

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041670

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.21

(51) Int. Cl. A01N 33/06 (2006.01)
A01N 41/06 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)

(21) Номер заявки
202090514

(22) Дата подачи заявки
2018.08.28

(54) СОЕДИНЕНИЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЕГО, И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В

(31) 62/550,992

(56) US-A1-20150152073
WO-A1-2014184365
WO-A2-2014106019

(32) 2017.08.28

(33) US

(43) 2020.06.24

(86) PCT/US2018/048300

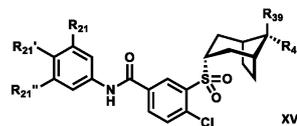
(87) WO 2019/046271 2019.03.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭНАНТА ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Киу Яо-Линг, Сао Хуэй, Гао Ксури,
Касс Джорден, Ли Вей, Пенг Ксиаовен,
Сух Ббюнг-Чул, Ор Яат Сан (US)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М. (RU)

(57) В изобретении раскрыты соединения формулы (XVII) или его фармацевтически приемлемые соли



которые ингибируют белок (белки), кодируемый вирусом гепатита В (ВГВ), или препятствуют жизненному циклу ВГВ, а также полезны в качестве противовирусных средств. Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим вышеуказанные соединения, для введения субъекту, страдающему от инфекции ВГВ. Изобретение также относится к способу лечения или профилактики инфекции ВГВ у субъекта путем введения терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

B1

041670

041670

B1

Родственные заявки

Заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/550992, поданной 28 августа 2017 г. Полное раскрытие вышеуказанной заявки включено в данный документ посредством ссылки.

Область техники

Изобретение, в общем, относится к новым противовирусным средствам. В частности, изобретение относится к соединениям, которые могут ингибировать белок (белки), кодируемые вирусом гепатита В (ВГВ), или препятствовать функционированию жизненного цикла ВГВ, композициям, содержащим такие соединения, способам ингибирования вирусной репликации ВГВ, способам лечения или профилактики инфекции ВГВ и способам получения соединений.

Уровень техники

Инфицирование ВГВ остается основной проблемой общественного здравоохранения, которая затрагивает около 2 блн человек во всем мире. Среди них 350 млн людей во всем мире и 1,4 млн в США имеют хроническую инфекцию, которая приводит к хроническому персистирующему гепатиту, циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК). Ежегодно в результате терминальной стадии заболевания печени, вызванной ВГВ инфекцией, умирает от 500000 до 1 млн человек.

Несмотря на доступность профилактических вакцин от ВГВ, бремя хронической инфекции ВГВ остается серьезной неудовлетворенной мировой медицинской проблемой в связи с неоптимальными вариантами лечения и устойчивыми темпами развития новых инфекций в большинстве частей развивающегося мира. Современные методы лечения не обеспечивают выздоровление и ограничены только двумя классами средств (интерфероном и аналогами нуклеозидов/ингибиторами вирусной полимеразы); резистентность к лекарственным препаратам, низкая эффективность и проблемы с переносимостью ограничивают их влияние. Низкий показатель эффективности лечения ВГВ связан, по меньшей мере, частично с присутствием и резистентностью ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) в ядрах инфицированных гепатоцитов. Однако постоянное подавление ДНК ВГВ замедляет развитие заболевания печени и помогает предотвратить ГЦК. Современные терапевтические цели для пациентов, инфицированных ВГВ, направлены на снижение ДНК ВГВ в сыворотке крови до низких или неопределяемых уровней и, в конечном итоге, на снижение или предотвращение развития цирроза и ГЦК.

ВГВ представляет собой оболочечный частично двухцепочечный ДНК-вирус (дцДНК) семейства гепаднавирусов (Hepadnaviridae). Капсидный или ядерный белок ВГВ (КБ) выполняет основную роль в репликации ВГВ. Доминирующей биологической функцией капсидного белка является выполнение роли структурного белка, который заключает прегеномную РНК в белковую оболочку и образует незрелые капсидные частицы, которые самопроизвольно самособираются из множества копий димеров ядра в цитоплазме. Капсидный белок также регулирует синтез вирусной ДНК посредством разного статуса фосфорилирования ее С-концевых сайтов фосфорилирования. Также капсидный белок способствует ядерной транслокации вирусного расслабленного кольцевого генома с помощью сигналов ядерной локализации, сосредоточенных на богатых аргинином доменах С-концевой области капсидного белка. В ядре, в качестве компонента минихромосомы вирусной кзкДНК капсидный белок выполняет структурную и регуляторную роль в функционировании минихромосом кзкДНК. Капсидный белок также взаимодействует с вирусной белковой оболочкой в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) и инициирует высвобождение исходных вирусных частиц из гепатоцитов.

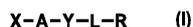
Сообщалось об ингибиторах на основе анти-ВГВ, имеющих сродство с капсидом. Например, показано, что производные фенилпропенамида, включая соединения с названием АТ-61 и АТ-130 (Feld J. et al., *Antiviral Res.* 2007, 76, 168), и класс тиазолидин-4-онов от Valeant (W02006/033995) ингибируют упаковку прегеномной РНК (пРНК). Гетероарилдигидропиримидины или ГАПы были обнаружены при скрининге культур ткани (Weber et al., *Antiviral Res.* 2002, 54, 69). Эти ГАП-аналоги действуют как синтетические аллостерические активаторы и способны стимулировать образование абберантных капсидов, что приводит к разрушению ядерного белка. Подкласс сульфомоилариламинов проявляет активность против ВГВ (W02013/006394, W02013/096744, W02014/184365 и W02017/136403). Также было показано, что небольшая молекула bis-ANS действует как молекулярный "клин" и препятствует развитию нормальной геометрии капсидного белка и формированию капсида (Zlotnick A. et al., *J. Virol.* 2002, 4848).

В области техники существует потребность в новых терапевтических средствах, которые лечат, устраняют или предотвращают ВГВ-инфекцию. Введение этих терапевтических средств пациентам, инфицированным ВГВ, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими способами лечения ВГВ, или дополнительными способами лечения, приводит к значительному улучшению прогноза, уменьшению прогрессирования заболевания и увеличению скорости сероконверсии.

Сущность изобретения

Данное изобретение относится к новым противовирусным соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, а также способам лечения или профилактики вирусных (в частности, ВГВ) инфекций у субъекта, который нуждается в такой терапии, с применением указанных соединений. Соединения по данному изобретению ингибируют белок (белки), кодируемый вирусом гепатита В (ВГВ) или препятствуют жизненному циклу ВГВ, а также полезны в качестве противовирусных средств. Дополнительно, данное изобретение включает способ получения указанных соединений.

В своем принципиальном аспекте данное изобретение предлагает соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемую соль,

где X и Y, каждый независимо, выбирают из необязательно замещенного арила или необязательно замещенного гетероарила; в одном варианте реализации изобретения, один из X и Y представляет собой необязательно замещенный фенил; в другом варианте реализации изобретения, оба X и Y представляют собой необязательно замещенный фенил;

A выбирают из группы, состоящей из $-\text{NHC}(\text{O})-$, , предпочтительно A представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})-$;

L представляет собой $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{S}(\text{O})$, S или O и

R соединен с L через атом углерода и независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -алкила, необязательно замещенного $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ -алкенила, необязательно замещенного $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ -алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -циклоалкила, необязательно замещенного $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -циклоалкенила, необязательно замещенного от 3 до 12-членного гетероциклического фрагмента; в одном варианте реализации изобретения, R представляет собой необязательно замещенный $-\text{C}_5-\text{C}_{12}$ -циклоалкил или необязательно замещенный от 5 до 12-членный гетероциклический фрагмент, каждый независимо замещенный одним или более из следующего: конденсированные кольца, один или более спиро-колец или один или более фрагментов молекулы с мостиковым кольцом.

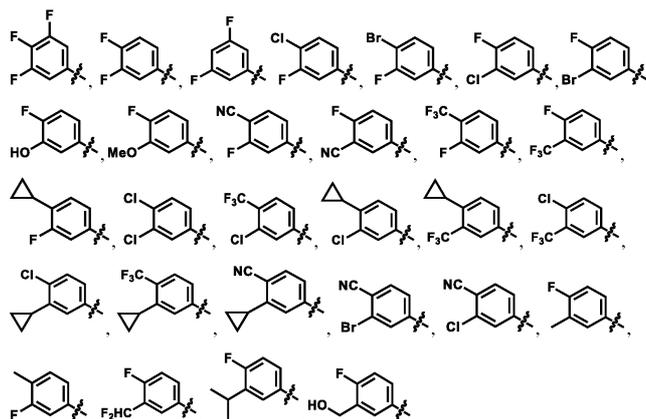
В другом варианте реализации изобретения R представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{12} -циклоалкил- C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3-C_{12} -циклоалкенил- C_1-C_6 -алкил или необязательно замещенный от 3 до 12-членный гетероциклический фрагмент- C_1-C_6 -алкил.

Каждая предпочтительная группа, указанная выше, может находиться в комбинации с одной, любой или всеми другими предпочтительными группами.

Подробное описание изобретения

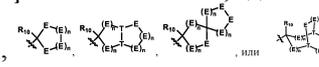
В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы (I), описанное выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах реализации изобретения данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где X представляет собой необязательно замещенный фенил. В определенных вариантах реализации изобретения X представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, а именно 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями. Предпочтительно заместители независимо выбирают из галогена, CN, необязательно замещенного $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -алкокси, необязательно замещенного $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -алкила и необязательно замещенного $-\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкила. В определенных вариантах реализации изобретения X представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, метила, диформетила, триформетила, CN и циклопропила. В определенных вариантах реализации изобретения X выбирают из групп, приведенных ниже



В определенных вариантах реализации изобретения данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где X представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В определенных вариантах реализации изобретения данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где X представляет собой необязательно замещенный тиофенил, необязательно замещенный тиазолил, необязательно замещенный пиридил или необязательно замещенный пиридинил. В определенных вариантах реализации изобретения данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где X представляет собой необязательно замещенный пиридинил, необязательно замещенный пиридазил или необязательно замещенный пиразил, приведенные ниже

В определенных вариантах реализации изобретения данное соединение относится к соединениям формулы (I), и их фармацевтически приемлемым солям, где

R представляет собой $-C(R_{10})_3$, , причем n в каждом случае независимо выбирают из 0, 1, 2 или 3;

T в каждом случае независимо выбирают из C(R₁₀) и N;

E в каждом случае независимо выбирают из -C(R₁₀)₂-, -N(R₁₀)-, O, S, S(O) и S(O)₂;

причем R₁₀ в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, -CN, -NO₂, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного -C₂-C₈-алкенила, необязательно замещенного -C₂-C₈-алкинила, необязательно замещенного -C₃-C₈-циклоалкила, необязательно замещенного от 3 до 8-членного гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, и -L₁-R₁;

причем L₁ представляет собой -O-, -S-, -NR₁-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R₁)-, -N(R₁)C(O)-, -OC(O)N(R₁)-, -N(R₁)C(O)O-, -N(R₁)C(O)N(R₁)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R₁)-, -N(R₁)S(O)₂-;

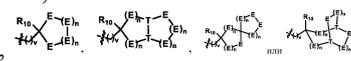
R₁ в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного -C₂-C₈-алкенила, необязательно замещенного -C₂-C₈-алкинила, необязательно замещенного -C₃-C₈-циклоалкила, необязательно замещенного от 3 до 8-членного гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

В определенных вариантах реализации изобретения каждый R₁₀ независимо выбирают из водорода, галогена, гидроксигруппы, защищенной гидроксигруппы, -CN, -NO₂, аминогруппы, защищенной аминогруппы, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкокси, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и -O-(пролекарственной гидроксильной группы). В определенных вариантах реализации изобретения пролекарственная гидроксильная группа представляет собой фосфат или сульфамат. В определенных вариантах реализации изобретения указанная пролекарственная гидроксильная группа представляет собой ацильную группу, полученную из аминокислоты, предпочтительно α-аминокислоты.

В определенных вариантах реализации изобретения каждый R₁₀ независимо представляет собой необязательно замещенный -C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, защищенной гидроксигруппы, аминогруппы, защищенной аминогруппы и необязательно замещенного гетероарила.

В определенных вариантах реализации изобретения две смежные группы R₁₀ вместе с атомами углерода или азота, к которым они присоединены, образуют олефиновую или иминовую двойную связь или конденсированное кольцо. В определенных вариантах реализации изобретения две геминальные группы R₁₀ вместе образуют оксо, необязательно замещенный олефин, необязательно замещенный оксим или спиро-кольцо. В определенных вариантах реализации изобретения две удаленные группы R₁₀ вместе с атомами, к которым они присоединены, и любыми промежуточными атомами образуют мостиковый фрагмент.

В определенных вариантах реализации изобретения данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям,

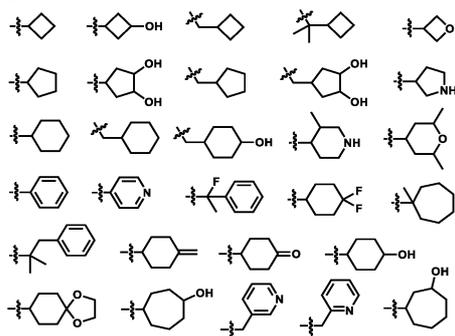
где R необязательно замещен $-(CH_2)_{0-4}-C(R_{10})_3$, 

где n, E, T и R₁₀ ранее описаны;

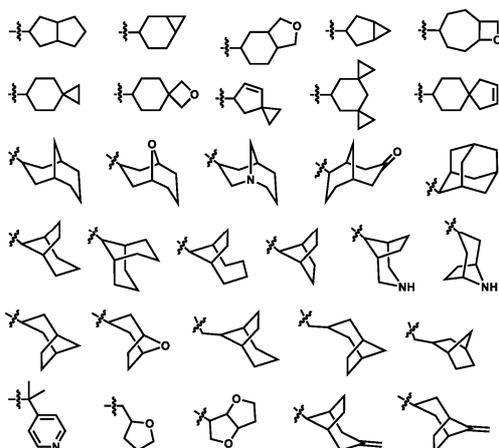
v выбирают из 1, 2, 3 или 4.

В определенных вариантах реализации изобретения каждый R₁₀ независимо выбирают из водорода, галогена, гидроксигруппы, защищенной гидроксигруппы, -CN, -NO₂, аминогруппы, защищенной аминогруппы, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкокси, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и -O-(пролекарственной гидроксильной группы). В определенных вариантах реализации изобретения пролекарственная гидроксильная группа представляет собой фосфат или сульфамат. В определенных вариантах реализации изобретения указанная пролекарственная гидроксильная группа представляет собой ацильную группу, полученную из аминокислоты, предпочтительно α-аминокислоты. В определенных вариантах реализации изобретения каждый R₁₀ независимо представляет собой -C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, защищенной гидроксигруппы, аминогруппы, защищенной аминогруппы и необязательно замещенного гетероарила. В определенных вариантах реализации изобретения две смежные группы R₁₀ вместе с атомами углерода или азота, к которым они присоединены, образуют олефиновую двойную связь, иминовую двойную связь или конденсированное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо. В определенных вариантах реализации изобретения две геминальные группы R₁₀ вместе образуют оксо, необязательно замещенный олефин, необязательно замещенный оксим или спиро-кольцо. В определенных вариантах реализации изобретения две удаленные группы R₁₀ вместе с атомами, с которыми они соединены, и любыми промежуточными атомами образуют мостиковый фрагмент.

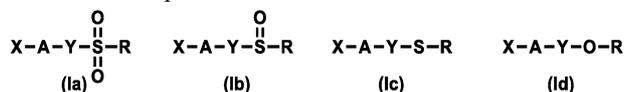
В определенных вариантах реализации изобретения R выбирают из групп, приведенных ниже, и он является необязательно замещенным



В определенных вариантах реализации изобретения R выбирают из групп, приведенных ниже, и он является необязательно замещенным

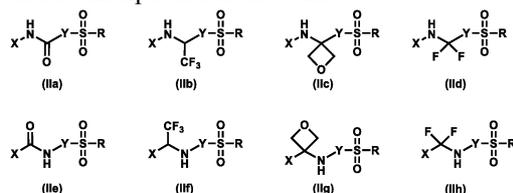


В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (Ia)-(Ic) или (Id) или его фармацевтически приемлемой солью:



где X, A, Y и R ранее описаны.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (IIa)-(IIg) или (IIh) или его фармацевтически приемлемой солью



где X, A, Y и R ранее описаны.

В определенных вариантах реализации изобретения данное изобретение относится к соединениям формулы (I), представленной формулами (IIa)-(IIg) или (IIh), или их фармацевтически приемлемым солям, где X и Y, каждый независимо, представляет собой обязательно замещенный фенил или необязательно замещенный моноциклический гетероарил.

В определенных вариантах реализации изобретения данное изобретение относится к соединениям формулы (I), представленной формулами (IIa)-(IIg) или (IIh), или их фармацевтически приемлемым солям, где X и Y, каждый независимо, представляет собой необязательно замещенный фенил.

В определенных вариантах реализации изобретения данное изобретение относится к соединениям формулы (I), представленной формулами (IIa)-(IIg) или (IIh), или их фармацевтически приемлемым солям, где X представляет собой необязательно замещенный фенил, а Y представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил.

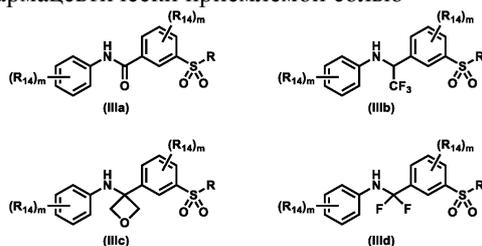
В определенных вариантах реализации изобретения данное изобретение относится к соединениям формулы (I), представленной формулами (IIa)-(IIg) или (IIh), или их фармацевтически приемлемым солям, где X представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил, а Y представляет собой необязательно замещенный фенил.

В определенных вариантах реализации изобретения данное изобретение относится к соединениям

формулы (I), представленной формулами (IIa)-(IIg) или (IIh), или их фармацевтически приемлемым солям, где X представляет собой необязательно замещенный фенил, а Y представляет собой необязательно замещенный пирролил.

В определенных вариантах реализации изобретения данное изобретение относится к соединениям формулы (I), представленной формулами (IIa)-(IIg) или (IIh), или их фармацевтически приемлемым солям, где X и Y, каждый независимо, представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный пиридил, необязательно замещенный пиримидинил, необязательно замещенный тиофенил, необязательно замещенный пирролил, необязательно замещенный триазолил, необязательно замещенный тиadiaзолил, необязательно замещенный оксазолил, необязательно замещенный изоксазолил, необязательно замещенный оксадиазолил, необязательно замещенный имидазолил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный триазолил или необязательно замещенный хинолинил.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (IIIa)-(IIIc) или (IIId) или его фармацевтически приемлемой солью

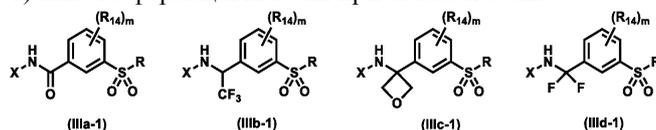


где m в каждом случае независимо представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

R_{14} в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксигруппы, защищенной гидроксигруппы, галогена, -CN, -NO₂, необязательно замещенной аминогруппы, N₃, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного -C₂-C₈-алкенила, необязательно замещенного -C₂-C₈-алкинила, необязательно замещенного -C₃-C₈-циклоалкила, необязательно замещенного от 3 до 8-членного гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкокси, -C(O)₂-C₁-C₆-алкила, -C(O)NH-C₁-C₆-алкила и -C(O)-C₁-C₆-алкила; и

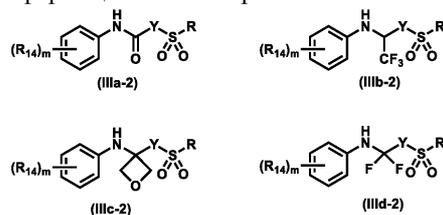
R ранее описан.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (IIIa-1)-(IIIc-1) или (IIId-1) или его фармацевтически приемлемой солью



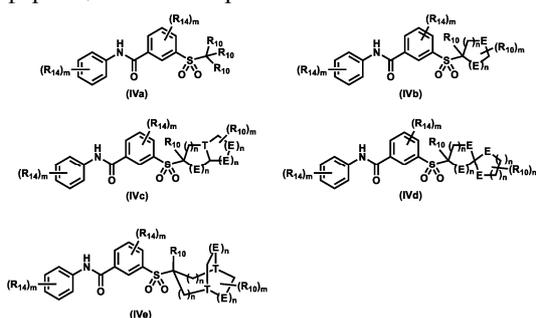
где X, R, R_{14} и m ранее описаны.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (IIIa-2)-(IIIc-2) или (IIId-2) или его фармацевтически приемлемой солью:



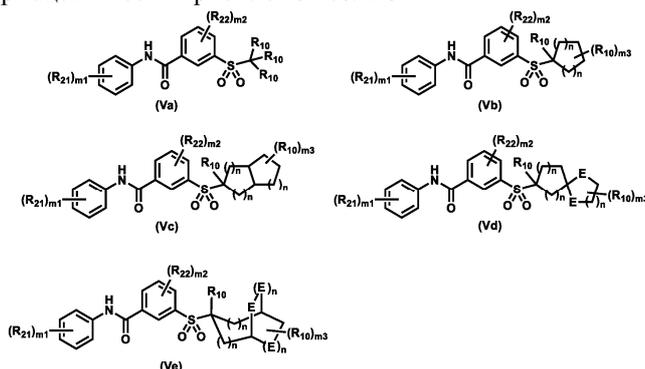
где Y, R, R_{14} и m ранее описаны.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (IVa)-(IVd) или (IVe) или его фармацевтически приемлемой солью



где E, T, m, n, R_{10} и R_{14} ранее описаны.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (Va)-(Vd) или (Ve) или его фармацевтически приемлемой солью



где m₁ в каждом случае независимо представляет собой 1, 2 или 3;

m₂ в каждом случае независимо представляет собой 0, 1 или 2;

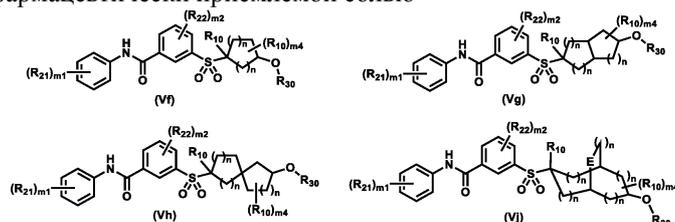
m₃ в каждом случае независимо представляет собой 0, 1, 2 или 3;

R₂₁ в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкокси и необязательно замещенного -C₃-C₈-циклоалкила;

R₂₂ в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкокси, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетерарила; и

E, n и R₁₀ ранее описаны.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (Vf)-(Vh) или (Vj) или его фармацевтически приемлемой солью



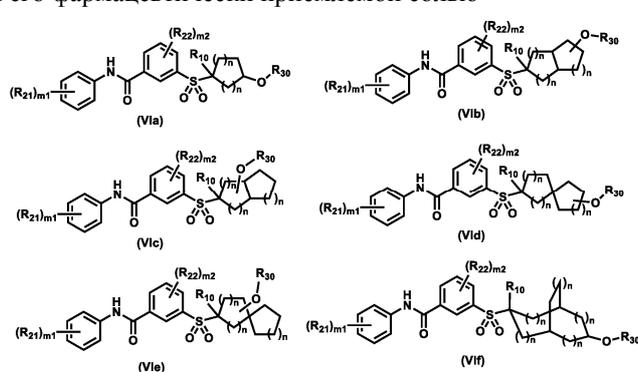
где m₄ в каждом случае независимо представляет собой 0, 1 или 2;

R₃₀ представляет собой водород, необязательно замещенный -C₁-C₆-алкил, группу, защищающую гидроксигруппу, или неактивную гидроксигруппу;

m₁, m₂, n, E, R₁₀, R₂₁ и R₂₂ ранее описаны.

