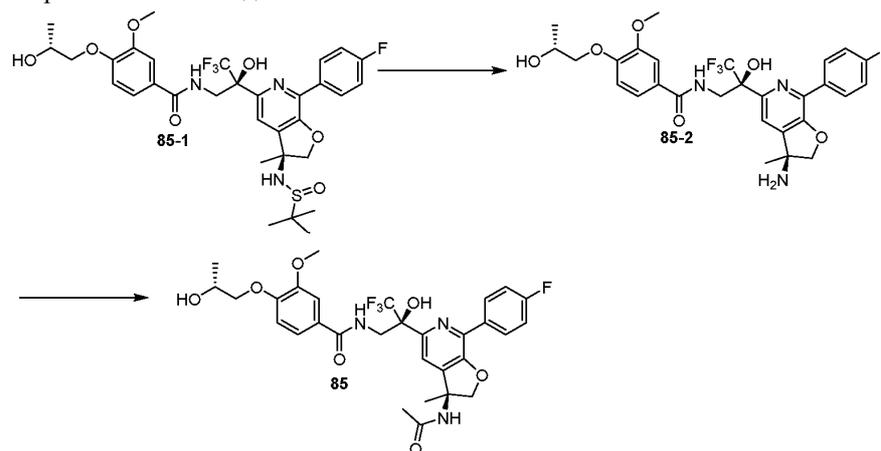
Смесь 84-9 (1,5 г, 2,73 ммоль), (4-фторфенил)борной кислоты (1,2 г, 8,19 ммоль), K₂CO₃ (754 мг, 5,46 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (315 мг, 273 мкмоль) в диоксане (20 мл) и H₂O (4 мл) нагревали до 100°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-80% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 84-10 (1,15 г, 69,1%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 610,1 [M+H]⁺.

Смесь 84-10 (1,0 г, 1,64 ммоль) и Pd/C (10% чистота, 500 мг) в MeOH (15 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (310 кПа (45 фунтов/кв.дюйм)) при 25°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали для получения сырого 84-6А (732 мг, в неочищенном виде) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 476,1 [M+H]⁺.

Смесь 84-6 (98 мг, 420 мкмоль), NATU (40 мг, 105 мкмоль) и DIPEA (41 мг, 315 мкмоль) в DMF (2,00 мл) перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Добавляли соединение 84-6А (50 мг, 105 мкмоль) и реакцию перемешивали при 25°C в течение 30 мин с отслеживанием посредством ЖХМС. Реакцию гасили с использованием H₂O (100 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (100 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Осадок очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием DCM:MeOH=10:1 в качестве элюента для получения 84-7 (41 мг, 38,6%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 691,3 [M+H]⁺.

К смеси 84-7 (41 мг, 58 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли HCl/MeOH (4,0М, 3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин с отслеживанием посредством ЖХМС. Смесь концентрировали и осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (при условии HCl) для получения 84 (15 мг, 45%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 587,3 [M+H]⁺.

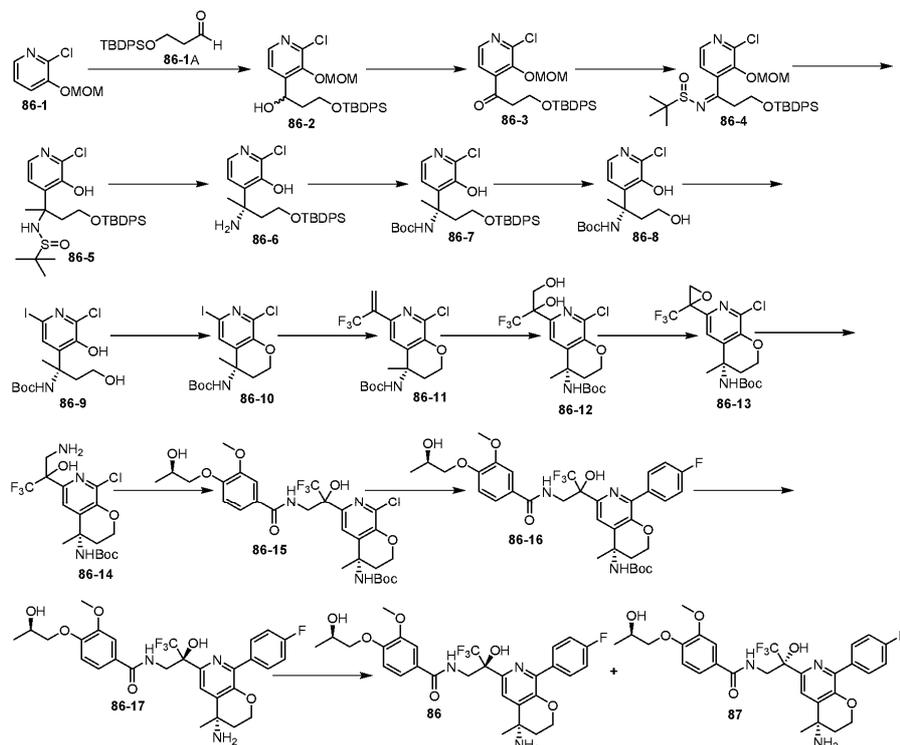
Пример 69. Приготовление соединения 85



Соединения 85-1 и 85-2 были приготовлены в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 A1.

К смеси 85-2 (100 мг, 173 мкмоль) в EtOH (4 мл) добавляли этилэтанимидата гидрохлорид (43 мг, 345 мкмоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч с отслеживанием посредством ЖХМС. Смесь концентрировали и осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (при условии HCl) для получения 85 (75 мг, 70,1%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 622,3 [M+H]⁺.

Пример 70. Приготовление соединений 86 и 87



Соединение 86-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в US 2007/155744 A1, а соединение 86-1A было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в Barry et al., *Organic Letters* (2005) 7(13):2683-2686.

Н-бутиллитий (2,5М, 110,6 мл) добавляли к раствору 86-1 (32,0 г, 184,33 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78°C при помешивании в течение 20 мин. Добавляли соединение 86-1A (90,3 г, 276,50 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 1 ч с отслеживанием посредством ЖХМС. Реакционную смесь гасили водным NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-20% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 86-2 (52,1 г, 58,1%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 486,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 86-2 (52,0 г, 106,98 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли DMP (113,4 г, 267,45 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч при отслеживании посредством ТСХ. Реакционную смесь гасили водным Na_2SO_3 (100 мл), водн. NaHCO_3 (300 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-15% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 86-3 (42,1 г, 81,3%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета.

Смесь 86-3 (42,0 г, 86,77 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (15,8 г, 130,16 ммоль) и $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (49,5 г, 216,93 ммоль) в толуоле (200 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Раствор концентрировали и осадок растворяли в ЭА (200 мл). Раствор вливали в водн. NaHCO_3 (200 мл) и перемешивали в течение 2 мин. Смесь фильтровали через целит и остаток на фильтре смывали ЭА (200 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-20% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 86-4 (28,3 г, 55,6%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета.

К раствору 86-4 (28,3 г, 47,8 ммоль) в DCM (200 мл) при помешивании добавляли MeMgBr (3М, 95,7 мл) при -45°C . Смесь перемешивали при -45°C в течение 2 ч и при 25°C в течение 0,5 ч. Реакцию гасили с использованием водного раствора NH_4Cl (200 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-25% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 86-5 (26,4 г, 99,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

К раствору 86-5 (26,4 г, 47,21 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли HCl/MeOH (0,2М, 236 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин при отслеживании посредством ЖХМС. Реакционную смесь гасили водным NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (500 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-50% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 86-6 (9,2 г, 42,8%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 455,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Раствор 86-6 (9,2 г, 20,2 ммоль) и Boc_2O (17,6 г, 80,9 ммоль) в толуоле (30 мл) перемешивали при

110°C в течение 4 ч при отслеживании посредством ТСХ. Смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-30% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 86-7 (8,8 г, 78,2%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета.

К раствору 86-7 (8,7 г, 15,7 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли 3HF·TEA (20,2 г, 125,4 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч при отслеживании посредством ТСХ. Реакцию гасили с использованием H₂O (100 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (300 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 20-60% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 86-8 (4,5 г, 89,6%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 361,9 [M+H]⁺.

К смеси раствора 86-8 (4,5 г, 14 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли NIS (4,74 г, 21 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч при отслеживании посредством ТСХ. Реакционную смесь гасили водным Na₂SO₃ (200 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (300 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-40% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 86-9 (5,3 г, 85,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 443,0 [M+H]⁺.

К раствору 86-9 (5,0 г, 11,3 ммоль) и PPh₃ (3,6 г, 13,55 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли DIAD (2,74 г, 13,55 ммоль) по каплям при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 1-10% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 86-10 (2,7 г, 81,3%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 424,9 [M+H]⁺.

Смесь 86-10 (500 мг, 1,18 ммоль), 86-10А (339 мг, 1,53 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (86 мг, 118 мкмоль) и Cs₂CO₃ (767 мг, 2,35 ммоль) в DME (8 мл) и H₂O (2 мл) нагревали при 95°C в течение 40 мин при воздействии микроволн. Смесь концентрировали и осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-30% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 86-11 (1,3 г, 70,1%, 4 партии) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 392,9 [M+H]⁺.

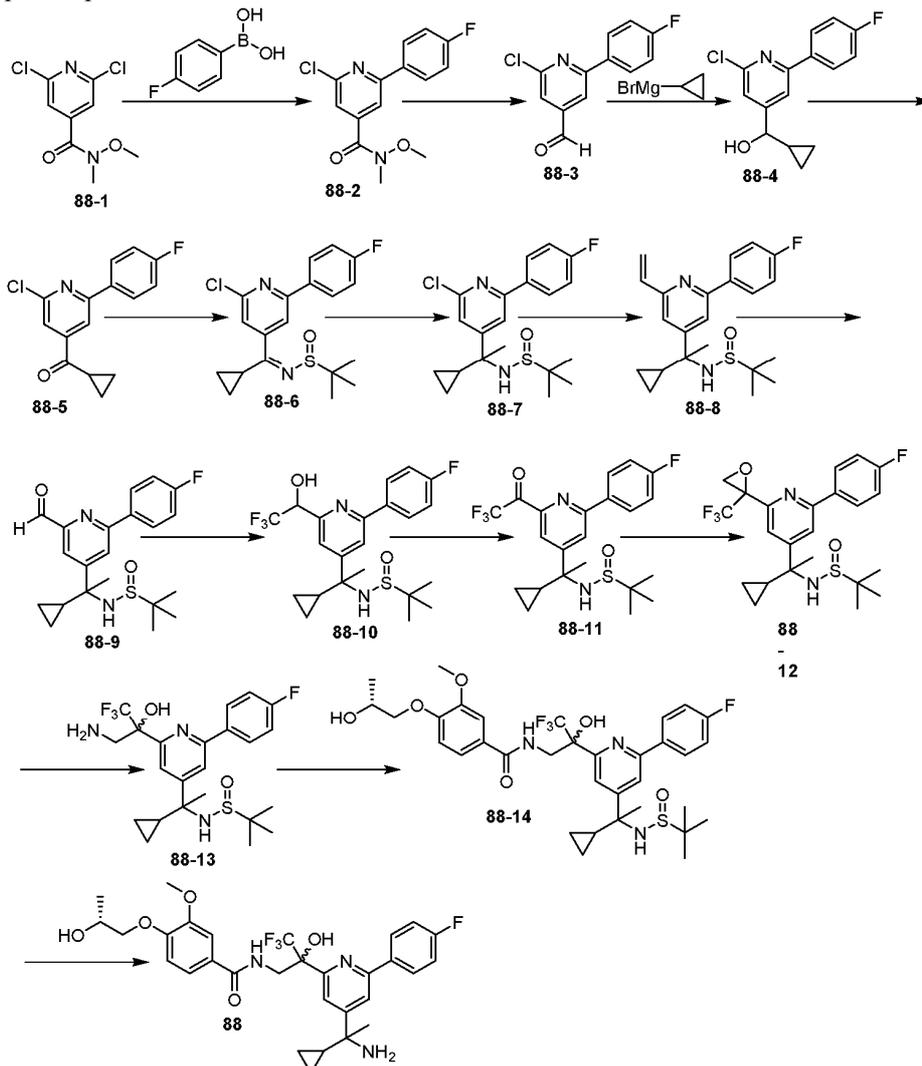
Смесь 86-11 (1,3 г, 3,31 ммоль), (DHQD)₂PHAL (516 мг, 662 мкмоль), K₂OsO₄·2H₂O (244 мг, 662 мкмоль) и NMO (582 мг, 4,97 ммоль) в t-BuOH (20 мл) и H₂O (6 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили водным Na₂S₂O₃ (20 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (200 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-2% MeOH в DCM в качестве элюента для получения 86-12 (1,3 г, 92,2%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 426,9 [M+H]⁺.

К перемешиваемой смеси 86-12 (268 мг, 628 мкмоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C добавляли NaNH (63 мг, 1,57 ммоль 60% чистота) при помешивании в течение 30 мин. Добавляли TsCl (144 мг, 754 мкмоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин при отслеживании посредством ЖХМС. Реакцию гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (4×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали для получения 86-13 (256 мг, в неочищенном виде) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. МС: m/z 408,9 [M+H]⁺.

Смесь 86-13 (250 мг, в неочищенном виде) в NH₃/MeOH (7M, 20 мл) перемешивали при 15°C в течение 10 ч при отслеживании посредством ЖХМС. Смесь концентрировали для получения 86-14 (262 мг, в неочищенном виде) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 426,0 [M+H]⁺.

Соединения 86-14А было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2015/26792 А1. Соединения 86 (95 мг, твердое вещество белого цвета) и 87 (86 мг, твердое вещество белого цвета) были приготовлены с использованием способов, схожими со способами, использованными для приготовления 21, из 86-14А и 86-14. 86: МС: m/z 616,1 [M+Na]⁺ и 87: МС: m/z 616,1 [M+Na]⁺. Соединения 86 и 87 показаны выше с произвольно назначенной относительной стереохимией.

Пример 71. Приготовление соединения 88



Соединение 88-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в международной заявке на патент № 2009/114552 A1.

Смесь 88-1 (20,0 г, 85,1 ммоль), борную кислоту (13,1 г, 93,6 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (3,1 г, 4,25 ммоль) и TBAF (1M, 127,6 мл) в DCM (400 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Раствор концентрировали, осадок разбавляли H₂O (1 л) и экстрагировали с использованием ЭА (800 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-20% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 88-2 (17,2 г, 68,6%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 295,7 [M+H]⁺.

К раствору 88-2 (8,0 г, 27,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли DIBAL-H (1M, 54,3 мл) по каплям при -30°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч при отслеживании посредством ТСХ. Реакцию гасили насыщенным NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×250 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 1-20% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 88-3 (4,1 г, 63,3%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 237,7 [M+H]⁺.

К раствору 88-3 (9,0 г, 38,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли реактив Гриньяра (0,5M, 305 мл) при 25°C в атмосфере N₂. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Раствор вливали в водн. NH₄Cl (200 мл), перемешивали и экстрагировали с использованием ЭА (2×250 мл). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 1-20% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 88-4 (6,30 г, 59,4%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 277,9 [M+H]⁺.

К раствору 88-4 (6,3 г, 22,7 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли DMP (19,2 г, 45,4 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным Na₂SO₃ (300 мл) и экстрагировали с использованием DCM (2×250 мл). Органическую фазу промыли водн. раствором NaHCO₃ (200

мл) и соевым раствором (100 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 1-20% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 88-5 (4,4 г, 70,4%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 276,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

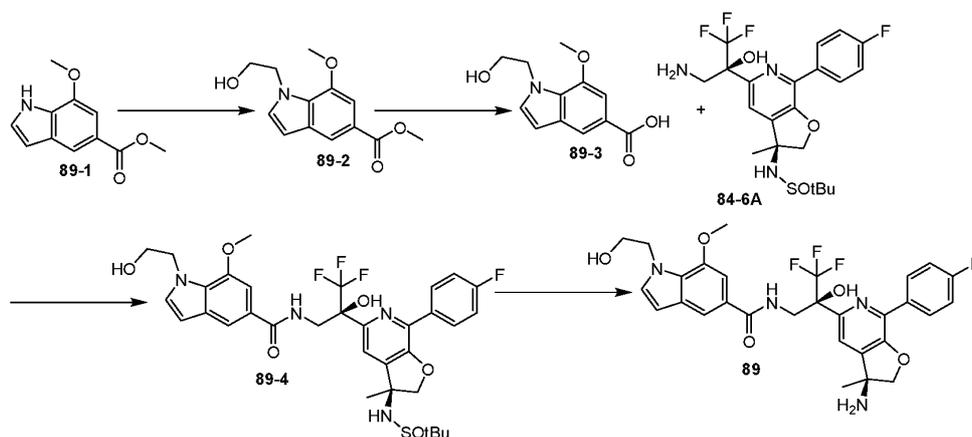
Смесь 88-5 (3,6 г, 13,06 ммоль), NH_2SOtBu (4,7 г, 39,18 ммоль) и $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (8,9 г, 39,18 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водным раствором NaHCO_3 (10 мл) при помешивании до формирования белого осадка солей титана. Твердое вещество фильтровали через слой целита. Фильтрат сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-30% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 88-6 (4,2 г, 85,1%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 379,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 88-6 (4,0 г, 10,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли MeMgBr (3М, 10,5 мл) по каплям при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию гасили с использованием водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (250 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-50% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 88-7 (4,1 г, 96,5%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 394,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 88-7 синтезировали с использованием способа, схожим со способом, использованным для приготовления 86-5. Соединение 88-8 и 88-9 синтезировали с использованием способов схожих с используемыми при приготовлении 50-5 и 50-6.

Соединение 88 (32 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 51, из 88-9. МС: m/z 592,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 72. Приготовление соединения 89

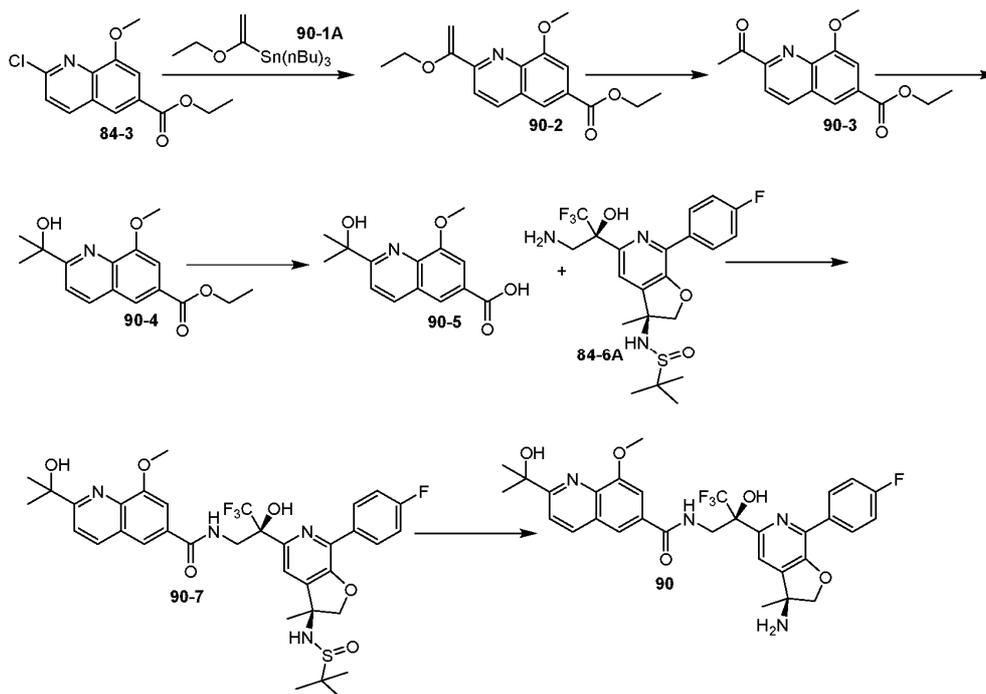


Соединение 89-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в Ezquerria et al., *Journal of Organic Chemistry* (1996) 61(17):5804-5812.

К раствору 89-1 (400 мг, 1,95 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaNH (60%, 234 мг, 5,85 ммоль) в один прием при 0°C . Смесь смешивали в течение 30 мин. Добавляли 2-бромэтанол (730 мг, 5,85 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакцию гасили с использованием H_2O (100 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (50 мл). Органический слой промывали соевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 1-20% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 89-2 (57 мг, 11,5%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 250,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 89 (1,86 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 89-2 и 84-6А. МС: m/z 589,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 73. Приготовление соединения 90



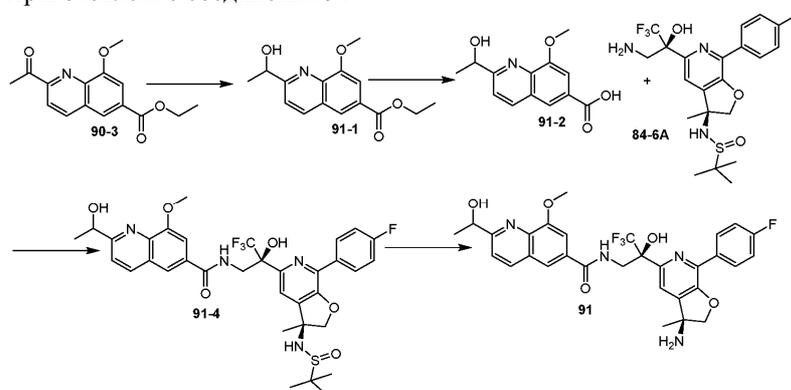
Смесь 84-3 (1,5 г, 5,65 ммоль), K_2CO_3 (1,4 г, 10,17 ммоль), 90-1A (4,1 г, 11,30 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (413 мг, 0,56 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали при $90^\circ C$ в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакцию гасили с использованием H_2O (200 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (300 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали для получения 90-2 (810 мг, в неочищенном виде) в виде твердого вещества коричневого цвета. МС: m/z 301,9 $[M+H]^+$.

К раствору 90-2 (0,8 г, в неочищенном виде) в ТГФ (8 мл) добавляли HCl (3M, 2 мл). Смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили водным $NaHCO_3$ (60 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-50% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 90-3 (561 мг, 77,3%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 290,1 $[M+H]^+$.

К смеси 90-3 (400 мг, 1,46 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли $MeMgBr$ (3,0M, 0,6 мл) при $-40^\circ C$ в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при $-40^\circ C$ в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водным NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×50 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-50% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 90-4 (232 мг, 54,9%) в виде красной маслянистой жидкости. МС: m/z 273,9 $[M+H]^+$.

Соединение 90 (23 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21 из 89-4 и 84-6A. МС: m/z 615,1 $[M+H]^+$.

Пример 74. Приготовление соединения 91

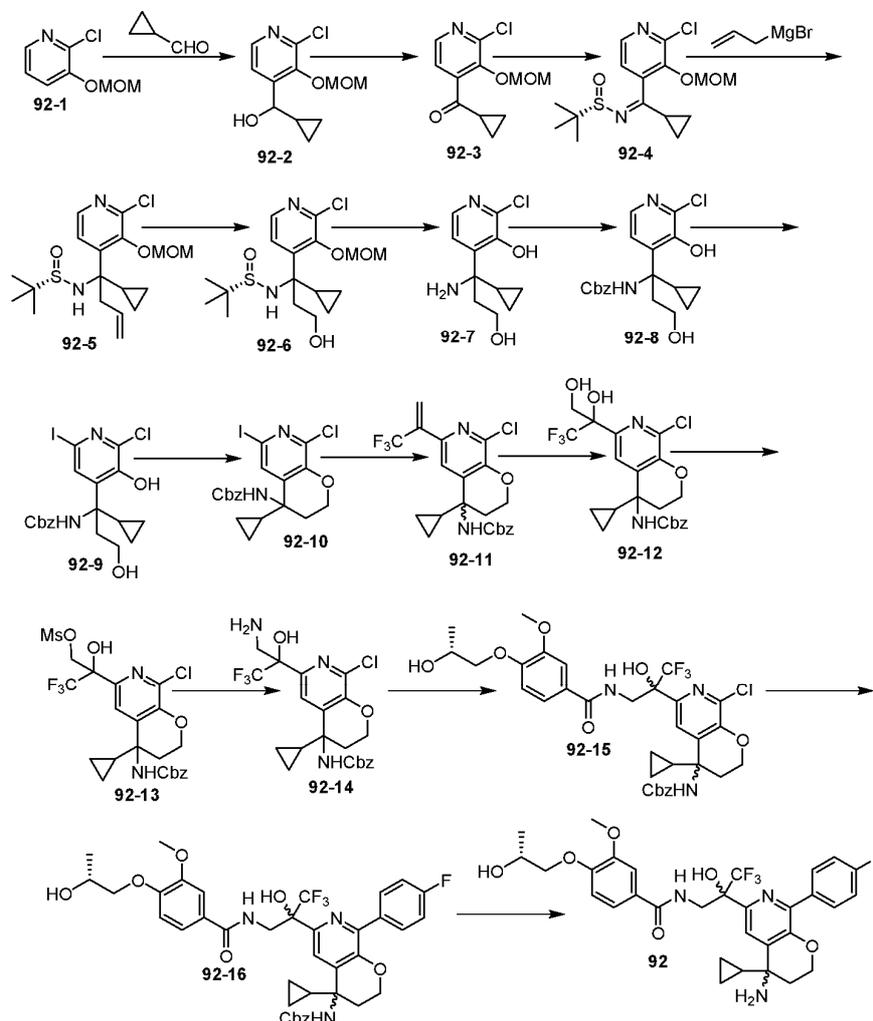


К раствору 90-3 (200 мг, 0,73 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли $NaBH_4$ (56 мг, 1,46 ммоль) при $25^\circ C$. Смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 10 мин и реакцию гасили с использованием H_2O (30 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (50 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрирова-

ли. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 20~60% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 91-1 (153 мг, 75,9%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 276,2 $[M+H]^+$.