В определенных вариантах реализации изобретения R₃₀ представляет собой фосфат или сульфат. В определенных вариантах реализации изобретения R₃₀ представляет собой ацильную группу, полученную из аминокислоты, предпочтительно α-аминокислоты.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (VIa)-(VIe) или (VIi) или его фармацевтически приемлемой солью



где m₁ в каждом случае независимо представляет собой 1, 2 или 3;

m₂ в каждом случае независимо представляет собой 1 или 2;

n, R₂₁, R₂₂ и R₃₀ ранее описаны.

В определенных вариантах реализации изобретения R₃₀ представляет собой фосфат или сульфат. В определенных вариантах реализации изобретения R₃₀ представляет собой ацильную группу, полученную из аминокислоты, предпочтительно α-аминокислоты.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами

(VIa)-(VIe) или (VI_f) или его фармацевтически приемлемой солью,
 где m₁ в каждом случае независимо представляет собой 2 или 3;
 m₂ в каждом случае представляет собой 1;
 n в каждом случае независимо представляет собой 0, 1 или 2;

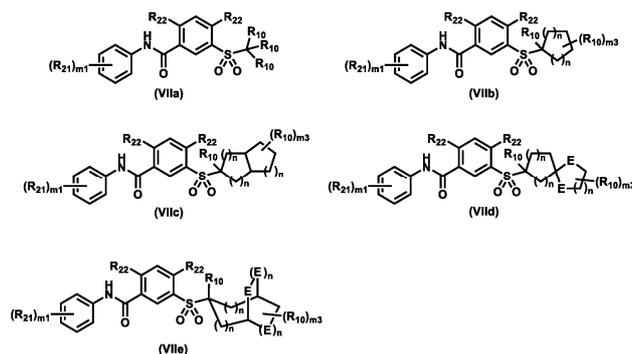
R₂₁ представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный метил, необязательно замещенный метокси и необязательно замещенный циклопропил;

R₂₂ представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный метил и необязательно замещенный метокси;

R₃₀ представляет собой ацильную группу, полученную из аминокислоты.

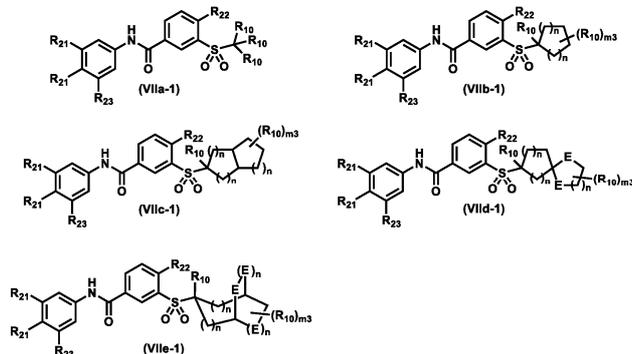
В определенных вариантах реализации изобретения R₃₀ представляет собой ацильную группу, полученную из α-аминокислоты, содержащей алифатическую боковую цепь. В определенных вариантах реализации изобретения R₃₀ представляет собой ацильную группу, полученную из аланина или валина.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (VIIa)-(VIId) или (VIIe) или его фармацевтически приемлемой солью



где m₁, m₃, n, E, R₁₀, R₂₁ и R₂₂ ранее описаны.

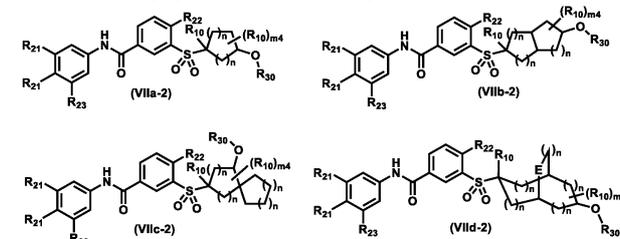
В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (VIIa-1)-(VIId-1) или (VIIe-1) или его фармацевтически приемлемой солью



где R₂₁ в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, -CN, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкокси и необязательно замещенного C₃-C₈-циклоалкила;

m₃, n, E, R₁₀, R₂₁ и R₂₂ ранее описаны.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (VIIa-2)-(VIIc-2) или (VIId-2) или его фармацевтически приемлемой солью



где m₄, n, E, R₁₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃ и R₃₀ ранее описаны.

В определенных вариантах реализации изобретения R₃₀ представляет собой водород. В определенных вариантах реализации изобретения R₃₀ представляет собой ацильную группу, полученную из аминокислоты, предпочтительно α-аминокислоты.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (VIIa-2)-(VIIc-2) или (VIId-2) или его фармацевтически приемлемой солью,

где n в каждом случае независимо представляет собой 0, 1 или 2;

R_{21} в каждом случае независимо представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный метил, необязательно замещенный метокси или необязательно замещенный циклопропил;

R_{22} представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный метил или необязательно замещенный метокси;

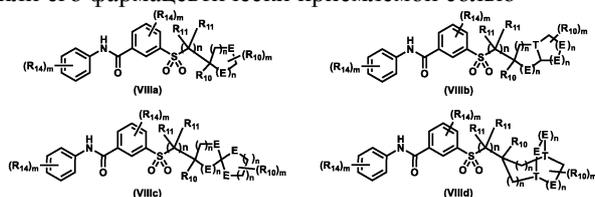
R_{23} представляет собой водород или галоген;

R_{10} представляет собой водород, галоген, гидроксильную группу или необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил;

R_{30} представляет собой водород или ацильную группу, полученную из аминоксилоты.

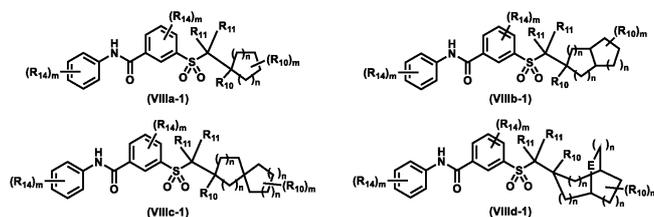
В определенных вариантах реализации изобретения R_{21} в каждом случае представляет собой фтор. В определенных вариантах реализации изобретения R_{22} представляет собой фтор или хлор. В определенных вариантах реализации изобретения R_{10} представляет собой водород, галоген, гидроксильную группу, C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксигруппы или необязательно замещенного C_1 - C_6 -алкокси. В определенных вариантах реализации изобретения R_{23} представляет собой фтор. В определенных вариантах реализации изобретения R_{30} представляет собой ацильную группу, полученную из аланина или валина.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (VIIIa)-(VIIIc) или (VIIId) или его фармацевтически приемлемой солью



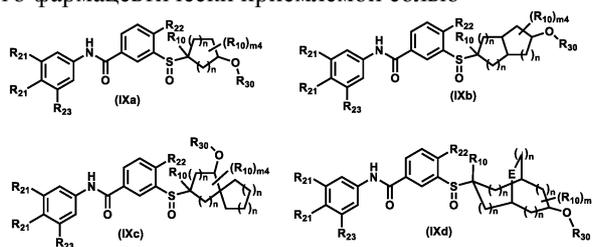
где R_{11} в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, защищенной гидроксигруппы, -CN, аминогруппы, защищенной аминогруппы, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного C_2 - C_8 -алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_8 -алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 -циклоалкила, необязательно замещенного от 3 до 8-членного гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенного -NH- C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного -N(C_1 - C_6 -алкил) $_2$, -CO $_2$ H, необязательно замещенного -C(O) $_2$ - C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного -C(O)NH- C_1 - C_6 -алкила и необязательно замещенного -C(O)- C_1 - C_6 -алкила; m, n, E, T, R_{10} и R_{14} ранее описаны. В определенных вариантах реализации изобретения предпочтительные R_{11} группы включают водород, галоген, гидроксигруппу, защищенную гидроксигруппу, защищенную аминогруппу, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, -CO $_2$ H, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный NH(CO) $_2$ - C_1 - C_6 -алкил и необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкокси. В определенных вариантах реализации изобретения каждый R_n представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкокси.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (VIIIa-1)-(VIIIc-1) или (VIIId-1) или его фармацевтически приемлемой солью



где m, n, E, R_{10} , R_{11} и R_{14} ранее описаны.

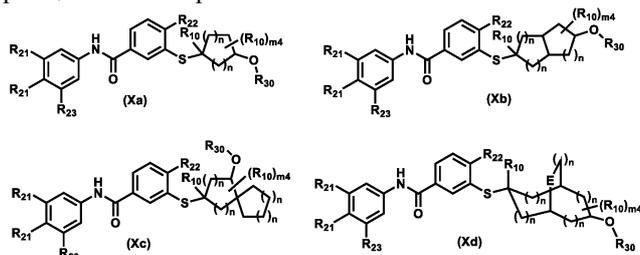
В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (IXa)-(IXc) или (IXd) или его фармацевтически приемлемой солью



где m_4 , n, R_{10} , R_{21} , R_{22} , R_{23} и R_{30} ранее описаны.

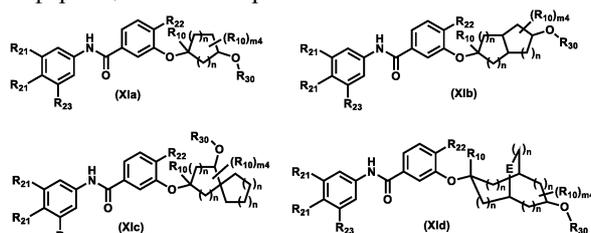
В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (Xa)-

(Xc) или (Xd) или его фармацевтически приемлемой солью



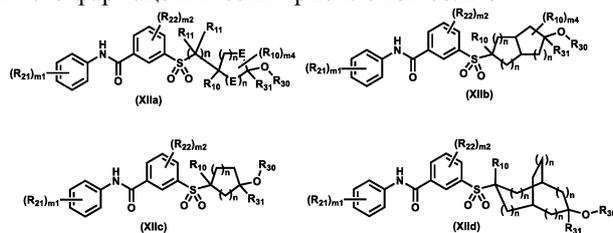
где m_4 , n , R_{10} , R_{21} , R_{22} , R_{23} и R_{30} ранее описаны.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (XIa)-(XIc) или (XId) или его фармацевтически приемлемой солью



где m_4 , n , R_{10} , R_{21} , R_{22} , R_{23} и R_{30} ранее описаны.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (XIIa)-(XIИс) или (XIIId) или его фармацевтически приемлемой солью

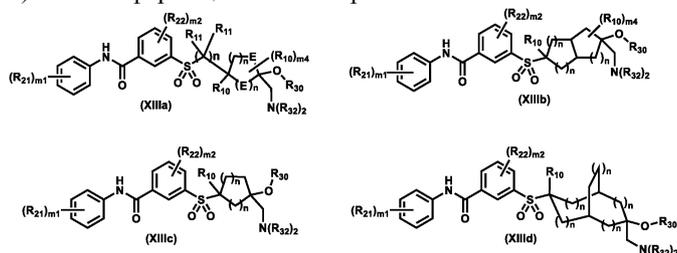


где R_{31} в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ -алкила, необязательно замещенного $-C_2-C_8$ -алкенила, необязательно замещенного $-C_2-C_8$ -алкинила, необязательно замещенного $-C_3-C_8$ -циклоалкила, необязательно замещенного от 3 до 8-членного гетероциклического фрагмента;

m_1 , m_2 , m_4 , n , R_{10} , R_{11} , R_{21} , R_{22} и R_{30} ранее описаны.

В определенных вариантах реализации изобретения R_{31} представляет собой C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксигруппы, необязательно замещенного C_1-C_6 -алкокси, аминогруппы, необязательно замещенного $-NH-C_1-C_6$ -алкила, необязательно замещенного $-N(C_1-C_6-алкила)_2$, необязательно замещенного $-CO_2-C_1-C_6$ -алкила, необязательно замещенного $-C(O)NH-C_1-C_6$ -алкила, необязательно замещенного $-NHC(O)-C_1-C_6$ -алкила, необязательно замещенного $-C(O)-C_1-C_6$ -алкила и необязательно замещенного $-NHS(O)_2-C_1-C_6$ -алкила.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (XIIIa)-(XIIIс) или (XIIIId) или его фармацевтически приемлемой солью



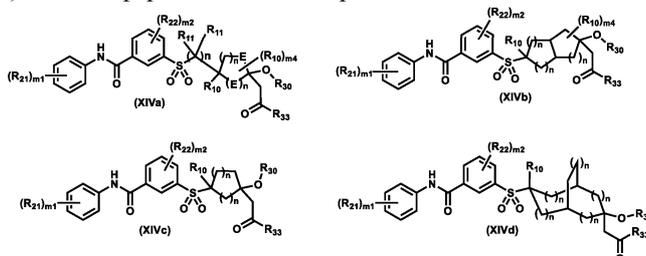
где R_{32} в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 -алкила, необязательно замещенного $-C(O)-C_1-C_6$ -алкила, необязательно замещенного $-C(O)-C_2-C_8$ -алкенила, необязательно замещенного $-C(O)-C_2-C_8$ -алкинила, необязательно замещенного $-C(O)-C_3-C_8$ -циклоалкила, необязательно замещенного $-C(O)$ арила, необязательно замещенного $-C(O)-(3-8-членного гетероциклического фрагмента)$, необязательно замещенного $-C(O)-C_1-C_6$ -алкила, необязательно замещенного $-CO_2-C_1-C_6$ -алкила, необязательно замещенного $S(O)_2-C_1-C_6$ -алкила, необязательно замещенного $S(O)_2-C_2-C_6$ -алкенила; предпочтительно, если один R_{32} представляет собой необязательно замещенный $-C(O)-C_1-C_6$ -алкил, необязательно замещенный $-C(O)-C_2-C_8$ -алкенил, необязательно заме-

щенный $-C(O)-C_2-C_8$ -алкинил, необязательно замещенный $-C(O)-C_3-C_8$ -циклоалкил, необязательно замещенный $-C(O)$ арил, необязательно замещенный $-C(O)-(3-8\text{-членный гетероциклический фрагмент})$, необязательно замещенный $-C(O)-C_1-C_6$ -алкил, необязательно замещенный $-CO_2-C_1-C_6$ -алкил, необязательно замещенный $S(O)_2-C_1-C_6$ -алкил, необязательно замещенный $S(O)_2-C_2-C_6$ -алкинил, то другой R_{32} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 -алкил;

$m_1, m_2, m_4, n, R_{10}, R_{11}, R_{21}, R_{22}$ и R_{30} ранее описаны.

В определенных вариантах реализации изобретения две группы R_{32} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 3 до 8-членное гетероциклическое кольцо.

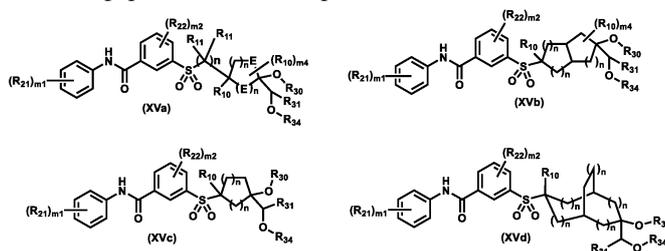
В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (XIVa)-(XIVc) или (XIVd) или его фармацевтически приемлемой солью



где R_{33} в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ -алкила, необязательно замещенного $-C_2-C_8$ -алкенила, необязательно замещенного $-C_2-C_8$ -алкинила, необязательно замещенного $-C_3-C_8$ -циклоалкила, необязательно замещенного от 3 до 8-членного гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ -алкокси, необязательно замещенного $-NH-C_1-C_6$ -алкила, необязательно замещенного $-N(C_1-C_6\text{-алкила})_2$, необязательно замещенного $-NH-C_1-C_6$ -алкенила, необязательно замещенного $-NH-(3-8\text{-членного гетероциклического фрагмента})$;

$m_1, m_2, m_4, n, R_{10}, R_{11}, R_{21}, R_{22}$ и R_{30} ранее описаны.

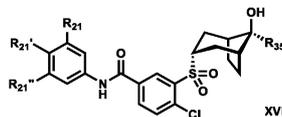
В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулами (XVa)-(XVc) или (XVd) или его фармацевтически приемлемой солью



где R_{34} в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ -алкила, необязательно замещенного $-C_2-C_8$ -алкенила, необязательно замещенного $-C_2-C_8$ -алкинила, необязательно замещенного $-C_3-C_8$ -циклоалкила и необязательно замещенного от 3 до 8-членного гетероциклического фрагмента;

$m_1, m_2, m_4, n, R_{10}, R_{11}, R_{21}, R_{22}, R_{30}$ и R_{31} ранее описаны.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (XVI) или его фармацевтически приемлемой солью



где R_{21}, R_{21}' и R_{21}'' независимо выбирают из водорода, фтора, метила, дифторметила и трифторметила и

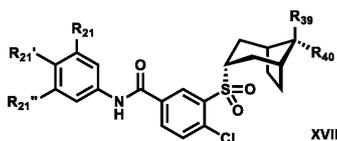
R_{35} представляет собой $-[CH(R_{36})]_p-C(R_{37})(R_{38})OH$ или $-CH_2-O-CH_2-[CH(R_{36})]_p-C(R_{37})(R_{38})OH$, где p представляет собой 0 или 1;

R_{36} представляет собой водород, метил или гидроксильную группу; а

R_{37} и R_{38} независимо представляют собой водород или метил.

Предпочтительно по меньшей мере два из R_{21}, R_{21}' и R_{21}'' представляют собой не водород. Предпочтительнее (1) ни один из R_{21}, R_{21}' и R_{21}'' не представляет собой водород; или (2) R_{21} представляет собой водород, а R_{21}' и R_{21}'' представляют собой не водород. Предпочтительно по меньшей мере два из R_{21}, R_{21}' и R_{21}'' представляют собой фтор. В других вариантах реализации изобретения каждый из R_{21}, R_{21}' и R_{21}'' представляет собой фтор.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (XVII) или его фармацевтически приемлемой солью



где R_{21} , R_{21}' и R_{21}'' независимо выбирают из водорода, фтора, метила, дифторметила и трифторметила; и

R_{39} представляет собой гидроксильную группу и

R_{40} представляет собой $-\text{C}(\text{R}_{41})(\text{R}_{42})\text{-R}_{43}$, где q равен 2;

R_{41} представляет собой водород и R_{42} представляет собой гидроксильную группу;

или, в альтернативном варианте, R_{41} и R_{42} одной $\text{C}(\text{R}_{41})(\text{R}_{42})$ группы вместе могут образовывать оксо; и

R_{43} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил.

Понятно, что описание данного изобретения в данном тексте должно толковаться в соответствии с законами и принципами химической связи. В некоторых примерах, нужно заместить атом водорода, чтобы присоединить заместитель к любому заданному месту.

Также понятно, что соединения по данному изобретению могут содержать один или более асимметричных атомов углерода и могут существовать в рацемической, диастереомерической или оптически активной форме. Также понятно, что определенные соединения по данному изобретению могут существовать в различных таутомерных формах. Предполагается, что все таутомеры находятся в пределах объема данного изобретения.

В одном аспекте соединения по изобретению полезны при лечении ВГВ благодаря нарушению, ускорению, снижению, замедлению и/или ингибированию нормальной функции белка вирусного ядра, включая, но не ограничиваясь ими, прямое или опосредованное взаимодействие с расслабленной кольцевой (рк) ДНК вируса, кзкДНК и обратной транскриптазой, прямое или опосредованное взаимодействие с белками хозяина, а именно с гистонами, или с партнерами хозяина, а именно киназой, сборку и/или разборку зрелых или незрелых частиц вирусного капсидного белка, таким образом стимулируя построение абберантного капсида и приводя к противовирусному эффекту, а именно нарушению сборки и/или разборки вирионов, созреванию вирионов и/или выходу вируса. В одном варианте реализации изобретения нарушитель капсидной сборки взаимодействует со зрелым или незрелым вирусным капсидом и нарушает стабильность капсида, таким образом, влияя на сборку и/или разборку. В другом варианте реализации изобретения, нарушитель капсидной сборки нарушает сворачивание белка и/или соляные мостики, необходимые для стабильности, функционирования и/или нормальной морфологии вирусного капсида, следовательно, нарушая и/или ускоряя капсидную сборку и/или разборку. В еще одном варианте реализации изобретения, соединения по изобретению связывают капсид и изменяют метаболизм клеточных полипротеинов и предшественников, приводя к избыточному накоплению белковых мономеров и/или олигомеров и/или аномальных частиц, что является причиной клеточной интоксикации и отмирания инфицированных клеток. В другом варианте реализации изобретения соединения по изобретению приводят к неспособности образования капсида оптимальной стабильности, влияя на эффективное сбрасывание оболочки и/или разборку вирусов (например, во время инфективности).

В одном варианте реализации изобретения соединения по изобретению нарушают и/или ускоряют сборку и/или разборку капсида, когда капсидный белок незрелый. В другом варианте реализации изобретения соединения по изобретению нарушают и/или ускоряют сборку и/или разборку капсида, когда капсидный белок зрелый. В еще одном варианте реализации изобретения, соединения по изобретению нарушают и/или ускоряют сборку и/или разборку капсида во время вирусной инфективности. В еще одном варианте реализации изобретения, нарушение и/или ускорение сборки и/или разборки капсида ослабляет ВГВ вирусную инфективность и/или снижает вирусную нагрузку. В еще одном варианте реализации изобретения, нарушение, ускорение, ингибирование, замедление и/или сокращение сборки и/или разборки капсида уничтожает вирус в организме хозяина. В еще одном варианте реализации изобретения, соединения по изобретению нарушают и/или снижают частоту взаимодействия между ядерным белком и вирусной рцДНК, кзкДНК или обратной транскриптазой во время вирусной инфективности. В еще одном варианте реализации изобретения, соединения по изобретению нарушают и/или снижают частоту взаимодействия между ядерным белком и партнерами или белками хозяина во время вирусной инфективности. В еще одном варианте реализации изобретения, уничтожение ВГВ в организме хозяина успешно устраняет необходимость в хронической долгосрочной терапии и/или снижает длительность долгосрочной терапии.

В одном варианте реализации изобретения соединения, описанные в данном документе, подходят для монотерапии и являются эффективными против природных и родственных ВГВ штаммов и против ВГВ штаммов, устойчивых к известным в настоящее время лекарствам. В другом варианте реализации

изобретения соединения, описанные в данном документе, подходят для использования при комбинированной терапии.

В другом варианте реализации изобретения соединения по изобретению используются в способах изменения (например, чтобы ингибировать, нарушить или ускорить) активности кзкДНК ВГВ. В еще одном варианте реализации изобретения, соединения по изобретению используются в способах сокращения или предотвращения формирования кзкДНК ВГВ. В другом варианте реализации изобретения, дополнительное терапевтическое средство выбирают из препаратов иммуномодуляторов или иммуностимуляторов, которые включают активатор Т-клеточного иммунного ответа АІС649, и биологических средств, принадлежащих к классу интерферонов, а именно интерферон альфа 2а или 2b, или модифицированные интерфероны, а именно пегилированный интерферон, альфа 2а, альфа 2b, лямбда; или модуляторов STIN (стимуляторов генов интерферона); или TLR модуляторов, а именно TLR-7 агонистов или TLR-9 агонистов; или терапевтических вакцин для стимуляции специфического иммунного ответа на ВГВ, а именно вирусоподобных частиц, состоящих из НВсАg и НВсАg, иммунных комплексов из НВсАg и НВсАb или рекомбинатных белков, содержащих НВх, НВсАg и НВсАg в контексте дрожжевого вектора; или иммуноактиваторов, а именно SB-9200 определенных клеточных вирусных РНК сенсоров, а именно RIG-I, NOD2 и MDA5 белка; или РНК-интерференции (иРНК) или малых интерферирующих РНК (миРНК), а именно ARC-520, ARC-521, ARB-1467 и ALN-HBV иРНК; или других ингибиторов ядерных белков или модуляторов; или противовирусных средств, которые блокируют выход вируса или созревание, или воздействуют на полимеразу ВГВ, а именно нуклеозидные или нуклеотидные, или нуклеоз(т)идные ингибиторы полимеразы, и средства определенного или неизвестного механизма, включая средства, которые нарушают функционирование другого(их) важного(ых) вирусного(ых) белка(ов) или белков хозяина, необходимых для репликации ВГВ или устойчивости, а именно REP 2139 и RG7834. В варианте реализации комбинированной терапии, ингибитор обратной транскриптазы представляет собой по меньшей мере один из зидовудина, диданозина, зальцитабина, ПППД, ставудина, ламивудина, абакавира, эмтрицитабина, энтекавира, априцитабина, атевирапина, рибавирина, ацикловира, фамцикловира, валацикловира, ганцикловира, валганцикловира, тенофовира, адефовира, РМРА, цидофовира, эфавиренца, невирапина, делавирдина или этравирина.

В другом варианте реализации комбинированной терапии, TLR-7 агонист выбирают из группы, состоящей из SM360320 (9-бензил-8-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)аденина), AZD 8848 (метил[3-({[3-(6-амино-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигидро-9Н-пурин-9-ил)пропил][3-(4-морфолин)пропил]амино-1-метил]фенил]ацетата), GS-9620 (4-амино-2-бутокси-8-[3-(1-пирролидинилметил)бензил]-7,8-дигидро-6-(5Н-птеридинона) и RO6864018.

В другом варианте реализации комбинированной терапии TLR-7 агонист представляет собой GS-9688.

В варианте реализации этих видов комбинированной терапии соединение и дополнительное терапевтическое средство скомбинированы. В другом варианте реализации изобретения соединение и дополнительное терапевтическое средство вводятся совместно.

В другом варианте реализации комбинированной терапии введение соединения по изобретению позволяет вводить дополнительное терапевтическое средство при более низкой дозировке или частоте, по сравнению с введением по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства индивидуально, которое необходимо для достижения аналогичных результатов при профилактическом лечении инфекции ВГВ у нуждающегося индивидуума.

В другом варианте реализации комбинированной терапии перед введением терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, убеждаются в том, что индивидуум устойчив к соединению, выбранному из группы, состоящей из ингибитора полимеразы ВГВ, интерферона, ингибитора проникновения вируса, ингибитора созревания вируса, определенного модулятора капсидной сборки, противовирусных соединений определенного или неизвестного механизма и их комбинации.

В еще одном варианте реализации способа по изобретению введение соединения по изобретению снижает вирусную нагрузку на индивидуума в большей степени, по сравнению с введением соединения, выбранного из группы, состоящей из ингибитора полимеразы ВГВ, интерферона, ингибитора проникновения вируса, ингибитора созревания вируса, определенного модулятора капсидной сборки, противовирусных соединений определенного или неизвестного механизма и их комбинации.

В другом варианте реализации изобретения введение соединения по изобретению снижает количество случаев мутации вируса и/или устойчивости вируса, по сравнению с введением соединения, выбранного из группы, состоящей из ингибитора полимеразы ВГВ, интерферона, ингибитора проникновения вируса, ингибитора созревания вируса, определенного модулятора капсидной сборки, противовирусных соединений определенного или неизвестного механизма и их комбинации.

Следует понимать, что соединения, охваченные в данном изобретении, являются подходящими для использования в качестве фармацевтических средств.

Определения.

Определения различных терминов, которые используются для описания данного изобретения, перечислены ниже. Эти определения применяются к терминам, поскольку они используются в данном опи-

сании и формуле изобретения, если только иное не ограничено в конкретных примерах, или индивидуально, или как часть большей группы.

Термин "арил", используемый в данном документе, относится к моно- или полициклической карбоциклической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо, включая, но не ограничиваясь ими, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, иданил и инденил. Полициклический арил представляет собой полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Полициклические арилы содержат конденсированные кольца, ковалентно связанные кольца или их комбинацию.

Термин "гетероарил", используемый в данном документе, относится к моно-или полициклическому ароматическому радикалу, имеющему один или более циклообразующих атомов, выбранных из S, O и N; а оставшиеся циклообразующие атомы представлены углеродом, причем любой N или S, содержащийся в кольце, необязательно окислен. Гетероарил включает, но не ограничивается ими, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, тиофенил, фуранил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензоксазолил, хиноксалинил. Полициклический гетероарил содержит конденсированные кольца, ковалентно связанные кольца или их комбинацию.

В соответствии с изобретением ароматические группы могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "бициклический арил" или "бициклический гетероарил" относится к кольцевой системе, состоящей из двух колец, причем по меньшей мере одно кольцо является ароматическим; а два кольца являются конденсированными или ковалентно связанными.

Термин "алкил", используемый в данном документе, относится к насыщенным, линейным или разветвленным углеводородным радикалам. "C₁-C₃-алкил", "C₁-C₆-алкил", "C₁-C₁₀-алкил", "C₂-C₄-алкил" или "C₃-C₆-алкил" относятся к алкильным группам, содержащим от одного до трех, от одного до шести, от одного до десяти атомов углерода, от 2 до 4 и от 3 до 6 атомов углерода соответственно. Примеры C₁-C₈ алкильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, такие радикалы, как метил, этил, пропил, изопропил, n-бутил, трет-бутил, неопентил, n-гексил, гептил и октил.

Термин "алкенил", используемый в данном документе, относится к линейным или разветвленным углеводородным радикалам, имеющим по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, образованную удалением одного атома водорода. "C₂-C₁₀-Алкенил", "C₂-C₈-алкенил", "C₂-C₄-алкенил" или "C₃-C₆-алкенил" относятся к алкенильным группам, содержащим от двух до десяти, от двух до восьми, от двух до четырех или от трех до шести атомов углерода соответственно. Алкенильные группы включают, но не ограничиваются ими, например, этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, гептенил, октенил и т.п.

Термин "алкинил", используемый в данном документе, относится к линейным или разветвленным углеводородным радикалам, имеющим по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, образованную удалением одного атома водорода. "C₂-C₁₀-Алкинил", "C₂-C₈-алкинил", "C₂-C₄-алкинил" или "C₃-C₆-алкинил" относятся к алкинильным группам, содержащим от двух до десяти, от двух до восьми, от двух до четырех или от трех до шести атомов углерода соответственно. Типичные алкинильные группы включают, но не ограничиваются ими, например, этинил, 1-пропинил, 1-бутинил, гептинил, октинил и т.п.

Термин "циклоалкил", используемый в данном документе, относится к моноциклическому или полициклическому насыщенному карбоциклическому кольцу или к би- или трициклической группе в конденсированной, мостиковой или спиро-системе, а атомы углерода могут быть необязательно оксо-замещенными или необязательно замещенными экзоциклической олефиновой, иминовой или оксимной двойной связью. Предпочтительные циклоалкильные группы включают C₃-C₁₂-циклоалкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₃-C₈-циклоалкил и C₄-C₇-циклоалкил. Примеры C₃-C₁₂-циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 4-метиленилциклогексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.0]гексил, спиро[2.5]октил, 3-метиленилбицикло[3.2.1]октил, спиро[4.4]нонанил и т.п.

Термин "циклоалкенил", используемый в данном документе, относится к моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу или к би-или трициклической группе в конденсированной, мостиковой или спиро-системе, имеющей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, а атомы углерода могут быть необязательно оксо-замещенными или необязательно замещенными экзоциклической олефиновой, иминовой или оксимной двойной связью. Предпочтительные циклоалкенильные группы включают C₃-C₁₂-циклоалкенильную, C₃-C₈-циклоалкенильную или C₃-C₇-циклоалкенильную группу. Примеры C₃-C₁₂-циклоалкенила включают, но не ограничиваются ими, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил, бицикло[3.1.0]гекс-2-енил, спиро[2.5]окт-4-енил, спиро[4.4]нон-1-енил, бицикло[4.2.1]нон-3-ен-9-ил и т.п.

Используемый в данном документе термин "арилалкил" подразумевает функциональную группу, в которой алкиленовая цепь соединена с арильной группой, например -CH₂CH₂-фенил. Термин "замещен-

ный арилалкил" подразумевает арилалкильную функциональную группу, в которой арильная группа замещена. Аналогично, термин "гетероарилалкил" подразумевает функциональную группу, в которой алкиленовая цепь соединена с гетероарильной группой. Термин "замещенный гетероарилалкил" подразумевает гетероарилалкильную функциональную группу, в которой гетероарильная группа замещена.

Используемый в данном документе термин "алкокси", применяемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, подразумевает, только если не утверждается иное, алкильную группу, имеющую заданное количество атомов углерода, соединенных с остальной молекулой через атом кислорода, а именно, например, метокси, этокси, 1-пропокси-, 2-пропокси (изопропокси) и высшие гомологи и изомеры. Предпочтительными алкокси являются (C₁-C₃)алкокси.

Понятно, что любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклический и циклоалкенильный фрагмент молекулы, описанный в данном документе, также представляет собой алифатическую группу или алициклическую группу.

"Алифатическая" группа представляет собой неароматический фрагмент молекулы, состоящий из любой комбинации атомов углерода, атомов водорода, атомов галогена, кислорода, азота или других атомов, и необязательно содержит один или более участков ненасыщенности, например двойные и/или тройные связи. Примерами алифатических групп являются функциональные группы, а именно алкил, алкенил, алкинил, O, OH, NH, NH₂, C(O), S(O)₂, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, OC(O)NH₂, S(O)₂NH, S(O)₂NH₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)C(O)NH, NHS(O)₂NH, NHS(O)₂NH₂, C(O)NHS(O)₂, C(O)NHS(O)₂NH или C(O)NHS(O)₂NH₂ и т.п., группы, содержащие одну или более функциональных групп, неароматические углеводороды (необязательно замещенные) и группы, в которых один или более углерод в неароматическом углеводороде (необязательно замещенном) заменен функциональной группой. Атомы углерода в алифатической группе необязательно оксо-замещены. Алифатическая группа является линейной, разветвленной, циклической или их комбинацией, и предпочтительно содержит от около 1 до около 24 атомов углерода, конкретнее, от около 1 до около 12 атомов углерода. Дополнительно к алифатическим углеводородным группам, используемым в данном документе, алифатические группы намеренно включают, например, алкоксиалкилы, полиалкоксиалкилы, а именно полиалкиленгликоли, полиамины и полиимины, например. Алифатические группы являются необязательно замещенными.

Термины "гетероциклический" или "гетероциклоалкил" используются как синонимы и относятся к неароматическому кольцу или к би- или трициклической группе в конденсированной, мостиковой или спиро-системе, причем (1) каждая кольцевая система содержит по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота, (2) каждая кольцевая система является насыщенной или ненасыщенной, (3) гетероатомы азота и серы необязательно окислены, (4) гетероатом азота является необязательно четвертичным, (5) любое из вышеперечисленных колец сконденсировано с ароматическим кольцом и (6) оставшиеся циклообразующие атомы представляют собой атомы углерода, которые являются необязательно оксо-замещенными или необязательно замещенными экзоциклической олефиновой, иминовой или оксимной двойной связью. Типичные гетероциклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, 1,3-диоксолан, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, хиноксалинил, пиридазинолил, 2-азабицикло[2.2.1]гептил, 8-азабицикло[3.2.1]октил, 5-азаспиро[2.5]октил, 1-окс-7-азаспиро[4.4]нонанил, 7-оксооксепан-4-ил и тетрагидрофурил. Такие гетероциклические группы являются дополнительно замещенными. Гетероарильные или гетероциклические группы прикреплены к атому С или N (где возможно).

Понятно, что любой алкильный, алкенильный, алкинильный, алициклический, циклоалкильный, циклоалкенильный, арильный, гетероарильный, гетероциклический, алифатический фрагмент молекулы и т.п., описанный в данном документе, также представляет собой дивалентную или многовалентную группу, если используется в качестве звена для соединения двух или более групп или заместителей, которые находятся у одного и того же атома или у разных атомов. Специалист в данной области техники легко определит валентность любой такой группы из контекста, в котором она используется.

Термин "замещенный" относится к замещению путем независимой замены одного, двух или трех, или более атомов водорода заместителями, включая, но не ограничиваясь ими, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, C₁-C₁₂-алкил; C₂-C₁₂-алкенил, C₂-C₁₂-алкинил, защищенную гидроксигруппу, -NO₂, -N₃, -CN, -NH₂, защищенную аминогруппу, оксо, тиоксо, -NH-C₁-C₁₂-алкил, -NH-C₂-C₈-алкенил, -NH-C₂-C₈-алкинил, -NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NH-арил, -NH-гетероарил, -NH-гетероциклоалкил, диалкиламино, диариламино, дигетероариламино, -O-C₁-C₁₂-алкил, -O-C₂-C₈-алкенил, -O-C₂-C₈-алкинил, -O-C₃-C₁₂-циклоалкил, -O-арил, -O-гетероарил, -O-гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₁₂-алкил, -C(O)-C₂-C₈-алкенил, -C(O)-C₂-C₈-алкинил, -C(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(O)арил, -C(O)-гетероарил, -C(O)-гетероциклоалкил, -CONH₂, -CONH-C₁-C₁₂-алкил, -CONH-C₂-C₈-алкенил, -CONH-C₂-C₈-алкинил, -CONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -CONH-арил, -CONH-гетероарил, -CONH-гетероциклоалкил, -OCO₂-C₁-C₁₂-алкил, -OCO₂-C₂-C₈-алкенил, -OCO₂-C₂-C₈-алкинил, -OCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -OCO₂-арил, -OCO₂-гетероарил, -OCO₂-гетероциклоалкил, -CO₂-C₁-C₁₂-алкил, -CO₂-C₂-C₈-алкенил, -CO₂-C₂-C₈-алкинил, CO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -CO₂-арил, CO₂-гетероарил, CO₂-гетероциклоалкил, -OCONH₂, -OCONH-C₁-C₁₂-алкил, -OCONH-C₂-C₈-алкенил, -OCONH-C₂-C₈-алкинил, -OCONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -OCONH-арил, -OCONH-гетероарил,

-OCONH-гетероциклоалкил, -NHC(O)H, -NHC(O)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)-C₂-C₈-алкенил, -NHC(O)-C₂-C₈-алкинил, -NHC(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(O)арил, -NHC(O)-гетероарил, -NHC(O)-гетероциклоалкил, -NHCO₂-C₁-C₁₂-алкил, -NHCO₂-C₂-C₈-алкенил, -NHCO₂-C₂-C₈-алкинил, -NHCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHCO₂-арил, -NHCO₂-гетероарил, -NHCO₂-гетероциклоалкил, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)NH-C₂-C₈-алкенил, -NHC(O)NH-C₂-C₈-алкинил, -NHC(O)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(O)NH-арил, -NHC(O)NH-гетероарил, -NHC(O)NH-гетероциклоалкил, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(S)NH-C₂-C₈-алкенил, -NHC(S)NH-C₂-C₈-алкинил, -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)NH-C₂-C₈-алкенил, -NHC(NH)NH-C₂-C₈-алкинил, -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)NH-арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)-C₂-C₈-алкенил, -NHC(NH)-C₂-C₈-алкинил, -NHC(NH)-C₃-C₁₂-циклоалкил, NHC(NH)арил, -NHC(NH)-гетероарил, -NHC(NH)-гетероциклоалкил, -C(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -C(NH)NH-C₂-C₈-алкенил, -C(NH)NH-C₂-C₈-алкинил, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NH-гетероциклоалкил, -S(O)-C₁-C₁₂-алкил, -S(O)-C₂-C₈-алкенил, -S(O)-C₂-C₈-алкинил, -S(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S(O)арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкил, -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₁₂-алкил, -SO₂NH-C₂-C₈-алкенил, -SO₂NH-C₂-C₈-алкинил, -SO₂NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -SO₂NH-арил, -SO₂NH-гетероарил, -SO₂NH-гетероциклоалкил, -NHSO₂-C₁-C₁₂-алкил, -NHSO₂-C₂-C₈-алкенил, -NHSO₂-C₂-C₈-алкинил, -NHSO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHSO₂-арил, -NHSO₂-гетероарил, -NHSO₂-гетероциклоалкил, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, -C₃-C₁₂-циклоалкил, полиалкоксиалкил, полиалкокси, метоксиметокси, метоксиэтокси, -SH, -S-C₁-C₁₂-алкил, -S-C₂-C₈-алкенил, -S-C₂-C₈-алкинил, -S-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкил или метилтиометил. В определенных вариантах реализации изобретения заместители независимо выбирают из галогена, предпочтительно Cl и F; C₁-C₄-алкила, предпочтительно метила и этила; C₂-C₄-алкенила; галоген-C₁-C₄-алкила, а именно фторметила, дифторметила и трифторметила; галоген-C₂-C₄-алкенила; C₃-C₆-циклоалкила, а именно циклопропила; -CN; -OH; NH₂; C₁-C₄-алкиламино; ди(C₁-C₄-алкил)амино и NO₂. Понятно, что заместители, а именно арилы, гетероарилы, алкилы и т.п. являются необязательно дополнительно замещенными.

В каждом случае каждый заместитель в замещенном фрагменте молекулы является дополнительно необязательно замещенным одной или более группами, причем каждую группу независимо выбирают из C₁-C₄-алкила; CF₃, C₁-C₄-алкокси; -OCF₃, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN и -NH₂.

Понятно, что арилы, гетероарилы, алкилы, циклоалкилы и т.п. являются дополнительно замещенными.

Термин "гало" или "галоген" отдельно или как часть другого заместителя, используемый в данном документе, относится к атому фтора, хлора, брома или йода.

Термин "необязательно замещенный", используемый в данном документе, подразумевает, что указанная группа является замещенной или незамещенной. В одном варианте реализации изобретения указанная группа является необязательно замещенной нулем заместителей, т.е. указанная группа является незамещенной. В другом варианте реализации изобретения, указанная группа является необязательно замещенной одной или более дополнительной(ыми) группой(ами), индивидуально и независимо выбранной из групп, описанных в данном документе.

Термин "водород" включает водород и дейтерий. Дополнительно, описание атома включает другие изотопы этого атома, при условии, что полученное соединение является фармацевтически приемлемым.

В определенных вариантах реализации изобретения подразумевается, что соединения каждой формулы, приведенной в данном документе, включают изотопно-меченные соединения. "Изотопно-меченное соединение" представляет собой соединение, в котором по меньшей мере одна атомная позиция обогащена определенным изотопом заданного элемента, до уровня, который значительно превосходит уровень его распространения в природе. Например, одна или более атомных позиций в соединении может быть обогащена дейтерием до уровня, который значительно превосходит уровень распространения дейтерия в природе, например обогащена до уровня по меньшей мере 1%, предпочтительно по меньшей мере 20% или предпочтительно по меньшей мере 50%. Такие дейтерированные соединения могут, например, метаболизироваться более медленно, чем их недейтерированные аналоги, и, следовательно, проявлять более долгий период полувыведения при введении субъекту. Такие соединения могут быть синтезированы с помощью методик, известных в данной области техники, например, с применением дейтерированных исходных материалов. Если не указано противоположное, изотопно-меченные соединения являются фармацевтически приемлемыми.

Термин "группа, активирующая гидроксильную группу", используемый в данном документе, относится к подвижному фрагменту химической молекулы, известному в данной области техники для активации гидроксильной группы, так, что он будет удаляться во время процессов синтеза, а именно реакции замещения или отщепления. Примеры группы, активирующей гидроксильную группу, включают, но не ограничиваясь ими, мезилат, тозилат, трифлат, р-нитробензоат, фосфонат и т.п.

Термин "активированная гидроксильная группа", используемый в данном документе, относится к гидроксильной группе, активированной группой, активирующей гидроксильную группу, как это опреде-

лено выше, включая, например, мезилатную, тозилатную, трифлатную, р-нитробензоатную, фосфонатную группы.

Термин "группа, защищающая гидроксильную группу", используемый в данном документе, относится к подвижному фрагменту химической молекулы, известному в данной области техники для защиты гидроксильной группы от нежелательных реакций во время процессов синтеза. После указанного(ых) процесса(ов) синтеза группа, защищающая гидроксильную группу, как это описано в данном документе, избирательно удаляется. Группы, защищающие гидроксильную группу, известные в данной области техники, описаны, в общем, в Т.Н. Greene и P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Примеры групп, защищающих гидроксильную группу, включают бензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, изопропоксикарбонил, дифенилметоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, аллилоксикарбонил, ацетил, формил, хлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, феноксиацетил, бензоил, метил, t-бутил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, аллил, бензил, трифенилметил (тритил), метоксиметил, метилтиометил, бензилоксиметил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, метансульфонил, триметилсилил, триизопропилсилил и т.п.

Термин "защищенная гидроксильная группа", используемый в данном документе, относится к гидроксильной группе, защищенной группой, защищающей гидроксильную группу, как это определено выше, включая, например, бензоильную, ацетильную, триметилсилильную, триэтилсилильную, метоксиметильную группу.

Термин "неактивная гидроксильная группа", используемый в данном документе, относится к защитной группе, известной в данной области техники для изменения физико-химических и, поэтому, биологических свойств исходного лекарственного средства в переходном режиме путем покрытия или маскировки гидроксильной группы. После указанного(ых) процесса(ов) синтеза неактивная гидроксильная группа, описанная в данном документе, должна иметь способность восстанавливаться обратно в гидроксильную группу *in vivo*. Неактивные гидроксильные группы, известные в данной области техники, описаны в общих терминах в Kenneth B. Sloan, *Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 53)*, Marcel Dekker, Inc., New York и в "Prodrugs of Alcohols and Phenols" by S.S. Dhareshwar and V.J. Stella, in *Prodrugs Challenges and Rewards Part-2 (Biotechnology: Pharmaceutical Aspects)*, edited by V.J. Stella, et al., Springer and AAPS Press, 2007, pp. 31-99.