Соединение 91 (10 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 91-1 и 84-6А. МС: m/z 601,1 $[M+H]^+$.

Пример 75. Приготовление соединения 92



Соединение 92-1 было приготовлено в соответствии с процедурой, схожей с описанной в US 2007/155744 A1.

К раствору 92-1 (22,0 г, 126,7 ммоль) в ТГФ (220 мл) добавляли *n*-бутиллитий (2,5М, 76 мл) по каплям при -78°C в атмосфере N_2 . После добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, после чего добавляли альдегид (13,3 г, 190,1 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 1,5 ч при -78°C . Реакцию гасили с использованием водн. NH_4Cl (300 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×500 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (300 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-20% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 92-2 (30,2 г, 97,2%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 243,8 $[M+H]^+$.

К раствору 92-2 (28,0 г, 114,9 ммоль) в MeCN (250 мл) порционно добавляли IBX (48,3 г, 172,3 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 20°C и твердую фазу удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали и осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-20% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 92-3 (24,7 г, 86,5%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 241,8 $[M+H]^+$.

Смесь 92-3 (13,0 г, 53,79 ммоль), NH_2SOtBu (7,8 г, 64,55 ммоль) и $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (27,0 г, 118,34 ммоль) в толуоле (120 мл) перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до 20°C и вливали в водн. NaHCO_3 (150 мл). Твердое вещество фильтровали через слой целита и фильтрат экстрагировали с использованием ЭА (3×200 мл). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором (150 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-20% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 92-4 (5,5 г,

27,8%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 344,9 $[M+H]^+$.

К раствору 92-4 (5,5 г, 15,9 ммоль) в ТГФ (55 мл) добавляли реактив Гриньяра (1М, 64 мл) по каплям при -78°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию гасили с использованием NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали с использованием DCM (3×150 мл). Комбинированную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-50% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 92-5 (2,3 г, 37,3%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 387,0 $[M+H]^+$.

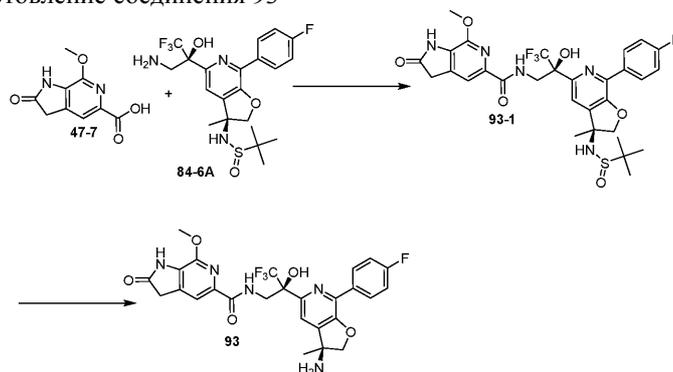
Раствор барботировали озонем 92-5 (5,0 г, 12,9 ммоль) в MeOH (30 мл) и DCM (30 мл) при -78°C в течение 30 мин. После удаления избыточного O_3 продувкой азотом, NaBH_4 (2,4 г, 63,9 ммоль) добавляли к раствор при 0°C . Смесь смешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили с использованием H_2O (100 мл) и экстрагировали с использованием DCM (3×120 мл). Комбинированную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 50-80% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 92-6 (2,8 г, 55,4%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 391,8 $[M+H]^+$.

К раствору 92-6 (2,7 г, 7,03 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли HCl/MeOH (4М, 25 мл). Раствор перемешивали при 20°C в течение 4 ч, нейтрализовали водн. NaHCO_3 и экстрагировали с использованием DCM (3×150 мл). Комбинированную органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-15% MeOH в DCM в качестве элюента для получения 92-7 (1,4 г, 80,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 242,9 $[M+H]^+$.

К раствору 92-7 (1,4 г, 5,6 ммоль) и пиридина (14 мл) добавляли TMSCl (3,1 г, 27,9 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч, после чего добавляли CbzCl (1,9 г, 11,2 ммоль). Смесь смешивали в течение 11 ч при 20°C . Раствор концентрировали и осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 1-10% MeOH в DCM в качестве элюента для получения 92-8 (821 мг, 39,1%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 377,0 $[M+H]^+$.

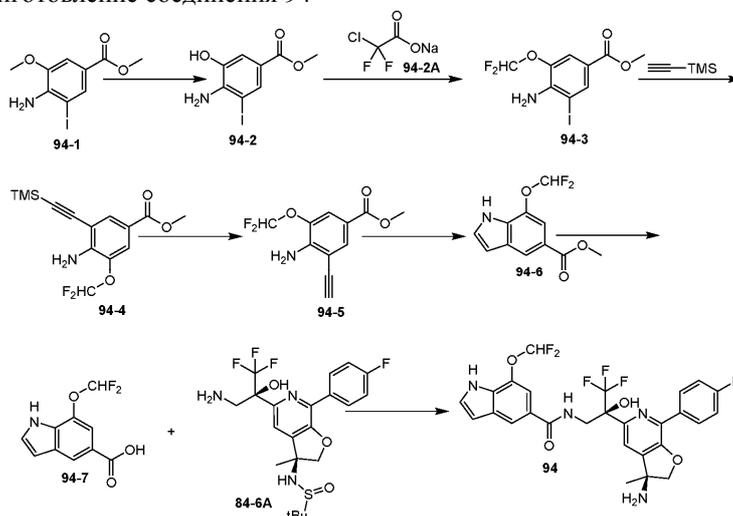
Соединение 92 (10 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 87, из 92-8. МС: m/z 620,1 $[M+H]^+$.

Пример 76. Приготовление соединения 93



Соединение 93 (35 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 47-7 и 84-6A. МС: m/z 562,0 $[M+H]^+$.

Пример 77. Приготовление соединения 94



К раствору 94-1 (7,1 г, 23 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли BBr_3 (3 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и реакцию гасили с использованием водн. NaHCO_3 (150 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (300 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 30-80% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 94-2 (4,8 г, 71,3%) в виде желтой маслянистой жидкости. МС: m/z 293,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 94-2 (4,8 г, 16,4 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (16,1 г, 49,1 ммоль) и 94-2А (3,8 г, 24,6 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-40% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 94-3 (3,9 г, 69,4%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 343,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

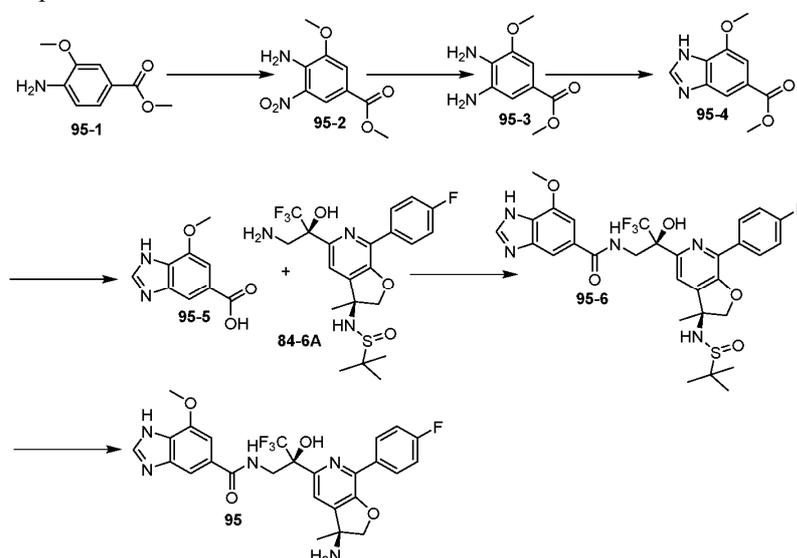
Смесь 94-3 (3,9 г, 11,4 ммоль), 94-3А (2,2 г, 22,7 ммоль), Et_3N (5,8 г, 57 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (399 мг, 0,57 ммоль) и CuI (433 мг, 2,27 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (150 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-40% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 94-4 (2,8 г, 78,6%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 313,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 94-4 (1,2 г, 3,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли ТВАФ (3,0 г, 11,49 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-40% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 94-5 (650 мг, 69,2%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. МС: m/z 241,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь 94-5 (390 мг, 1,6 ммоль), CuI (772 мг, 4,0 ммоль) и ТВАФ (636 мг, 2,4 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 30 мин. Реакцию охлаждали до КТ, разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-50% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 94-6 (250 мг, 64,2%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 241,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 94 (41 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 94-6 и 84-6А. МС: m/z 581,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 78. Приготовление соединения 95



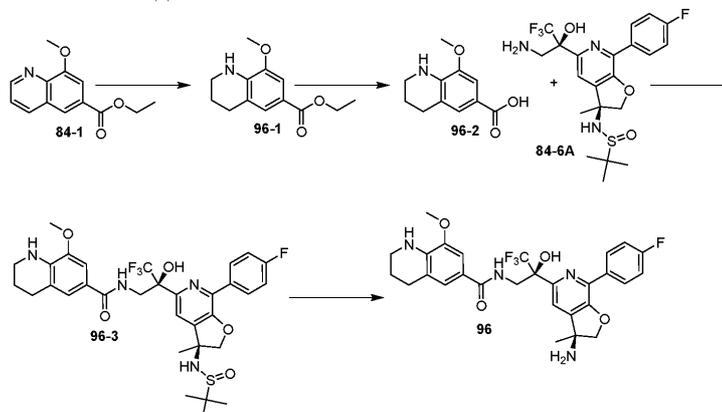
К смеси 95-1 (1,5 г, 8,3 ммоль) и TFA (10 мл) порционно добавляли KNO_3 (1,3 г, 12,4 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакцию гасили с использованием H_2O (80 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (3×50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 10-60% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 95-2 (1,5 г, 80,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 226,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь 95-2 (1,5 г, 6,6 ммоль) и Pd/C (500 мг, 10% чистота) в MeOH (15 мл) перемешивали в атмосфере H_2 (310 кПа (45 фунтов/кв.дюйм)) при 25°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 50-100% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 95-3 (900 мг, 69,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 197,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь 95-3 (500 мг, 2,55 ммоль) в HCOOH (6 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 2-10% MeOH в DCM в качестве элюента для получения 95-4 (120 мг, 22,8%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 207,1 [M+H]⁺.

Соединение 95 (23 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 95-4 и 84-6А. МС: m/z 545,9 [M+H]⁺.

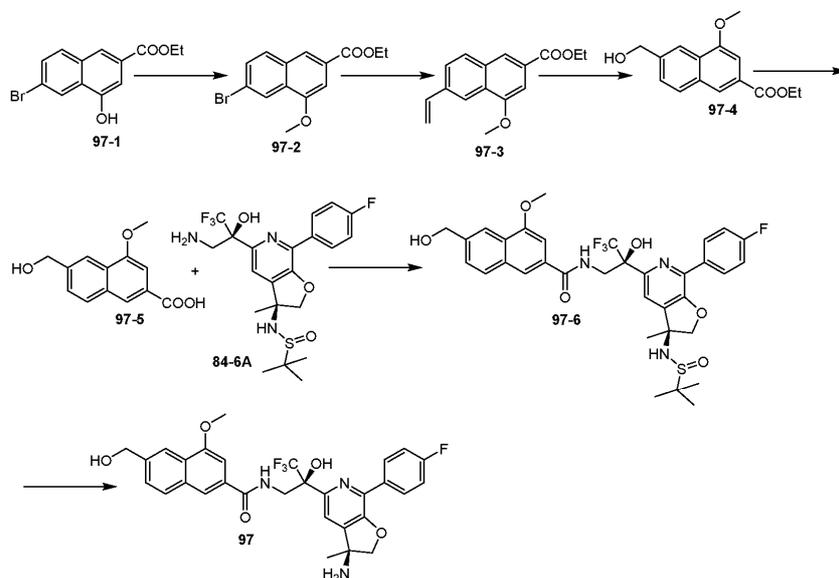
Пример 79. Приготовление соединения 96



Смесь 84-1 (1,5 г, 5,60 ммоль) и Pd/C (500 мг, 10% чистота) в MeOH (15 мл) и HCl (1 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (310 кПа (45 фунтов/кв.дюйм)) при 25°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Осадок нейтрализовали водн. Na₂CO₃ и экстрагировали с использованием ЭА (200 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Осадок очищали с использованием 10-50% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 96-1 (1,2 г, 91,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 236,2 [M+H]⁺.

Соединение 95 (38 мг, легкое твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 96-1 и 84-6А. МС: m/z 561,1 [M+H]⁺.

Пример 80. Приготовление соединения 97

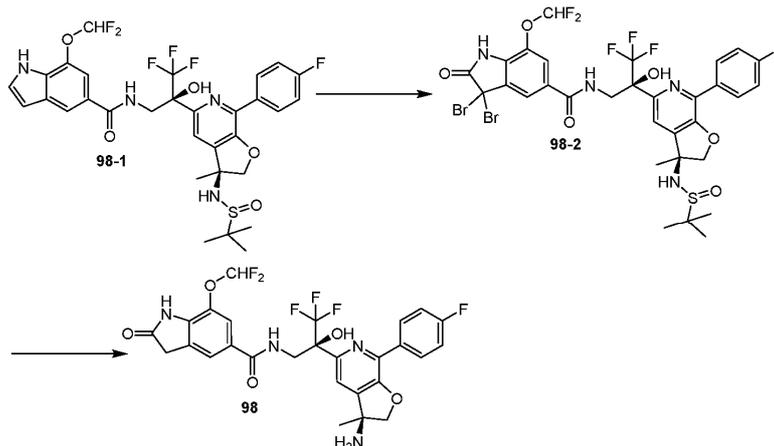


Соединение 97-1 было приготовлено способом, схожим со способом, описанным в патенте США 2003/176506 А1.

К смеси 97-1 (2,6 г, 8,8 ммоль) в DMF (10 мл) порционно добавляли NaN (60%, 353 мг, 8,8 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли MeI (4,1 г, 28,4 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, после чего охлаждали до КТ. Реакцию гасили с использованием H₂O (150 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (150 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Осадок очищали с использованием 10-15% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 97-2 (2,2 г, 78,9%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 97 (39 мг, легкое твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 84, из 97-2 и 84-6А. МС: m/z 601,1 [M+H]⁺.

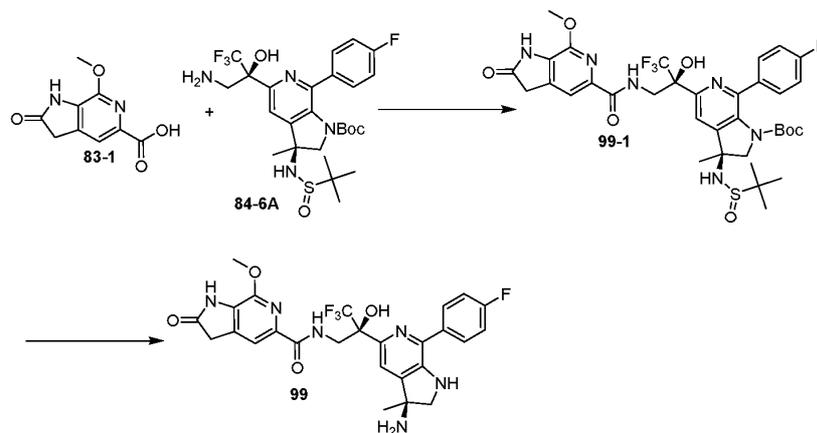
Пример 81. Приготовление соединения 98



К смеси 98-1 (85 мг, 124 мкмоль) в *i*-PrOH (1 мл) и H₂O (100 мкл) добавляли NBS (110 мг, 620 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию разбавляли водным NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали для получения 98-2 (92 мг, в неочищенном виде) в виде твердого вещества белого цвета. МС: *m/z* 587,1 [M+H]⁺.

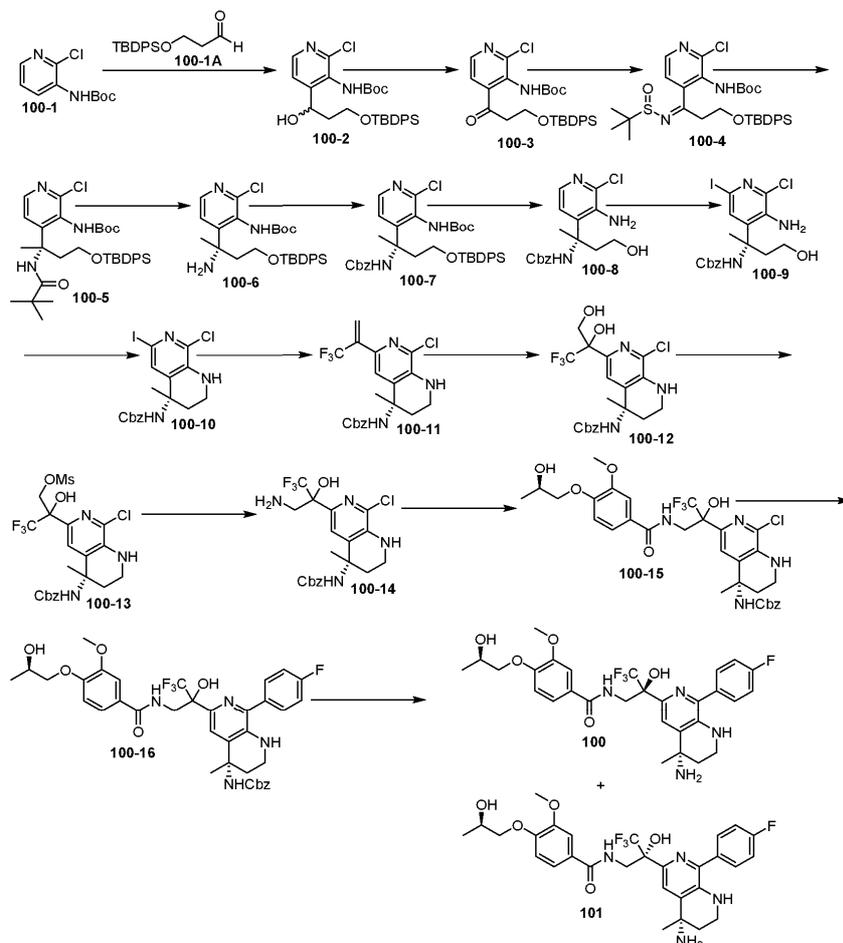
К раствору 98-2 (91 мг, в неочищенном виде) в AcOH (1 мл) добавляли порошок цинка (70 мг, 1,06 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали водным NaHCO₃ и экстрагировали с использованием ЭА (50 мл). Органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (при условии HCl) для получения 98 (21 мг, 31,6%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: *m/z* 597,0 [M+H]⁺.

Пример 82. Приготовление соединения 99



Соединение 99 (1,5 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 83-1 и 84-6А. МС: *m/z* 561,0 [M+H]⁺.

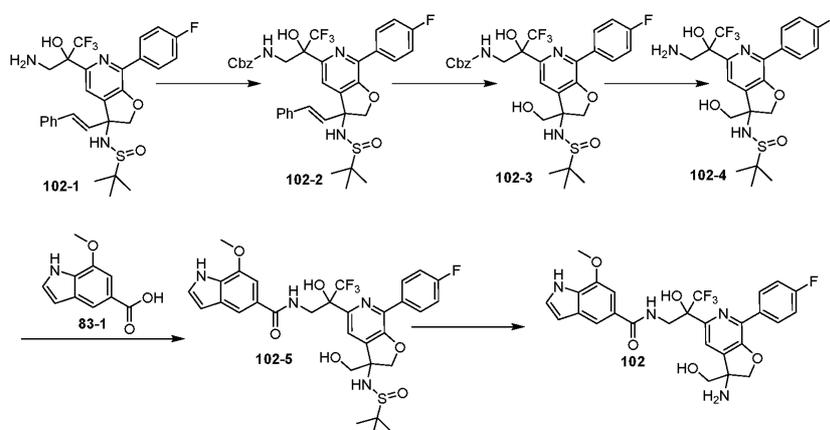
Пример 83. Приготовление соединения 100 и 101



Соединение 100-1 было приготовлено способом, схожим со способом, описанным в Demont et al., *Journal of Medicinal Chemistry* (2015) 58(14):5649-5673; и соединение 100-1A было приготовлено способом, схожим со способом, описанным в Bary et al., *Organic Letters* (2005) 7(13):2683-2686.

Соединения 100 (4,6 мг, легкое твердое вещество желтого цвета) и 101 (6,5 мг, легкое твердое вещество желтого цвета) были приготовлены с использованием способов, схожих со способами, использованными для приготовления 87, из 100-1 и 100-1A. 100: МС: m/z 593,1 $[M+H]^+$; и 101: МС: m/z 593,1 $[M+H]^+$.

Пример 84. Приготовление соединения 102



Соединение 102-1 было приготовлено способом, схожим со способом, описанным в международной заявке на патент № 2015/26792 A1.

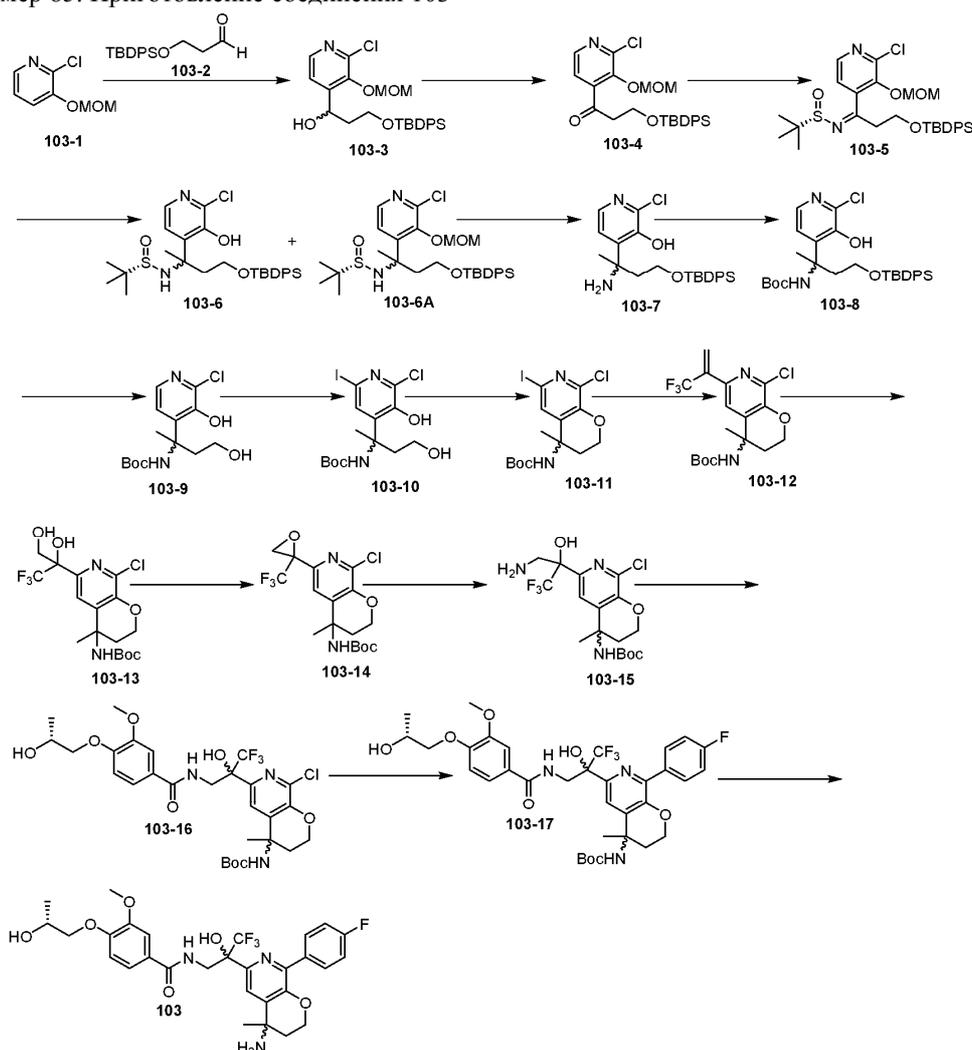
К смеси 102-1 (1,8 г, в неочищенном виде) и TEA (646 мг, 6,38 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли CbzCl (817 мг, 4,79 ммоль) при помешивании. Смесь перемешивали 25°C в течение 1 ч. После чего смесь концентрировали и очищали с использованием 10-100% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 102-2 (0,95 г) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 698,1 $[M+H]^+$.