Термин "группа, защищающая аминогруппу", используемый в данном документе, относится к подвижному фрагменту химической молекулы, известному в данной области техники для защиты аминогруппы от нежелательных реакций во время процессов синтеза. После указанного(ых) процесса(ов) синтеза группа, защищающая аминогруппу, как описано это в данном документе, избирательно удаляется. Группы, защищающие аминогруппу, известные в данной области техники, описаны в общих терминах в Т.Н. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Примеры групп, защищающих аминогруппу, включают, но не ограничиваются ими, метоксикарбонил, t-бутоксикарбонил, (9-флуоренил)метоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т.п.

Термин "защищенная аминогруппа", используемый в данном документе, относится к аминогруппе, защищенной группой, защищающей аминогруппу, как это определено выше.

Термин "аминокислота" относится к природным и синтезированным α , β , γ или δ -аминокислотам и включает, но не ограничивается ими, аминокислоты, обнаруженные в белках и промежуточных соединениях метаболизма аминокислот или белков, т.е. глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, пролин, серин, треонин, цистеин, тирозин, аспаргин, глутамин, аспартат, глутамат, лизин, цитрулин, аргинин и гистидин. В определенных вариантах реализации изобретения аминокислота находится в L-конфигурации. В определенных вариантах реализации изобретения аминокислота находится в D-конфигурации. В определенных вариантах реализации изобретения аминокислоты предложены в качестве заместителей соединения, описанного в данном документе, причем аминокислота представляет собой остаток, выбранный из группы, состоящей из аланила, валинила, лейцинила, изолейцинила, пролинила, фенилаланинила, триптофанила, метионинила, глицинила, серинила, треонинила, цистеинила, тирозинила, аспарагинила, глутаминила, аспартоила, глутароила, лизинила, аргининила, гистидинила, β -аланила, β -валинила, β -лейцинила, β -изолейцинила, β -пролинила, β -фенилаланинила, β -триптофанила, β -метионинила, β -глицинила, β -серинила, β -треонинила, β -цистеинила, β -тирозинила, β -аспарагинила, β -глутаминила, β -аспартоила, β -глутароила, β -лизинила, β -аргининила и β -гистидинила.

Термин "производное аминокислоты" относится к группе, полученной из встречающейся в природе или не встречающейся в природе аминокислоты, описанной и приведенной в примерах в данном документе. Производные аминокислот являются очевидными для специалиста в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, эфиры, аминоспирты, аминоальдегиды, аминокислоты и N-метильные производные встречающихся в природе или не встречающихся в природе аминокислот. В одном варианте реализации изобретения производное аминокислоты предложено в качестве заместителя в соединении, описанном в данном документе, причем заместитель представляет собой $-NR^u-G(S_c)-C(O)-Q^1$, где Q^1 представляет собой $-SR^v$, $-NR^vR^v$ или алкоксил, R^v представляет собой водород или алкил, S_c представляет собой боковую цепь встречающейся в природе или не встречающейся в природе

природе аминокислоты, G представляет собой C₁-C₂-алкил и R^u представляет собой водород; или R^u и S_c вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-членное гетероциклическое кольцо. В одном варианте реализации изобретения производное аминокислоты предложено в качестве заместителя в соединении, описанном в данном документе, причем заместитель представляет собой -O-C(O)-G(S_c)-NH-Q², где Q² представляет собой водород или алкоксил, S_c представляет собой боковую цепь встречающейся в природе или не встречающейся в природе аминокислоты и G представляет собой C₁-C₂-алкил. В определенных вариантах реализации изобретения Q² и S_c вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пятичленное гетероциклическое кольцо. В определенных вариантах реализации изобретения G представляет собой необязательно замещенный метилен, а S_c выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, арилалкила, гетероциклоалкила, карбоксиалкила, гетероарилалкила, аминоалкила, гидроксиалкила, аминокиноаминоалкила, аминокарбонилалкила, сульфанилалкила, карбамоилалкила, алкилсульфанилалкила и гидроксиарилалкила. В одном варианте реализации изобретения производное аминокислоты предложено в качестве заместителя в соединении, описанном в данном документе, причем производное аминокислоты находится в D-конфигурации. В одном варианте реализации изобретения производное аминокислоты предложено в качестве заместителя в соединении, описанном в данном документе, причем производное аминокислоты находится в L-конфигурации.

Термин "замещаемая группа" подразумевает функциональную группу или атом, который может быть замещен другой функциональной группой или атомом в реакции замещения, а именно в реакции нуклеофильного замещения. В качестве примера, типичные замещаемые группы включают такие группы, как хлор, бром и йод, такие группы, как сульфоновые эфиры, а именно мезилат, тозилат, брозилат, нозилат и т.п., и такие группы, как алкокси, а именно ацетокси, трифторацетокси и т.п.

Термин "апротонный растворитель", используемый в данном документе, относится к растворителю, относительно инертному к протонной активности, т.е. который не действует как донор протона. Примеры включают, но не ограничиваются ими, углеводороды, а именно, например, гексан и толуол, галогенированные углеводороды, а именно, например, метиленхлорид, этиленхлорид, хлороформ и т.п., гетероциклические соединения, а именно, например, тетрагидрофуран и N-метилпирролидинон, и простые эфиры, а именно диэтиловый эфир, бис-метоксиметилловый эфир. Такие соединения хорошо известны специалистам в данной области техники, и специалистам в данной области техники станет очевидно, что индивидуальные растворители или их смеси являются предпочтительными для определенных соединений и условий реакции, в зависимости от таких факторов, как, например, растворимость реагентов, реакционная способность реагентов и предпочтительные температурные диапазоны. Дополнительное описание апротонных растворителей можно найти в пособиях по органической химии или в специализированных монографиях, например *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Термин "протонный растворитель", используемый в данном документе, относится к растворителю, способному давать протоны, а именно спирту, например метанолу, этанолу, пропанолу, изопропанолу, бутанолу, t-бутанолу и т.п. Такие растворители хорошо известны специалистам в данной области техники, и специалистам в данной области техники станет очевидно, что индивидуальные растворители или их смеси являются предпочтительными для определенных соединений и условий реакции, в зависимости от таких факторов, как, например, растворимость реагентов, реакционная способность реагентов и предпочтительные температурные диапазоны. Дополнительное описание протонных растворителей можно найти в пособиях по органической химии или в специализированных монографиях, например *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Комбинации заместителей и переменных, предусмотренные данным изобретением, представляют собой только те, которые образуют стабильные соединения. Термин "стабильный", используемый в данном документе, относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для производства, и которые сохраняют целостность соединения в течение достаточного периода времени для использования в целях, детально описанных в данном документе (например, терапевтического или профилактического введения субъекту).

Синтезированные соединения отделяют от реакционной смеси и дополнительно очищают такими способами, как колоночная хроматография, жидкостная хроматография высокого давления или перекристаллизация. Специалистам в данной области техники понятно, что специалистам в данной области техники очевидны дополнительные способы синтеза соединений формулы, приведенной в данном документе. Дополнительно, различные этапы синтеза могут выполняться в альтернативной последовательности или порядке для получения целевых соединений. Химические превращения во время синтеза и методология защитных групп (защита и удаление защиты), полезных при синтезе соединений и описанных в данном документе, известны в данной области техники и включают, например, те, которые описаны в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Ed. Wiley-VCH (1999); T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser, M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994) и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и в последующих их изданиях.

Термин "субъект", используемый в данном документе, относится к животному. Предпочтительно животное представляет собой млекопитающее. Предпочтительнее млекопитающее представляет собой человека. Субъект также относится, например, к собакам, котам, лошадям, коровам, свиньям, морским свинками, рыбе, птицам и т.п.

Соединения по данному изобретению могут быть модифицированы путем добавления подходящих функциональных групп для улучшения селективных биологических свойств. Такие модификации известны в данной области техники и могут включать те, которые увеличивают биологическую проницаемость в данной биологической системе (например, крови, лимфатической системе, центральной нервной системе), увеличивают доступность для перорального применения, увеличивают растворимость для введения путем инъекции, изменяют метаболизм и изменяют скорость экскреции.

Соединения, описанные в данном документе, содержат один или более асимметричных центров и, поэтому, образуют энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, определяемые терминами абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-, или как (D)- или (L)- для аминокислот. Предполагается, что данное изобретение включает все такие возможные изомеры, также как и их рацемические и оптически чистые формы. Оптические изомеры получают из соответствующих им оптически активных исходных соединений по способам, описанным выше, или путем разделения рацемических смесей. Разделение проводится в присутствии разделяющего агента, хроматографией или перекристаллизацией, или некоторой комбинацией этих способов, известных специалистам в данной области техники. Дополнительные детали относительно разделения можно найти в Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Если соединения, описанные в данном документе, содержат олефиновую двойную связь, другие области ненасыщенности или другие центры геометрической асимметрии, и если только не указано иное, предполагается, что соединения включают и E и Z геометрические изомеры, или цис- и транс-изомеры. Аналогично, также предполагается, что включены все таутомерные формы. Таутомеры могут быть циклическими или ациклическими. Конфигурация любой углерод-углеродной двойной связи, представленной в данном документе, выбрана только для удобства и не предназначена для определения конкретной конфигурации, если только это не указано в тексте; следовательно, углерод-углеродная двойная связь или углерод-гетероатомная двойная связь, произвольно изображенная в данном документе как транс- представляет собой цис-, транс- или смесь обоих в разных соотношениях.

Определенные соединения по данному изобретению также существуют в разных стабильных конформационных формах, которые могут быть разделены. Торсионная асимметрия в связи с ограниченным вращением вокруг асимметричной одинарной связи, например, из-за стерического затруднения или деформации кольца, позволяет разделить разные конформеры. Данное изобретение включает каждый конформационный изомер этих соединений или их смесей.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые с медицинской точки зрения подходят для контактирования с тканями людей и низших животных, не вызывая чрезмерную интоксикацию, раздражение, аллергическую реакцию и т.п., и соизмеримы с терапевтическим индексом. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S.M. Berge, et al., детально описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Соли получают *in situ* во время окончательного выделения или очистки соединений по изобретению, или отдельно путем реакции свободного основания с подходящей органической кислотой. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими: нетоксичные кислотные аддитивные соли представляют собой соли из аминогруппы, соединенной с неорганической кислотой, а именно хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, фосфорной кислотой, серной кислотой и перхлорной кислотой, или с органическими кислотами, а именно уксусной кислотой, малеиновой кислотой, винной кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой или малоновой кислотой, или используя другие методы, известные в данной области техники, а именно ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, такие соли, как адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодит, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, p-толуолсульфонат, ундеканат, валерат и т.п. Типовые соли щелочных и щелочно-земельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с помощью противоионов, а именно галогенида, гидроксида, карбоксилата, сульфата, фосфата, нитрата, алкила, имеющего от 1 до 6 атомов углерода, сульфоната и арилсульфоната.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый сложный эфир" относится к сложным эфирам, которые гидролизуют *in vivo* и включает те, которые легко распадаются в организме человека с образованием исходного соединения или его соли. Подходящие сложно-эфирные

группы включают, например, производные фармацевтически приемлемых алифатических карбоновых кислот, а именно алкановых, алкеновых, циклоалкановых и алкендионовых кислот, в которых каждый алкильный или алкенильный фрагмент содержит преимущественно не более, чем 6 атомов углерода. Примеры конкретных сложных эфиров включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры C₁-C₆-алкановых кислот, а именно ацетатный, пропионатный, бутиратный и пивалатный эфир.

Фармацевтические композиции.

Фармацевтические композиции по данному изобретению содержат фармацевтически эффективное количество соединения по данному изобретению в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество" подразумевает нетоксичный, инертный твердый, мягкий или жидкий наполнитель, разбавитель, инкапсулирующий материал или вспомогательные добавки любого типа. Некоторые примеры материалов, которые служат фармацевтически приемлемыми носителями, представляют собой сахара, а именно лактозу, глюкозу и сахарозу; крахмалы, а именно кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, а именно карбоксиметилцеллюлозу натрия, этилцеллюлозу и ацетатцеллюлозу; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, а именно масло какао и суппозиторные воски; масла, а именно арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, а именно пропиленгликоль; сложные эфиры, а именно этилолеат и этиллаурат; агар; буферные вещества, а именно гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и буферные растворы фосфата, также как и другие нетоксичные совместимые скользкие вещества, а именно лаурилсульфат натрия и стеарат магния, также как и красители, противоположающие вещества, покрывающие вещества, подсластители, ароматизаторы и отдушки, также в композиции находятся консерванты и антиоксиданты, согласно точки зрения фармацевта.

Фармацевтические композиции по данному изобретению вводятся перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, наружно, ректально, назально, буккально, вагинально или посредством имплантированного резервуара, предпочтительно с помощью перорального способа введения или введения посредством инъекции. Фармацевтические композиции по данному изобретению содержат любые традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или наполнители. В некоторых случаях, рН композиции доводят с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов, чтобы улучшить стабильность лекарственного соединения или форму его доставки. Термин "парентеральный", используемый в данном документе, включает подкожную, внутрикожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутриартериальную, интросиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузионный способ введения.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настои. Дополнительно к активным соединениям жидкие лекарственные формы содержат инертные разбавители, широко используемые в данной области техники, а именно, например, воду или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, а именно этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры сорбита и жирной кислоты, и их смеси. Кроме инертных разбавителей композиции для перорального применения также включают вспомогательные вещества, а именно смачивающие средства, эмульгирующие средства и стабилизаторы суспензий, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Инъекционные составы, например стерильные инъекционные водные или масляные суспензии готовят согласно способам известной области техники, используя подходящие диспергирующие или смачивающие средства и стабилизаторы суспензий. Стерильный инъекционный препарат также представляет собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей или растворителей, которые могут применяться, выделяют воду, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Дополнительно, в качестве растворителя или дисперсионной среды традиционно используются стерильные нелетучие масла. С этой целью используется любое чистое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Дополнительно, в приготовлении инъекционных препаратов используются жирные кислоты, а именно олеиновая кислота.

Инъекционные составы стерилизуют, например, путем фильтрования через удерживающий бактерии фильтр, или путем введения стерилизующих средств в форме стерильных твердых составов, которые растворяются или диспергируются в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед использованием.

С целью удлинения эффекта лекарства часто необходимо замедлить адсорбцию лекарства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это достигается путем применения жидких суспензий кристал-

лических или аморфных материалов с плохой растворимостью в воде. В таком случае скорость адсорбции лекарства зависит от скорости его растворения, что, в свою очередь, зависит от размеров кристалла и кристаллической формы. В альтернативном варианте, замедленная адсорбция парентерально введенной лекарственной формы достигается путем растворения или диспергирования лекарства в масляном наполнителе. Инъекционные формы замедленного всасывания готовят путем введения микрокапсульных матриц лекарства в биоразлагаемые полимеры, а именно полилактид-полигликолид. Скорость высвобождения лекарства контролируют в зависимости от соотношения лекарства к полимеру и природы определенного применяемого полимера. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные составы замедленного действия также готовят путем заключения лекарственного препарата в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями тела.

Композиции для ректального или вагинального введения представляют собой предпочтительно суппозитории, которые готовят смешиванием соединений по данному изобретению с подходящими, не вызывающими раздражения, вспомогательными веществами и носителями, а именно маслом какао, полиэтиленгликолем или суппозиторным воском, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и поэтому тают в ректальной или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активный компонент смешан по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, а именно цитратом натрия или дикальцийфосфатом, и/или: а) наполнителями или разбавителями, а именно крахмалами, лактозой, сахарозой, глюкозой, маннитолом и кремнекислотой; б) связующими, а именно, например, карбоксиметилцеллюлозой, альгинатами, желатином, поливинилпирролидиноном, сахарозой и камедью; в) смачивающими средствами, а именно глицерином; г) разрыхлителями, а именно агар-агаром, карбонатом кальция, крахмалом картофеля и тапиоки, альгиновой кислотой, определенными силикатами и карбонатом натрия; д) веществами, замедляющими растворение, а именно парафином; е) ускорителями абсорбции, а именно соединениями четвертичного аммония; ж) веществами, улучшающими смачиваемость, а именно, например, цетиловым спиртом и глицерил моностеаратом; з) абсорбентами, а именно каолином и бентонитовой глиной и и) скользкими веществами, а именно тальком, стеаратом кальция, стеаратом магния, твердыми полиэтиленгликолями, лаурилсульфатом натрия и их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также содержит буферные средства.

Твердые композиции аналогичного типа также применяются в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, также как и высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т.п.

Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул готовят с покрытиями или оболочками, а именно энтеросолюбильными покрытиями или другими покрытиями, хорошо известными в области техники приготовления лекарственных средств. Они необязательно содержат средства, придающие непрозрачность, и имеют состав, благодаря которому активный(е) ингредиент(ы) высвобождается только, или предпочтительно, в определенной части кишечника, необязательно, замедленным способом. Примеры применяемых капсулирующих составов включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для поверхностного или трансдермального введения соединения по данному изобретению включают мази, пасты, крема, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, летучие препараты и пластыри. Активный компонент в стерильных условиях подмешивают к фармацевтически приемлемому носителю и любым необходимым консервантам или требуемым буферам. Также предполагается, что в объем изобретения входят офтальмологический препарат, капли для ушей, мази для глаз, порошки и растворы.

Мази, пасты, крема и гели содержат, дополнительно к активному соединению по данному изобретению, вспомогательные вещества, а именно животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремнекислоту, тальк и оксид цинка, или их смеси.

Порошки и спреи содержат, дополнительно к соединениям по данному изобретению, вспомогательные вещества, а именно лактозу, тальк, кремнекислоту, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошковый полиамид, или смеси этих веществ. Спреи дополнительно содержат традиционные распылительные вещества, а именно хлорфторуглеродороды.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество по обеспечению контролируемой доставки соединения к телу. Такие лекарственные формы готовят путем растворения или распределения соединения в надлежащей среде. Для увеличения потока соединения через кожу также применяются улучшители абсорбции. Скорость контролируют или путем применения контролирующей скорость высвобождения мембраны, или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Для ингаляционной доставки терапевтическую композицию по данному изобретению составляют и вводят пациенту в твердой или жидкой аэрозольной форме путем прямого введения, например вдыхания в дыхательную систему. Твердые или жидкие аэрозольные формы активного соединения для осуществления данного изобретения содержат частицы вдыхаемого размера, т.е. частицы достаточно небольшого

размера, чтобы пройти через рот и гортань при вдыхании и попасть в бронхи и альвеолы легких. Доставка аэрозольных терапевтических средств, в частности аэрозольных антибиотиков, известна в данной области техники (см., например, пат. США № 5767068, Van Devanter et al., пат. США № 5508269, Smith et al. и WO 98/43650, Montgomery, все из которых включены в данный документ посредством ссылки).

Противовирусная активность.

Ингибирующее количество или доза соединений по данному изобретению находится в диапазоне от около 0,01 до около 500 мг/кг, в альтернативном варианте от около 1 до около 50 мг/кг. Ингибирующие количества или дозы также зависят от способа введения, также как и от возможности совместного применения с другими средствами.

Согласно способам лечения по данному изобретению вирусные инфекции и заболевания лечат или предотвращают у таких пациентов, как люди или другие животные, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, в таких количествах и в течение такого времени, которые необходимы для достижения целевого результата.

Под "терапевтически эффективным количеством" соединения по изобретению подразумевают количество соединения, которое оказывает терапевтический эффект на субъекта, который проходит лечение, при приемлемом терапевтическом индексе, применимом при любом медицинском лечении. Терапевтический эффект является объективным (т.е. измеримым каким-либо испытанием или маркером) или субъективным (т.е. субъект отмечает или чувствует эффект). Эффективное количество соединения, описанного выше, находится в диапазоне от около 0,1 до около 500 мг/кг, предпочтительно от около 1 до около 50 мг/кг. Эффективные дозы также зависят от способа введения, также как и от возможности совместного применения с другими средствами. Понятно, однако, что общая суточная доза соединений или композиций по данному изобретению назначается после визита к терапевту в пределах объема тщательной медицинской оценки. Точный терапевтически эффективный уровень дозы для любого определенного пациента зависит от множества факторов, включая расстройство, подвергающееся лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и питание пациента; время введения, способ введения и скорость экскреции конкретного применяемого соединения; длительность лечения; лекарства, применяемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением; и аналогичные факторы, хорошо известные в медицинской области техники.

Общая дневная доза соединений по данному изобретению, вводимая человеку или другому животному, в виде единичной или дробных доз, находится в диапазоне, например, от 0,01 до 50 мг/кг массы тела или чаще от 0,1 до 25 мг/кг массы тела. Единичная доза композиций содержит такие количества или их доли, которые составляют дневную дозу. Как правило, схема лечения по данному изобретению включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, от около 10 до около 1000 мг соединения(й) по данному изобретению в день в виде единичной или дробных доз.

Соединения по данному изобретению, описанные в данном документе, вводятся, например, путем инъекции, внутривенно, внутриартериально, подкожно, интраперитонеально, внутримышечно или подкожно; или орально, буккально, нозально, трансмукозально, наружно, в составе офтальмологического препарата или путем вдыхания, в дозировке в диапазоне от около 0,1 до около 500 мг/кг массы тела, в альтернативном варианте, в дозировке от 1 мг до 1000 мг/дозе, каждые от 4 до 120 ч, или согласно требованиям для конкретного лекарственного средства. Способы в данном документе предполагают введение эффективного количества соединения или композиции с соединением для достижения целевого или постоянного эффекта. Как правило, фармацевтические композиции по данному изобретению вводятся от около 1 до около 6 раз в день или, в альтернативном варианте, в виде постоянной инфузии. Такое введение используется в качестве длительной или интенсивной терапии. Количество активного ингредиента, который соединяют с фармацевтическими вспомогательными веществами или носителями для получения единичной лекарственной формы, зависит от реципиента, подвергающегося лечению, и определенного способа введения. Типичный препарат содержит от около 5 до около 95% активного соединения (мас./мас.). В альтернативном варианте, такие препараты содержат от около 20 до около 80% активного соединения.

Могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем те, которые перечислены выше. Конкретная доза и схемы лечения для любого определенного пациента зависят от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и протекание болезни, заболевания или симптомов, предрасположенность пациента к болезни, расстройство или симптомы и оценку лечащего врача.

При улучшении состояния пациента, в случае необходимости, вводится поддерживающая доза соединения, композиции или комбинации по данному изобретению. Следовательно, дозировка или частота введения, или оба фактора, уменьшаются, как функция от симптомов, до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние, когда симптомы уменьшаются до целевого уровня. Пациентам, однако, может потребоваться интермиттирующая терапия на долгосрочной основе при любых повторных проявлениях симптомов болезни.

В случае, если композиции по данному изобретению содержат комбинацию соединения формулы, описанной в данном документе, и одного или более дополнительных терапевтических или профилактических средств, и соединение и дополнительное средство должны находиться в дозировке от около 1 до 100% и предпочтительнее от около 5 до 95% от дозы, обычно вводимой по схеме монотерапии. Дополнительные средства вводятся отдельно, как часть множественных доз, из соединений по данному изобретению. В альтернативном варианте, эти средства представляют собой часть единичной лекарственной формы, смешанной вместе с соединениями по данному изобретению в единую композицию.