Раствор 102-2 (0,95 г) в MeOH (15 мл) барботировали озонм при -78°C в течение 5 мин. После удаления избыточного O_3 с использованием N_2 порционно добавляли NaBH_4 (163 мг, 4,3 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Реакцию гасили с использованием H_2O (100 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (150 мл). Органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали с использованием 1-10% MeOH в DCM в качестве элюента для получения 102-3 (683 мг, в неочищенном виде) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 626,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь 102-3 (680 мг, в неочищенном виде) и Pd/C (300 мг, 10% чистота) в MeOH (15 мл) перемешивали в атмосфере H_2 (310 кПа (45 фунтов/кв.дюйм)) при 50°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали для получения 102-4 (496 мг, в неочищенном виде) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 492,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 102 (32 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, из 83-1 и 102-1. МС: m/z 582,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 85. Приготовление соединения 103



К перемешиваемой смеси 103-1 (1,7 г, 1,0 экв.) и TMEDA (1,61 мл, 1,05 экв.) в ТГФ (0,5М) при -78°C добавляли по каплям раствора *n*-бутиллития в гексане (4,3 мл, 1,05 экв., 2,5М в гексане). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч перед добавлением раствора альдегида 103-2 (4,2 г, 1,4 экв.) в ТГФ (1,0М). Смесь смешивали в течение 1 ч при -78°C , после чего реакцию гасили с использованием насыщ. раствора NH_4Cl . Смесь разбавляли EtOAc. Далее продукт обрабатывали нормальным раствором с EtOAc. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем для получения желаемого продукта в виде бесцветной маслянистой жидкости (4,1 г, 86%). ЖХ/МС 486,15 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемой смеси 103-3 (4,1 г, 1,0 экв.) в DCM (28 мл) при комнатной температуре добавляли реагент DMP (5,4 г, 1,8 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре до полного реагирования вещества 103-3. Реакцию гасили с использованием насыщ. раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и NaHCO_3 . Далее продукт обрабатывали нормальным раствором с EtOAc. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем для получения 103-4 (3,34 г). ЖХ/МС 484,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемой смеси 103-4 (3,34 г, 1,0 экв.) в толуоле (0,3М, очищено от кислорода перед ис-

пользованием) добавляли S-сульфинамид (990 мг, 1,2 экв.) и $Ti(OEt)_4$ (3,2 мл, 2,3 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение нескольких часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли толуолом. Реакцию гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и добавляли целит. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин перед фильтрацией через слой целита. Смесь сырого продукта очищали на колонке с силикагелем для получения 103-5 в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ/МС 587,2 m/z $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 103-5 (2,6 г, 1,0 экв.) в DCM (17 мл) при -45°C добавляли по каплям раствор $MeMgBr$ в Et_2O (7,4 мл, 3,0M). Смесь перемешивали при -45°C в течение нескольких часов, после чего снимали с холодной бани. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и реакцию медленно гасили насыщенным раствором NH_4Cl . Смесь разбавляли $EtOAc$. Далее продукт обрабатывали нормальным раствором с $EtOAc$. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем для получения 103-6 в виде красноватой маслянистой жидкости в качестве основного продукта, а также небольшого количества 103-6А. ЖХ/МС: 559,2 и 603,2 m/z $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 103-6 и 103-6А (950 мг, 1,0 экв.) в $MeOH$ (10 мл) при комнатной температуре добавляли раствор HCl в диоксане (2 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего концентрировали при пониженном давлении для получения в неочищенном виде 103-7. Неочищенное 103-7 очищали на колонке с силикагелем для получения 103-7. ЖХ/МС 455,1 m/z $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 103-7 (470 мг, 1,0 экв.) в DCM (4,1 мл) при 0°C добавляли TEA (975 мкл) и $(Boc)_2O$ (675 мг). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин и нагревали до КТ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$. Далее продукт обрабатывали нормальным раствором с $EtOAc$. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем для получения 103-8 в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ/МС 555,2 m/z $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 103-8 (280 мг) в ТГФ (2,0 мл) при 0°C (пластиковый флакон) добавляли 3НФ·TEA (1,3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь вливали в холодный стакан, содержащий насыщенный раствор $NaHCO_3$. Смесь разбавляли $EtOAc$, после чего добавляли нормальный водный раствор $EtOAc$. Неочищенную смесь очищали с использованием силикагеля для получения 103-9. ЖХ/МС 317,2 m/z $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 103-9 (88 мг) в DMF (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли NIS (81 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего гасили с использованием 20% водного $Na_2S_2O_3$ раствор. Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с $EtOAc$. Неочищенную смесь очищали с использованием силикагеля для получения 103-10. ЖХ/МС 443,0 m/z $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 103-10 (96 мг) в ТГФ (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли PPh_3 (109 мг) и DIAD (110 мкл). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего концентрировали при пониженном давлении для получения 103-11. ЖХ/МС 425 m/z $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 103-11 (63 мг) в DME/воде (0,15M, 10:1, очищено от кислорода перед использованием) добавляли сложный борный эфир (34 мг), Cs_2CO_3 (110 мг) и $PdCl_2(dppf)$ (23 мг). Смесь оставляли для реагирования под микроволновым излучением при 110°C в течение 45 мин. Смесь разбавляли в воде и $EtOAc$. Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с $EtOAc$. Неочищенную смесь очищали с использованием силикагеля для получения 103-12. ЖХ/МС 393,2 m/z $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 103-12 (43 мг) в t-BuOH/воде (0,5 мл каждого) добавляли NMO (65 мг) и $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (12 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным $Na_2S_2O_3$ раствор и разбавляли $EtOAc$. Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с $EtOAc$. Неочищенную смесь очищали с использованием силикагеля для получения 103-13. ЖХ/МС 427,1 m/z $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 103-13 (36 мг) в ТГФ (1,0 мл) при 0°C добавляли NaN (8,5 мг, 60 мас.%). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли $TsCl$ (19,3 мг). Смесь смешивали в течение 30 мин и быстро нагревали до КТ в течение 5 мин. Реакцию гасили водой и разбавляли $EtOAc$. Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с $EtOAc$. Неочищенную смесь очищали с использованием силикагеля для получения 103-14. ЖХ/МС 409,1 m/z $[M+H]^+$.

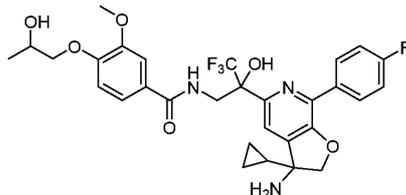
К перемешиваемой смеси 103-14 (26 мг) в DMF (0,96 мл) при комнатной температуре добавляли NH_4OH (20 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре до полного реагирования всего исходного материала. Реакцию гасили водой и разбавляли $EtOAc$. Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с $EtOAc$. Неочищенную смесь (содержащую 103-15) непосредственно использовали в следующей реакции без дальнейшего очищения. ЖХ/МС 426,1 m/z $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси кислоты (21 мг), NATU (38 мг) в DMF (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (26 мкл). Смесь смешивали в течение 10 мин перед добавлением необработанного раствора 103-15 в DMF (0,5 мл). Смесь смешивали в течение 20 мин. Реакцию гасили с использованием 10% водного $NaHCO_3$ раствор и разбавляли $EtOAc$. Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с $EtOAc$. Неочищенную смесь очищали с использованием силикагеля, после чего далее очищали посредством ВЭЖХ для получения 103-16. ЖХ/МС 634,1 m/z $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 103-16 (13 мг) в DME (1,5 мл/0,1 мл, 10:1, очищено от кислорода перед использованием) добавляли борную кислоту (12 мг), Cs₂CO₃ (34 мг) и PdCl₂(dppf) (13,2 мг). Смесь обрабатывали при реакции микроволнового излучения при 110°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли в воде и EtOAc. Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с EtOAc. Неочищенную смесь очищали с использованием силикагеля для получения 103-17. ЖХ/МС 694,3 m/z [M+H]⁺.

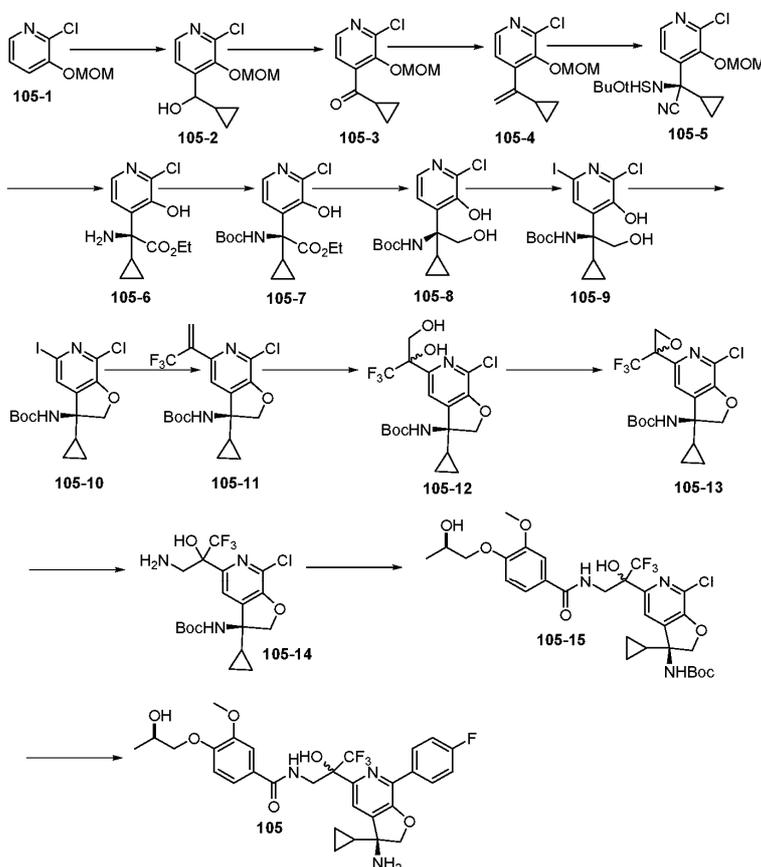
Соединение 103-17 растворяли раствором HCl в диоксане (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов до полного реагирования всего исходного материала. Смесь сырого продукта концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством ВЭЖХ для получения 103 в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС 594,1 m/z [M+H]⁺.

Пример 86. Приготовление соединения 104



Соединение 104 было приготовлено способом, подобным способу приготовления соединения 539 по патенту США № 2015/0065504. ЖХМС: 606,2 m/z [M+H]⁺.

Пример 87. Приготовление соединения 105



Соединение 105-2 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 103-3. ЖХМС: 244,0 m/z [M+H]⁺. Соединение 105-3 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 103-4. ЖХМС: 242,1 m/z [M+H]⁺. Соединение 105-4 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 103-5. ЖХМС: 345,1 m/z [M+H]⁺.

К перемешиваемой смеси Et₂AlCN в толуоле (12,4 мл, 1,0M) в DCM (10,5 мл) при 0°C добавляли iPrOH (0,95 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и быстро нагревали до КТ. Смесь смешивали в течение 1 ч, после чего охлаждали до 0°C. К данной смеси добавляли раствор 105-4 (1,07 г, 3,11 ммоль) в DCM (2 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, после чего нагревали до КТ в течение ночи. Реакцию медленно гасили Na₂SO₄·10H₂O. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин перед фильтрацией через слой целита. Сырой продукт концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке с силикагелем для получения желаемого продукта в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ/МС: 371,95 m/z [M+H]⁺.

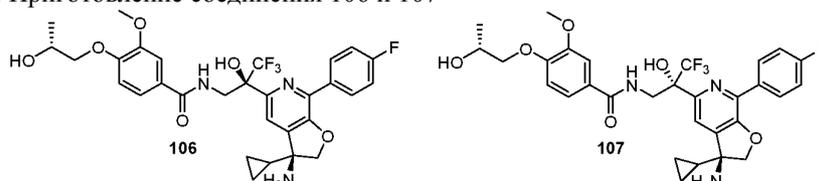
Соединение 105-7 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 103-7 и 103-8.

ЖХМС: 371,1 m/z [M+H]⁺.

К перемешиваемой смеси 105-7 (320 мг, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям раствор LiBH₄ (3,4 мл) в ТГФ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов, после чего гасили насыщенным раствором NH₄Cl при комнатной температуре. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 мин, после чего охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc. Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с EtOAc. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем для получения 105-8 в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ/МС: 327,1 m/z [M+H]⁺.

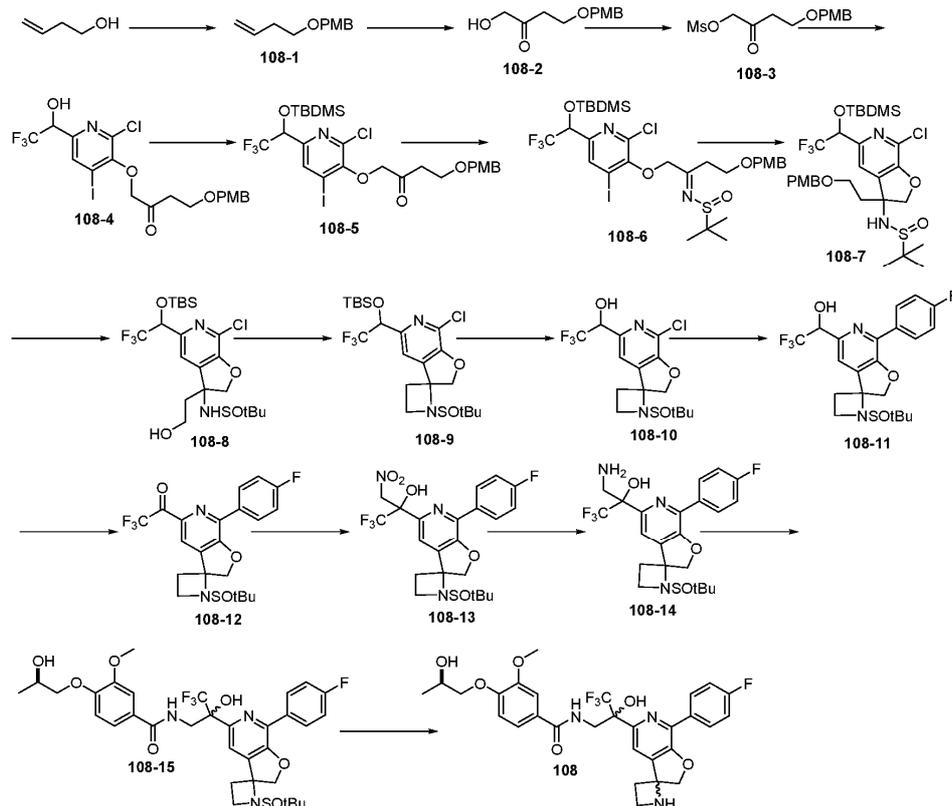
Соединение 105 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 103. ЖХМС 606,1 m/z [M+H]⁺.

Пример 88. Приготовление соединения 106 и 107



Рацемическую смесь 105 (115 мг) разделяли посредством СФХ при следующих параметрах: колонка: Chiralpak AD-3, внутр. диам 150×4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А. СО₂ В: изопропанол (0,05% DEA); градиент: от 5 до 40% В за 5,0 мин и удержание 40% в течение 2,5 мин, после чего 5% В в течение 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин. После разделения посредством СФХ раствор концентрировали и повторно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (при условии HCl) для получения 106 (12 мг, 10,4%) в виде твердого вещества белого цвета и 107 (13 мг, 10,5%) в виде твердого вещества белого цвета. 106: МС: m/z 628,0 [M+Na]⁺. 107: МС: m/z 628,0 [M+Na]⁺. Соединения 106 и 107 показаны выше с произвольно назначенной относительной стереохимией.

Пример 89. Приготовление соединения 108



3-Бутен-1-ол (2,0 мл, 23 ммоль) добавляли по каплям к раствору гидрида натрия (1,0 г, 26 ммоль) в ТГФ при 0°С и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли йодид тетрабутиламмония (0,85 г, 2,3 ммоль) и хлорид параметоксибензила (3,3 мл, 30 ммоль) и реакцию перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили с использованием NH₄Cl и экстрагировали с использованием ЭА. Органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. 108-1 (1,69 г, 26%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,24 (d, J=8,8, 2H), 6,56 (d, J=8,8, 2H), 5,78-5,85 (m, 1H), 5,00-5,10 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,58 (t, J=6,4 2H), 2,32-2,37 (m, 2H).

Перманганат калия (1,08 г, 6,8 ммоль) в ацетоне (12,8 мл) и воде (4,2 мл) добавляли по каплям к раствору 108-1 (0,82 г, 4,3 ммоль) в ацетоне (34 мл), воде (7,6 мл) и уксусной кислоте (1,6 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, добавляли EtOH (1 мл) и твердую фазу удаляли фильтрацией. Реакцию концентрировали. Осадок растворяли в ЭА, промывали бикарбонатом натрия и соевым раствором, сушили и концентрировали для получения 108-2 (0,34 г, 35%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,22 (d, $J=8,8$, 2H), 6,85 (d, $J=8,8$, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,25 (d, $J=4,0$, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, $J=6,0$, 2H), 2,65 (t, $J=6,0$, 2H).

Метансульфонилхлорид (1,8 мл, 23 ммоль) добавляли по каплям к раствору 108-2 (2,0 г, 19 ммоль) и DIEA (5,0 мл, 29 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию разбавляли ЭА, промывали 1N HCl и соевым раствором, сушили и концентрировали. 108-3 (1,25 г) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,21 (d, $J=8,8$, 2H), 6,87 (d, $J=8,8$, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (t, $J=6,0$, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,68 (t, $J=6,0$, 3H).

Соединение 108-4 было приготовлено с использованием способов, схожих со способами приготовления 50-2. ЖХ/МС: m/z 559,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Соединение 108-5 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 34. ЖХ/МС: m/z 674,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Соединение 108-6 было приготовлено с использованием способов, схожих со способами приготовления 50-3. ЖХ/МС: m/z 777,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Соединение 108-7 было приготовлено с использованием способов, схожих со способами приготовления 50-4. ЖХ/МС: m/z 651,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$. К перемешиваемой смеси 108-7 (410 мг, 1,0 экв.) в дихлорметане с водой (9 мл:0,4 мл) при комнатной температуре добавляли DDQ (286 мг, 2,0 экв.). Смесь смешивали в течение 1 ч. Дополнительно добавляли 1 экв. DDQ. Смесь смешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO_3 . Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с DCM. Смесь сырого продукта очищали на колонке с силикагелем для получения 108-8 (220 мг, 66%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ/МС: m/z 531,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемой смеси 108-8 (210 мг, 1 экв.) в ТГФ (5,6 мл) при комнатной температуре добавляли PPh_3 (155 мг, 1,5 экв.), после чего добавляли DIAD (156 мкл, 2 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке с силикагелем для получения 108-9 в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ/МС: m/z 513,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемой смеси 108-9 (168 мг, 1 экв.) в ТГФ (3,2 мл) при комнатной температуре добавляли раствор TBAF (632 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь разбавляли EtOAc и гасили насыщенным раствором NaHCO_3 . Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с EtOAc и сырую смесь продуктов очищали на колонке с силикагелем для получения 108-10 в виде твердого вещества белого цвета (100 мг, 80%). ЖХ/МС: m/z 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемой смеси 108-10 (100 мг, 1 экв.) в DME:вода (1,5 мл:0,4 мл, очищено от кислорода перед использованием) добавляли (4-фторфенил)борную кислоту (53 мг, 1,5 экв.), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (55 мг, 0,075 экв.) и Cs_2CO_3 (325 мг, 4 экв.). Смесь выдерживали под микроволновым излучением при 110°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке с силикагелем для получения 108-11 в виде белой пены. ЖХ/МС: m/z 459,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемой смеси 108-11 (70 мг, 1 экв.) в DCM (1,8 мл) при комнатной температуре добавляли DMP (77 мг, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, после чего гасили с использованием 10% раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и насыщенного раствора NaHCO_3 . Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с DCM. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем для получения 108-12. ЖХ/МС: m/z 475,1 $[\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}]^+$.

К перемешиваемой смеси 108-12 (60 мг, 1 экв.) в MeNO_2 (0,5 мл) при комнатной температуре добавляли Et_3N (25 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего напрямую загружали в колонку с силикагелем для получения 108-13 в виде твердого вещества белого цвета (45 мг, 70%). ЖХ/МС: m/z 518,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

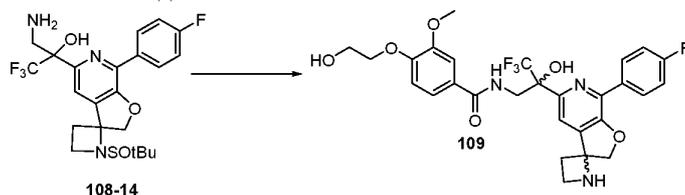
К перемешиваемой смеси 108-13 (35 мг, 1 экв.) в MeOH (0,45 мл) при 0°C добавляли NaBH_4 (31 мг) и $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (16,1 мг). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, после чего гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и разбавляли EtOAc. После чего продукт разбавляли водой с EtOAc и сырой продукт очищали на колонке с силикагелем для получения 108-14 в виде твердого вещества белого цвета (28 мг, 85%). ЖХ/МС: m/z 488,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемой смеси (R)-4-(2-гидроксипропокси)-3-метоксибензойной кислоты (12 мг, 1,0 экв.) в DMF (0,26 мл) при комнатной температуре добавляли NATU (20 мг, 1 экв.) и DIPEA (20 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин перед добавлением раствора 108-14 (25 мг, 1 экв.) в DMF (0,25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, после чего гасили с использованием 10% водн. раствора NaHCO_3 и разбавляли в DCM. Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с DCM. Сырой продукт очищали посредством колонки ВЭЖХ для получения 108-15 в виде твердого вещества белого цвета (20 мг, 56%). ЖХ/МС: 696,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемой смеси 108-15 (20 мг) в MeOH (1,0 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (0,2

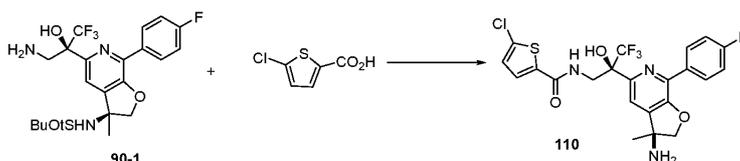
мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали посредством колонки ВЭЖХ для получения 108 в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС: 592 m/z [M+H]⁺.

Пример 90. Приготовление соединения 109



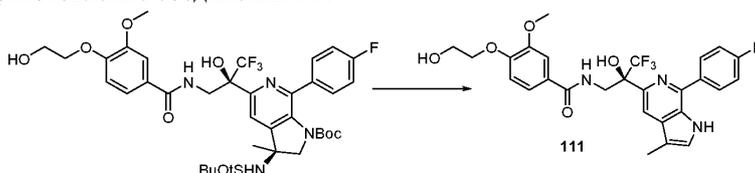
Соединение 108-14 соединяли с 4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксибензойной кислотой с использованием способов, схожих со способами, использованными для приготовления 108, для получения 109 в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС: m/z 578,1 [M+H]⁺.

Пример 91. Приготовление соединения 110



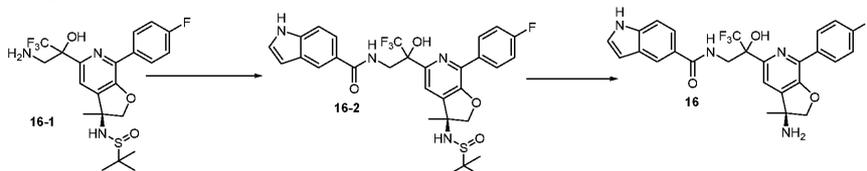
Соединение 90-1 соединяли с 5-хлортиофен-2-карбоновой кислотой с использованием способов, схожих со способами, использованными для приготовления 108, для получения 110 в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС: m/z 516,0 [M+H]⁺.

Пример 92. Приготовление соединения 111



Соединение 111 было получено в качестве побочного продукта на этапе превращения вещества в незащищенное с использованием HCl в MeOH из 51. ЖХМС: 548,0 m/z [M+H]⁺.

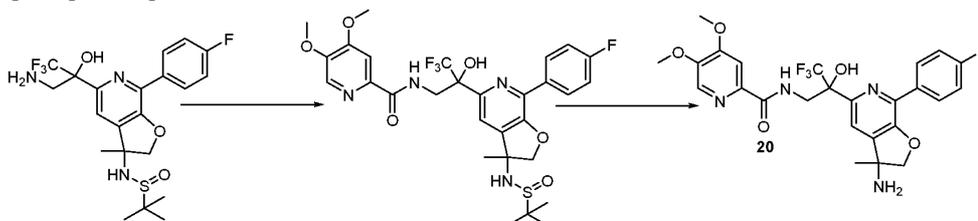
Пример 93. Приготовление соединения 16



Триэтиламин (35 мкл, 0,25 ммоль) добавляли к раствору 16-1 (40 мг, 0,084 ммоль), индол-5-уксусной кислоты (27 мг, 0,17 ммоль) и НАТУ (67 мг, 0,18 ммоль) в DMF (1 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенный продукт реакции очищали посредством ВЭЖХ для получения 16-2 (41 мг, 78%). ЖХ/МС: m/z 619,20 [M+H]⁺.

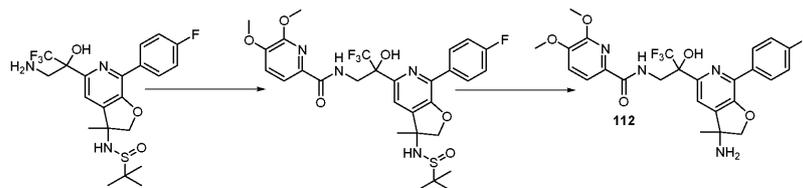
HCl в диоксане (4N, 0,2 мл) добавляли к раствору 16-2 (41 мг, 0,066 ммоль) в метаноле (1 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакцию концентрировали и сырой продукт очищали посредством ВЭЖХ для получения 16 (35,4 мг, 95%). ЖХ/МС: m/z 515,15 [M+H]⁺.

Пример 94. Приготовление соединения 20



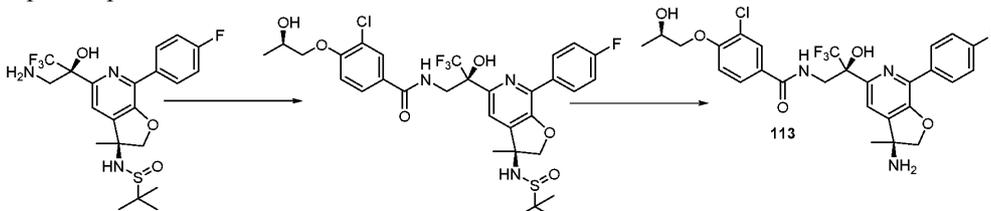
Соединение 20 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 16, с заменой на 4,5-диметоксииколиновую кислоту на этапе соединения. ЖХ/МС: m/z 537,15 [M+H]⁺.

Пример 95. Приготовление соединения 112



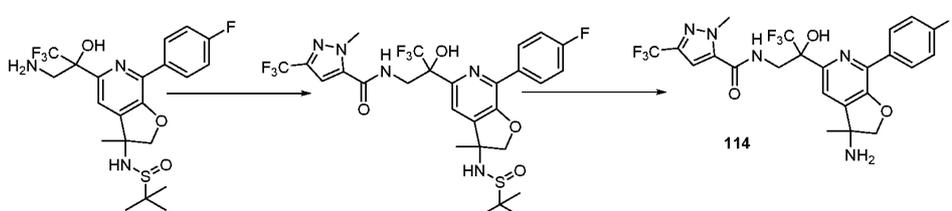
Соединение 112 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 16, с заменой на 5,6-диметоксиทริปтофоновую кислоту на этапе соединения. ЖХ/МС: 537,15 [M+H]⁺.

Пример 96. Приготовление соединения 113



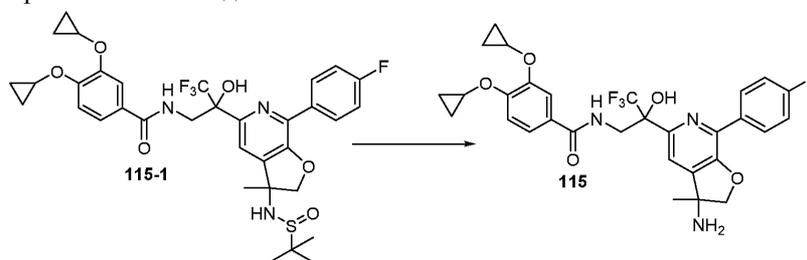
Соединение 113 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 16, с заменой на (R)-3-хлор-4-(2-гидроксипропокси)бензойную кислоту на этапе соединения. ЖХ/МС: m/z 583,95 [M+H]⁺.

Пример 97. Приготовление соединения 114



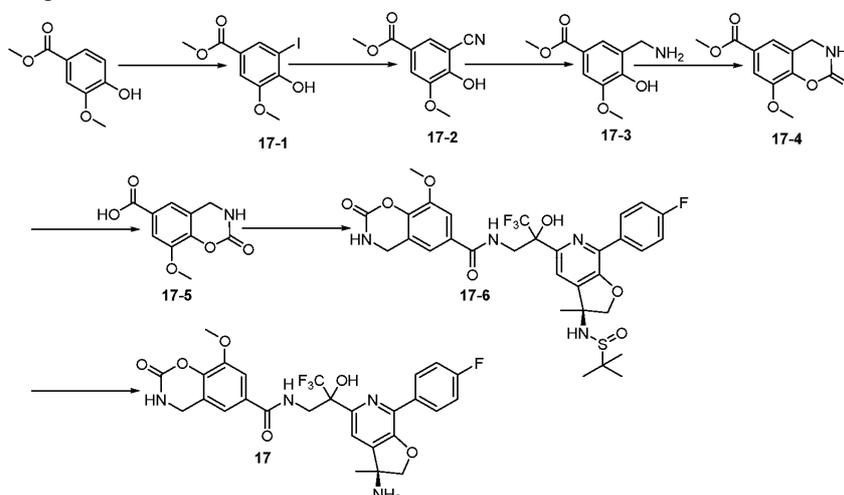
Соединение 114 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 16, с заменой на 1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту на этапе соединения. ЖХ/МС: m/z 548,15 [M+H]⁺.

Пример 98. Приготовление соединения 115



Соединение 115 было приготовлено посредством снятия защиты с 115-1 (промежуточное вещество при синтезе 25) способом, подобным 16. ЖХ/МС: m/z 558,05 [M+H]⁺.

Пример 99. Приготовление соединения 17



N-йодосукцинимид (1,2 г, 5,5 ммоль) добавляли порциями к раствору метилванилата (1,0 г, 5,5

ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл). Реакцию отслеживали посредством ЖХ/МС и считали завершенной через 3 ч. Реакцию концентрировали для удаления TFA, после чего разбавляли ЭА. Органический слой промывали тиосульфатом натрия и солевым раствором, сушили и концентрировали для получения 17-1 (0,50 г, 29%). ЖХ/МС: m/z 308,95 $[M+H]^+$.

Цианид меди (250 мг, 3,0 ммоль) и цианид натрия (50 мг, 1,0 ммоль) добавляли к раствору 17-1 (0,33 г, 1,0 ммоль) в DMF (1 мл). Реакцию промывали аргоном и нагревали при 100°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли ЭА, промывали водой и солевым раствором, сушили и концентрировали. Сырой продукт очищали посредством хроматографии (гексан:ЭА) для получения 17-2 (46 мг, 22%). ЖХ/МС: m/z 206,10 $[M-H]^-$.

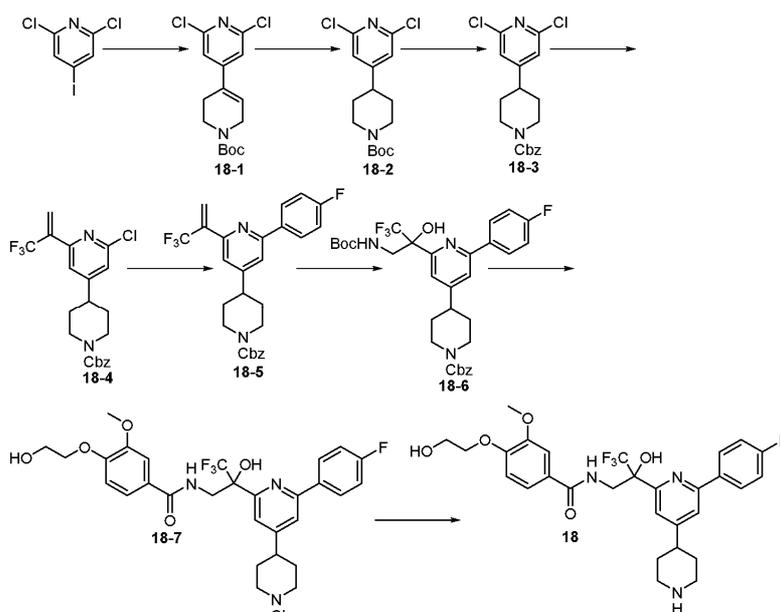
Соединение 17-2 (46 мг, 0,22 ммоль) восстанавливали с использованием 10% Pd/C (40 мг) в течение 2 ч. Катализатор удаляли фильтрацией и продукт концентрировали. 17-3 использовали без дополнительной очистки. ЖХ/МС: m/z 212,15 $[M+H]^+$.

Карбонилдидиимидазол (50 мг, 0,33 ммоль) добавляли к раствору 17-3 (50 мг, 0,298 ммоль) и триэтиламина (0,11 мл, 0,83 ммоль) в DMF. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли ЭА, промывали 1M HCl и солевым раствором, сушили и концентрировали. Продукт очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА) для получения 17-4 (12 мг, 17%). ЖХ/МС: m/z 238,05 $[M+H]^+$.

Концентрированную HCl (0,5 мл) добавляли к раствору 17-4 (12 мг, 0,051 ммоль) в 4N HCl/диоксан (0,5 мл) и реакцию нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и сырой 17-5 использовали неочищенным. ЖХ/МС: m/z 221,75 $[M-H]^-$.

Соединения 17-6 и 17 были приготовлены с использованием методик, подобных использованным для приготовления 16. 17-6: ЖХ/МС: m/z 681,20 $[M+H]^+$. 17: ЖХ/МС: m/z 515,15 $[M+H]^+$.

Пример 100. Получение соединения 18



Pd(dppf)Cl₂ (0,27 г, 0,37 ммоль) добавляли к раствору 2,6-дихлор-4-йодопиридина (2,0 г, 7,3 ммоль), пинаколового сложного эфира 1-трет-бутоксикарбонил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-борной кислоты (2,1 г, 7,3 ммоль) и карбоната цезия (7,1 г, 22 ммоль) в диметоксиэтаноле (10 мл) и воде (1 мл). Реакцию промывали аргоном и нагревали под микроволновым излучением при 110°C в течение 1 ч. Реакцию разбавляли ЭА, промывали водой и солевым раствором, сушили и концентрировали. 18-1 (1,62 г, 67%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА). ЖХ/МС: m/z 329,05 $[M+H]^+$.

18-1 (1,62 г, 4,9 ммоль) обрабатывали PtO₂ (0,16 г) в атмосфере H₂ в течение 1 ч. Катализатор удаляли фильтрацией и 18-2 (1,46 г, 90%) использовали без дополнительной очистки. ЖХ/МС: m/z 331,10 $[M+H]^+$.

4N HCl/диоксан (10 мл) добавляли к 18-2 (1,46 г, 4,4 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 1 ч. Реакцию концентрировали и немедленно ресуспендировали в дихлорметане. Бензил хлорформат (0,75 мл, 5,3 ммоль) и триэтиламин (1,5 мл, 11 ммоль) добавляли и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Реакцию промывали 1N HCl и солевым раствором, сушили и концентрировали. Продукт очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА) для получения 18-3 (0,84 г, 52%). ЖХ/МС: m/z 365,05 $[M+H]^+$.

Pd(dppf)Cl₂ (84 мг, 0,11 ммоль) добавляли к раствору 18-3 (0,84 г, 2,3 ммоль), сложного эфира гексиленгликоля 1-(трифторметил)винилборной кислоты (0,51 г, 2,3 ммоль) и карбоната цезия (2,2 г, 6,9

ммоль) в диметоксиэтано (6 мл) и воде (0,6 мл). Реакцию промывали аргоном и нагревали под микроволновым излучением при 110°C в течение 30 мин. Реакцию обрабатывали и очищали в соответствии с описанным выше посредством колоночной хроматографии 18-1 для получения 18-4 (0,266 г, 27%). ЖХ/МС: m/z 425,10 $[M+H]^+$.

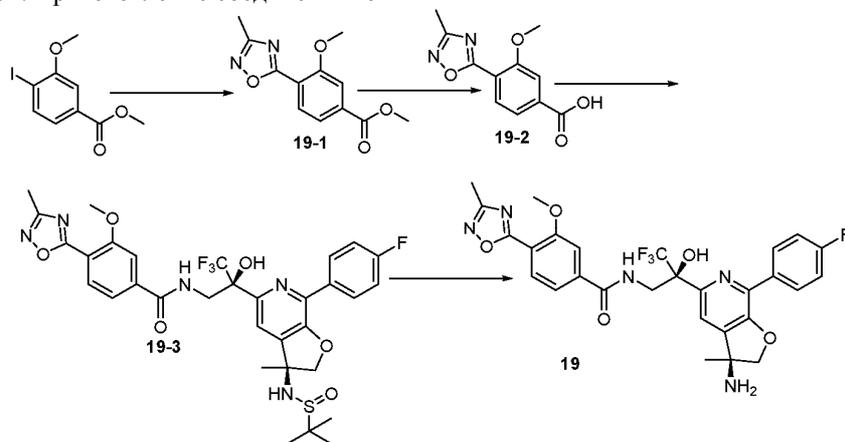
$Pd(dppf)Cl_2$ (23 мг, 0,031 ммоль) добавляли к раствору 18-4 (0,266 г, 0,63 ммоль), 4-фторфенил борной кислоты (88 мг, 0,63 ммоль) и карбоната цезия (0,61 г, 1,9 ммоль) в диметоксиэтано (2 мл) и воде (0,2 мл). Реакцию промывали аргоном и нагревали под микроволновым излучением при 110°C в течение 90 мин. Реакцию обрабатывали и очищали в соответствии с описанным выше посредством колоночной хроматографии 18-1 для получения 18-5 (0,27 г, 88%). ЖХ/МС: m/z 485,15 $[M+H]^+$.

Осмаг калия (41 мг, 0,11 ммоль) добавляли к раствору 18-5 (0,27 г, 0,56 ммоль) и трет-бутил тозил-локсикарбамата (0,30 г, 1,1 ммоль) в *t*-бутаноле (2 мл) и воде (0,6 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенную смесь непосредственно вносили в колонку для флеш-хроматографии и 18-6 (45 мг, 13%) с использованием гексана:ЭА. ЖХ/МС: m/z 618,30 $[M+H]^+$.

Соединение 18-7 было приготовлено способом, схожим со способом приготовления 16-2. ЖХ/МС: m/z 712,25 $[M+H]^+$.

Соединение 18-7 (17 мг) гидрогенизировали с использованием 10% Pd/C (5 мг) в EtOH (5 мл) в течение 1 ч. Катализатор удаляли фильтрацией, и продукт очищали посредством ВЭЖХ для получения 18 (5,7 мг). ЖХ/МС: m/z 578,02 $[M+H]^+$.

Пример 101. Приготовление соединения 19



$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,12 г, 0,17 ммоль) добавляли к раствору метил 4-йодо-3-метоксибензоата (1,0 г, 3,4 ммоль), (*Z*)-*N*'-гидроксиацетимида (0,7 г, 10 ммоль) и триметиламина (0,95 мл, 6,8 ммоль) в толуоле (20 мл). Реакцию промывали аргоном, после чего раствор барботировали монооксидом углерода в течение 5 мин. Реакцию нагревали с обратным холодильником в атмосфере монооксида углерода в течение ночи. Реакцию разбавляли ЭА и промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. 19-1 (60 мг 7%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА).

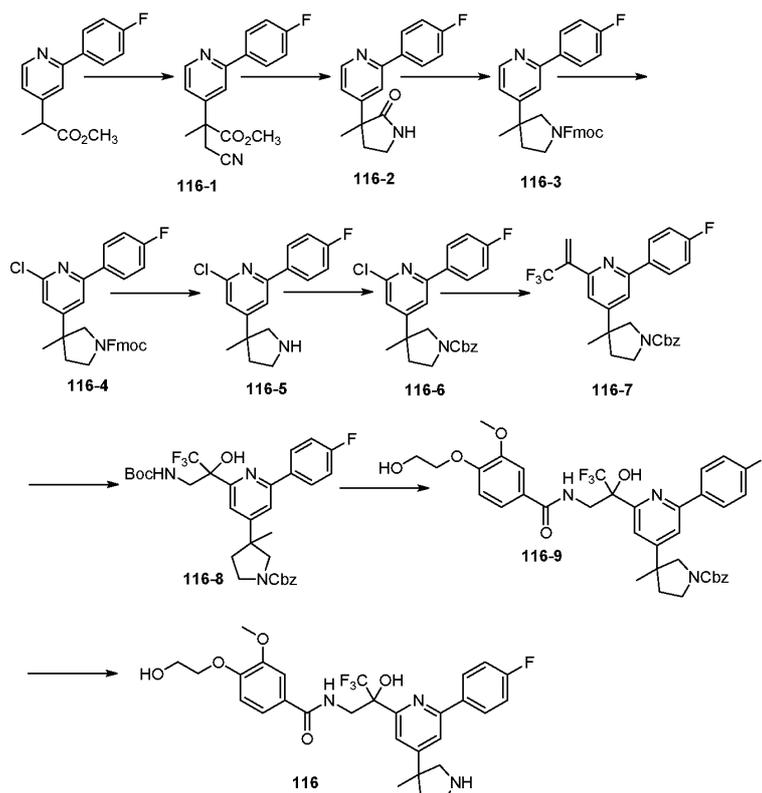
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,07 (d, $J=8,8$, 1H), 7,71-7,73 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Гидроксид натрия (2N, 1 мл) добавляли к раствору 19-1 (60 мг, 0,24 ммоль) в метаноле (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию подкисляли 2N HCl. Продукт экстрагировали с использованием ЭА, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали для получения 19-2 (42 мг, 75%). ЖХ/МС: m/z 235,10 $[M+H]^+$.

Соединение 19-3 было приготовлено способом, схожим со способом приготовления 16-2. ЖХ/МС: m/z 692,20 $[M+H]^+$.

Соединение 19 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 16. ЖХ/МС: m/z 588,15 $[M+H]^+$.

Пример 102. Приготовление соединения 116



К перемешиваемой смеси метил 2-(2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)пропаноата (320 мг, 1,234 ммоль) в ТГФ (4,6 мл) при -78°C добавляли по каплям раствор LiHMDS в ТГФ (1,87 мл, 1,85 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин перед добавлением раствора бромацетонитрила (178 мг, 1,48 ммоль) в ТГФ (0,5 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, после чего нагревали до КТ в течение 1 ч. Реакцию гасили водой и разбавляли EtOAc. Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с EtOAc. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем для получения 116-1 в виде бесцветной маслянистой жидкости (150 мг); ЖХ/МС: m/z 299,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 116-1 (1,13 г, 3,8 ммоль) гидрогенизировали при 345 кПа (50 фунтов/кв.дюйм) с использованием PtO_2 (200 мг) в EtOH (20 мл) и 1N HCl (1 мл) в течение 4 ч. Катализатор удаляли фильтрацией и реакцию концентрировали до 5 мл. Насыщенный бикарбонат натрия добавляли до проявления основной реакции и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь разбавляли ЭА, промывали водой и соевым раствором, сушили и концентрировали. 116-2 (0,30 г, 26%) очищали посредством флеш-хроматографии (ЭА).

Алюмогидрид лития (2 мл, 2,0 ммоль) добавляли к раствору 116-2 (0,30 г, 0,99 ммоль) в ТГФ (3 мл), и раствор нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакцию охлаждали до КТ и гасили с использованием $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Твердые вещества удаляли фильтрацией и промывали ЭА. Фильтрат концентрировали и использовали немедленно. Неочищенный амин с этапа 1 растворяли в дихлорметане. К данной смеси при перемешивании добавляли DIEA (0,52 мл, 3,0 ммоль) и 9-флюоренилметилхлорформат (0,51 г, 1,9 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ЭА, промывали 1N HCl и соевым раствором, сушили и концентрировали. 116-3 (0,30 г, 64%) очищали посредством флеш-хроматографии. ЖХ/МС: m/z 479,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Метаклорпербензоевую кислоту (0,30 г, 1,1 ммоль) добавляли к раствору 116-3 (0,30 г, 0,63 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию разбавляли ЭА, промывали карбонатом натрия и соевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный N-оксид немедленно растворяли в POCl_3 (10 мл) и нагревали при 60°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли испарением и осадок растворяли в ЭА. Органические слои промывали NaHCO_3 и соевым раствором, сушили и концентрировали. 116-4 (0,16 г, 49%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА). ЖХ/МС: m/z 513,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пиперидин (0,2 мл) добавляли к раствору 116-4 (0,16 г, 0,31 ммоль) в DMF (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. 116-5 (0,064 г, 71%) очищали посредством ВЭЖХ. ЖХ/МС: m/z 291,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

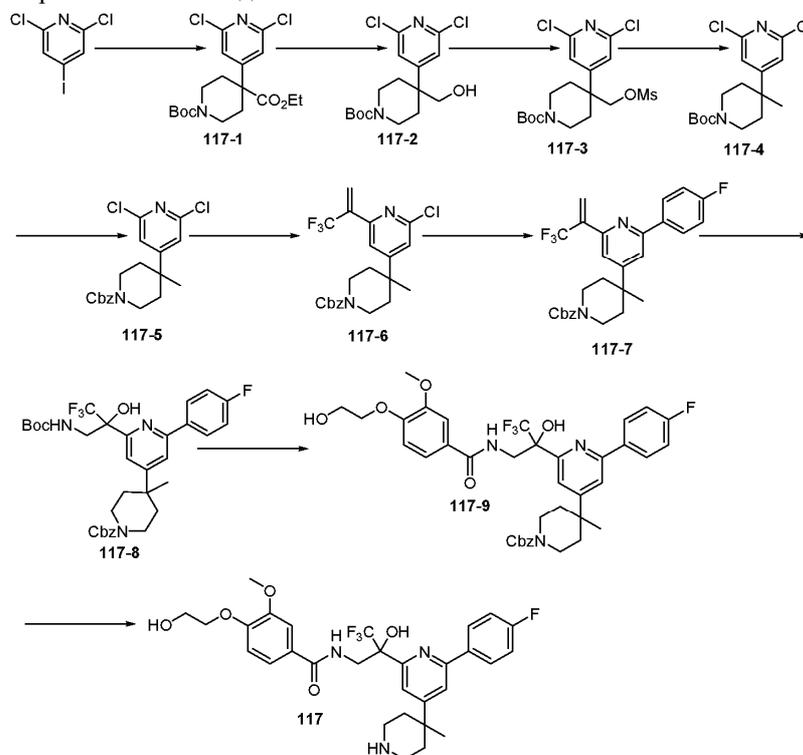
Бензилхлорформат (0,047 мл, 0,33 ммоль) добавляли к раствору 116-5 (64 мг, 0,22 ммоль) и DIEA (0,11 мл, 0,66 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию разбавляли ЭА, промывали 1N HCl, бикарбонатом и соевым раствором, сушили и концентри-

рвали. 116-6 (53 мг, 55%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА). ЖХ/МС: m/z 425,10 $[M+H]^+$.

Соединение 116-7 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-4. ЖХ/МС: m/z 485,15 $[M+H]^+$. Соединение 116-8 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-6. ЖХ/МС: m/z 618,25 $[M+H]^+$. Соединение 116-9 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-7. ЖХ/МС: m/z 712,25 $[M+H]^+$.

Соединение 116 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18. ЖХ/МС: m/z 578,25 $[M+H]^+$.

Пример 103. Приготовление соединения 117



NaHMDS (10,0 мл, 10 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-трет-бутил-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,0 г, 7,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C. Смесь оставляли при перемешивании при 0°C в течение 30 мин. Анион добавляли к раствору 2,6-дихлор-4-йодопиридина (2,0 г, 7,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C и проводили реакцию при помешивании в течение 1,5 ч. Реакцию гасили с использованием 1N HCl и экстрагировали с использованием ЭА. Органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. 117-1 (1,21 г, 41%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА). ЖХ/МС: m/z 425,10 $[M+Na]^+$.

Борогидрид натрия (0,36 г, 9,4 ммоль) добавляли к раствору 117-1 (0,76 г, 1,9 ммоль) в EtOH (15 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь слегка концентрировали и разбавляли ЭА. Органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. 117-2 (0,59 г, 84%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА). ЖХ/МС: m/z 380,05 $[M+Na]^+$.

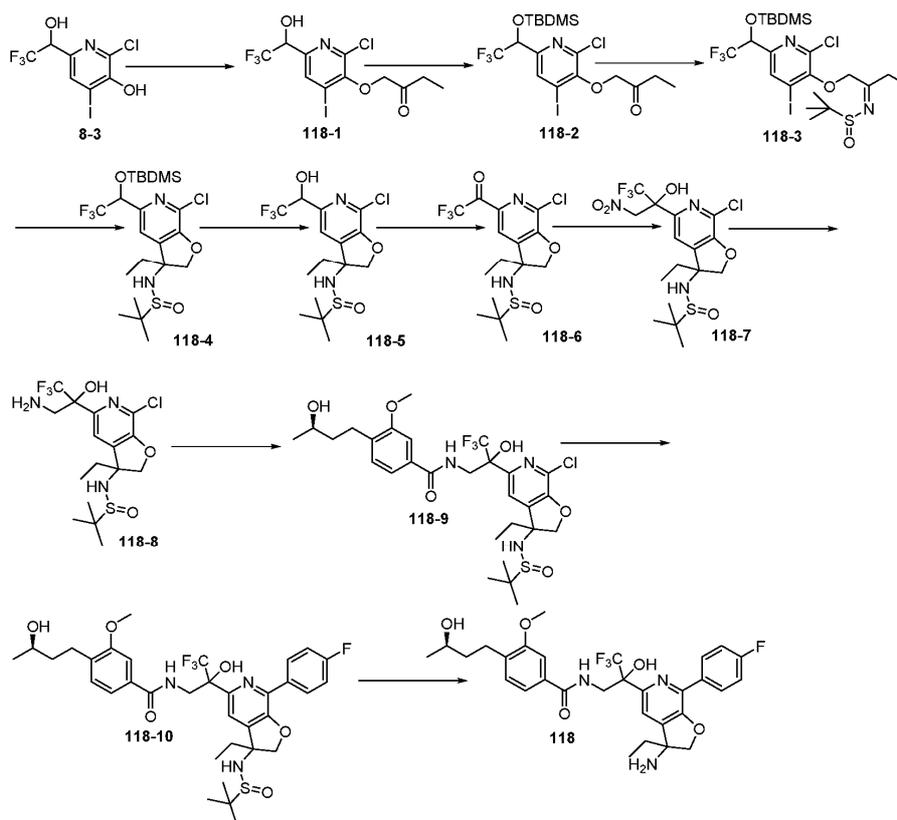
Метансульфонил хлорид (0,18 мл, 2,3 ммоль) добавляли к раствору 117-2 (0,59 г, 1,6 ммоль) и DIEA (0,56 мл, 3,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Смесь разбавляли в CH₂Cl₂ и промывали 1N HCl и солевым раствором, сушили и концентрировали. 117-3 (0,498 г, 58%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА). ЖХ/МС: m/z 461,10 $[M+Na]^+$.