Указанные "дополнительные терапевтические или профилактические средства" включают, но не ограничиваются ими, средства иммунотерапии (например, интерферон), терапевтические вакцины, антифибротические средства, противовоспалительные средства, а именно кортикостероиды или НПВП, бронхолитики, а именно бета-2-адренергические агонисты и ксантины (например, теofilлин), муколитические средства, антимукарбиновые средства, ингибиторы лейкотриеновых рецепторов, ингибиторы неспецифической адгезии клеток (например, антагонисты ICAM), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), цитокин агонисты, антагонисты цитокинов, легочные сурфактанты и/или противомикробные и противовирусные средства (например, рибавирин и амантидин). Композиции по изобретению также применяются в комбинации с генной заместительной терапией. Комбинированная или альтернативная терапия ВГВ

Обнаружено, что после длительного лечения противовирусным средством появляются устойчивые к лекарственным средствам варианты ВИЧ, ВГВ, ВГС. Устойчивость к лекарственным средствам наиболее часто появляется в результате мутирования гена, который кодирует белок, а именно фермент, используемый в вирусной репликации, и наиболее часто в случае ВИЧ - обратной транскриптазы, протеазы или ДНК полимеразы, и в случае ВГВ - ДНК полимеразы, или в случае ВГС - РНК полимеразы, протеазы или геликазы. Недавно было показано, что эффективность лекарственного средства против ВИЧ-инфекции может быть продлена, улучшена или восстановлена путем введения соединения в комбинации или модификации со вторым и, возможно, третьим противовирусным соединением, которое вызывает мутацию, отличную от той, которая вызвана основным лекарственным средством. Соединения используются для комбинации и могут быть выбраны из группы, состоящей из ингибитора ВГВ полимеразы, интерферона, модуляторов TLR, а именно агонистов TLR-7 или агонистов TLR-9, терапевтических вакцин, иммуноактиваторов определенных клеточных вирусных РНК сенсоров, ингибитора попадания вируса, ингибитора созревания вируса, определенного модулятора капсидной сборки, провиовирусных соединений определенного или неизвестного механизма и их комбинации. В альтернативном варианте, фармакокинетику, биораспределение и другие параметры лекарственного средства изменяют с помощью такой комбинации или альтернативной терапии. В общем, комбинированную терапию, как правило, предпочитают альтернативной терапии, потому что она создает многочисленные одновременные воздействия на вирус.

Предпочтительные соединения для комбинированной или альтернативной терапии для лечения ВГВ включают ЗТС, FTC, L-FMAU, интерферон, адефовир дипивоксил, энтекавир, телбивудин (L-dT), вальторцитабин (3'-валинил L-dC), β -D-диоксоланилгуанин (DXG), β -D-диоксоланил-2,6-диаминопурин (DAPD) и β -D-диоксоланил-6-хлорпурин (ACP), фамцикловир, пенцикловир, лобукавир, ганцикловир и рибавирин.

Хотя изобретение описано в соответствии с различными предпочтительными вариантами реализации изобретения, не предполагается, что изобретение ими ограничено, а скорее специалисты в данной области техники понимают, что в данный документ могут быть внесены изменения или модификации, которые находятся в пределах сущности изобретения и объема прилагаемой формулы изобретения. Сокращения

Сокращения, используемые в описаниях схем и примеров, следующие:

Ac - ацетил;

AcOH - уксусная кислота;

АИБН - азобисизобутиронитрил;

ВІNAP - 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил;

Woc₂O - ди-трет-бутилдикарбонат;

Woc - t-бутоксикарбонил;

Wroc - 1-метил-1-(4-бифенилил)этилкарбонил;

Wz - бензоил;

Wn - бензил;

WocNHON - трет-бутил-N-гидроксикарбамат;

t-BuOK - трет-бутоксид калия;

Wu₃SnH - гидрид трибутилолова;

WOP - гексафторфосфат(бензотриазол-1-илокси)-трис-(диметиламино)фосфония;

рассол - раствор хлорида натрия в воде;

BCA - N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид;

КДИ - карбонилдиимидазол;
 ДХМ или CH_2Cl_2 - дихлорметан;
 CH_3 - метил;
 CH_3CN - ацетонитрил;
 Cs_2CO_3 - карбонат цезия;
 CuCl - хлорид меди(I);
 CuI - йодид меди(I);
 дба - дибензилиденацетон;
 дффб - дифенилфосфинобутан;
 ДБУ - 1,8-дiazобикакло[5.4.0]-ундек-7-ен;
 ДЦК - N,N'-дициклогексилкарбодимид;
 ДЭАД - диэтилазодикарбоксилат;
 ДИАД - диизопропилазодикарбоксилат;
 ДИПЭА или (i-Pr) $_2$ EtN - N,N,-диизопропилэтиламин;
 периодат Десса-Мартина - 1,1,1-трис-(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензойдоксол-3-(1H)-он;
 ДМАП - 4-диметиламинопиридин;
 ДМЭ - 1,2-диметоксиэтан;
 ДМФ - N,N-диметилформамид;
 ДМСО - диметилсульфоксид;
 ДМТ - ди-(p-метоксифенил)фенилметил или диметокситритил;
 ДФФА - дифенилфосфорилазид;
 EDC - N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимид;
 EDC HCl - N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимид гидрохлорид;
 EtOAc - этилацетат;
 EtOH - этанол;
 Et $_2$ O - диэтиловый эфир;
 HATU - гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния;
 HCl - сероводород;
 ГОБТ - 1-гидроксибензотриазол;
 K_2CO_3 - карбонат калия;
 n-BuLi - n-бутиллития;
 i-BuLi - i-бутиллития;
 t-BuLi - t-бутиллития;
 PhLi - фениллития;
 ЛДА - диизопропиламид лития;
 LiTMP - 2,2,6,6-тетраметилпиперидинат лития;
 MeOH - метанол;
 Mg - магний;
 MOM - метоксиметил;
 Ms - мезил- или $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$;
 Ms_2O - метансульфоновый ангидрид или мезилангидрид;
 МТБЭ - t-бутилметиловый эфир;
 $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ - бис-(триметилсилил)амид натрия;
 NaCl - хлорид натрия;
 NaN - гидрид натрия;
 NaHCO_3 - бикарбонат натрия или кислый карбонат натрия;
 Na_2CO_3 - карбонат натрия;
 NaOH - гидроксид натрия;
 Na_2SO_4 - сульфат натрия;
 NaHSO_3 - бисульфит натрия или кислый сульфит натрия;
 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - тиосульфат натрия;
 NH_2NH_2 - гидразин;
 NH_4HCO_3 - бикарбонат аммония;
 NH_4Cl - хлорид аммония;
 NMO - N-метилморфолин-N-оксид;
 NaIO_4 - периодат натрия;
 Ni - никель;
 NSF1 - N-фторбензолсульфонимид;
 OH - гидроксильная группа;
 OsO_4 - тетроксид осмия;
 РТСК - p-толуолсульфоновая кислота;
 РПТС - p-толуолсульфонат пиридиния;

ТБАФ - фторид тетрабутиламмония;
ТЭА или Et₃N - триэтиламин;
ТЭС - триэтилсилил;
ТЭС Cl - триэтилсилилхлорид;
TESOTf - триэтилсилилтрифторметансульфонат;
ТФА - трифторуксусная кислота;
ТГФ - тетрагидрофуран;
ТМЕЭДА - N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин;
ТФФ или PPh₃ - трифенилфосфин;
Трос - 2,2,2-трихлорэтилкарбонил;
Ts - тозил или -SO₂-C₆H₄CH₃;
Ts₂O - толилсульфовый ангидрид или тозилангидрид;
TsOH - p-толилсульфовая кислота;
Pd - палладий;
Ph - фенил;
POPd дигидрогендихлорбис-(ди-трет-бутилфосфинито-κP)палладат(II);
Pd₂(dba)₃ - дипалладия(0) трис-(добензилиденацетон);
Pd(PPh₃)₄ - палладия(0) тетракис-(трифенилфосфин);
PdCl₂(PPh₃)₂ - палладия(II) транс-дихлорбис-(трифенилфосфин);
Pt - платина;
Rh - родий;
кт - комнатная температура;
Ru - рутений;
СЖХ - сверхкритическая жидкостная хроматография;
ТБС - трет-бутилдиметилсилил;
ТМС - триметилсилил или
ТМС Cl - триметилсилилхлорид.
Способы синтеза.

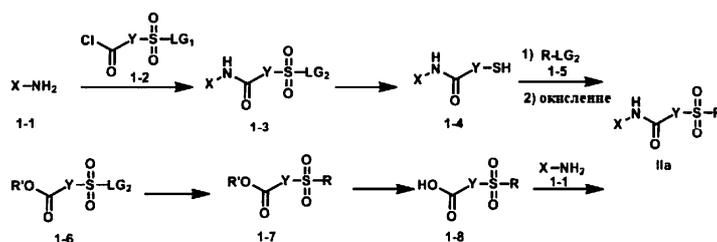
Соединения и процессы по данному изобретению будут лучше понятны в сочетании со следующими схемами синтеза, которые иллюстрируют способы, по которым получают соединения по изобретению. Эти схемы предназначены для иллюстративных целей и не подразумеваются, как ограничивающие объем изобретения. Эквивалентные, аналогичные или приемлемые растворители, реагенты и условия реакции могут быть заменены на определенные растворители, реагенты или условия реакции, описанные в данном документе, без отклонения от общего объема способа синтеза. Определенные реакции могут проводиться, как в общем описано в WO 2017/136403.

Соединения формулы I могут быть получены посредством нескольких различных путей синтеза из множества необязательно замещенных фенильных, гетероарильных, или конденсированных бициклических арильных, или гетероарильных исходных материалов с помощью химических превращений, известных специалистам в данной области техники. Со стратегической точки зрения, соединение формулы I может быть создано с образованием сульфонильной группы на правом конце и последующим образованием группы A на левом конце. В альтернативном варианте, соединение формулы I может быть создано с образованием группы A на правом конце и последующим образованием сульфонильной группы на левом конце. Получение сульфов может быть реализовано либо окислением сульфида (рассмотрено K. Schank, *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*, Wiley, New York, 1988, Chap.7), либо алкилированием/арилированием низковалентных соединений серы, а именно таких солей, как сульфиды (рассмотрено G. Liu, C. Fan, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 1592). Сульфид может быть синтезирован из тиольного исходного материала посредством нуклеофильного замещения органического галогенида или эфира сульфокислоты, или нуклеофильного присоединения к эпoxide, аризидину или ненасыщенной основе (рассмотрено G. Solladie, *Comprehensive Organic Synthesis*, 1991, Vol. 6, 133), или радикального присоединения тиола к ненасыщенной основе. Такую соль, как сульфидат, можно получить либо восстановлением сульфонилгалогенида (рассмотрено Schubart, R. *Sulfinic Acids and Derivatives*, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2000, 677), либо катализированной переходным металлом реакцией с арилом или гетероарилгалогенидом (A. Shavnya, S.S. Coffey, A.C. Smith, V. Mascitti, *Org. Lett.*, 2013, 15, 6226) или борной кислотой (A. Shavnya, K.D. Hesp, V. Mascitti, A.C. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 13571) с метабисульфитом калия. К такому соединению, как сульфид, могут быть дополнительно добавлены функциональные группы с помощью депротонизации сильным основанием с последующей реакцией полученного аниона с электрофильным соединением, а именно органическим галогенидом, альдегидом, кетоном, реагентом электрофильного галогенирования или ненасыщенной основой, а именно аддитивным акцептором Михаэля; четвертичный сульфид может быть получен из первичного сульфида посредством двухэтапной последовательной депротонизации и анионной нуклеофильной реакции. Амидная связь может быть получена либо реакцией галоидангидрида или ангидрида с амином, либо непосредственным сочетанием карбоновой кислоты с амином в присутствии реагента сочетания, а именно ДЦК,

EDC или HATU.

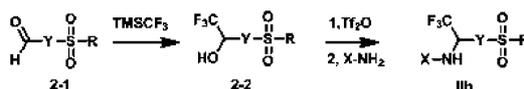
Как изображено на схеме 1, где X, Y и R ранее описаны, LG₁, LG₂ в каждом случае представляют собой замещаемые группы, и каждый независимо представляет собой галоген, тозилат, мезилат и трифлат. При одном подходе, необязательно замещенный арил- или гетероариламин 1-1 может избирательно реагировать с различными хлорангидридами 1-2 в растворителе, а именно, но не ограничиваясь ими, толуоле, тетрагидрофуране, дихлорметане или их смеси, необязательно в присутствии основания, а именно, но не ограничиваясь ими, триэтиламина, ДИПЭА или пиридина, для получения разнообразия промежуточных амидов 1-3. 1-3 затем обрабатывают восстановительным реагентом, а именно, но не ограничиваясь ими, трифенилфосфином, SnCl₂, Sn/HCl, Zn/HCl или Pd/HCOOH, для получения тиольных промежуточных соединений 1-4, которые реагируют с промежуточным соединением 1-5 в порядке нуклеофильного замещения, необязательно в присутствии основания, а именно, но не ограничиваясь ими, карбоната калия, карбоната натрия, триэтиламина или ДИПЭА, для получения сульфидного промежуточного соединения, которое превращают в соединении формулы IIa в подходящем растворителе в присутствии окислительного реагента, а именно, но не ограничиваясь ими, перекиси водорода, метахлорбензойной кислоты, пербензойной кислоты или трет-бутилпероксида. В альтернативном варианте, эфир карбоновой кислоты 1-6 превращают в сульфоновое промежуточное соединение 1-7, используя химию, аналогичную описанной выше, или нуклеофильное замещение металлорганическим агентом (R-M, где M представляет собой Mg- или Zn-соединения). 1-7 может быть частично омылен основанием, а именно, но не ограничиваясь ими, гидроксидом лития, гидроксидом натрия или гидроксидом калия, для получения карбоновой кислоты 1-8. Кислота 1-8 может реагировать с амином 1-1 в присутствии реагента сочетания, а именно, но не ограничиваясь ими, ДЦК, EDC или HATU, в подходящем растворителе, необязательно в присутствии основания, а именно, но не ограничиваясь ими, триэтиламина, ДИПЭА или пиридина, для получения соединения формулы IIa.

Схема 1



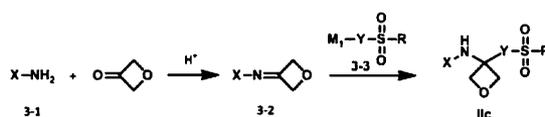
Получение соединения формулы IIb описано ниже в схеме 2. Альдегид 2-1 реагирует с TMSCF₃ с образованием трифторэтилового спирта 2-2, который превращается в трифлат с помощью реакции с Tf₂O в присутствии основания, а именно ДИПЭА, с последующей заменой амином X-NH₂ для получения соединения формулы IIb.

Схема 2

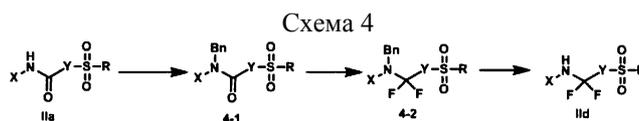


Синтез соединения формулы IIc, содержащего аминоксетанильный фрагмент молекулы приведен на схеме 3. Ариламин или гетероариламин 3-1 конденсируют с оксетан-3-оном в присутствии кислоты, а именно уксусной кислоты или p-TsA, для получения имина 3-2, который обрабатывают нуклеофильным соединением 3-3, в котором M₁ представляет собой металлорганические соединения, включая, но не ограничиваясь ими, те, которые относятся к борной кислоте/эфиру борной кислоты, оловоорганическому, цинкорганическому, литийорганическому или магнийорганическому фрагменту молекулы для получения соединения формулы IIc.

Схема 3



Как изображено на схеме 4, соединение формулы IId может быть получено из соединения формулы IIa. IIa может реагировать с бензилбромидом в присутствии основания, а именно, но не ограничиваясь ими, NaN или ЛДА, с образованием соединения 4-1, которое превращается в соединение 4-2 с помощью реакции с оксалилхлоридом, с последующей обработкой фторирующим реагентом, а именно, но не ограничиваясь ими, ДАСТ, SF₄ или Et₃N-HF. Соединение 4-2 могут обрабатывать таким газом, как водород, в присутствии подходящего катализатора, а именно, но не ограничиваясь ими, Pd/C, PtO₂ или Pd(OH)₂/C, для получения соединения формулы IId.



Понятно, что с помощью подходящих действий и защиты любой химической функциональной группы синтез соединений формулы I проводится методами, аналогичными приведенным выше и описанным в Экспериментальном разделе. Подходящие функциональные группы можно найти, но они ими не ограничиваются, в T.W. Greene and P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed (1999), J Wiley and Sons.

Все ссылки, перечисленные в данном документе, будь то в печатной, электронной форме, в виде компьютерного носителя или в другой форме, целенаправленно полностью приведены в данном документе, включая, но не ограничиваясь ими, рефераты, статьи, журналы, публикации, тексты, трактаты, интернет веб-сайты, базы данных, патенты и заявки на патент.

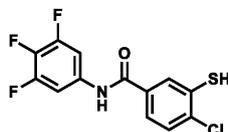
Различные изменения и модификации по отношению к раскрытым в вариантах реализации изобретения, очевидны специалистам в данной области техники, и такие изменения и модификации, включая, без ограничения, относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным, составленным рецептур и/или способам по изобретению, можно внести без отклонения от сущности изобретения и объема прилагаемой формулы изобретения.

Хотя изобретение описано в соответствии с различными предпочтительными вариантами реализации изобретения, не предполагается, что изобретение ими ограничено, а скорее специалисты в данной области техники понимают, что в данный документ могут быть внесены изменения или модификации, которые находятся в пределах сущности изобретения и объема прилагаемой формулы изобретения.

Примеры

Соединения и процессы по данному изобретению станут лучше понятны в сочетании со следующими примерами, которые предназначены исключительно для иллюстрации и не ограничивают объем изобретения. Различные изменения и модификации по отношению к раскрытым в вариантах реализации изобретения, очевидны специалистам в данной области техники, и такие изменения и модификации, включая, без ограничения, относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным, составленным рецептур и/или способам по изобретению, можно внести без отклонения от сущности изобретения и объема прилагаемой формулы изобретения.

Промежуточное соединение 1

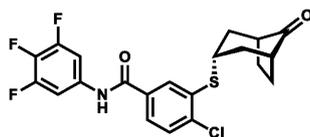


Этап пром. 1a. Смесь 4-хлор-3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты (0,86 г, 3,4 ммоль) в SOCl_2 (5,0 мл) нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Ее концентрируют для получения целевого неочищенного продукта, который сразу используют на следующем этапе.

Этап пром. 1b. Соединение этапа 1a (0,91 г, 3,3 ммоль) и 3,4,5-трифторанилин (0,49 г, 3,3 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивают при 90°C в течение ночи. Смесь концентрируют для получения целевого неочищенного соединения, которое сразу используют на следующем этапе.

Этап пром. 1c. Соединение этапа 1b (0,89 г, 2,3 ммоль) и трифенилфосфин (3,4 г, 13 ммоль) в толуоле (12 мл) перемешивают при 80°C в течение 4 ч. Смесь разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NaHCO_3 и рассолом. Органическую фазу сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Остаток поддают хроматографии (диоксид кремния, гексаны/ EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,49 г, 71%). ESI-MS $m/z=316,0, 318,0$ [M-H] $^-$.

Промежуточное соединение 2



Этап пром. 2a. Смесь 2-метилпропан-1,3-диилдиацетата (2,69 г, 15,62 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,210 г, 0,937 ммоль), Rh_3P (0,983 г, 3,75 ммоль) и 1-(циклопент-1-ен-1-ил)пирролидина (3,19 мл, 21,86 ммоль) в ацетонитриле (89 мл) нагревают и поддерживают при 65°C в течение 18 ч. Добавляют воду (45 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Добавляют насыщенный рассол, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Остаток поддают хроматографии (диоксид кремния, гексаны/ EtOAc) для получения целевого соединения (1,53 г, выход 71,9%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Этап пром. 2b. Раствор соединения этапа 2a (41,725 г, 306 ммоль) в ТГФ (300 мл) охлаждают до -78°C с последующим добавлением LiAlH_4 (1 М в ТГФ, 92 мл, 92 ммоль). После перемешивания в течение

ние 15 мин смесь гасят водой (3,4 мл), NaOH (1 М, 3,4 мл) и водой (10,2 мл). Органическую фазу сушат (Na_2SO_4), фильтруют над Целитом и концентрируют для получения неочищенного целевого соединения (48,4 г, 97%, содержит 15 мас./мас.% ТГФ), которое используют на следующем этапе.

Этап пром. 2с. В перемешанное соединение этапа 2b (50,7 г, 367 ммоль) и имидазол (62,4 г, 58,8 ммоль) в ДМФ (400 мл) при 0°C добавляют ТБС Cl (66,3 г, 440 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют гексанами и смесь промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (101,0 г, 100%).

Этап пром. 2d. В суспензию соединения этапа 2с (101 г, 368 ммоль) в диоксане-воде (1,1 л/0,36 л) при кт добавляют 2,6-диметилпиридин (86 мл, 735 ммоль), оксид осмия(VIII) (1,87 г, 7,35 ммоль) и периодат натрия (280 г, 1,31 моль), и смесь перемешивают при кт в течение 20 ч. Смесь гасят водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, экстрагируют МБТЭ, промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют для получения целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (100 г, 99%).

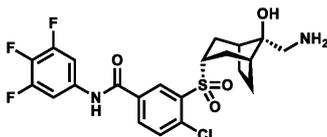
Этап пром. 2е. В раствор соединения этапа 2d (118,5 г, 466 ммоль) и МТБЭ (1,2 л) при 0°C добавляют LiBH_4 (314 мл, 629 ммоль, 2 М в ТГФ). Полученную реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl , и смесь экстрагируют МБТЭ, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт используют без дополнительной очистки (117 г, 98%, 10:1 тс (требуемое соотношение, dr, англ.: desired ratio), способствующее получению целевого изомера).

Этап пром. 2f. В перемешанный раствор этапа 2е (315 мг, 1,23 ммоль) и соединение этапа 1с (390 мг, 1,23 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляют 2-(трибутил-15-фосфанилиден)ацетонитрил (0,81 мл, 3,07 ммоль), и смесь перемешивают при 100°C в течение 60 ч. Ее охлаждают до кт, разбавляют МБТЭ, промывают NaOH (0,5 Н) и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, используют колонну с диоксидом кремния для получения целевого соединения (362 мг, 53%), ESI-MS $m/z=554,15, 556,15$ [M-H].

Этап пром. 2g. В суспензию соединения этапа 2f (0,53 г, 0,95 ммоль) в MeOH (11 мл) при кт добавляют конц. HCl (1,0 мл), и перемешивают при кт в течение 24 ч. Ее концентрируют в вакууме для удаления большинства MeOH, и остаток экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают водой, 10%-ным K_2CO_3 и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и рекристаллизуют из EtOAc/гексанов для получения целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,33 г, 78%). ESI-MdesiredS $m/z=440,07, 442,07$ [M-H].

Этап пром. 2h. В раствор соединения этапа 2g (1,8 г, 3,8 ммоль) в ДМСО (10 мл) при кт добавляют IBX (4,3 г, 15,3 ммоль), и смесь перемешивают при кт в течение 20 ч. Добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ NaHCO_3 и несколько капель of Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют для получения указанного в заголовке соединения (1,65 г, 92%). ESI-MS $m/z=470,04, 472,04$ [M-H].