Zn (0,89 г, 14 ммоль) добавляли к раствору 117-3 (0,435 г, 0,92 ммоль) и йодида натрия (0,69 г, 4,6 ммоль) в DMF (2 мл) и смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Смесь разбавляли ЭА и промывали водой и солевым раствором, сушили и концентрировали. 117-4 (0,165 г, 52%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА). ЖХ/МС: m/z 366,95 $[M+Na]^+$.

Соединение 117-5 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-3. ЖХ/МС: m/z 378,95 $[M+H]^+$. Соединение 117-6 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-4. ЖХ/МС: m/z 438,95 $[M+H]^+$. Соединение 117-7 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-5. ЖХ/МС: m/z 499,00 $[M+H]^+$. Соединение 117-8 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-6. ЖХ/МС: m/z 632,10 $[M+H]^+$. Соединение 117-9 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-7. ЖХ/МС: m/z 726,15 $[M+H]^+$.

Соединение 117 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18. ЖХ/МС: m/z 529,15 $[M+H]^+$.

Пример 104. Приготовление соединения 118



Соединение 118-1 было приготовлено из 8-3 способом, подобным 8-4. ЖХ/МС: m/z 423,75 $[M+H]^+$.

Хлорид трет-бутилдиметилсилила (1,2 г, 8,0 ммоль) добавляли к раствору 118-1 (1,7 г, 4,0 ммоль) и имидазола (0,82 г, 8,0 ммоль) в DMF (8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Смесь разбавляли ЭА и промывали водой и соевым раствором. Растворитель удаляли фильтрацией и 118-2 (1,53 г, 70%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА). ЖХ/МС: m/z 537,90.

Соединение 118-3 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 8-5. ЖХ/МС: m/z 640,90 $[M+H]^+$. Соединение 118-4 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 8-6. ЖХ/МС: m/z 515,00 $[M+H]^+$.

Фторид тетрабутиламония (1,6 мл, 1,6 ммоль) добавляли к раствору 118-4 (0,76 г, 1,48 ммоль) в ТГФ (10 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали и 118-5 (0,52 г, 80%) очищали посредством флеш-хроматографии. ЖХ/МС: m/z 400,95 $[M+H]^+$.

Соединение 118-6 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 8-7. ЖХ/МС: m/z 398,95 $[M+H]^+$.

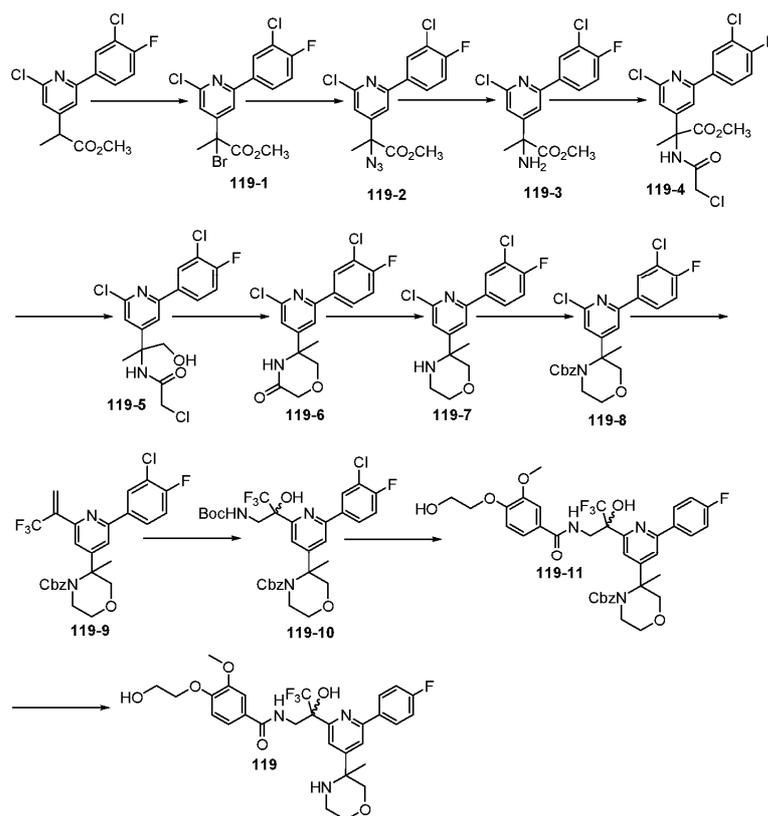
Триэтиламин (0,18 мл, 1,3 ммоль) добавляли по каплям к раствору 118-6 (90,44 г, 1,1 ммоль) в нитрометане (4 мл), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенный материал загружали непосредственно в колонку для флеш-хроматографии и элюировали (гексан:ЭА) 118-7 (0,47 г, 91%). ЖХ/МС: m/z 459,95 $[M+H]^+$.

Боргидрид натрия (0,46 г, 12 ммоль) добавляли к раствору 118-7 (0,47 г, 1,0 ммоль) и $NiCl_2$ (0,24 г, 1,0 ммоль) в MeOH (7 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакцию гасили с использованием бикарбоната натрия и экстрагировали с использованием ЭА. 118-8 использовали без дополнительной очистки. ЖХ/МС: m/z 429,95 $[M+H]^+$.

Соединение 118-9 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 16-2. ЖХ/МС: m/z 638,00 $[M+H]^+$. Соединение 118-10 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-5. ЖХ/МС: m/z 698,10 $[M+H]^+$.

Соединение 118 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 8. ЖХ/МС: m/z 594,10 $[M+H]^+$.

Пример 105. Приготовление соединения 119



Бром (42 мкл, 0,84 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(2-хлор-6-(3-хлор-4-фторфенил)пиридин-4-ил)пропионата (0,213 мг, 0,76 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл), и раствор нагревали при 100°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли и смесь концентрировали. После чего смесь разбавляли ЭА, промывали $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot \text{NaHCO}_3$ и солевым раствором. 119-1 (0,224 г, 72%) очищали посредством флеш-хроматографии (ЭА:гексан). ЖХ/МС: m/z 407,80 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Азид натрия (5 экв.) добавляли к раствору 119-1 (0,224 г, 0,69 ммоль) в MeOH (3 мл) и смесь нагревали при 60°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли ЭА, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенное 119-2 (0,32 г) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА). ЖХ/МС: m/z 414,80 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 119-2 (0,32 г, 0,87) гидрогенизировали с использованием 10% Pd/C (30 мг) в EtOH в течение 1 ч. Катализатор удаляли фильтрацией и 119-3 использовали без дополнительной очистки. ЖХ/МС: m/z 342,85 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Хлорацетилхлорид (68 мкл, 8,9 ммоль) добавляли к раствору 119-3 (0,27 г, 0,78 ммоль) и DIEA (0,20 мл, 1,2 ммоль) в CH_2Cl_2 при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли ЭА, промывали 1N HCl и солевым раствором, сушили и концентрировали для получения 119-4. ЖХ/МС: m/z 419,80 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 119-4 восстанавливали борогидридом натрия в MeOH при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили с использованием 1N HCl и экстрагировали с использованием ЭА. Сырой продукт очищали посредством флеш-хроматографии (ЭА) для получения 119-5. ЖХ/МС: m/z 392,75 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

t-Бутоксид калия (10 мг) добавляли к раствору 119-5 в ТГФ (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили с использованием 1N HCl и экстрагировали с использованием ЭА. Продукт очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА) для получения 119-6 (30 мг). ЖХ/МС: m/z 354,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

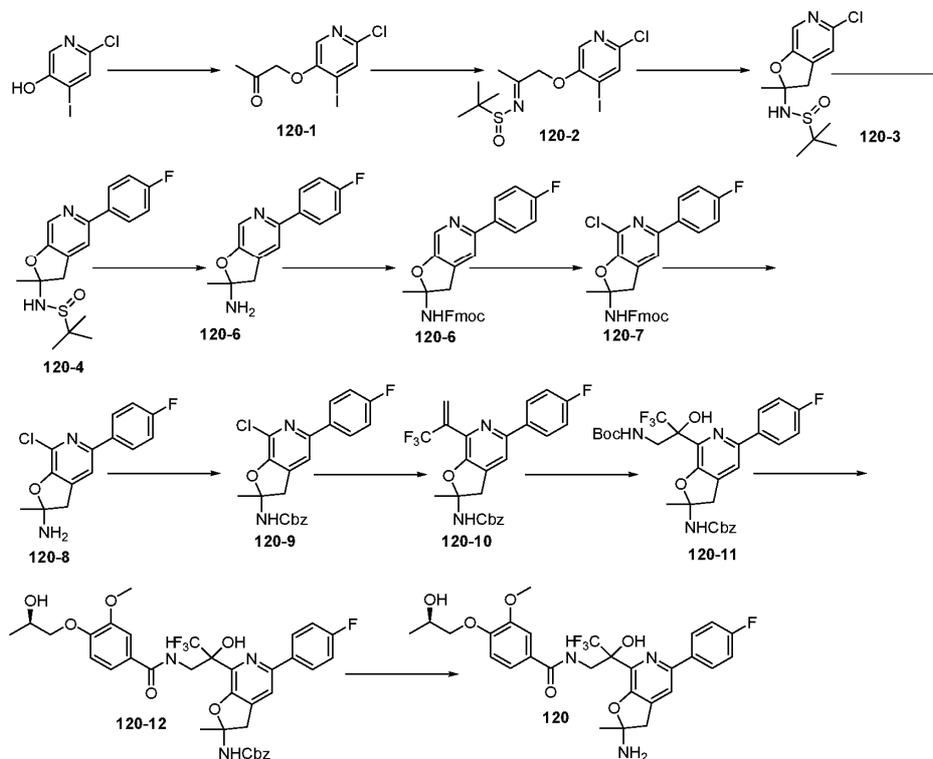
Боран-диметилсульфид (10 мкл, 0,006 ммоль) добавляли к раствору 119-6 (30 мг, 0,088 ммоль) в ТГФ (2 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакцию охлаждали до КТ и гасили с использованием MeOH и 3 каплей конц. HCl. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч для разделения боратного комплекса. Реакцию концентрировали до удаления растворителей и 119-7 использовали без дополнительной очистки. ЖХ/МС: m/z 342,85 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 119-8 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-3. ЖХ/МС: m/z 474,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Соединение 119-9 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-4. ЖХ/МС: m/z 535,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Соединение 119-10 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-6. ЖХ/МС: m/z 668,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Соединение 119-11 было приготовлено способом, по-

добным способом приготовления 16-2. ЖХ/МС: m/z 762,10 $[M+H]^+$.

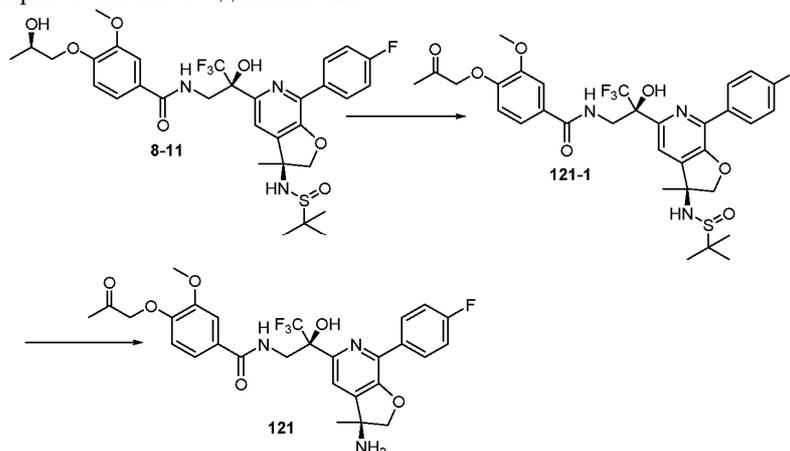
Соединение 119 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18. ЖХ/МС: m/z 594,05 $[M+H]^+$.

Пример 106. Приготовление соединения 120



Соединение 120-1 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 8-4. ЖХ/МС: m/z 255,85 $[M+H]^+$. Соединение 120-2 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 8-5. ЖХ/МС: m/z 414,80 $[M+H]^+$. Соединение 120-3 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 8-6. ЖХ/МС: m/z 288,95 $[M+H]^+$. Соединение 120-4 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-5. ЖХ/МС: m/z 349,00 $[M+H]^+$. Соединение 120-5 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 16. Соединение 120-6 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 116-3. ЖХ/МС: m/z 467,05 $[M+H]^+$. Соединение 120-7 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 116-4. ЖХ/МС: m/z $[M+Na]^+$, 523, 00. Соединение 120-8 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 116-5. ЖХ/МС: m/z 266,05 $[M+H]^+$. Соединение 120-9 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 116-6. ЖХ/МС: m/z 412,95 $[M+H]^+$. Соединение 120-10 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-4. ЖХ/МС: m/z 473,00 $[M+H]^+$. Соединение 120-11 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-6. ЖХ/МС: m/z 507,00 $[M+H]^+$. Соединение 120-12 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-7. ЖХ/МС: m/z 714,10 $[M+H]^+$. Соединение 120 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18. ЖХ/МС: m/z 580,05 $[M+H]^+$.

Пример 107. Приготовление соединения 121

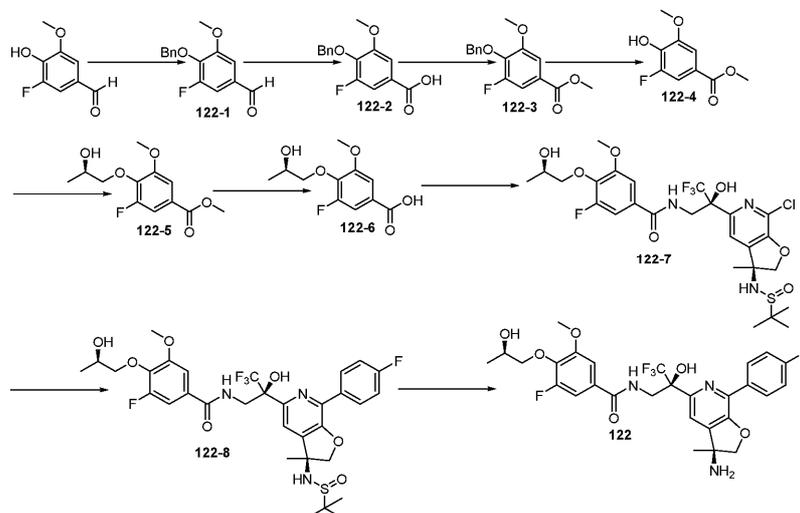


Периодинан Десса-Мартина (25 мг, 0,061 ммоль) добавляли к раствору 8-11 (32 мг, 0,047 ммоль) в

дихлорметане (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию разбавляли ЭА, промывали Na_2CO_3 и соевым раствором, сушили и концентрировали. 121-1 использовали в следующей реакции в неочищенном виде. ЖХ/МС: m/z 682,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 121-1 превращали в незащищенное способом, подобным 16, для получения 121. ЖХ/МС: m/z 578,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 108. Приготовление соединения 122



Бензилбромид (0,64 мл, 5,4 ммоль) добавляли к раствору 3-фтор-4-гидрокси-5-метоксибензальдегида (0,70 г, 4,12 ммоль) и карбоната кальция (1,7 г, 12 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию разбавляли ЭА, промывали водой и соевым раствором, сушили и концентрировали. 122-1 (0,37 г, 34%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,81 (d, $J=1,2$, 1H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

Соединение 122-1 (0,37 г, 1,4 ммоль) в ацетоне (2 мл) добавляли по каплям к раствору перманганата калия (0,29 г, 2,1 ммоль) в воде (2 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили с использованием насыщенного раствора бисульфита натрия и подкисляли HCl . 122-2 (0,34 г, 86%) экстрагировали с использованием ЭА и использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,42-7,45 (m, 4H), 7,24-7,34 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

Ацетилхлорид (1,0 мл) добавляли к MeOH (15 мл) по каплям при 0°C . Этот раствор добавляли к 122-2 (0,34 г, 1,2 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли испарением и 122-3 (0,172 г, 42%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,30-7,44 (m, 7H), 5,17 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

Соединение 122-3 (0,172 г, 0,59 ммоль) гидрогенизировали с использованием 10% Pd/C (25 мг) в этаноле (20 мл) в течение 1 ч.

Катализатор удаляли фильтрацией и реакцию концентрировали. 122-4 (0,104 г, 88%) использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,45 (dd, $J=16,1$, 10,8, 1H), 7,36 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

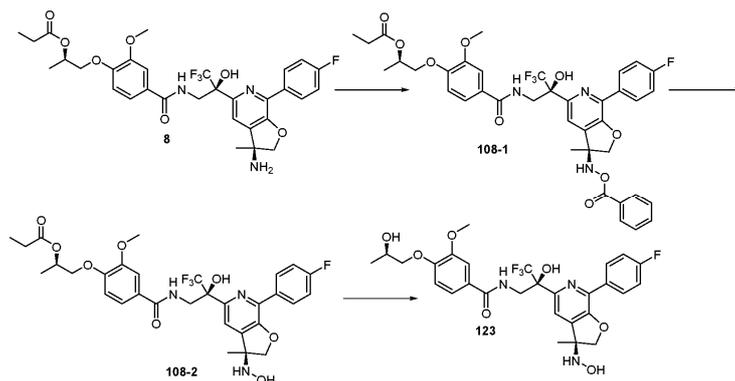
(*R*)-пропиленоксид (0,18 мл, 2,6 ммоль) добавляли к раствору 122-4 (0,104 г, 0,52 ммоль) и карбоната кальция (0,14 г, 1,0 ммоль) в DMF (2 мл). Реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Реакцию разбавляли ЭА, промывали водой и соевым раствором, сушили и концентрировали. 122-5 (20 мг, 15%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,24-7,44 (m, 2H), 4,20-4,21 (m, 1H), 4,02-4,07 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,76-3,86 (m, 1H), 1,17 (d, $J=6,0$, 3H).

Соединение 122-6 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 19-2. Соединение 122-7 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-7. ЖХ/МС: m/z 442,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Соединение 122-8 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-5. ЖХ/МС: m/z 702,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 122-8 превращали в незащищенное способом, подобным 16-2, для получения 122. ЖХ/МС: m/z 599,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 109. Приготовление соединения 123



Бензоилпероксид (0,25 г, 1,0 ммоль) добавляли к раствору 8 (131 мг, 0,21 ммоль) и K_2HPO_4 (0,25 г, 1,4 ммоль) в DMF (1 мл).

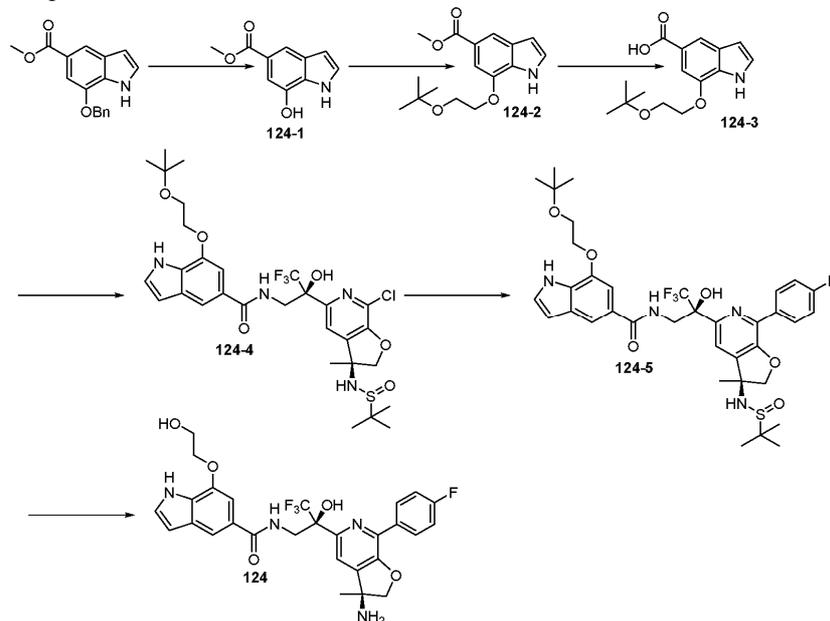
Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакцию разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, сушили и концентрировали. 123-1 (0,15 г, 90%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА). ЖХ/МС: m/z 756,25 $[M+H]^+$.

Гидразингидрат (0,5 мл) добавляли к раствору 123-1 (250 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию разбавляли этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. 123-2 использовали неочищенным. ЖХ/МС: m/z 652,25 $[M+H]^+$.

2N HCl (0,1 мл) и конц. HCl (3 капли) добавляли к раствору 123-2 (57 мг, 0,088 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакцию нагревали при 50°C в течение 20 мин. Реакцию разбавляли этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Конечный продукт очищали посредством ВЭЖХ для получения 123 (7 мг, 16%). ЖХ/МС: m/z 596,25 $[M+H]^+$.

Пример 110. Приготовление соединения 124



Метил 7-(бензилокси)-1H-индол-5-карбоксилат (0,22 г) гидрогенизировали с использованием 10% Pd/C (30 мг) в EtOH в течение 2 ч. Катализатор удаляли фильтрацией и смесь концентрировали для получения 124-1 (0,13 г, 92%), которое использовали без дополнительной очистки.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,54 (br. s, 1H), 8,03 (d, $J=0,8$, 1H), 7,37 (d, $J=0,8$, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 6,61-6,62 (m, 1H), 3,92 (s, 3H).

Диизопропилазодикарбоксилат (53 мкл, 0,27 ммоль) добавляли по каплям к раствору 109-1 (47 мг, 0,25 ммоль), 2-(трет-бутоксид)этанола (44 мг, 0,27 ммоль) и трифенилфосфина (71 мг, 0,27 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию концентрировали и продукт 124-2 (50 мг, 68%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан/этилацетатом).

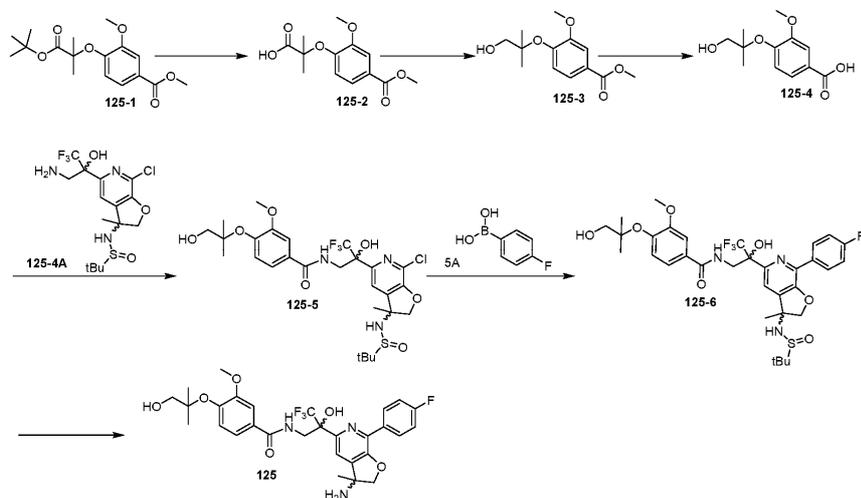
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,31 (br. s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19-7,20 (m, 1H), 6,58-6,59 (m, 1H), 5,28 (t, $J=5,2$, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (t, $J=5,2$, 2H), 1,26 (s, 9H).

Соединение 124-3 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 19-2. Соедине-

ние 124-4 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-7. ЖХ/МС: m/z 675,20 $[M+H]^+$. Соединение 124-5 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 18-5. ЖХ/МС: m/z 735,30 $[M+H]^+$.

Соединение 124 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 16. ЖХ/МС: m/z 575,00 $[M+H]^+$.

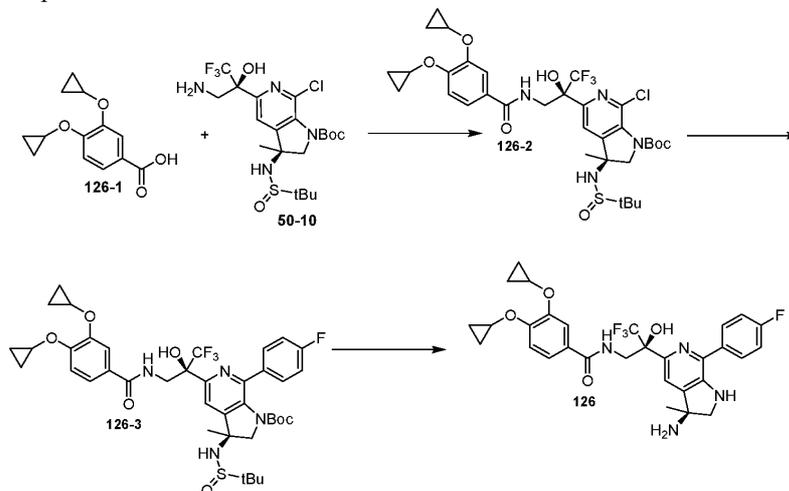
Пример 111. Приготовление соединения 125



Соединение 125-1 было приготовлено способом, схожим со способом, описанным в международной заявке на патент № 2010/71813 A1, а соединение 125-4A было приготовлено способом, схожим со способом, описанным в международной заявке на патент № 2015/26792 A1.

Соединение 125 (5 мг, твердое вещество белого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21 с использованием 125-1. МС: m/z 594,0 $[M+H]^+$.

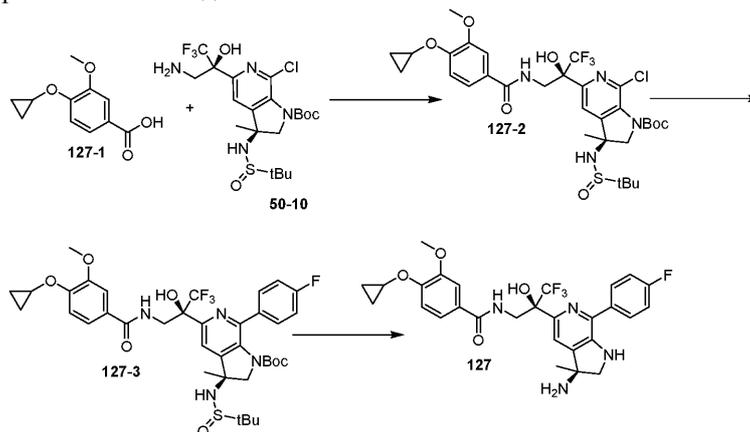
Пример 112. Приготовление соединения 126



Соединение 126-1 было приготовлено с использованием способа, описанного при приготовлении 25.

Соединение 126 (11 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21 с использованием 126-1 и 50-10. МС: m/z 609,1 $[M+Na]^+$.

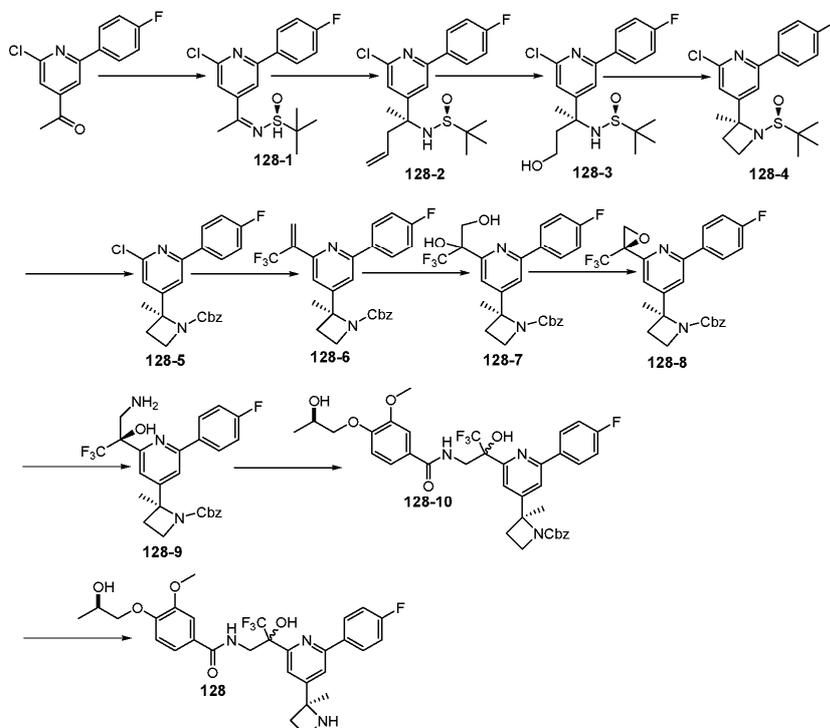
Пример 113. Приготовление соединения 127



Соединение 127-1 было приготовлено способом, схожим со способом, описанным в международной заявке на патент № 2015/26792 A1.

Соединение 127 (46 мг, твердое вещество желтого цвета) было приготовлено способом, подобным способу приготовления 21, с использованием 127-1 и 50-10. МС: m/z 561,1 $[M+H]^+$.

Пример 114. Приготовление соединения 128



Соединение 128-1 было приготовлено с использованием способов, схожих со способами приготовления 103-5. ЖХ/МС: m/z 353,0 $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 128-1 (6 г, 1 экв.) в ТГФ (85 мл) при комнатной температуре добавляли аллилбромид (6,2 г, 3 экв.), Zn (3,3 г, 3 экв.) и $In(OTf)_3$ (12,4 г, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин перед фильтрацией через слой целита. Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с EtOAc. Сырой продукт очищали с использованием силикагеля для получения 128-2. ЖХ/МС: m/z 395,1 $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 128-2 (6,7 г) в ацетоне/воде (80 мл, 3:1) при комнатной температуре добавляли $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (680 мг) и NMO (4,0 г). Смесь перемешивали в течение нескольких часов при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ и разбавляли EtOAc. Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с EtOAc. Неочищенный диол непосредственно использовали в следующей реакции без дальнейшего очищения. ЖХ/МС: m/z 429,1 $[M+H]^+$.

Неочищенный диол растворяли в ацетонитриле (60 мл). К данной смеси добавляли $Pb(OAc)_4$ (9,1 г) порционно в течение 5 мин. Через 1 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли целит. Смесь смешивали в течение 1 ч перед фильтрацией через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт непосредственно использовали в следующей реакции без

дальнейшего очищения. ЖХ/МС: m/z 397,1 $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси неочищенного альдегида в MeOH (30 мл) при 0°C добавляли $NaBH_4$ (1,16 г) за два раза в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего нагревали до КТ в течение 20 мин. Смесь разбавляли EtOAc и гасили насыщенным раствором NH_4Cl . Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с EtOAc. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем для получения 128-3 в виде твердого вещества белого цвета (3,56 г, 52% за три этапа). ЖХ/МС: 399,1 m/z $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 128-3 (3,56 г) в ТГФ (112 мл) при комнатной температуре добавляли PPh_3 (3,5 г) и DIAD (3,5 мл). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 1 ч, после чего концентрировали при пониженном давлении для получения 128-4. ЖХ/МС: m/z 381,1 $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 128-4 в MeOH (25 мл) при комнатной температуре добавляли раствор HCl в диоксане (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке с силикагелем.

К перемешиваемой смеси соли HCl в DCM (30 мл) при 0°C добавляли DIPEA (3,2 мл) и CbzCl (2,67 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и медленно нагревали до КТ в течение 30 мин. Реакцию гасили с использованием холодного насыщенного раствора $NaHCO_3$ и разбавляли EtOAc. Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с EtOAc. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем для получения защищенного N-Cbz амина (2,5 г). ЖХ/МС: m/z 411,1 $[M+H]^+$.

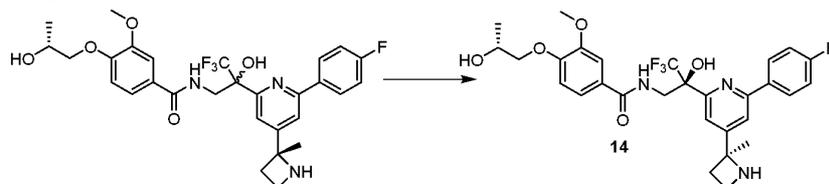
Соединение 128-6 было приготовлено с использованием способов, схожих со способами приготовления 103-12. ЖХ/МС: m/z 471,1 $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 128-6 (680 мг) в tBuOH/воде (2,4 мл каждого) при 0°C добавляли NH_2SO_2Me (146 мг) и смесь β AD (4,2 г). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч и медленно нагревали до КТ в течение выходных дней. Сырой продукт разбавляли EtOAc и гасили с использованием 10% водного раствора $Na_2S_2O_3$. Далее продукт обрабатывали нормальным водным раствором с EtOAc. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем для получения желаемого продукта в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ/МС: m/z 505,2 $[M+H]^+$.

Соединение 128-8 было приготовлено с использованием способов, схожих со способами приготовления 103-14. ЖХ/МС: m/z 487,1 $[M+H]^+$. Соединение 128-9 было приготовлено с использованием способов, схожих со способами приготовления 103-15. ЖХ/МС: m/z 504,1 $[M+H]^+$. Соединение 128-10 было приготовлено с использованием способов, схожих со способами приготовления 103-16. ЖХ/МС: m/z 712,3 $[M+H]^+$.

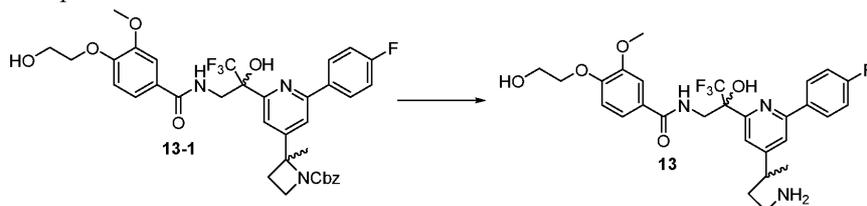
К перемешиваемой смеси 128-10 (30 мг) в MeOH (0,7 мл) при комнатной температуре добавляли Pd/C (7 мг) и Et_3SiH (51 мг всего в 3 порциях за 10 мин). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин перед фильтрацией через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и далее очищали посредством ВЭЖХ для получения 128 в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: m/z 578,2 $[M+H]^+$.

Пример 115. Приготовление соединения 14



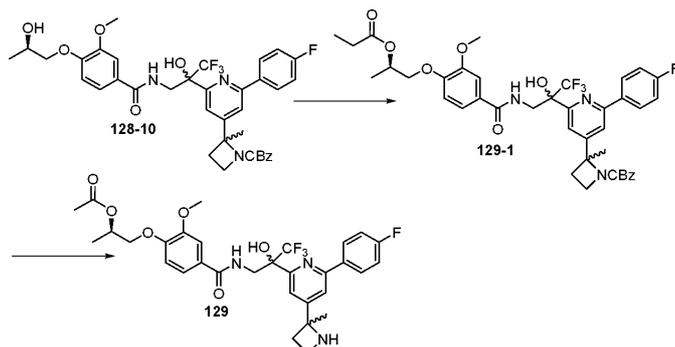
Рацемическую смесь 128 (120 мг) разделяли посредством СФХ с использованием указанных ниже способов: "колонка: Chiralpak AD-H внутр. диам. 250×4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А. CO_2 , В: этанол (0,05% DEA); градиент: от 5 до 40% В за 4,2 мин и удержание 40% в течение 3 мин, после чего 5% В в течение 2,8 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин. После разделения раствор концентрировали и повторно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (при условии HCl) для получения 14 (14 мг, 11,7%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ЖХМС: m/z 578,0 $[M+H]^+$.

Пример 116. Приготовление соединения 13



Соединение 13-1 синтезировали с использованием процедур, схожих с процедурами, использованными при изготовлении 128. Соединение 13 было получено в качестве побочного продукта во время удаления N-Cbz-защищенного амина с использованием Et_3SiH , Pd/C в MeOH. ЖХМС: m/z 566,2 $[M+H]^+$.

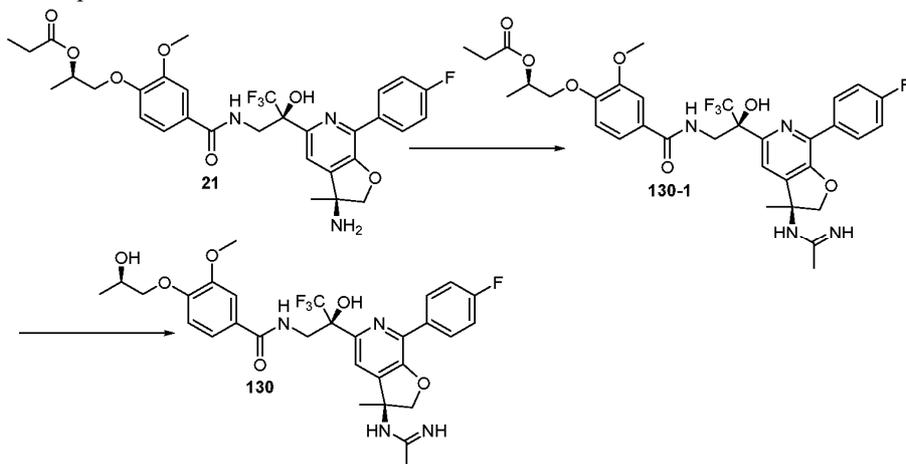
Пример 117. Приготовление соединения 129



К перемешиваемой смеси 128-10 (30 мг) и пропионовой кислоты (9,3 мг) в ТГФ (1 мл) при комнатной температуре добавляли раствора DCC (60% в ксилолах, 48 мкл, 3 экв.) и DMAP (1 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали посредством ВЭЖХ для получения 129-1 (28 мг, 88%). ЖХ/МС: m/z 768,3 $[M+H]^+$.

К перемешиваемой смеси 129-1 (28 мг, 1 экв.) и Pd/C (6,3 мг) в MeOH (280 мкл) добавляли Et_3SiH (13 мг) по каплям в течение 10 мин. Смесь смешивали в течение 15 мин, после чего фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали посредством ВЭЖХ для получения 129 в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС: m/z 634,3 $[M+H]^+$.

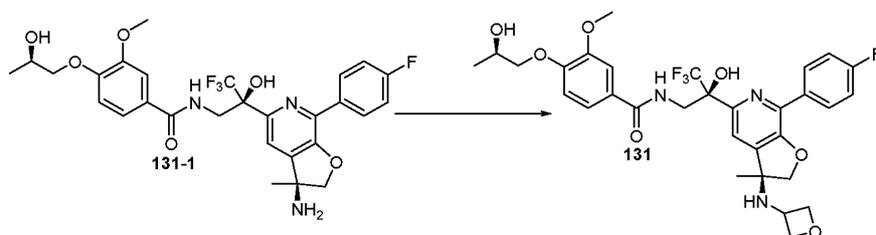
Пример 118. Приготовление соединения 130



Триметилалюминий (2M в гексане, 1,6 мл, 5,8 ммоль) добавляли к раствору 21 (0,403 г, 0,63 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) и раствор нагревали при 90°C в герметичном сосуде в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C, гасили с использованием MeOH и концентрировали. Необработанное 130-1 (50 мг, 13%) очищали посредством ВЭЖХ. ЖХ/МС: m/z 677,10 $[M+H]^+$.

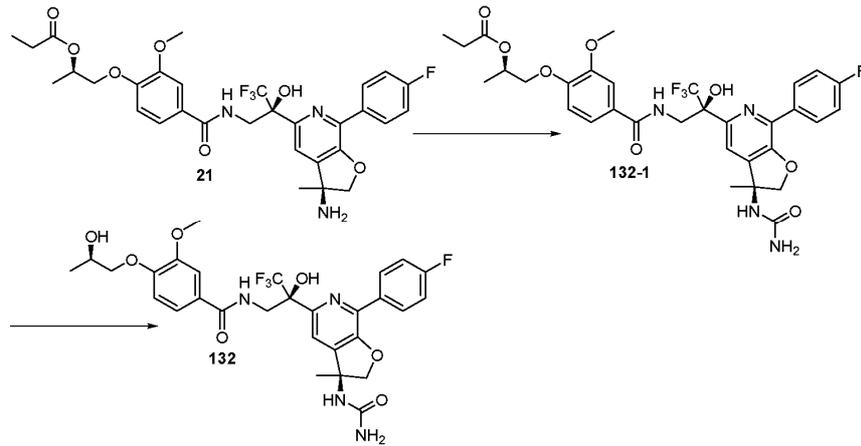
HCl (2N, 0,1 мл) добавляли к раствору 130-1 (50 мг, 0,074 ммоль) в ТГФ (3 мл). Раствор нагревали при 60°C в течение 3 ч. Реакцию концентрировали и 130 (11,0 мг, 23%) очищали посредством ВЭЖХ. ЖХ/МС: m/z 621,15 $[M+H]^+$.

Пример 119. Приготовление соединения 131



Триацетоксиборгидрид натрия (93 мг, 0,24 ммоль) добавляли к раствору 131-1 (126 мг, 0,22 ммоль), уксусной кислоты (13 мкл, 0,22 ммоль) и 3-оксетанона (13 мкл, 0,22 ммоль) в дихлорэтане (2 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и в этот момент добавляли дополнительный реактив. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию разбавляли ЭА, промывали 1N HCl и соевым раствором, сушили и концентрировали. Соединение 131 (11 мг, 8%) очищали посредством ВЭЖХ. ЖХ/МС: m/z 621,15 $[M+H]^+$.

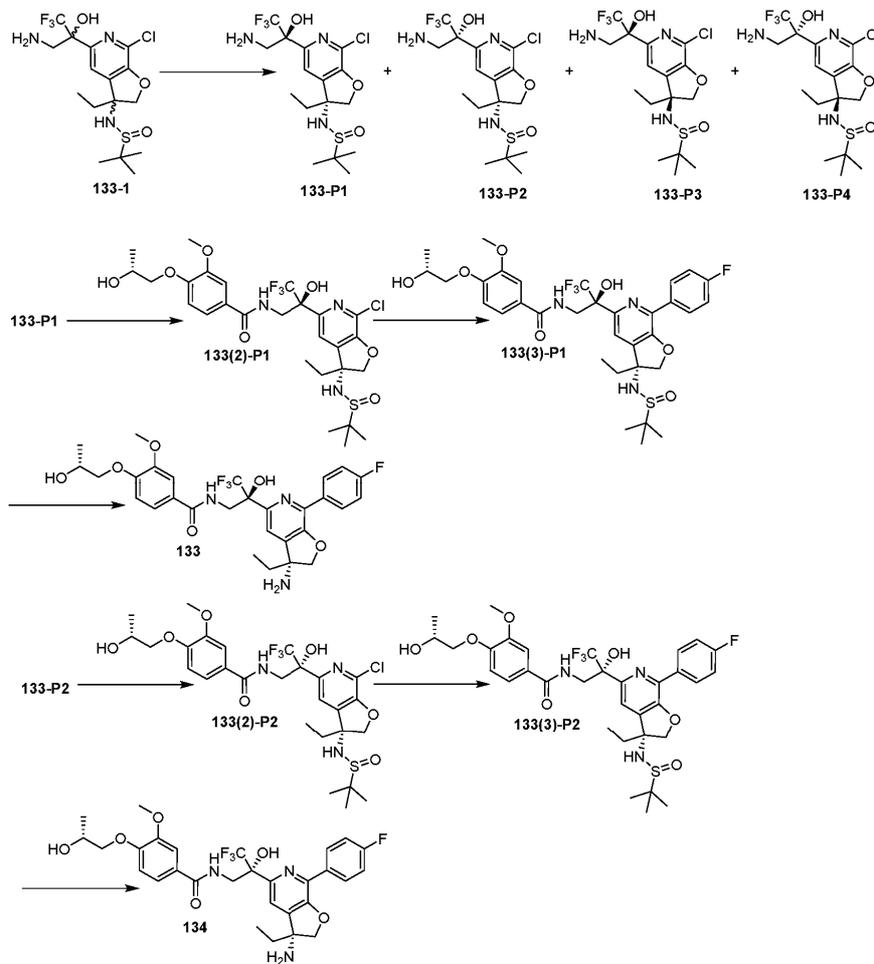
Пример 120. Приготовление соединения 132

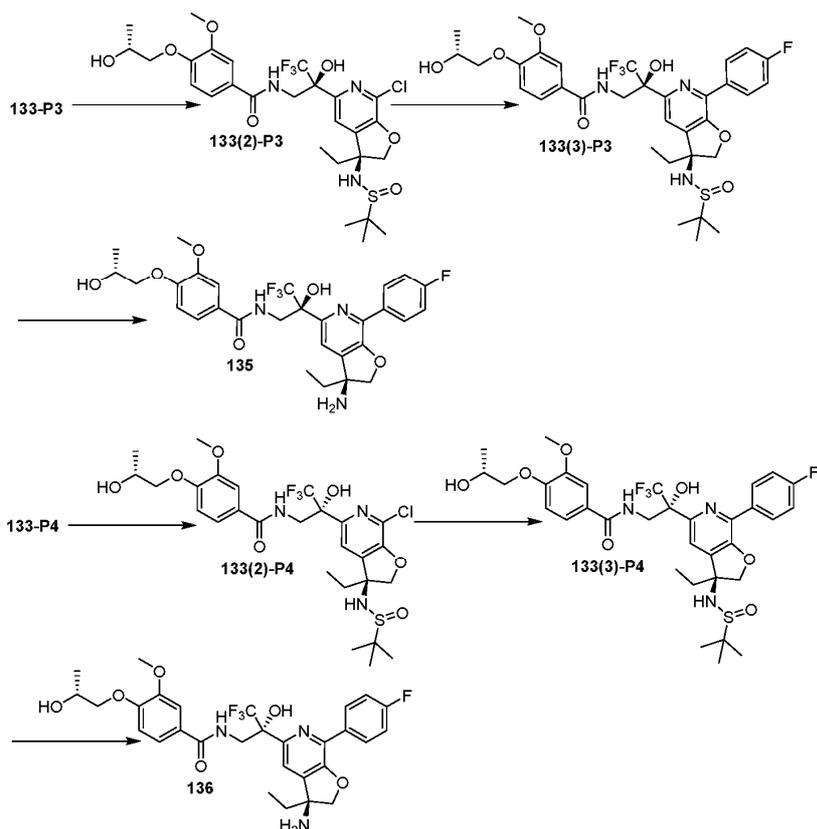


Гидробромид этил-2-тиопсевдомочевины (0,32 г, 1,7 ммоль) добавляли к раствору 21 (109 мг, 0,17 ммоль) в EtOH (5 мл). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 2 суток. Реакцию концентрировали и 132-1 (28 мг, 24%) очищали посредством ВЭЖХ. ЖХ/МС: m/z 679,10 $[M+H]^+$.

Соединение 132 было приготовлено способом, подобным способу приготовления 123, с использованием 132-1. МС: m/z 623,05 $[M+H]^+$.

Пример 121. Приготовление соединений 133, 134, 135 и 136





Соединение 133-1 было приготовлено способом, схожим со способом, описанным в международной заявке на патент № 2015/26792 A1.

Соединение 133-1 (500 мг) разделяли посредством препаративной ВЭЖХ (условия FA). Разделанный раствор концентрировали для получения четырех желаемых изомеров: 133-P1 (15,8 мг), 133-P2 (45 мг), 133-P3 (40 мг) и 133-P4 (68 мг) были получены в виде бесцветных маслянистых жидкостей. МС: m/z 429,9 $[M+H]^+$.

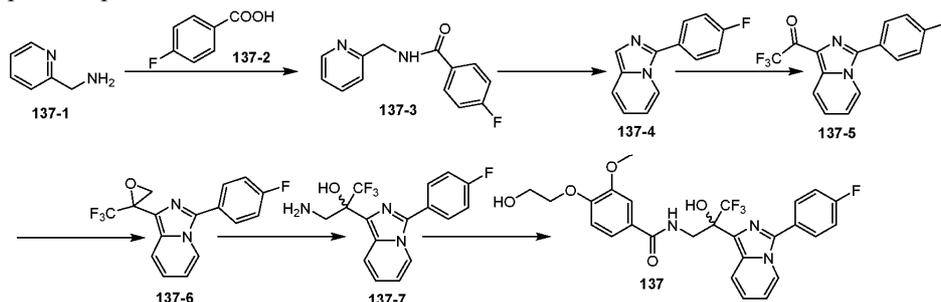
К смеси (R)-4-(2-гидроксипропокс)-3-метоксибензойной кислоты (15,8 мг, 0,07 ммоль, международная заявка на патент № 2015/26792 A1) и DIPEA (14 мг, 0,1 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (13,3 мг, 0,035 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин и добавляли 133-P1 (15 мг, 0,035 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 30 мин, реакцию гасили с использованием H₂O (5 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (10 мл). Органический слой концентрировали для получения в неочищенном виде 133(2)-P1 (12 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 638,0 $[M+H]^+$.

Смесь 133(2)-P1 (12 мг, в неочищенном виде), 4-фторфенилборной кислоты (10 мг, 0,07 ммоль), Cs₂CO₃ (46,8 мг, 0,14 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (5 мг) в диоксане (2 мл):H₂O (0,2 мл) нагревали при 120°C в течение 30 мин при воздействии микроволн. Смесь концентрировали и осадок очищали посредством препаративной ТСХ (ЭА) для получения 133(3)-P1 (9,5 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС: m/z 698,2 $[M+H]^+$.

К раствору 133(3)-P1 (10 мг) в MeOH (0,5 мл) добавляли HCl/MeOH (4M, 0,5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин и концентрировали. Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (при условии HCl) для получения 133 (2,5 мг) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 594,1 $[M+H]^+$.