Промежуточное соединение 3



Этап пром. 3а. В раствор промежуточного соединения 2 (1,76 г, 4,0 ммоль) и триметилсульфоксония йодида (1,76 г, 8,0 ммоль) в ДМСО (20 мл) при 0°C добавляют t-BuOK (1,12 г, 10 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl , и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,36 г, 75%). ESI-MS $m/z=452,07, 454,07$ [M-H].

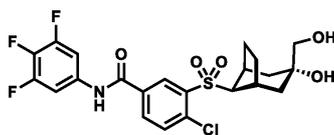
Этап пром. 3b. В перемешанный раствор соединения этапа пром. 3а (78 мг, 0,17 ммоль) в ДМФ (2,5 мл) добавляют NH_4Cl (17 мг, 0,32 ммоль) и NaN_3 (44 мг, 0,67 ммоль), и затем перемешивают при 60°C в течение 24 ч. Смесь разбавляют EtOAc, промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, поддают хроматографии (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (73 мг, 88%). ESI-MS $m/z=495,08, 497,08$ [M-H].

Этап пром. 3с. В раствор соединения этапа пром. 3b (0,20 г, 0,40 ммоль) в NMP (2,0 мл) добавляют m-CPBA (0,27 г 77%, 1,2 ммоль), и перемешивают при кт в т/н. Добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ NaHCO_3 и несколько капель Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,21 г, 98%). ESI-MS $m/z=527,07, 529,07$ [M-H].

Этап пром. 3d. В раствор примера 257 (540 мг, 1,02 ммоль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (1 мл) добавляют никель Рэнэя (промытый MeOH, 50 мг). Подключают баллон, наполненный водородом. Смесь переме-

шивают 2 ч при кт. Смесь фильтруют сквозь слой целита и промывают MeOH. Фильтрат концентрируют для получения указанного в заголовке соединения (440 мг, 86%). ESI-MS $m/z=501,08, 503,08$ [M-H].

Промежуточное соединение 4



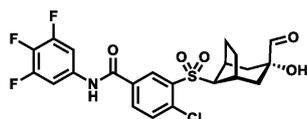
Этап пром. 4а. В раствор соединения этапа пром. 2b (7,7 г, 77,18% в ТГФ, 43 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляют ДБУ (7,9 г, 5,2 ммоль) и 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилфторид (14,4 г, 48 ммоль). Реакцию поддерживают при 0°C в течение 0,5 ч перед ее концентрированием до сухого остатка. Остаток растворяют в гексане (70 мл). Раствор промывают HCl (0,5 M), водой, NaHCO₃, рассолом и сушат (Na₂SO₄). Его фильтруют сквозь слой силикагеля, промывают гексаном (300 мл) и концентрируют для получения бесцветной маслянистой жидкости (16,8 г, 92%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,13 (t, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,67 (d, 2H), 2,46 (brs, 2H), 2,04 (dd, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).

Этап пром. 4b. В смесь соединения этапа пром. 4а (2,101 г, 5 ммоль) и 4-метилморфолин-4-оксида (0,703 г, 6,00 ммоль) в ацетоне-воде (4,5 мл/0,5 мл) при кт добавляют оксид осмия (VIII) (0,628 мл, 2,5% в t-BuOH), и перемешивают при кт в т/н. Добавляют Na₂S₂O₃ (1,58 г, 10 ммоль) и воду (2 мл), и перемешивают при кт в течение 30 мин. Смесь разделяют (EtOAc/вода). Органическую фазу промывают 1 Н HCl, водным NaHCO₃, рассолом и сушат (Na₂SO₄). После фильтрования, неочищенный продукт концентрируют для получения целевого продукта (2,24 г, 99%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,03 (t, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,44 (brs, 2H), 1,99 (ddd, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,61 (m, 2H).

Этап пром. 4с. Суспензию соединений этапа пром. 4b (1,84 г, 5,81 ммоль), трифенилфосфина (0,063 г, 0,024 ммоль) в ТГФ (4 мл) при кт дегазируют с последующим добавлением трет-бутоксид калия (1 М в ТГФ, 5,32 мл, 5,32 ммоль). Через 5 мин добавляют соединение этапа 1с (2,2 г, 4,84 ммоль) в ТГФ (9 мл), и перемешивают при 60°C в течение 24 ч. После охлаждения смесь разбавляют МБТЭ (60 мл), фильтруют и промывают МБТЭ. Объединенный раствор промывают 0,5 Н NaOH, рассолом и сушат (Na₂SO₄). Его фильтруют сквозь тонкий слой диоксида кремния (10 г силикагеля) и промывают EtOAc (50 мл). Объединенную органическую фазу концентрируют в вакууме для получения 2,5 г неочищенного продукта (110%).

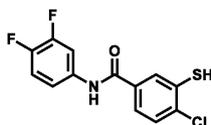
Этап пром. 4d. В раствор соединения этапа пром. 4с (1,80 г, 3,81 ммоль) в НМП (5 мл) добавляют m-CPBA (77 мас.%, 2,14 г, 9,54 ммоль). Его перемешивают при кт в течение 20 ч перед добавлением водного NaS₂O₃ (3 мл) и последующим добавлением водных NaHCO₃ (3 мл) и MeOH (5 мл). Твердое вещество белого цвета собирают в вакууме и промывают водным NaHCO₃ и водой. Эту смесь дополнительно перекристаллизируют из MeOH для получения указанного в заголовке соединения (1,7 г, 87%). ESI-MS $m/z=502,07, 504,07$ [M-H].

Промежуточное соединение 5



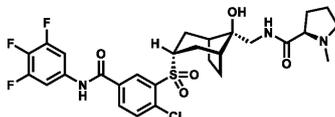
В смесь соединения из промежуточного соединения 4 (2,00 г, 3,97 ммоль), ДИПЭА (3,47 мл, 19,84 ммоль) и ДМСО (6,2 мл, 87 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляют комплекс "SO₃ пиридин" (1,895 г, 11,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают 1 М HCl и рассолом. Органическую фазу сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (1,59 г, 3,18 ммоль, выход 80%). ESI-MS $m/z=500,05, 502,05$ [M-H].

Промежуточное соединение 6



Указанное в заголовке соединение получают с помощью методик, аналогичных описанным для промежуточного соединения 1. ESI-MS $m/z=297,99, 299,99$ [M-H].

Пример 1



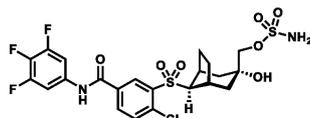
Этап 1а. В раствор промежуточного соединения 3 (50 мг, 0,10 ммоль) и (трет-бутоксикарбонил)-L-пролина (26 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) добавляют ДИПЭА (0,051 мл, 0,30 ммоль) и НАТУ (45 мг,

0,12 ммоль). Его перемешивают 2 ч при кт и очищают препаративной ВЭЖХ (С-18, ацетонитрил/вода) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (20 мг, 29%). ESI-MS $m/z=698,19, 700,19$ [M-H].

Этап 1b. В раствор соединения этапа 1a (16 мг, 0,023 ммоль) в ТГФ (0,4 мл) добавляют HCl (4 М, 0,4 мл, 1,6 ммоль). Его перемешивают 3 ч при кт и концентрируют для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (14 мг, 99%). ESI-MS $m/z=598,14, 600,14$ [M-H].

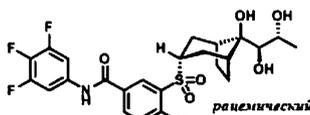
Этап 1c. В раствор соединения этапа 1b (12 мг, 0,019 ммоль), формальдегида (0,1 мл, 37%-ный водный раствор) и ДИПЭА (0,033 мл, 0,019 ммоль), а также нескольких капель уксусной кислоты в ТГФ (0,5 мл), добавляют $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (12 мг, 0,057 ммоль). Его перемешивают 2 ч при кт, и добавляют насыщенный водный NaHCO_3 . Его экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, и неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (С-18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (8,2 мг, 71%). ESI-MS $m/z=612,12, 614,12$ [M-H].

Пример 3



В раствор соединений промежуточного соединения 4 (38 мг, 0,06 ммоль) и сульфанилхлорида (8,5 мг, 0,072 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) при кт добавляют ТЭА (4 капли), и смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. Его концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ (колонна С18, элюент - ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (13,5 мг, 38%). ESI-MS $m/z=581,04, 583,04$ [M-H].

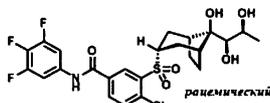
Пример 4



Этап 4a. В раствор промежуточного соединения 2 (880 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляют проп-1-ен-1-илмагния хлорид (0,5 М, 12 мл), и раствор перемешивают при этой температуре в течение 30 мин перед его гашением NH_4Cl (20 мл). Его экстрагируют EtOAc, органическую фазу промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексаны) для получения Z-изомера целевых соединений (252 мг, выход 26%) в виде твердого вещества белого цвета и E-изомера (596 мг, 61%). ESI-MS $m/z=502,09, 504,07$ [M-H].

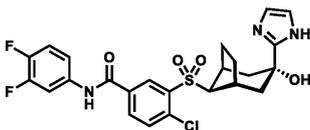
Этап 4b. В раствор Z-изомера этапа 4a (252 мг, 0,523 ммоль) и NMO (123 мг, 1,05 ммоль) в ацетоне (4 мл)/воде (1 мл) добавляют OsO_4 (4% в t-BuOH, 0,066 мл, 0,01 ммоль), и раствор перемешивают при кт в т/н. Его разбавляют EtOAc, промывают $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 , водой и рассолом, и концентрируют. Этот неочищенный продукт растворяют в ТГФ (3 мл), добавляют m-CPBA (77 мас.%, 234 мг, 1,1 ммоль) и перемешивают при кт в т/н. После гашения водным Na_2SO_3 и водным NaHCO_3 , его экстрагируют EtOAc перед сушкой и концентрированием. Неочищенный продукт кристаллизируют из горячего MeOH для получения указанного в заголовке соединения (223 мг, 78%, рацемический) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS $m/z=546,06, 548,06$ [M-H].

Пример 5



Указанное в заголовке соединение (рацемическое, твердое вещество белого цвета) получают из E-изомера этапа 4a, следуя методикам, аналогичным описанным в Этапе 4b. ESI-MS $m/z=546,06, 548,06$ [M-H].

Пример 6



Этап 6a. В смесь соединения этапа пром. 2b (1,400 г, 4,67 ммоль) и промежуточного соединения 6 (0,922 г, 5,14 ммоль) в толуоле (30 мл) при кт добавляют трифенилфосфин (1,715 г, 6,54 ммоль) с последующим добавлением по каплям ДИАД (1,181 мл, 6,07 ммоль). Смесь перемешивают при 95°C в течение ночи, после чего охлаждают до кт и сразу очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого продукта в виде кристаллического вещества белого цвета (1,760 г, 90%). ESI-MS $m/z=418,07, 420,06$ [M-H].

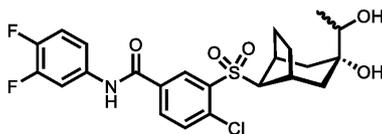
Этап 6b. В прозрачный раствор соединения этапа 6a (1,760 г, 4,19 ммоль) в ТГФ (40 мл) и воде (0,5 мл) при кт добавляют NMO (2,455 г, 20,96 ммоль) с последующим добавлением по каплям тетроксид осмия (4 мас.%. в воде, 1,644 мл, 0,210 ммоль).

Смесь перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют дополнительный тетроксид осмия (4 мас.%, 1,644 мл, 0,210 ммоль). Раствор желтого цвета перемешивают при кт в течение ночи. Для гашения реакции добавляют насыщенный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. После 20 мин при кт смесь разбавляют ТГФ. Водный слой экстрагируют из экстракта ТГФ ($\times 1$). Объединенные органические слои промывают рассолом ($\times 2$), сушат над Na_2SO_4 (тв), фильтруют и концентрируют. Твердый остаток перекристаллизируют из кипящего MeOH (40 мл) для получения целевого продукта в виде кристаллического вещества белого цвета (1,620 г, 80%). ESI-MS $m/z=484,04, 486,04$ [M-H]⁻.

Этап 6c. В раствор соединения этапа 6b (1,320 г, 2,72 ммоль) и ДИПЭА (2,467 мл, 14,13 ммоль) в ДХМ (8 мл) и ДМСО (4,24 мл), охлажденный до 0°C, добавляют комплекс "триоксида серы и пиридина" (1,340 г, 8,42 ммоль). Полученный раствор перемешивают при 0°C в течение 4 ч. Смесь разбавляют EtOAc/ТГФ, а затем промывают водным 0,1 Н HCl ($\times 1$), водой ($\times 1$) и рассолом ($\times 1$). Органический слой сушат над Na_2SO_4 (тв), фильтруют и концентрируют. Твердое вещество растворяют в ДХМ/ТГФ (1/1) и очищают посредством фильтрования сквозь короткую колонну (диоксид кремния, гексаны/ТГФ) для получения целевого продукта в виде пенистого вещества беловатого цвета (1,420 г, количественный выход). ESI-MS $m/z=482,04, 484,04$ [M-H]⁻.

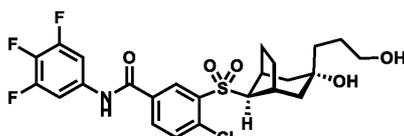
Этап 6d. В раствор соединения этапа 6c (0,150 г, 0,310 ммоль) в ДМСО (3 мл) и 7 Н аммиака в метаноле (1,328 мл, 9,30 ммоль) при кт добавляют глиоксаль (40% в воде, 0,071 мл, 0,620 ммоль). Полученный раствор перемешивают при кт в течение ночи. Из смеси удаляют летучие вещества. Оставшийся раствор сразу очищают ВЭЖХ (40-90% CH_3CN в H_2O) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (42,0 мг, 26%). ESI-MS $m/z=520,07, 522,07$ [M-H]⁻.

Пример 7



Этап 7a. В раствор соединения этапа 6c (0,120 г, 0,248 ммоль) в ТГФ (4 мл), охлажденный до -78°C, по каплям добавляют метилмагния бромид (3 М в Et_2O , 0,413 мл, 1,240 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Добавляют дополнительный метилмагния бромид (3 М в Et_2O , 0,413 мл, 1,240 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч, после чего оставляют нагреваться до кт и гасят насыщенным раствором NH_4Cl . Смесь разбавляют ТГФ и водой. Органический слой промывают рассолом ($\times 2$), сушат над Na_2SO_4 (тв), фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в ДМСО (4 мл) и очищают ВЭЖХ (40-90% ACN в воде) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (39,0 мг, 31%, рацемический). ESI-MS $m/z=498,07, 500,07$ [M-H]⁻.

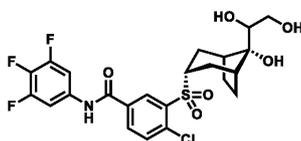
Пример 9



Этап 9a. Раствор этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (673 мг, 3,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывают NaH (60 мас./мас.%, 120 мг, 3,0 ммоль) при кт в течение 30 мин перед добавлением промежуточного соединения 5 (502 мг, 1,0 ммоль). Его перемешивают в т/н при кт. Его разбавляют EtOAc и промывают водным NH_4Cl и рассолом. Органическую фазу сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ацетон) для получения целевого соединения (280 мг, 49%). ESI-MS $m/z=570,09, 572,09$ [M-H]⁻.

Этап 9b. В раствор этапа 9a (80 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (1 мл)/EtOH (1 мл) добавляют NaBH_4 (16 мг, 0,42 ммоль) и перемешивают при кт в течение 2 ч, после чего добавляют вторую порцию NaBH_4 (20 мг). Его перемешивают еще 3 ч, после чего его гасят водой и экстрагируют EtOAc. Органическую фазу сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (колонна C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (13,5 мг, 38%). ESI-MS $m/z=530,08, 532,08$ [M-H]⁻.

Пример 10

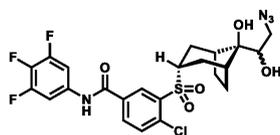


Этап 10а. В раствор триэтилфосфоацетата (0,520 мл, 2,60 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при 0°C добавляют NaH (0,104 г, 60%, 2,6 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Добавляют раствор промежуточного соединения 2 (0,15 г, 0,34 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) и перемешивают при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят водным NH₄Cl, и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,50 г, 98%). ESI-MS m/z=508,10, 510,10 [M-H]⁻.

Этап 10b. В раствор соединений этапа 10а (0,32 г, 0,627 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при -78°C добавляют DIBAL-H (2,5 мл, 1,0 М раствор в гексанах, 2,5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывают водным калия-натрия тартратом в течение 3 ч, и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (132 мг, 45%). ESI-MS m/z=466,06, 468,07 [M-H]⁻.

Этап 10с. В смесь соединений этапа (43 мг, 0,092 ммоль) и NMO (64 мг, 0,55 ммоль) в ацетоне (3,0 мл) при кт добавляют тетроксид осмия (0,58 мл, 4% в воде, 0,092 ммоль), и смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. Ее гасят водным Na₂SO₃, экстрагируют EtOAc, промывают водой, 3 Н HCl, NaHCO₃ и рассолом, сушат Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ (колонна C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (18 мг, 37%, рацемический). ESI-MS m/z=578,07, 580,07 [M+HCO₂]⁻.

Пример 11

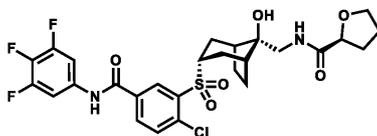


Этап 11а. В раствор промежуточного соединения 2 (880 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют винилмагния хлорид (1,6 М в ТГФ, 3,75 мл, 6,0 ммоль). Его перемешивают 30 мин перед добавлением водного NH₄Cl. Его дважды экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают рассолом и сушат (Na₂SO₄). После концентрирования до 10 мл смесь фильтруют в вакууме для получения целевого продукта (616 мг, 66%). ESI-MS m/z=466,08, 468,08 [M-H]⁻.

Этап 11b. В раствор этапа 11а (94 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляют m-CPBA (77 мас.%, 224 мг, 1,0 ммоль) и перемешивают при кт в т/н. После гашения водным Na₂SO₃ и водным NaHCO₃, его экстрагируют EtOAc, сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексаны) для получения целевых соединений (75 мг, выход 73%) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS m/z=514,08, 516,08 [M-H]⁻.

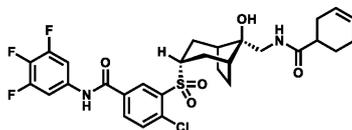
Этап 11с. В раствор этапа 11b (75 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляют NaN₃ (29 мг, 0,44 ммоль), NH₄Cl (8 мг, 1,5 ммоль) и перемешивают при 55°C в т/н. После охлаждения его разбавляют EtOAc и фильтруют. После концентрирования его очищают препаративной ВЭЖХ (колонна C18, элюент - ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (13,5 мг, 38%, рацемический) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS m/z=557,04, 559,04 [M-H]⁻.

Пример 14



В раствор промежуточного соединения 3 (50 мг, 0,10 ммоль) и (S)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (14,43 мкл, 0,149 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляют ЭДК (38 мг, 0,20 ммоль) и ДМАП (36 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (14 мг, 23%, одиночный энантиомер). ESI-MS m/z=599,125, 601,122 [M-H]⁻.

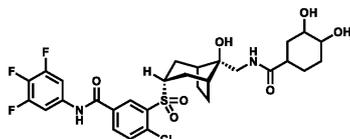
Пример 18



В раствор промежуточного соединения 3 (75 мг, 0,15 ммоль), ДИПЭА (52,1 мкл, 0,298 ммоль) и циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты (18,8 мг, 0,15 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) при кт добавляют НАТУ (68,0 мл, 0,18 ммоль) и перемешивают при кт в течение 4 дней. Его очищают препаративной ВЭЖХ (С-

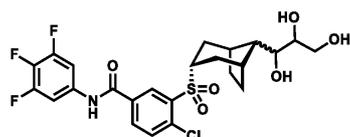
18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (65 мг, 71%). ESI-MS $m/z=609,14, 611,14$ [M-H].

Пример 19



В смесь соединения из соединения примера 18 (40 мг, 0,065 ммоль) и NMO (23 мг, 0,196 ммоль) в ацетоне/воде (2,0/2,0 мл) при кт обрабатывают тетроксидом осмия (0,042 мл, 4% в воде, 0,0065 ммоль) при кт в течение 16 ч. Ее гасят водным Na_2SO_3 , экстрагируют EtOAc, промывают водой, 3 Н HCl, NaHCO_3 и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ (колонна C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (26 мг, 61%, одиночный изомер, стереохимия не определена). ESI-MS $m/z=643,15, 645,15$ [M-H].

Пример 20



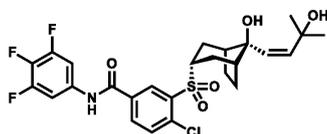
Этап 20a. В суспензию (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (3,43 г, 10 ммоль) в ТГФ (16 мл) при 0°C добавляют t-BuOK (1,68 г, 15 ммоль). Полученную смесь перемешивают при кт в течение 30 мин. Добавляют раствор промежуточного соединения 2 (2,2 г, 5,0 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) и перемешивают при кт в течение 20 ч. Ее гасят водным NH_4Cl , и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (2,08 г, 89%). ESI-MS $m/z=466,13, 468,13$ [M-H].

Этап 20b. В раствор соединения этапа 20a (1,1 г, 2,35 ммоль) в ТГФ (10 мл) при кт добавляют концентрированную HCl (1,5 мл) и перемешивают при кт в течение 2 ч. Его концентрируют в вакууме для удаления большинства ТГФ, и остаток экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают водой, 10%-ным K_2CO_3 и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют для получения целевого соединения (0,95 г, 89%). ESI-MS $m/z=452,07, 454,07$ [M-H].

Этап 20c. В раствор соединения этапа 20b (0,27 г, 0,59 ммоль) в ТГФ (6,0 мл) при 0°C добавляют винилмагния бромид (2,37 мл, 1 М в ТГФ, 2,37 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl , и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения в виде смеси диастереомеров (50 мг, 17%). ESI-MS $m/z=480,08, 482,08$ [M-H].

Этап 20d. В смесь соединения этапа 20c (50 мг, 0,104 ммоль) и NMO (73 мг, 0,62 ммоль) в ацетоне (3,0 мл) при кт добавляют тетроксид осмия (0,66 мл, 4% в воде, 0,104 ммоль), и смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. Ее гасят водным Na_2SO_3 , экстрагируют EtOAc, промывают водой, 3 Н HCl, NaHCO_3 и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ с помощью колонны C18 и ацетонитрила/воды в качестве элюента для получения указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров (21 мг, 37%). ESI-MS $m/z=546,06, 548,06$ [M-H].