Соединение 134 (9,3 мг, твердое вещество белого цвета) 135 (32,1 мг, твердое вещество белого цвета) и 136 (14,2 мг, твердое вещество белого цвета) были приготовлены способом, схожим со способом приготовления 133 с использованием 133-P2, 133-P3 и 133-P4 соответственно. 134: МС: m/z 594,2 $[M+H]^+$. 135: МС: m/z 594,1 $[M+H]^+$. 136: МС: m/z 594,1 $[M+H]^+$.

Пример 121. Приготовление соединения 137



К раствору 137-2 (2,6 г, 18,5 ммоль) и DIPEA (4,8 г, 37,2 ммоль) в DMF (20 мл) в один прием добавляли НАТУ (7,03 г, 18,5 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли 137-1 (2,0 г, 18,5 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Смесь вливали в воду (40 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 15-25% ЭА в ПЭ в качестве элюента для получения 137-3 (3,0 г, 70,5%) в виде легкой желтой маслянистой жидкости. МС: m/z 230,9 [M+H]⁺.

Смесь 137-3 (2,8 г, 12,2 ммоль) и TFAA (50 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали с использованием ЭА (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии с использованием 5-15% ЭА в ПЭ для получения 137-4 (1,2 г, 46,6%) в виде легкого твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 212,8 [M+H]⁺.

К раствору 137-4 (1,0 г, 4,7 ммоль) в DMF (25,00 мл) по каплям добавляли TFAA (1,48 г, 7,1 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Реакцию гасили с использованием насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали с использованием ЭА (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали для получения 137-5 (1,25 г, 86,1%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС: m/z 308,9 [M+H]⁺.

К смеси трет-бутилата калия (87 мг, 0,78 ммоль) в CH₃CN (8 мл) в один прием добавляли Me₃SOI (143 мг, 0,65 ммоль). Смесь дегазировали и перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Прозрачный раствор вливали к раствору 137-5 (200 мг, 0,65 ммоль) в CH₃CN (8 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Раствор непосредственно использовали на следующем этапе. МС: m/z 322,8 [M+H]⁺.

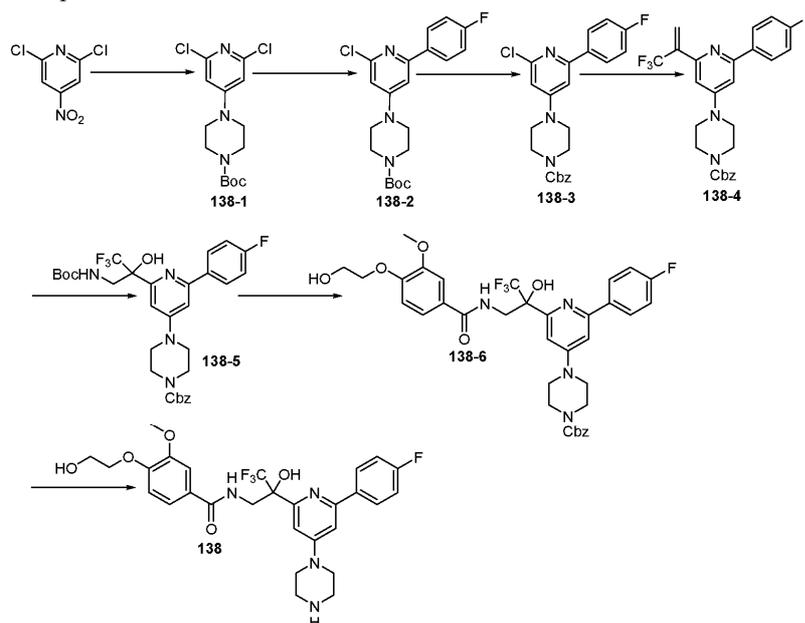
Смесь 137-6 (в неочищенном виде раствор в CH₃CN) в NH₃-EtOH (10 мл, 7M) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь вливали в воду (40 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (DCM:MeOH=20:1) для получения 137-7 (75 мг, 34% в 2 этапа) в виде смолоподобного вещества светло-желтого цвета.

К раствору 4-(2-гидроксиэтоксил)-3-метоксибензойной кислоты (41 мг, 0,19 ммоль), DIEA (50 мг, 0,38 ммоль) и 137-7 (65 мг, 0,19 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли НАТУ (73 мг, 0,19 ммоль).

Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, вливали в воду (15 мл) и экстрагировали с использованием ЭА (2×15 мл).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (при условии HCl) для получения 137 (47 мг) в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 534,1 [M+H]⁺.

Пример 122. Приготовление соединения 138



К перемешиваемой смеси 2,6-дихлор-4-нитропиридина (940 мг, 1 экв.) в ТГФ:DMF (7,8 мл:2,3 мл) при комнатной температуре добавляли Et_3N (670 мкл) и 2,6-дихлор-4-нитропиридин (908 мг, 1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего концентрировали при пониженном давлении. Смесь сырого продукта очищали на колонке с силикагелем для получения желаемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета (560 мг, 37%). ЖХ/МС: m/z 332,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемой смеси трет-бутил 4-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (560 мг, 1 экв.) в растворе TBAF в ТГФ (5,1 мл, 3 экв.) при комнатной температуре добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (124 мг, 0,1 экв.) и (4-фторфенил)борную кислоту (235 мг, 1 экв.). Смесь выдерживали под микроволновым излучением при 90°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке с силикагелем для получения желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС: m/z 392,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2N HCl в диоксане (3 мл) добавляли к 138-2 (0,11 г, 0,28 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию концентрировали, после чего повторно растворяли в дихлорметане (3 мл). Добавляли DIEA (0,15 мл, 0,85 ммоль) и бензилхлорформат (52 мкл, 0,37 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию концентрировали и 138-3 (0,116 г, 96%) очищали посредством флеш-хроматографии (гексан:ЭА). ЖХ/МС: m/z 426,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 138-4 было приготовлено способом, схожим со способом приготовления 18-4. ЖХ/МС: m/z 486,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Соединение 138-5 было приготовлено способом, схожим со способом приготовления 18-6. ЖХ/МС: m/z 619,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Соединение 138-6 было приготовлено способом, схожим со способом приготовления 18-7. ЖХ/МС: m/z 713,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 138 было приготовлено посредством снятия защиты с 138-6 с использованием способов, схожих со способами, использованными для приготовления 18. ЖХ/МС: m/z 579,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример А. Анализ антивирусной активности в отношении вируса RSV.

Анализ снижения количества СРЕ проводился в соответствии с описанным в Sidwell и Huffman et al., Appl. Microbiol. (1971) 22(5):797-801 с внесением незначительных модификаций. Клетки Hep-2 (ATCC#, CCL-23) высевали с плотностью 1500 клеток/30 мкл/лунку в луночные планшеты на 384 лунок (Corning № 3701) за одни сутки до проведения анализа. Соединения добавляли в 384-луночные клеточные планшеты с использованием системы Labcyte POD 810 Plate Assembler. Каждое из испытываемых соединений вносили в две лунки 384-луночного клеточного планшета с итоговыми концентрациями, начинающимися от 100 мкмоль или 1 мкмоль при 9 точках ступенчатого разведения 1/3. Быстро оттаивающий "длинный" штамм респираторно-синцитиального вируса (RSV) (ATCC № VR-26) выдерживали на водяной бане при 37°C. До готовности к использованию помещали на лед. Вирусы разбавляли средней до концентрации 100 TCID₅₀/30 мкл и 30 мкл разбавленного RSV добавляли в соответствующие лунки 384-луночных клеточных планшетов. На каждом планшете 16 лунок в качестве неинфицированного и необработанного клеточного контроля (КК), а в девять лунок на тестовом планшете вносили только испытываемый вирус в качестве контроля вирусной репликации (КВ). Итоговая концентрация ДМСО в каждой лунке составляла 1%. Планшеты выдерживались при 37°C в 5% CO₂ в течение 5 суток.

Через 5 суток инкубации наблюдали СРЕ клеток во всех лунках. Контрольные клетки оставались в изначальном состоянии и в них не наблюдалось слияния клеток. Лунки клеточного контроля и контроля вирусной репликации должны показывать признаки вирусной цитопатологии (формирование гигантских

и/или многоядерных клеток). В каждую лунку добавляли по шесть мкл реагента для подсчета клеток Cell Counting Kit-8 (ССК-8, Dojindo Molecular Technologies Inc., СК04-20), что позволяло провести колориметрический анализ для определения количества жизнеспособных клеток посредством определения активности дегидрогеназы. После 3-4 ч инкубации поглощение в каждой лунке измеряли с использованием планшеточного спектрофотометрического датчика при длине волны 450 нм с использованием фильтра на 630 нм в качестве фона в соответствии с инструкциями производителя. Пятидесятипроцентную эффективную концентрацию (EC_{50}) рассчитывали посредством регрессионного анализа, основанного на среднем значении O.D. при каждой концентрации в соединении.

Соединения по формуле (I) показали себя активными в анализе эффективности воздействия на вирус RSV, что показано в табл. А и В. Табл. А включает соединения со значением EC_{50} меньше 1 мкмоль. Табл. В включает соединения со значением EC_{50} , составляющим от 1 до 50 мкмоль. Прочие испытанные соединения, раскрытые в данном документе, обладали значением EC_{50} 50 мкмоль или более.

Таблица А

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
1	3	5	7	12
2	4	6	8	

Таблица В

Соединение
10

Пример В. Определение цитотоксичности.

Для определения цитотоксичности соединения каждое из соединений параллельно было внесено в две лунки 384-луночного клеточного планшета при итоговой серийной концентрации 100 мкмоль с использованием ступенчатого разведения 1/2 с 7 точками без добавления вируса. Клетки инкубировали при 37°C в 5% CO_2 в течение 5 суток. Далее в каждую лунку добавляли 6 мкл ССК-8 и инкубировали в инкубаторе с CO_2 при 37°C в течение 3-4 ч. С планшетов считывали данные оптической плотности, которые использовались для расчетов 50% цитотоксической концентрации (CC_{50}).

Соединения по формуле (I) не являлись цитотоксичными, что показано в табл. С и D. Табл. С включает соединения со значением CC_{50} выше 100 мкмоль. Табл. D включает соединения со значением CC_{50} , равным 100 мкмоль и ниже, но не ниже 10 мкмоль. Прочие испытанные соединения, раскрытые в данном документе, обладали значением CC_{50} ниже 10 мкмоль.

Таблица С

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
3	12	46	72	130
6	26	51	82	
7	37	67	87	
8	40	71	119	

Таблица D

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
1	30	62	91	115
2	31	65	92	116
5	34	68	93	117
10	35	69	94	118
11	36	70	95	120
13	38	73	98	121
14	39	74	101	122
15	41	75	102	123
16	43	76	103	124
18	44	79	106	125
19	47	80	107	126
20	48	81	108	127
21	49	83	109	129
22	55	84	110	131
23	57	85	111	132
24	59	86	112	138
25	60	88	113	
27	61	90	114	

Пример С. Анализ ингибирования полимеразы RSV.

Стандартные анализы полимеразы RSV были выполнены в присутствии 10 нмоль рекомбинантного комплекса RSV в реакционном буфере, содержащем трис-HCl (pH 7,5), 6 ммоль $MgCl_2$ и другие допол-

нительные агенты и субстраты, включая олигонуклеотиды и радионуклеотиды РНК. Стандартные реакции инкубировали на 96-луночном планшете в течение 2 ч при 30°C в присутствии повышающейся концентрации ингибитора. Реакцию останавливали с помощью 90 мкмоль 0,1M EDTA и реакционный продукт переносили на 96-луночный планшет, предназначенный для считывания. После промывания планшеты определяли наличие радиоактивно-меченых продуктов РНК в соответствии со стандартной процедурой с использованием сцинтилляционного счетчика Trulux Topcount. Концентрация соединения, при которой скорость катализации ферментами снижалась на 50% (IC_{50}), рассчитывалась путем аппроксимации данных нелинейной регрессии (сигмовидной кривой). Значения IC_{50} , которые были получены посредством определения среднего значения данных нескольких независимых экспериментов, представлены в табл. Е и F.

Табл. Е включает соединения со значением $IC_{50} < 1$ мкмоль.

Табл. F включает соединения со значением $IC_{50} < 50$ мкмоль.

Таблица Е

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
1	31	59	87	114
2	32	60	88	115
3	33	61	89	116
9	34	65	90	118
11	35	68	91	119
12	36	69	92	120
13	37	70	94	121
14	38	71	95	122
15	39	72	96	123
16	40	73	97	124
17	41	74	98	125
18	42	75	99	126
19	43	76	101	127
20	44	77	102	130
21	47	79	103	131
22	49	80	106	132
23	51	81	108	133
24	53	82	109	137
25	55	83	110	138
27	56	84	111	
28	57	85	112	
30	58	86	113	

Таблица F

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
10	54	78	107
26	62	93	117
48	67	100	

Пример D. Анализ RSV.

Субгеномные репликоны RSV 395 HeLa и APC126 лицензированы компанией Apath (Бруклин, г. Нью-Йорк) и изначально разработаны доктором Mark Meeples из Центра вакцинации и иммунитета в исследовательском институте при Общенациональной детской больнице в г. Колумбус, штат Огайо. Для получения субгеномного репликона RSV из полноразмерной рекомбинантной GFP-экспрессирующей (rg) антигеномной кДНК RSV удаляли три гена гликопротеинов: SH, G и F. На их место вставляли ген бластицидин-S-деаминазу (bsd). В результате многостадийного процесса репликон RSV встраивали в клетки HeLa (395 Hela) или клетки ВНК (APC126) Клетки 395 HeLa b APC126 культивировали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM), содержащей 4500 мг/л D-глюкозы, L-глутамина и 110 мг/л пирувата натрия (Invitrogen, номер по каталогу 11995-040). В среду дополнительно добавляли 10% (об./об.) эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) (Mediatech, номер по каталогу 35-010-CV), 1% (об./об.) пенициллина/стрептомицина (Mediatech, номер по каталогу 30-002-CI) и 10 мкг/мл бластицидина (BSD) (Invivogen, номер по каталогу ant-bl-1). Клетки инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂.

Определение концентрации 50% ингибирования (EC_{50}), концентрации 90% ингибирования (EC_{90}) и концентрации 50% цитотоксического действия (CC_{50}) в клетках с репликоном RSV выполняли посредством следующей процедуры. В первые сутки клетки с репликоном RSV высевали в 96-луночный планшет, по 5000 клеток на лунку. На следующие сутки тестовые соединения солибилизировали в 100% ДМСО до 100X необходимой конечной концентрации при тестировании. Каждое соединение последовательно разводили (1:3) с получением до 9 отдельных концентраций. Концентрацию соединений в 100% ДМСО снижали до 10% (об./об.) ДМСО посредством разведения 1:10 в среде для культивирования клеток. Для обработки клеток с репликоном RSV в 96-луночном планшете использовали 10 мкл пробу соединений, разведенную до 10% (об./об.) ДМСО с помощью среды для культивирования клеток. Конечная концен-

трация ДМСО составляла 1% (об./об.). Клетки инкубировали с соединениями в течение 7 суток (для 395HeLa) или 3 суток (для APC126) при температуре 37°C в атмосфере с 5% CO₂. В каждый анализ включали положительный контроль, ранее охарактеризованный посредством анализа репликона RSV.

Для анализа активности против репликонов RSV использовали систему анализа с люциферазой Renilla (Promega, номер по каталогу E2820). Планшеты для анализа формировали, как описано выше. Люминесценцию регистрировали с применением многомаркерного счетчика Perkin Elmer Victor3V. EC₅₀, концентрацию лекарственного средства, необходимую для снижения количества РНК репликона RSV на 50% по сравнению с контрольным значением для необработанных клеток, рассчитывали на основе графика зависимости снижения в процентах значения оптической плотности (ОП) от концентраций лекарственного средства, используя функцию прогнозирования в программе Microsoft Excel.

Для измерения жизнеспособности клеток использовали анализ пролиферации клеток 395 HeLa или APC126 (Promega; CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (номер по каталогу G7572). Анализ CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay представляет собой гомогенный способ определения числа жизнеспособных клеток в культуре на основе количественного определения наличия АТФ, который сигнализирует о наличии метаболически активных клеток. Планшеты для анализа формировали, как описано выше, в том же формате, что и для анализа репликона. В каждую лунку добавляли реагент CellTiter-Glo (100 мкл) и инкубировали при комнатной температуре в течение 8 мин. Люминесценцию регистрировали с применением многомаркерного счетчика Perkin Elmer Victor3V. CC₅₀, концентрацию лекарственного средства, необходимую для снижения количества жизнеспособных клеток на 50% по сравнению с контрольным значением для необработанных клеток, рассчитывали на основе графика зависимости снижения в процентах значения люминесценции от концентраций лекарственного средства, используя функцию прогнозирования в программе Microsoft Excel.

Табл. G включает соединения со значением EC₅₀ менее 1 мкмоль. Табл. H включает соединения со значением EC₅₀, составляющим от 1 до 50 мкмоль. Прочие испытанные соединения, раскрытые в данном документе, обладали значением EC₅₀ 50 мкмоль или более.

Таблица G

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
1	24	59	83	115
2	28	60	84	118
3	30	61	85	119
5	31	62	87	120
6	33	65	88	121
7	34	67	90	122
8	35	68	91	123
11	36	69	92	124
12	37	70	94	125
13	38	71	95	126
14	39	72	96	127
15	40	73	97	129
16	41	74	98	130
18	44	75	101	131
19	47	76	103	132
20	49	79	106	
21	51	80	112	
22	55	81	113	
23	57	82	114	

Таблица H

Соединение	Соединение	Соединение	Соединение
10	86	107	138
26	93	108	
43	102	117	

Пример E. Исследования комбинации.

RSV с репортером Renilla.

RSV, экспрессирующий люциферазу Renilla (A2-RL-line19F), получен доктором Martin Moore из Университета Эмори, г. Атланта, штат Джорджия, США. Кинетика *in vitro* вирусов A2-RL-line19F аналогична такой кинетике для RSV дикого типа (см. Notard, A.L., *Virology* (2012) 434(1):129-136).

Клетки-хозяева HEp-2 приобретены в Американской коллекции типовых культур (ATCC) (номер по каталогу CCL-23), и их культивировали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла/среде Хэма F-12 50/50 1, содержащей L-глутамин и 15 мМ HEPES (Mediatech, номер по каталогу № 10-092-CM). В среду дополнительно добавляли 5% (об./об.) FBS (Mediatech, номер по каталогу 35-010-CV) и 1% (об./об.) пенициллина/стрептомицина (Mediatech, номер по каталогу № 30-002-CI). Клетки HEp-2 инку-

бировали при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂.

Лекарственное лечение и дозировка вируса.

Для определения эффекта комбинации соединений использовали следующую процедуру. В первые сутки клетки HEp-2 высевали по 20000 клеток на лунку 96-луночного планшета. На следующие сутки тестовые образцы солибилизировали в 100% ДМСО (для химических препаратов) или 1×ФСБ (для биологических препаратов) до 200× необходимой конечной концентрации при тестировании. Затем соединение (А) или его фармацевтически приемлемую соль последовательно разводили (1:3) с получением 9 отдельных концентраций "по горизонтали" в 96-луночном планшете, а соединение (В) или его фармацевтически приемлемую соль последовательно разводили (1:3) с получением 7 отдельных концентраций "по вертикали" в 96-луночном планшете. Последовательно разведенные тестовые образцы 200× впоследствии разводили 1:10 в среде для культивирования клеток с получением тестовых образцов 20×. Аликвоту 5 мкл тестовых образцов 20× добавляли в шахматном порядке к клеткам с 90 мкмкл имеющейся среды. Кроме того, оставляли место для титрования каждого из соединений по отдельности для применения в качестве опорных контролей. После 12-часовой предварительной инкубации тестовых образцов на планшет добавляли A2-RL-line19F с показателем множественности инфекции (МОИ) 0,5 и продолжали инкубацию в течение еще 2 суток при 37°C в 5% CO₂.

Определение активности против RSV.

Для анализа активности против репликонов RSV использовали E2820. Планшеты для анализа формировали, как описано выше. Люминесценцию регистрировали с применением многомаркерного счетчика Perkin Elmer Victor3V.

Анализ жизнеспособности клеток.

Для измерения жизнеспособности клеток использовали комплект Promega CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay G7572). Анализ CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay представляет собой гомогенный способ определения числа жизнеспособных клеток в культуре на основе количественного определения наличия аденозинтрифосфата (АТФ), который сигнализирует о наличии метаболически активных клеток. Планшеты для анализа формировали в том же формате, что и для анализа активности против RSV, за исключением того, что вирус не добавляли при анализе жизнеспособности клеток. В каждую лунку добавляли по 100 мкл аликвоты реагента CellTiter-Glo и инкубировали при комнатной температуре в течение 8 мин. Люминесценцию регистрировали с применением многомаркерного счетчика Perkin Elmer Victor3V.

Анализ данных.

Каждый эксперимент выполняли с N=5 как для активности против RSV, так и для анализа жизнеспособности клеток. Получали среднее процентное подавление числа репликонов по 5 экспериментам и активность против RSV анализировали, используя две модели лекарственного взаимодействия, анализ изоболограмм и/или модель Причарда.

Анализ изоболограмм.

Эффекты лекарственных комбинаций оценивали по модели аддитивности Лева, в которой экспериментальные данные анализировали с применением CalcuSyn (Biosoft, г. Фергюсон, штат Миссури), компьютерной программы, основанной на методе Chou-Talalay. Для каждой экспериментальной комбинации вычисляли показатель аддитивности (CI) и изоболограмму. Значения CI <1, 1 и >1 указывают на синергию, аддитивный эффект и антагонизм соответственно. В категории "синергия" CI <0,1 является показателем очень сильной синергии; CI 0,1-0,3 - сильной синергии; CI 0,3-0,7 - синергии, а CI 0,7-0,85 - умеренной синергии. Анализ изоболограмм, который графически представляет аддитивный, синергический и антагонистический лекарственный эффект, также применяют для моделирования взаимодействия антивирусных эффектов. В этом представлении значение эффективной концентрации (EC) одного лекарственного средства откладывается на одной оси, а соответствующее значение EC второго лекарственного средства откладывается на второй оси; линия, соединяющая эти две точки, представляет количество каждого лекарственного средства в комбинации, которое может потребоваться для достижения эквивалентного значения EC, при условии, что эффекты являются аддитивными.

Модель Причарда (MacSynergy II).

Программное обеспечение MacSynergy II любезно предоставлено доктором M. Prichard (Мичиганский университет). Эта программа позволяет проводить трехмерное исследование лекарственных взаимодействий по всем точкам данных, полученным для комбинирования с шахматным расположением двух ингибиторов, по модели независимости действий по Блисссу (Bliss Independence Model). Границы доверительных интервалов определяют по повтору данных. Если границы 95% доверительных интервалов (CL) не перекрывают теоретически рассчитанную аддитивную поверхность, то результат взаимодействия двух лекарственных средств существенно отличается от аддитивного эффекта. Величины синергии или антагонизма можно определить и графически изобразить в трех измерениях и показать относительное количественное представление синергии или антагонизма в зависимости от изменения концентраций двух лекарственных средств. Величины синергии и антагонизма основаны на модели независимости действий по Блисссу, которая предполагает, что оба соединения действуют на разные мишени независимо.

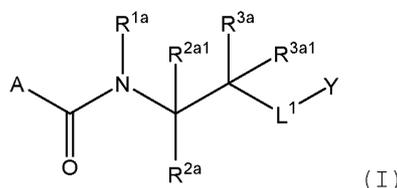
Набор прогнозируемых дольных ответов $faAB$ по модели независимости действий по Блисссу вычисляется как $faAB = faA + faB - faA \times faB$, где faA и faB представляют долю возможных ответов, например % ингибирования, соединений А и В в количествах dA и dB соответственно, и описан % ингибирования для комбинации соединений А и В в количестве $(dA + dB)$. Если $faAB > faA + faB - faA \times faB$, то наблюдается синергия по Блисссу; если $faAB < faA + faB - faA \times faB$, то наблюдается антагонизм по Блисссу. Величины 95% синергии/антагонизма представляют собой сумму разностей между наблюдаемым ингибированием и границей 95% доверительного интервала по предсказанию $faAB$, модель независимости действий по Блисссу. Для анализа данных использовали программное обеспечение MacSynergy II.

Описания величин MacSynergy II $< 25 \text{ мкМ}^2\%$ = аддитивно; $25-50 \text{ мкМ}^2\%$ = незначительная синергия; $50-100 \text{ мкМ}^2\%$ = значительная синергия и $> 100 \text{ мкМ}^2\%$ = сильная синергия.