Пример 21



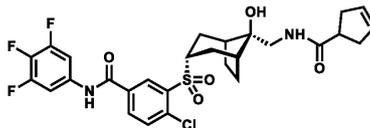
Этап 21a. В прозрачный раствор 2-метилбут-3-ин-2-ола (0,115 г, 1,364 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C по каплям добавляют BuLi (2,6 М в гексанах, 1,091 мл, 2,73 ммоль). Полученный прозрачный раствор перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Добавляют раствор промежуточного соединения 2 (0,150 г, 0,341 ммоль) в ТГФ (1 мл) при -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч, после чего оставляют нагреваться до кт и перемешивают при кт в течение 30 мин. Для гашения реакции добавляют насыщенный раствор NH_4Cl . Смесь разбавляют EtOAc и водой. Органический слой промывают рассолом (x2), сушат над Na_2SO_4 (тв), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета (0,152 г, 85%). ESI-MS $m/z=522,11, 524,11$ [M-H].

Этап 21b. В раствор соединения этапа 21a (140 мг, 0,267 ммоль) в этилацетате (12 мл) при кт добавляют катализатор Линдлара (114 мг, 0,053 ммоль). Суспензию перемешивают с баллоном с H_2 при кт в течение ночи. ЖХ-МС показывает ~20%-ное превращение. Смесь фильтруют сквозь тонкий слой целита.

Фильтрат концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (23,5 мг, 17%). ESI-MS $m/z=524,11, 526,11$ [M-H]⁻.

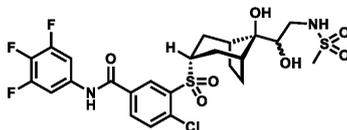
Этап 21с. В прозрачный раствор соединения этапа 21b (23,5 мг, 0,045 ммоль) в ТГФ (2,80 мл) и воде (0,200 мл) при кт добавляют NMO (26,2 мг, 0,223 ммоль) с последующим добавлением тетроксид осмия (4% в воде, 0,057 мл, 8,94 мкмоль). Раствор перемешивают при кт в течение выходных, после чего перемешивают при 55°C в течение 2 ночей. Добавляют дополнительный тетроксид осмия (4% в воде, 0,057 мл, 8,94 мкмоль). Смесь перемешивают при 55°C в течение ночи, после чего гасят насыщенным раствором Na₂S₂O₃ и разбавляют ТГФ. Органический слой промывают рассолом (×2), сушат над Na₂SO₄ (тв), фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в ДМСО (2 мл) и очищают ВЭЖХ (40-90% АЦН в воде) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (3,5 мг, 14%). ESI-MS $m/z=556,12, 558,11$ [M-H]⁻.

Пример 22



Указанное в заголовке соединение (44 мг, 84%) получают, следуя методике, описанной в примере 14, из промежуточного соединения 3 и циклопент-3-ен-1-карбоновой кислоты. ESI-MS $m/z=641,13, 643,13$ (M+HCO₂)⁻.

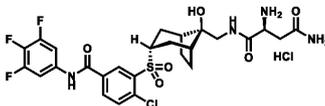
Пример 26



Этап 26а. Целевое соединение получают из соединения примера 11, следуя методике, аналогичной описанной в этапе пром. 3d, ESI-MS $m/z=531,09, 533,09$ [M-H]⁻.

Этап 26b. В раствор соединения этапа 26а (50 мг, 0,091 ммоль) и ДМАП (60 мг, 0,49 ммоль) в ТГФ-воде (1,0/0,1 мл) при кт обрабатывают MsCl (38 мг, 0,33 ммоль) при кт в течение 1 ч. Его концентрируют в вакууме и очищают препаративной ВЭЖХ (С18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (13 мг, 23%). ESI-MS $m/z=609,07, 611,07$ [M-H]⁻.

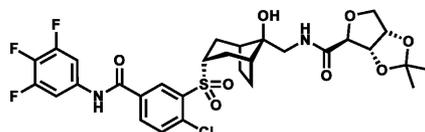
Пример 27



Этап 27а. Целевое соединение получают, следуя методике, аналогичной описанной в примере 14, из промежуточного соединения 3 и (трет-бутоксикарбонил)-L-аспарагина. ESI-MS $m/z=715,18, 717,18$ [M-H]⁻.

Этап 27b. Соединение этапа 27а обрабатывают HCl (4 M в диоксане) в течение 2 ч при кт. Его концентрируют для получения указанного в заголовке соединения в виде твердой соли HCl белого цвета. ESI-MS $m/z=615,12, 617,12$ [M-H-56]⁻.

Пример 28



Этап 28а. Адонитол (1,0 г, 6,57 ммоль) и пиридина гидрохлорид (1,215 г, 10,52 ммоль) аккуратно перемешивают и нагревают до 150°C в течение 4 ч. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/MeOH) для получения целевого соединения в виде бесцветного резиноподобного вещества (882 мг, 100%).

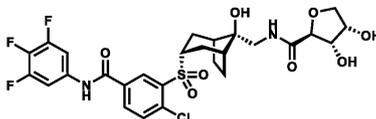
Этап 28b. В раствор соединения этапа 28а и 2,2-диметоксипропана (3,23 мл, 26,3 ммоль) в ацетоне (26,303 мл) добавляют РТСК (250 мг, 1,315 ммоль), и затем перемешивают при кт в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят водным NaHCO₃, и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, дихлорметан/MeOH) для получения целевого соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (852 мг, 74%).

Этап 28с. В раствор соединения этапа 28b (327 мг, 1,88 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) и воде (2 мл) добавляют ТЕМРО (59 мг, 0,375 ммоль) и йодбензола диацетат (1,21 г, 3,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенную кислоту исполь-

зуют без дополнительной очистки (454 мг, чистота 50%, 64%).

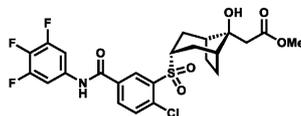
Этап 28d. В раствор промежуточного соединения 3 (150 мг, 0,30 ммоль) и соединения этапа 28c (168 мг, 0,447 ммоль, чистота 50%) в ДМФ (3 мл) добавляют ЭДК (114 мг, 0,60 ммоль) и ДМАП (109 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (117 мг, 58%). ESI-MS $m/z=717,153, 719,151$ [$\text{M}+\text{CO}_2\text{H}$].

Пример 29



В раствор соединения примера 28 (115 мг, 0,171 ммоль) в ТГФ (5 мл) и метаноле (10 мл) добавляют HCl (4 мл, 2 М водный, 8 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают NaHCO_3 , водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (76 мг, 70%). ESI-MS $m/z=677,119, 679,117$ [$\text{M}+\text{CO}_2\text{H}$].

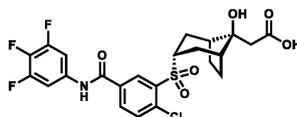
Пример 32



Этап 32a. В смесь промежуточного соединения 2 (3,20 г, 7,27 ммоль) и трет-бутил((1-метоксивинил)окси)диметилсилана (1,905 мл, 8,73 ммоль) в ТГФ (36 мл) при -78°C добавляют BF_3 ди-этилэтерат (1,11 мл, 8,73 ммоль). Перемешивают в течение 1 ч при -78°C, затем нагревают до кт в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят NaHCO_3 (водным). Неочищенный продукт экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (2,976 г, 80%). ESI-MS $m/z=511,8, 513,8$ [$\text{M}-\text{H}$].

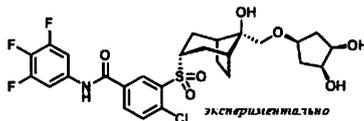
Этап 32b. В раствор материала этапа 32a (2,976 г, 5,79 ммоль) в NMP (29 мл) добавляют m-CPBA (3,89 г, 17,37 ммоль, 77%). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 18 ч. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Остаток растирают с метанолом и фильтруют для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (2,50 г, 4,58 ммоль). ESI-MS $m/z=544,076, 546,074$ [$\text{M}-\text{H}$].

Пример 33



В раствор соединения примера 32 (2,50 г, 4,58 ммоль) в ТГФ (27 мл) и метаноле (10 мл) добавляют LiOH (9,16 мл, 18,32 ммоль, 2 М водный). Его перемешивают при кт в течение 6 ч. Реакционную смесь подкисляют до pH 3 с помощью HCl (2 М, водной). Неочищенный продукт экстрагируют EtOAc и промывают рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют для получения указанного в заголовке соединения (2,40 г, 99%). ESI-MS $m/z=498,068, 500,066$ [$\text{M}-\text{H}$].

Пример 34



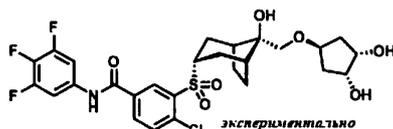
Этап 34a. В раствор соединения из промежуточного соединения 2 (1,76 г, 4,0 ммоль) и триметилсульфоксония йодида (1,76 г, 8,0 ммоль) в ДМСО (20 мл) при 0°C добавляют t-BuOK (1,12 г, 10 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl , и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,36 г, 75%). ESI-MS $m/z=452,07, 454,07$ [$\text{M}-\text{H}$].

Этап 34b. В смесь соединения этапа 34a (0,12 г, 0,264 ммоль) и циклопент-3-ен-1-ола (0,523 мл, 6,61 ммоль) при кт добавляют трет-бутоксид калия (297 мг, 2,64 ммоль) и нагревают до 80°C в течение 1 ч,

затем поддерживают при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят водным NH₄Cl, и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения (82 мг, 57%). ESI-MS m/z=536,11, 538,11 [M-H]⁻.

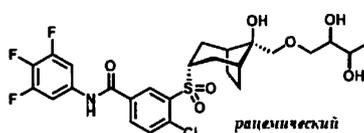
Этап 34с. В смесь соединения этапа 34b (50 мг, 0,093 ммоль) и NMO (65,3 мг, 0,558 ммоль) в ацетоне (2,0 мл) при кт добавляют тетроксид осмия (0,29 мл, 4% в воде, 0,046 ммоль), и смесь перемешивают при кт в течение 2 дней. Ее гасят водным Na₂SO₃, экстрагируют EtOAc, промывают водой, 3 Н HCl, NaHCO₃ и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ с помощью колонны C18 и ацетонитрила/воды в качестве элюента для получения указанного в заголовке соединения, строение которого определяют экспериментально (11 мг, 19%). ESI-MS m/z=602,12, 604,12 [M-H]⁻.

Пример 35



Указанное в заголовке соединение (12 мг, 21%) выделяют из примера 34. ESI-MS m/z=602,12, 604,12 [M-H]⁻.

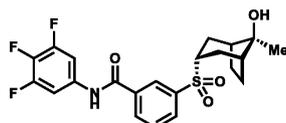
Пример 36



Этап 36а. В суспензию NaH (160 мг, 60%, 4,00 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) при 0°C добавляют кротонный спирт (341 мкл, 4,00 ммоль) и перемешивают при кт в течение 30 мин. Добавляют соединение этапа 34а (182 мг, 0,40 ммоль) и перемешивают при кт в течение 16 ч. Ее гасят водным NH₄Cl, экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого продукта (195 мг, 93%). ESI-MS m/z 524,11, 526,11 [M-H]⁻.

Этап 36б. В смесь соединения этапа 36а (190 мг, 0,36 ммоль) и NMO (254 мг, 2,17 ммоль) в ацетоне (2,5 мл) при кт добавляют тетроксид осмия (1,15 мл, 4% в воде, 0,181 ммоль), и смесь перемешивают при кт в течение 2 дней. Ее гасят водным Na₂SO₃, экстрагируют EtOAc, промывают водой, 3 Н HCl, NaHCO₃ и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ с помощью колонны C18 и ацетонитрила/воды в качестве элюента для получения указанного в заголовке соединения, строение которого определяют экспериментально (36 мг, 17%). ESI-MS m/z=590,11, 592,11 [M-H]⁻.

Пример 37



Этап 37а. В раствор соединения этапа пром. 2g (1,9 г, 4,30 ммоль) в NMP (12 мл) при кт добавляют m-CPBA (2,89 г, 12,90 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение ночи. Ее гасят водным раствором Na₂S₂O₃ и водным раствором NaHCO₃ с несколькими каплями триэтиламина. Смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Твердый остаток перекристаллизируют из MeOH для получения целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (1,8 г, 88%). ESI-MS m/z=472,06, 474,06 [M-H]⁻.

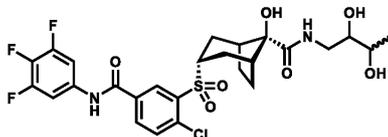
Этап 37б. В раствор соединения этапа 37а (1,8 г, 3,8 ммоль) в ДМСО (10 мл) при кт добавляют IBX (4,3 г, 15,3 ммоль). Смесь перемешивают при 45°C в 20 ч. Добавляют водный раствор Na₂S₂O₃ и водный раствор NaHCO₃ с несколькими каплями Et₃N. Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют для получения целевого соединения (1,65 г, 92%). ESI-MS m/z=470,04, 472,04 [M-H]⁻.

Этап 37с. В раствор соединения этапа 37б (104 мг, 0,220 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 5-10°C по каплям добавляют метилмагния бромид (3 М в эфире, 367 мкл, 1,102 ммоль). Добавляют дополнительный ТГФ (2,5 мл), и смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее разбавляют EtOAc, промывают водой, водным Na₂SO₃ и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ТСХ (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения (85 мг, 79%). ESI-MS m/z=486,08, 488,08 [M-H]⁻.

Этап 37д. В прозрачный раствор соединения этапа 37с (30,0 мг, 0,061 ммоль) в ТГФ/MeOH (1/1, 2,0 мл) при кт одной порцией добавляют 10% Pd/C (6,5 мг, 6,15 мкмоль). Суспензию 3 раза продувают H₂, и затем перемешивают с баллоном с H₂ при кт в течение ночи. Затем суспензию перемешивают при кт в

атмосфере азота (60 фунтов на квадратный дюйм) в течение 4 ч. Добавляют дополнительный 10% Pd/C (13,0 мг, 12,3 мкмоль). Суспензию 3 раза продувают H₂, и затем перемешивают при кт в атмосфере H₂ (~15 фунтов на квадратный дюйм) в течение выходных. Смесь фильтруют сквозь тонкий слой целита. Из фильтрата удаляют летучие вещества. Твердый остаток растирают с ДХМ для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (20,0 мг, 72%). ESI-MS m/z=452,11,453,11 [M-H]⁻.

Пример 38



Этап 38a. Раствор соединения этапа пром. 3a (214 мг, 0,47 ммоль) в ТГФ/воде (3,0/1,0 мл) обрабатывают ТФК (0,40 мл) при кт в течение 6 ч. Его концентрируют в вакууме для удаления большинства ТГФ. Остаток экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают водой, 10%-ным K₂CO₃ и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют для получения целевого соединения (0,20 г, 90%). ESI-MS m/z=470,08, 472,08 [M-H]⁻.

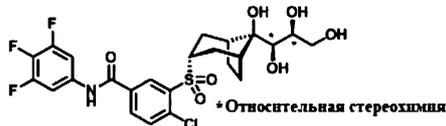
Этап 38b. В раствор соединения этапа 38a (0,340 г, 0,720 ммоль) в ДМСО (6 мл) при кт добавляют IBX (0,303 г, 1,081 ммоль). Полученную смесь молочного цвета перемешивают при кт в течение 2 ч. Смесь разбавляют EtOAc и водой. Органический слой промывают рассолом (×2), сушат над Na₂SO₄ (тв), фильтруют и концентрируют. Твердый остаток сушат в вакууме для получения целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,324 г, 96%). ESI-MS m/z=468,05, 470,05 [M-H]⁻.

Этап 38c. В суспензию соединения этапа 38b (0,324 г, 0,690 ммоль) в t-BuOH (6,0 мл) и воде (2,0 мл) при кт добавляют одноосновный фосфат калия (0,657 г, 4,83 ммоль) с последующим добавлением 2-метил-2-бутена (1,826 мл, 17,24 ммоль). В суспензию одной порцией добавляют хлорит натрия (80%, 0,702 г, 6,21 ммоль). Полученный прозрачный раствор перемешивают при кт в течение 1 ч. Его разбавляют МТБЭ и 1,0 М NaOH (8 мл). Смесь разбавляют EtOAc, промывают водной 0,5 Н HCl (×1), а затем рассолом (×1). Органические фазы сушат над Na₂SO₄ (тв), фильтруют и концентрируют. Остаток сушат в вакууме для получения целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,306 г, 91%). ESI-MS m/z=484,05, 486,05 [M-H]⁻.

Этап 38d. В суспензию соединения этапа 38c (50,0 мг, 0,103 ммоль), бут-2-ен-1-амин гидрохлорида (12,18 мг, 0,113 ммоль) и ДИПЭА (0,054 мл, 0,309 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) при кт одной порцией добавляют НАТУ (47,0 мг, 0,123 ммоль). Полученный раствор бледно-молочного цвета перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют дополнительный ДИПЭА (0,054 мл, 0,309 ммоль) и НАТУ (47,0 мг, 0,123 ммоль). Полученный раствор перемешивают при кт в течение 1 ч, а затем при 55°C в течение 2 ч. Из смеси удаляют летучие вещества. Остаток очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (7,0 мг, 12%). ESI-MS m/z=583,11, 585,11 [M-H]⁻.

Этап 38e. В прозрачный раствор соединения этапа 38d (7,0 мг, 0,013 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) и воде (0,14 мл) при кт добавляют NMO (7,61 мг, 0,065 ммоль) с последующим добавлением тетроксид осмия (0,083 мл, 0,013 ммоль). Раствор перемешивают при 50°C в течение ночи. Смесь гасят насыщенным раствором Na₂S₂O₃ и разбавляют ТГФ. Органический слой промывают рассолом (×2), сушат над Na₂SO₄ (тв), фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в ДМСО (1 мл) и очищают ВЭЖХ (40-90% АЦН в воде) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (3,0 мг, 38%, рацемическая смесь диастереомеров). ESI-MS m/z=649,13, 651,13 [M+HCO₂]⁻.

Пример 42

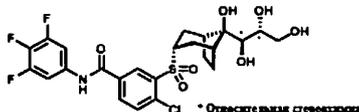


Этап 42a. В раствор соединения этапа 82a (173 мг, 0,37 ммоль) в CH₂Cl₂ (3,7 мл) при кт добавляют (Z)-бут-2-ен-1,4-диилацетат (234 мкл, 1,479 ммоль) и катализатор Граббса-Ховейда второго поколения (23,1 мг, 0,037 ммоль), затем смесь дегазируют и выдерживают с обратным холодильником в течение 24 ч. Смесь концентрируют, и остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (160 мг, 80%). ESI-MS m/z=584,10, 586,10 (M+HCO₂)⁻.

Этап 42b. В раствор соединения этапа 42a (20,5 мг, 0,038 ммоль) в MeOH (1,3 мл) при кт добавляют карбонат калия (10,5 мг, 0,076 ммоль), затем смесь выдерживают при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют CH₂Cl₂, органические фазы сушат над Na₂SO₄ и концентрируют для получения целевого продукта (19 мг) без дополнительной очистки. ESI-MS m/z=542,10, 544,10 (M+HCO₂)⁻.

Этап 42с. В раствор соединения этапа 42b (18,9 мг, 0,038 ммоль) в ацетоне/Н₂O (0,8 мл, 4:1) добавляют NMO (26,7 мг, 0,228 ммоль) и тетроксид осмия (298 мкл, 0,083 ммоль). Смесь выдерживают при 50°C в течение 2 дней. Ее гасят водным Na₂SO₃, экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ с помощью колонны C18 и ацетонитрила/воды в качестве элюента для получения указанного в заголовке соединения (3,9 мг, 18%). ESI-MS m/z=608,10, 610,10 (M+HCO₂)⁻.

Пример 51



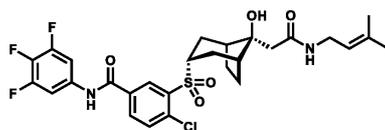
Этап 51a. В прозрачный раствор 1-метокси-4-((проп-2-ин-1-илокси)метил)бензола (801 мг, 4,55 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C по каплям добавляют BuLi (2,6 М в гексанах, 1,819 мл, 4,55 ммоль). Полученный прозрачный раствор перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. По каплям при -78°C добавляют раствор промежуточного соединения 2 (500 мг, 1,137 ммоль) в ТГФ (3 мл). Смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч, после чего гасят насыщенным раствором NH₄Cl. Ее оставляют нагреваться до кт и разводят EtOAc и водой. Органический слой промывают рассолом (×1), сушат над Na₂SO₄ (тв), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,440 г, 63%). ESI-MS m/z=614,14, 616,14 [M-H]⁻.

Этап 51b. В раствор соединения этапа 51a (0,140 г, 0,227 ммоль) в этилацетате (10 мл) при кт добавляют катализатор Линдлара (0,097 г, 0,045 ммоль). Суспензию перемешивают с баллоном с H₂ при кт в течение 2 ч. Смесь фильтруют сквозь тонкий слой целита. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (96,0 мг, 68%). ESI-MS m/z=616,15, 618,15 [M-H]⁻.

Этап 51с. В прозрачный раствор соединения этапа 51с (46,0 мг, 0,074 ммоль) в ДХМ (2 мл) при кт добавляют буфер до pH 7 (0,4 мл) с последующим добавлением ДДХ (33,8 мг, 0,149 ммоль). Двухфазную смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. Ее гасят насыщенным раствором NaHCO₃ и разбавляют ДХМ. Органический слой сушат над Na₂SO₄ (тв), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (20,2 мг, 54%). ESI-MS m/z=496,09, 498,09 [M-H]⁻.

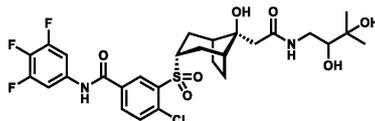
Этап 51d. В прозрачный раствор соединения этапа 51с (45,6 мг, 0,092 ммоль) в ТГФ (5,60 мл) и воде (0,56 мл) при кт добавляют NMO (53,6 мг, 0,458 ммоль) с последующим добавлением тетроксид осмия в t-бутаноле (2,5%, 0,186 мл, 0,018 ммоль). Раствор перемешивают при кт в течение 4 ч, а затем при 50°C в течение 2 ночей. Смесь гасят насыщенным раствором Na₂S₂O₃ и разбавляют ТГФ. Органический слой промывают рассолом (×2), сушат над Na₂SO₄ (тв), фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в ДМСО (2 мл) и очищают ВЭЖХ (30-90% АЦН в воде) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (15,0 мг, 29%). ESI-MS m/z=608,09, 610,08 [M+HCO₂]⁻.

Пример 52



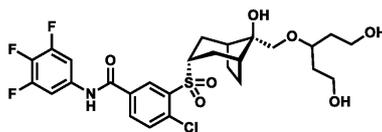
В раствор соединения примера 33 (50 мг, 0,094 ммоль), гидрохлорида 3-метилбут-2-ен-1-амида (12,6 мг, 0,103 ммоль) и ДИПЭА (0,5 мг, 0,282 ммоль) в ДМФ (0,9 мл) добавляют раствор НАТУ (54 мг, 0,141 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Перемешивают 2 ч при кт. Неочищенную реакционную смесь очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (40 мг, 71%). ESI-MS m/z=596,8, 598,8 [M-H]⁻.

Пример 56



В раствор примера 52 (40 мг, 0,067 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляют OsO₄ (0,085 мл, 4 мас./мас.% в воде, 0,013 ммоль) и NMO (19,6 мг, 0,167 ммоль). Его перемешивают в течение 48 ч при кт, затем выпаривают на диоксиде кремния. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (18 мг, 43%). ESI-MS m/z=630,8, 632,8 [M-H]⁻.