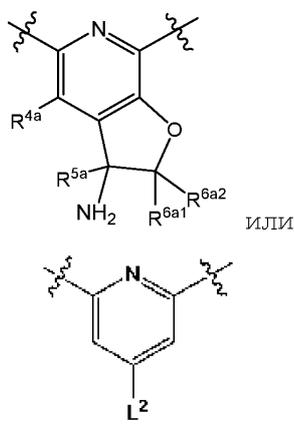
Кроме того, хотя вышеизложенное описано достаточно детально с использованием иллюстраций и примеров для четкости и понятности, специалистам в данной области следует понимать, что возможно внесение многочисленных и разнообразных модификаций без отклонения от сущности настоящего описания. Следовательно, необходимо четко понимать, что формы, описанные в настоящем документе, являются лишь иллюстративными, и предполагается, что они не должны ограничивать объем настоящего описания, а скорее охватывать все модификации и альтернативные варианты в рамках истинного объема и сущности изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

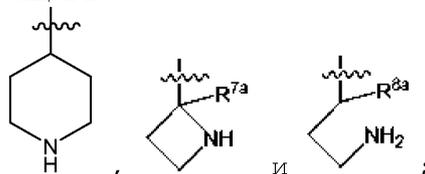
1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой



L^2 выбирают из группы, состоящей из



А выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного C_{3-10} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-10} циклоалкенила, незамещенного или замещенного C_{6-14} арила, незамещенного или замещенного 4-14-членного гетероарила и незамещенного или замещенного 3-18-членного гетероциклила;

Y выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного C_{6-14} арила, незамещенного или замещенного 4-14-членного гетероарила и незамещенного или замещенного 3-18-членного гетероциклила;

R^{1a} представляет собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил;

R^{2a} и R^{2a1} представляют собой независимо водород или незамещенный C_{1-4} алкил;

R^{3a} и R^{3a1} независимо друг от друга представляют собой гидроксид, CHF_2 или CF_3 ;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксид, незамещенного или замещенного

C₁₋₈ алкила, незамещенного или замещенного C₁₋₈ алкокси и C₁₋₈ галогеналкила;

R^{3a} представляет собой незамещенный C₁₋₆ алкил или -(CH₂)₁₋₄OH;

каждый из R^{6a1} и R^{6a2} независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, незамещенного C₁₋₆ алкила и гидроксид; и

каждый из R^{7a} и R^{8a} независимо друг от друга представляет собой незамещенный C₁₋₆ алкил;

и в случае, когда А представляет собой фенил, А замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного C₁₋₄ алкила, замещенного C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, гидроксид, замещенного C₁₋₄ алкокси, незамещенного C₁₋₄ алкокси, галогена, C₁₋₆ галогеналкила, незамещенного или замещенного C₁₋₆ галогеналкокси, нитро, amino, монозамещенного amino, дизамещенного amino, SR, C₁₋₆ алкоксиалкила, незамещенного или замещенного C₆₋₁₄ арила, незамещенного или замещенного моноциклического 4-6-членного гетероарила, незамещенного или замещенного моноциклического 3-6-членного гетероциклила, незамещенного или замещенного C₆₋₁₄ арил(C₁₋₄ алкила), незамещенного или замещенного моноциклического 4-6-членного гетероарил(C₁₋₄ алкила), незамещенного или замещенного моноциклического 3-6-членного гетероциклил(C₁₋₄ алкила), C₁₋₆ гидроксидалкила и C₁₋₆ аминоалкила; где замещенный C₁₋₄ алкокси замещен одним или более из заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C₁₋₄ алкила, циано, amino, монозамещенного amino, дизамещенного amino, гидроксамидина, -C(=O)N(R_AR_B), -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -SO₂R, -SO₂N(R_A)(R_B), О-связанной α-аминокислоты, β-аминокислоты, γ-аминокислоты или δ-аминокислоты и карбоната;

в случае, когда Y замещен, Y замещен одним или более R^B, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила, незамещенного C₂₋₄ алкинила, незамещенного или замещенного C₆₋₁₄ арила, незамещенного или замещенного 5- или 6-членного гетероарила, незамещенного или замещенного 5- или 6-членного гетероциклила, гидроксид, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, незамещенного -C(=O)R, незамещенного или замещенного C(=O)OR, незамещенного или замещенного -C(=O)N(R_AR_B), -SO₂R, карбони-



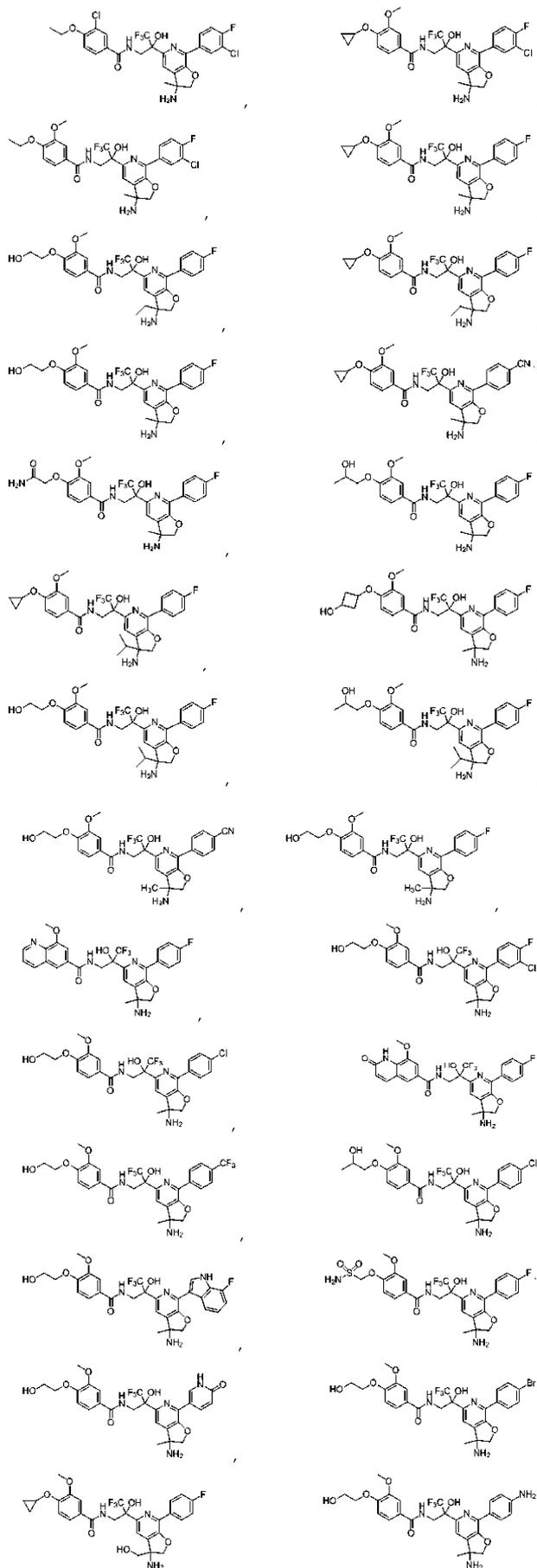
ла, amino, монозамещенного амина, дизамещенного амина и

когда группа является замещенной, указанная группа замещена одной или несколькими группами, индивидуально и независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₃₋₁₀ циклоалкенила, C₁₋₆ ацилалкила, гидроксид, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₁₋₆ аминоалкила, α-аминокислоты, β-аминокислоты, γ-аминокислоты, δ-аминокислоты, C₆₋₁₄ арила, 4-14-членного гетероарила, 3-18-членного гетероциклила, C₆₋₁₄ арил(C₁₋₆ алкила), 4-14-членного гетероарил(C₁₋₆ алкила), 3-18-членного гетероциклил(C₁₋₆ алкила), C₁₋₆ гидроксидалкила, C(=O)R, циано, галогена, -C(=S)R, -OC(=O)N(R_A)(R_B), -N(R_A)C(=O)OR, -OC(=S)N(R_A)(R_B), -N(R_A)C(=S)OR, -C(=O)N(R_AR_B), -N(R_A)C(=O)R, -SO₂N(R_A)(R_B), -N(R_A)SO₂R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, NCO, -CNS, -NCS, азида, нитро, силила, -SR, -S(=O)R, -SO₂R, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамида и amino, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₃₋₁₀ циклоалкенил, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₄ арил, 4-14-членный гетероарил, 3-18-членный гетероциклил, C₆₋₁₄ арил(C₁₋₆ алкил), 4-14-членный гетероарил(C₁₋₆ алкил), 3-18-членный гетероциклил(C₁₋₆ алкил), C₁₋₆ гидроксидалкил, -C(=O)R, -C(=S)R, -OC(=O)N(R_A)(R_B), -N(R_A)C(=O)OR, -OC(=S)N(R_A)(R_B), -N(R_A)C(=S)OR, -C(=O)N(R_AR_B), -N(R_A)C(=O)R, -SO₂N(R_A)(R_B), -N(R_A)SO₂R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -SR, -S(=O)R, -SO₂R, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси и amino, каждый независимо является незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, индивидуально и независимо выбранных из C₁₋₆алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₃₋₁₀ циклоалкенила, C₁₋₆ ацилалкила, гидроксид, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₁₋₆аминоалкила, α-аминокислоты, β-аминокислоты, γ-аминокислоты, δ-аминокислоты, C₆₋₁₄ арила, 4-14-членного гетероарила, 3-18-членного гетероциклила, C₆₋₁₄ арил(C₁₋₆алкила), 4-14-членного гетероарил(C₁₋₆ алкила), 3-18-членного гетероциклил(C₁₋₆ алкила), C₁₋₆ гидроксидалкила, C(=O)R, циано, галогена, -C(=S)R, -OC(=O)N(R_A)(R_B), -N(R_A)C(=O)OR, -OC(=S)N(R_A)(R_B), -N(R_A)C(=S)OR, -C(=O)N(R_AR_B), -N(R_A)C(=O)R, -SO₂N(R_A)(R_B), -N(R_A)SO₂R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, NCO, -CNS, -NCS, азида, нитро, силила, -SR, -S(=O)R, сульфонила -SO₂R, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамида и amino, и где каждый R, R_A и R_B независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₃₋₁₀ циклоалкенил, C₆₋₁₄ арил, 4-14-членный гетероарил, 3-18-членный гетероциклил, C₃₋₁₀ циклоалкил(C₁₋₆ алкил), C₆₋₁₄ арил(C₁₋₆ алкил), 4-14-членный гетероарил(C₁₋₆алкил) или 3-18-членный гетероциклил(C₁₋₆ алкил),

каждый гетероарил содержит один, два, три или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и

каждый гетероциклил содержит от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; и

при условии, что соединение формулы (I) не является соединением, выбранным из группы, состоящей из



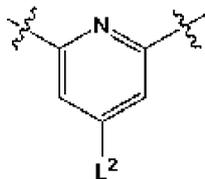
6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{5a} представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил.

7. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{5a} представляет собой $(CH_2)_{1-4}OH$.

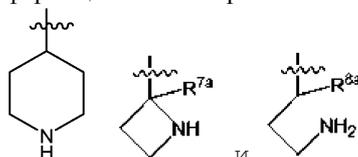
8. Соединение по любому из пп.5-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{6a1} и R^{6a2} , каждый, представляют собой водород.

9. Соединение по любому одному из пп.5-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4a} представляет собой водород.

10. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой



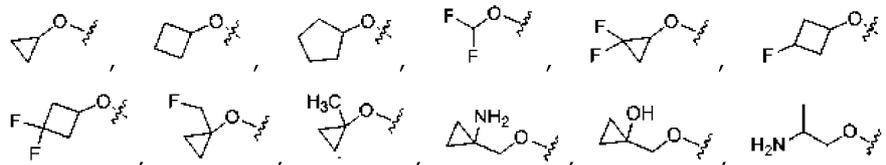
11. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^2 представляет собой

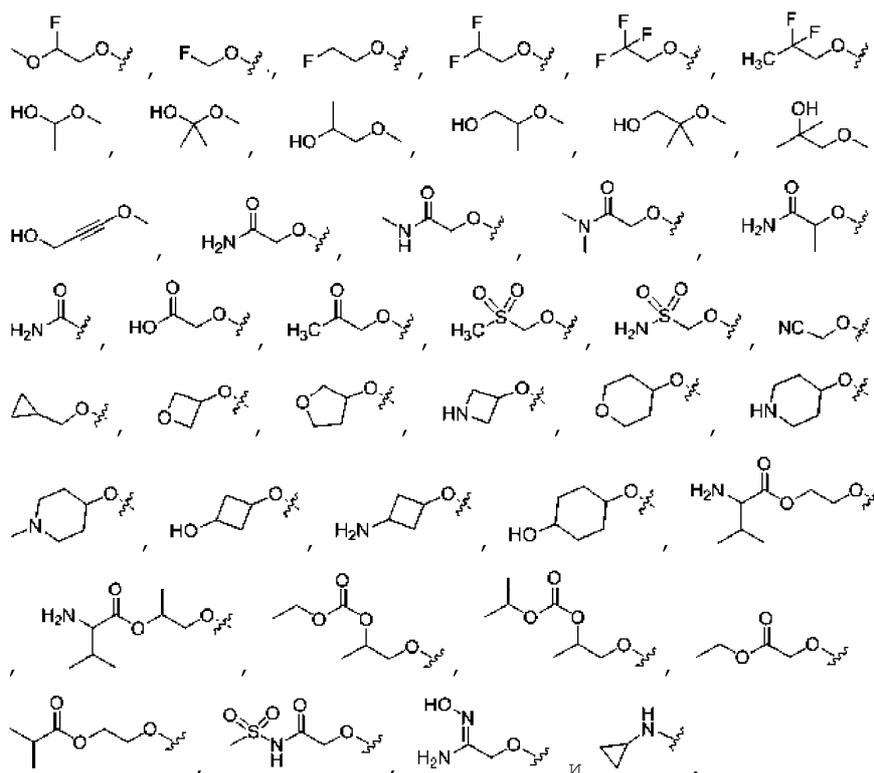


12. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой незамещенный или замещенный фенил.

13. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей незамещенный C_{1-4} алкил, замещенный C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гидрокси, замещенный C_{1-4} алкокси, незамещенный C_{1-4} алкокси, галоген, C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный C_{1-6} галогеналкокси, нитро, amino, монозамещенный amino, дизамещенный amino, $-SR$, C_{1-6} алкоксиалкил, незамещенный или замещенный C_{6-14} арил, незамещенный или замещенный 4-6-членный моноциклический гетероарил, незамещенный или замещенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный C_{6-14} арил(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный моноциклический 4-6-членный гетероарил(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл(C_{1-4} алкил), C_{1-6} гидроксиалкил и C_{1-6} aminoалкил.

14. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей метил, этил, пропил, бутил, гидрокси, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, третбутокси, фенокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, циано, N,N -диметиламин, N,N -диэтиламин, N -метил- N -этиламин, N -метиламин, N -этиламин, amino, $-N(R_A)C(=O)R$, $-N(R_A)SO_2R$, C_{1-6} алкилтио, незамещенный или замещенный фенил, незамещенный или замещенный имидазол, незамещенный или замещенный морфолинил, незамещенный или замещенный пиразол, незамещенный или замещенный пирролидинил, незамещенный или замещенный пиридинил, незамещенный или замещенный пиперидинил, незамещенный или замещенный пиперидинон, необязательно замещенный пирролидинон, незамещенный или замещенный пиримидин, незамещенный или замещенный пиазин, незамещенный или замещенный 1,2,4-оксадиазол, $-(CH_2)_{1-4}OH$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_3)$, незамещенный или замещенный $-(CH_2)_{1-2}$ -имидазол, незамещенный или замещенный $-(CH_2)_{1-2}$ -пирролидинон, незамещенный или замещенный $-(CH_2)_{1-2}$ -имидазолидинон, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-O(CH_2)_2NH(CH_3)$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2OH$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, незамещенный или замещенный $-O(CH_2)_{0-2}$ -циклопентанон, незамещенный или замещенный $-O(CH_2)_{0-2}$ -пирролидинон, незамещенный или замещенный $-O(CH_2)_{0-2}$ -морфолинил, незамещенный или замещенный $-O(CH_2)_{0-2}$ -триазол, незамещенный или замещенный $-O(CH_2)_{0-2}$ -имидазол, незамещенный или замещенный $-O(CH_2)_{0-2}$ -пиразол, незамещенный или замещенный $-O(CH_2)_{0-2}$ -тетрагидрофуран, незамещенный или замещенный $-O(CH_2)_{0-2}$ -пирролидинон, незамещенный или замещенный $-O(CH_2)_{0-2}$ -тетразол, незамещенный или замещенный $-O(CH_2)_{0-2}$ -тетразолон, $-NH(CH_2)_{1-2}OH$,





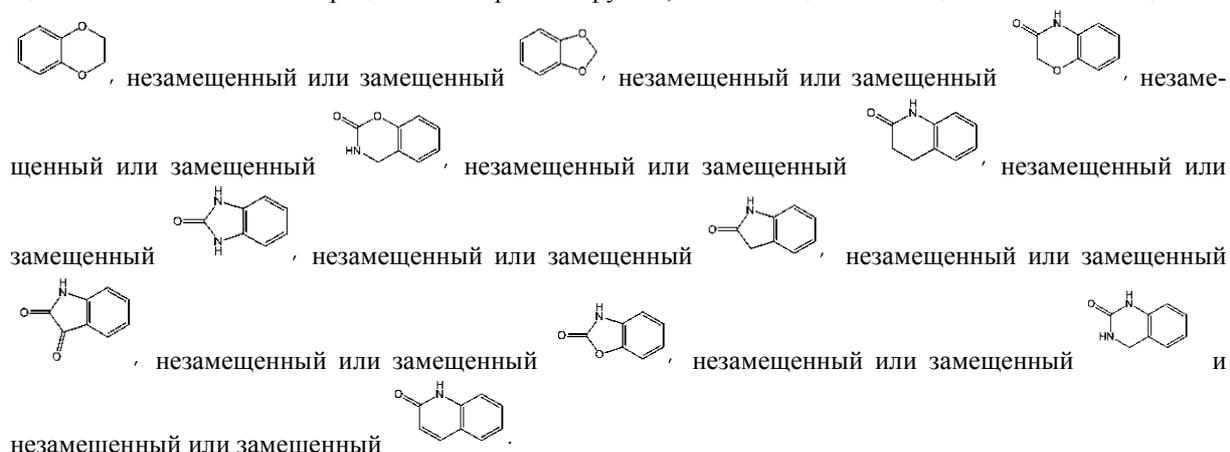
15. Соединение по любому из пп.12-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой дизамещенный фенил.

16. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой незамещенный или замещенный 4-14-членный гетероарил.

17. Соединение по п.16 или его фармацевтически приемлемая соль, где незамещенный или замещенный 4-14-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из незамещенного или замещенного имидазола, незамещенного или замещенного индола, незамещенного или замещенного тиазола, незамещенного или замещенного фурана, незамещенного или замещенного тиюфена, незамещенного или замещенного пиррола, незамещенного или замещенного пиридина, незамещенного или замещенного пиримидина, незамещенного или замещенного пиразина, незамещенного или замещенного пиразола, незамещенного или замещенного хинолона, незамещенного или замещенного имидазола, незамещенного или замещенного оксазола, незамещенного или замещенного изоксазола, незамещенного или замещенного бензимидазола, незамещенного или замещенного бензоксазола, незамещенного или замещенного бензотиазола и незамещенного или замещенного имидазо[1,2-а]пиримидина.

18. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой незамещенный или замещенный 3-18-членный гетероцикл.

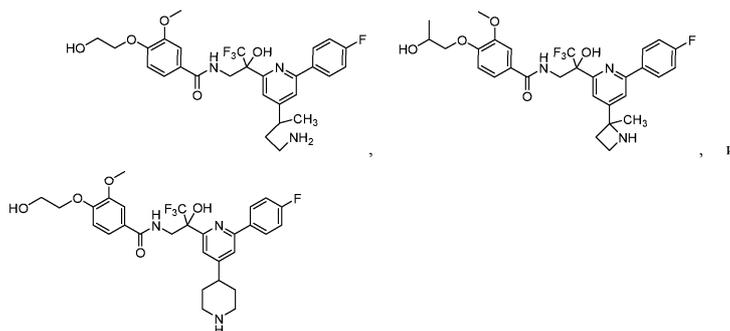
19. Соединение по п.18 или его фармацевтически приемлемая соль, где незамещенный или замещенный 3-18-членный гетероцикл выбран из группы, включающей незамещенный или замещенный



незамещенный или замещенный

20. Соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой незамещенный или замещенный C₆₋₁₄ арил.

21. Соединение по п.20 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой моно-



и их фармацевтически приемлемых солей.

25. Фармацевтическая композиция для облегчения или лечения инфекции, вызванной парамиксовирусом, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-24 или его фармацевтически приемлемую соль, а также фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент или их комбинации.

26. Способ облегчения или лечения инфекции, вызванной парамиксовирусом, включающий введение индивидууму, страдающему инфекцией, вызванной парамиксовирусом, эффективного количества соединения по любому из пп.1-24 или его фармацевтически приемлемой соли.

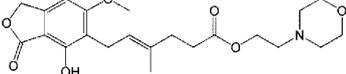
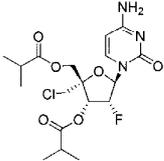
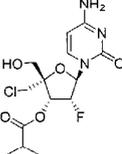
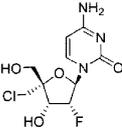
27. Способ ингибирования репликации парамиксовируса, включающий приведение клетки, инфицированной парамиксовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-24 или его фармацевтически приемлемой соли.

28. Способ по любому из пп.26 или 27, где парамиксовирусом является респираторно-синцитиальный вирус человека.

Название или № CAS	Название по ИЮПАК	Структура
BMS-433771	1-циклопропил-3-[[1-(4-гидроксибутил)бензимидазол-2-ил]метил]имидазо[4,5-с]пиридин-2-он	
VP-14637 (MDT-637)	5,5'-бис[1-(((5-амино-1H-тетразолил)имино)метил)2,2',4''-метилидидитрисфенол	
JNJ-2408068	2-[[2-[[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]амино]-4-метил-1H-бензимидазол-1-ил]-6-метил-3-пиридинол	
TMC-353121	2-[[6-[[[2-(3-гидроксипропил)-5-метилфенил]амино]метил]-2-[[3-(морфолин-4-ил)пропил]амино]бензимидазол-1-ил]метил]-6-метилпиридин-3-ол	
P13	N-(2-гидроксиэтил)-4-метокси-N-метил-3-(6-метил-[1,2,4]триазоло[3,4-а]фталазин-3-ил)бензолсульфонамид	
C15	1,4-бис(3-метилпиридин-4-ил)-1,4-дизапан	

R170591	2-((2-((1-(2-аминоэтил)пиперидин-4-ил)амино)-4-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ол	
ВТА9981	(R)-9b-(4-хлорфенил)-1-(4-фторбензоил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-b:1,2']пирроло[3,4-c]пиридин-5(9bH)-он (ВТА9981)	
RSV-604	(S)-1-(2-фторфенил)-3-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-3-ил)мочевина	
УМ-53403	6-(4-((бифенил-2-илкарбонил) амино)бензоил)-N-циклопропил-5,6-дигидро-4H-тиено[3,2-d][1,4]бензазепин-2-карбоксамид	
RFI-641	4,4''-бис-(4,6-бис-[3-(бис-карбамоилметилсульфамойл)-фениламино]-1,3,5)триазин-2-иламино)-бифенил-2,2''-дисульфоновая кислота	
EICAR	5-этинил-1-бета-D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамид	
лефлумомид	5-метил-N-[4-(трифторметил) фенил]-изоксазол-4-карбоксамид	
JMN3-003	N-(2-хлор-4-метилфенил)-2-((1-(4-метоксифенил)-1H-бензо[c]имидазол-2-ил)тио)пропанамид	
МВХ300	[2,2-бис(докозилоксиоксиметил)пропил-5-ацетидамо-3,5-дидеокси-4,7,8,9-тетра-О-(натрийоксисульфонил)-D-глицеро-D-галакто-2-нонулопиранозид]онат	

GS-5806	N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-хлорфенил)метансульфонамид	
	N-циклопропил-5-(4-(2-(пирролидин-1-ил)бензамидо)бензоил)-5,6,7,10-тетрагидробензо[b]циклопента[d]азепин-9-карбоксамид	
851658-10-1	4-амино-8-(3-((2-(3,4-диметоксифенил)этил)амино)пропил)-6,6-диметил-2-(4-метил-3-нитрофенил)-1H-имидазо[4,5-h]-изохинолин-7,9(6H,8H)-дион	
AZ27	6-(4-(2-(2-окса-7-азаспиро[3,5]нонан-7-ил)никотинамидо)бензоил)-N-циклопропил-5,6-дигидро-4H-бензо[b]тиено[2,3-d]азепин-2-карбоксамид	
пиразофурин	4-гидрокси-3-бета-D-рибофуранозилпиразол-5-карбоксамид	
Таривавирин (вирамидин)	1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбосимидамид	
рибавирин	1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	
LY253963	1,3,4-тиадиазол-2-илцианамид	
VX-497	тетрагидрофуран-3-ил 3-(3-(3-метокси-4-(оксазол-5-ил)фенил)уреидо)бензилкарбамат	
Микофеноловая кислота	(4E)-6-(4-гидрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)-4-метилгекс-4-эноевая кислота	

Микофенолата мофетил	2-морфолин-4-илэтил (Е)-6-(4-гидрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1Н-2-бензофуран-5-ил)-4-метилгекс-4-Р	
	(2R,3R,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-2-(хлорметил)-4-фтор-2-((изобутирилокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил изобутират	
	(2R,3R,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-2-(хлорметил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил изобутират	
	4-амино-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(хлорметил)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2(1H)-он	
	((2R,3R,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-2-(хлорметил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил трифосфат	