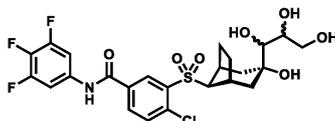
Пример 61



Этап 61а. В смесь соединения примера 34 (0,030 г, 0,050 ммоль) и бикарбоната натрия (8,4 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ-воде (1,5/0,5 мл) добавляют периодат натрия (0,032 г, 0,150 ммоль) и перемешивают при кт в течение 16 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и используют на следующем этапе без дополнительной очистки. ESI-MS $m/z=600,10, 602,10$ [M-H]⁻.

Этап 61б. В раствор соединения этапа 61а (30 мг, 0,050 ммоль) в ТГФ-МеОН (1,5/0,5 мл) при 0°C добавляют NaBH_4 (7,57 мг, 0,20 ммоль), затем перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Ее гасят водным NH_4Cl , экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ с помощью колонны C18 и ацетонитрила/воды в качестве элюента для получения указанного в заголовке соединения (7,6 мг, 25%). ESI-MS $m/z=604,13, 606,13$ [M-H]⁻.

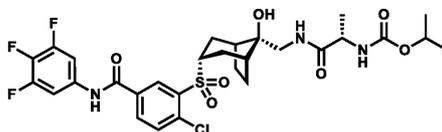
Пример 64



Этап 64а. В раствор промежуточного соединения 5 (250 мг, 0,50 ммоль) в ТГФ (5 мл) на ледяной бане добавляют винилмагния хлорид в ТГФ (1,6 М, 1,25 мл, 2,0 ммоль), и перемешивают при кт в течение 1 ч, после чего его гасят водным NH_4Cl . Его экстрагируют EtOAc и промывают рассолом. После сушки (Na_2SO_4), его концентрируют для получения целевого неочищенного соединения, которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки. ESI-MS $m/z=528,07, 530,07$ [M-H]⁻.

Этап 64б. В раствор неочищенного соединения этапа 64а (не более 0,3 ммоль) в ацетоне (5 мл) и воде (1 мл) добавляют NMO (67 мг, 0,57 ммоль) и OsO_4 (4% в воде, 0,12 мл, 0,02 ммоль) и перемешивают при кт в течение 2 дней, после чего гасят водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$; его экстрагируют EtOAc, после чего сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексаны) для получения указанных в заголовке соединений в виде смеси двух пар рацемических продуктов (122 мг, 57%, твердое вещество белого цвета). ESI-MS $m/z=562,08, 564,08$ [M-H]⁻.

Пример 70

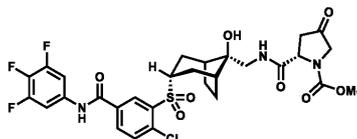


Этап 70а. В раствор промежуточного соединения 3 (119 мг, 0,237 ммоль), Вос-L-аланина (49 мг, 0,260 ммоль) и ДИПЭА (0,124 мл, 0,71 ммоль) в ДМФ (2,4 мл) добавляют НАТУ (135 мг, 0,355 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (54 мг, 34%).

Этап 70б. В раствор соединения этапа 70а (54 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляют HCl (2 мл, 8 ммоль, 4 М в диоксане). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, затем выпаривают для получения неочищенного продукта, который используют без дополнительной очистки.

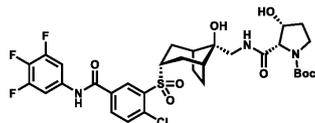
Этап 70с. В раствор соединения этапа 70б (23 мг, 0,04 ммоль) и ДИПЭА (0,017 мл, 0,1 ммоль) в ДМФ добавляют изопропилхлорформат (0,048 мл, 0,048 ммоль, 1 М в толуоле). Перемешивают в течение 15 мин при кт. Неочищенную реакционную смесь очищают хроматографией (препаративная ВЭЖХ, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (3,8 мг, 14%). ESI-MS $m/z=660,0, 662,0$ [M+H]⁺.

Пример 74



В раствор соединения примера 8 (62 мг, 0,092 ммоль) в ДМСО (0,6 мл) при кт добавляют IBX (38,6 мг, 0,138 ммоль) и перемешивают при 45°C в течение 16 ч. Его гасят MeOH и очищают препаративной ВЭЖХ с помощью колонны C18 и ацетонитрила/воды в качестве элюента для получения указанного в заголовке соединения (11 мг, 18%). ESI-MS $m/z=670,13, 672,13$ [M-H]⁻.

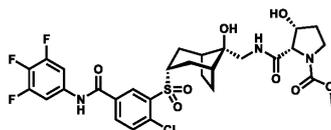
Пример 76



Этап 76. В раствор промежуточного соединения 3 (95,0 мг, 0,189 ммоль) и (2S,3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (43,7 мг, 0,189 ммоль) в ДМФ (3 мл) при кт добавляют ДИПЭА (0,099 мл, 0,567 ммоль) с последующим добавлением НАТУ (108 мг, 0,283 ммоль). Полученный прозрачный раствор перемешивают при кт в течение 1 ч. Из смеси удаляют летучие вещества.

Остаток растворяют в ДХМ с некоторым количеством ТГФ и очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, ДХМ/MeOH) для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного клейкого маслянистого вещества (128 мг, 95%). ESI-MS $m/z=760,20, 762,20$ [$M+HCO_2$].

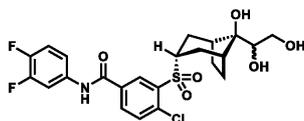
Пример 78



Этап 78a. В раствор соединения пример 76 (0,064 г, 0,090 ммоль) в ТГФ (2 мл) при кт добавляют HCl (4 М в 1,4-диоксане, 0,900 мл, 3,60 ммоль). Полученный прозрачный раствор перемешивают при кт в течение 3 ч. Его превращают в суспензию. Смесь концентрируют. Твердый остаток сразу применяют на следующем этапе. ESI-MS $m/z=660,15, 662,15$ [$M+HCO_2$].

Этап 78b. В раствор соединения этапа 78a (0,090 г) в ДМФ (2,0 мл) при кт добавляют ДИПЭА (0,157 мл, 0,900 ммоль) с последующим добавлением раствора метилхлорформиата (6,97 мкл, 0,090 ммоль) в ДМФ (0,1 мл). Полученный раствор желтого цвета перемешивают при кт в течение 1 ч, после чего из него удаляют летучие вещества. Остаток растворяют в ДМСО (2 мл) и очищают ВЭЖХ (40-90% АЦН в воде) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (20,0 мг, 33% в 2 этапа). ESI-MS $m/z=718,16, 720,16$ [$M+HCO_2$].

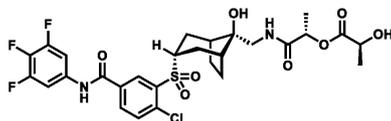
Пример 82



Этап 82a. В раствор соединения этапа 150d (210 мг, 0,50 ммоль) в ТГФ (5 мл) на ледяной бане добавляют винилмагния хлорид в ТГФ (1,6 М, 0,94 мл, 1,5 ммоль). Его перемешивают при кт в течение 1 ч, после чего его гасят водным NH_4Cl . Его экстрагируют EtOAc и промывают рассолом. После сушки (Na_2SO_4), его концентрируют, и остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гексаны) для получения целевого соединения (201 мг, 94%) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS $m/z=448,08, 450,08$ [$M-H$].

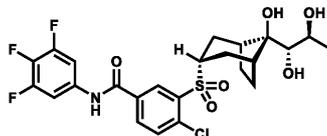
Этап 82b. В раствор соединения этапа 82a (152 мг, 0,34 ммоль) в ацетоне (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляют NMO (79 мг, 0,68 ммоль) и OsO_4 (2,5% в t-BuOH, 0,12 мл, 0,007 ммоль). Его перемешивают при кт в т/н, после чего его гасят водным $Na_2S_2O_3$. Его экстрагируют EtOAc, сушат и концентрируют. Неочищенный продукт кристаллизируют из MeOH для получения указанного в заголовке соединения (141 мг, 84%, рацемический) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS $m/z=514,08, 516,08$ [$M-H$].

Пример 106



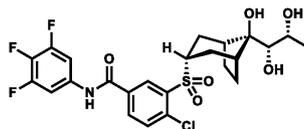
Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер) выделяют при получении соединения примера 13. ESI-MS $m/z=645,11, 647,11$ [$M-H$].

Пример 108



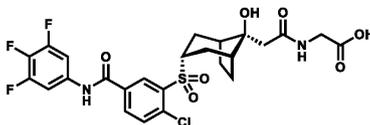
Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, строение определяют экспериментально) выделяют из соединения примера 4 с помощью хроматографии СФХ.

Пример 109



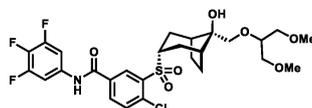
Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, строение определяют экспериментально) выделяют из соединения примера 5 с помощью хроматографии СФХ.

Пример 120



В раствор соединения примера 119 (50 мг, 0,083 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (0,67 мл) при кт добавляют LiOH (0,33 мл, 0,67 ммоль, 2 М водный). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, затем подкисляют до pH 3 с помощью 2 М HCl. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (40 мг, 82%). ESI-MS m/z=586,8, 588,8 [M-H].

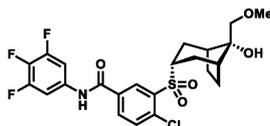
Пример 121



Этап 121a. В раствор соединения этапа 34a (170 мг, 0,375 ммоль) и 1,3-диметоксипропан-2-ола (900 мг, 7,49 ммоль) в ТГФ (2 мл) при кт добавляют 2-метилпропан-2-олат калия (630 мг, 5,62 ммоль), затем смесь перемешивают при 60°C в течение 20 ч. Его охлаждают до кт, гасят водным NH₄Cl, экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого продукта (98 мг, 45%). ESI-MS m/z=572,15, 574,15 [M-H].

Этап 121b. В раствор соединения этапа 121a (95 мг, 0,165 ммоль) в НМП (1,5 мл) добавляют m-CPBA (0,167 г, 77%, 0,745 ммоль) и перемешивают при кт в течение 20 ч. Добавляют водный Na₂S₂O₃ NaHCO₃ и несколько капель Et₃N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Его экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ с помощью колонны C18 и ацетонитрила/воды в качестве элюента для получения указанного в заголовке соединения (44 мг, 44%). ESI-MS m/z=604,14, 606,14 [M-H].

Пример 124



Этап 124a. В суспензию метилтрифенилфосфония бромид (0,24 г, 0,67 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) при 0°C добавляют t-BuOK (0,11 г, 1,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 30 мин. Добавляют раствор соединения промежуточного соединения 2 (0,15 г, 0,34 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) и перемешивают при кт в течение 24 ч. Реакционную смесь гасят водным NH₄Cl, и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,36 г, 75%). ESI-MS m/z=436,08, 438,07 [M-H].

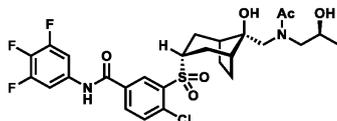
Этап 124b. В суспензию соединения этапа 124a (0,35 г, 0,80 ммоль) и NMO (0,375 г, 3,2 ммоль) в ацетоне-воде (6 мл/1 мл) при кт добавляют тетроксид осмия (1,0 мл, 0,080 ммоль), и смесь перемешивают при кт в течение 18 ч. Ее гасят водным Na₂SO₃, экстрагируют EtOAc, промывают водой, 3 Н HCl, NaHCO₃ и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют для получения смеси сульфона и сульфоксида.

Этап 124c. В раствор соединения этапа 124b (156 мг, 0,32 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) при 0°C добавляют NaN (45 мг, 60%, 1,12 ммоль) и MeI (45 мг, 0,32 ммоль). Спустя 1,5 ч при 0°C реакционную смесь гасят водным раствором NH₄Cl, экстрагируют EtOAc, и органический слой промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ (C-18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (61 мг, 38%). ESI-MS m/z=500,09, 502,09 [M-H].

Этап 124d. В раствор соединения этапа 124c (61 мг, 0,122 ммоль) в НМП (1,5 мл) добавляют m-CPBA (0,11 г, 77%, 0,49 ммоль) и перемешивают при кт в течение 20 ч. Добавляют водный Na₂S₂O₃, Na-

HCO_3 и несколько капель Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Его экстрагируют EtOAc , промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют для получения указанного в заголовке соединения (63 мг, 100%). ESI-MS $m/z=516,08, 518,08$ [M-H]⁻.

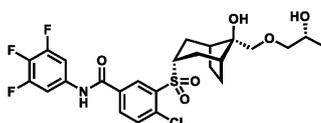
Пример 125



Этап 125а. В раствор соединения этапа пром. 3а (91 мг, 0,2 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляют (S)-1-аминопропан-2-ол (45 мг, 0,6 ммоль) и перемешивают при 90°C в течение 20 ч, после чего охлаждают. Его концентрируют для получения целевого неочищенного соединения, которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки. ESI-MS $m/z=527,12, 529,12$ [M-H]⁻.

Этап 125b. В раствор половины соединения этапа 125а (~0,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляют ТЭА (3 капли) и уксусный ангидрид (20 мг). Смесь перемешивают 2 ч, после чего концентрируют. Добавляют НМП (1 мл), после чего добавляют m-CPBA (13,5 мг, 6 ммоль), и перемешивают при кт в течение 20 ч. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (18 мг, 30% в три этапа). ESI-MS $m/z=601,13, 603,13$ [M-H]⁻.

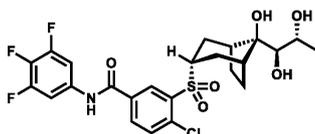
Пример 130



Этап 130а. В раствор (R)-пропан-1,2-диола (168 мг, 2,20 ммоль) в ДМФ (3 мл) при 0°C добавляют NaH (88 мг, 60%, 2,20 ммоль) и перемешивают при кт в течение 30 мин. Добавляют соединение этапа 34а (100 мг, 0,220 ммоль) и нагревают до 55°C в течение 20 ч. Его охлаждают до кт, гасят водным NH_4Cl , экстрагируют EtOAc , промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ EtOAc) для получения целевого продукта (65 мг, 56%). ESI-MS $m/z=528,12, 530,12$ [M-H]⁻.

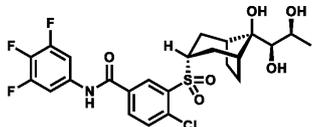
Этап 130b. В раствор соединения этапа 130а (80 мг, 0,15 ммоль) в НМП (1,5 мл) добавляют m-CPBA (0,169 г, 77%, 0,75 ммоль) и перемешивают при кт в течение 20 ч. Добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 и несколько капель Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Его экстрагируют EtOAc , промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ с помощью колонны C18 и ацетонитрила/воды в качестве элюента для получения указанного в заголовке соединения (65 мг, 77%, одиночный энантиомер). ESI-MS $m/z=560,11, 562,11$ [M-H]⁻.

Пример 136



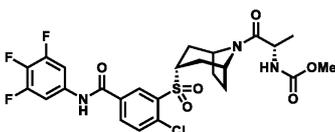
Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, строение определяют экспериментально) выделяют из соединения примера 4 с помощью хроматографии СФХ. ESI-MS $m/z=546,10$ [M+H]⁺.

Пример 137



Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, строение определяют экспериментально) выделяют из соединения примера 5 с помощью хроматографии СФХ. ESI-MS $m/z=546,05$ [M+H]⁺.

Пример 141



Этап 141а. В раствор промежуточного соединения 1 (1,23 г, 3,88 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-экс-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты (801 мг, 3,52 ммоль) в 50 мл толуола добавляют 2-(трибутил-15-фосфанилиден)ацетонитрил (2,13 г, 8,81 ммоль), затем перемешивают при 85°C в т/н. Его разбавляют метил-трет-бутиловым эфиром, промывают водным раствором 0,5 Н NaOH, водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета

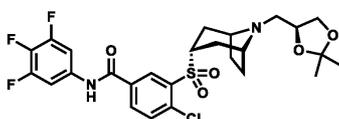
(1,63 г, 86%). ESI-MS $m/z=525,12, 527,12$ [M-H]⁻.

Этап 141b. В раствор соединения этапа 141a (1,31 г, 2,48 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (8,29 мл) при кт добавляют m-CPBA (1,95 г, 8,70 ммоль), затем смесь выдерживают при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водным раствором Na₂S₂O₃. Смесь экстрагируют EtOAc и объединенные органические фазы сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,28 г, 92%). ESI-MS $m/z=557,11, 559,11$ (M-H)⁻.

Этап 141c. В раствор соединения этапа 141b (131 мг, 0,234 ммоль) при кт добавляют 2 Н НСl в диоксане, затем смесь выдерживают при кт в течение 4 ч. Раствор концентрируют для получения твердого вещества белого цвета (106 мг, 99%). ESI-MS $m/z=457,06, 459,06$ (M-H)⁻.

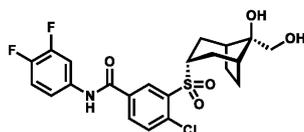
Этап 141d. В раствор соединения этапа 141c (45 мг, 0,091 ммоль) в ДМФ (1,8 мл) при кт добавляют i-Pr₂EtN (63,5 мкл, 0,363 ммоль), (метоксикарбонил)-L-аланин (13,4 мг, 0,091 ммоль) и NATU (51,8 мг, 0,136 ммоль). Смесь выдерживают при кт в течение ночи. Смесь разделяют между EtOAc и водой. Органическую фазу промывают водным раствором NaHCO₃, водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, CH₂Cl₂/MeOH) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (37 мг, 69%, одиночный энантиомер). ESI-MS $m/z=586,10, 588,10$ (M-H)⁻.

Пример 144



В раствор соединения этапа 141c (49 мг, 0,099 ммоль) в MeOH (0,99 мл) при кт добавляют (R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбальдегид (19,31 мг, 0,148 ммоль) и NaCNBH₄ (12,4 мг, 0,198 ммоль), затем смесь выдерживают при кт в течение ночи. Реакционную смесь при кт гасят водным раствором NH₄Cl. Реакционную смесь разделяют между EtOAc и водой, затем органическую фазу промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, CH₂Cl₂/MeOH) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (45 мг, 79%, одиночный энантиомер). ESI-MS $m/z=571,12, 573,12$ (M-H)⁻.

Пример 150



Этап 150a. В раствор соединения этапа пром. 2e (246 г, 959 ммоль) и пиридина (155 мл, 1,92 моль) в ДХМ (1 л) при 0°C добавляют 3-нитробензолсульфонилхлорид (217 г, 978 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин и при кт в течение 2 дней. Ее гасят водой (100 мл) и перемешивают при кт в течение 1 ч, затем экстрагируют МБТЭ (4 л). Органический слой промывают водой (2×1 л), 1 Н НСl (1 л), водой (500 мл), насыщенным NaHCO₃ (500 мл) и рассолом (500 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют сквозь целит и концентрируют до около (500 мл), затем добавляют гексаны (500 мл). Смесь концентрируют в вакууме, чтобы инициировать осаждение, охлаждают до кт, фильтруют и промывают холодными гексанами для получения целевого продукта (321 г, 76%).

Этап 150b. В раствор соединения этапа 150a (108,6 г, 246 ммоль) и промежуточного соединения 4 (70 г, 234 ммоль) в ДМФ (250 мл) добавляют карбонат цезия (96 г, 295 ммоль). Реакционную смесь дегазируют, медленно нагревают до 70°C и перемешивают при 70°C в 14 ч. Ее охлаждают до кт, разбавляют МБТЭ, промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют для получения целевого продукта (123 г, 98%), который применяют без дополнительной очистки.

Этап 150c. В суспензию соединения этапа 150b (50 г, 93 ммоль) в MeOH (1,6 л) на ледяной бане медленно добавляют концентрированную HCl (200 мл) для поддержания температуры ниже 30°C, затем перемешивают при кт в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме до объема ~700 мл, охлаждают до 0°C, затем фильтруют, чтобы собрать твердое вещество, которое промывают холодным MeOH. Затем исходный раствор концентрируют до 300 мл, охлаждают до 0°C и фильтруют, чтобы собрать твердое вещество. Твердое вещество сушат на воздухе в течение 14 ч для получения целевого продукта (36 г, 91%).

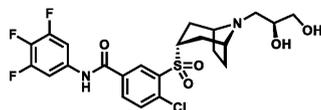
Этап 150d. В раствор соединения этапа 150c (36 г, 85 ммоль) в ДМСО (150 мл) при кт добавляют IBX (30,9 г, 110 ммоль), затем перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Смесь выливают в 1,2 л холодной воды, затем экстрагируют EtOAc (2×500 мл). Некоторое количество твердого вещества белого цвета удаляют фильтрованием. Экстракты в EtOAc промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом и сушат над Na₂SO₄. Фильтруют и концентрируют до ~150 мл, затем охлаждают до 0°C для получения целевого твердого вещества, которое собирают фильтрованием. Маточный раствор концентрируют до 50 мл для получения второй части целевого продукта (34,1 г, 95%).

Этап 150e. В раствор триметилсульфоксония йодида (36,3 г, 165 ммоль) в ДМФ (180 мл) при 0°C добавляют трет-бутоксид калия (18,51 г, 165 ммоль), затем перемешивают при кт в течение 30 мин. Раствор соединения этапа 150d (43,5 г, 103 ммоль) в ДМФ (120 мл) добавляют в реакционную смесь через канюлю (температура ниже 10°C) и перемешивают при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь выливают в холодный насыщенный NH₄Cl (500 мл) и МБТЭ (1,2 л). Органический слой промывают водой (3×500 мл) и насыщенным NaCl (2×300 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют сквозь слой диоксида кремния, промывают МБТЭ и концентрируют для получения неочищенного целевого продукта, который применяют без дополнительной очистки.

Этап 150f. В раствор неочищенного материала этапа 150e в ТГФ/воде (220/70 мл) на ледяной бане добавляют ТФК (30,8 мл, 400 ммоль), затем перемешивают при кт в течение 6,5 ч, затем охлаждают до 0°C и медленно добавляют 20 мл насыщенного NaHCO₃, с последующим добавлением твердого NaOH (16,00 г, 400 ммоль). Добавляют EtOAc (800 мл) и воду (600 мл). Органический слой промывают смешанным раствором NaHCO₃ и рассола, затем рассолом, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют до около 150 мл, затем добавляют 450 мл циклогексана, охлажденного до 0°C, фильтруют, промывают циклогексаном/EtOAc (3/1) для получения целевого продукта (39 г, 83 ммоль, выход 81% в 2 этапа).

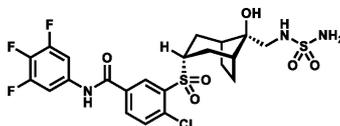
Этап 150g. В раствор соединения этапа 150f (5,75 г, 12,67 ммоль) в NMP (40 мл) при 0°C одной порцией добавляют m-CPBA (8,52 г, 38,0 ммоль, 77%). Перемешивают в т/н при кт. Разбавляют EtOAc, промывают Na₂S₂O₃, NaHCO₃, водой и рассолом. Сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт перекристаллизируют из MeOH. Сушат при кт в т/н в вакууме для получения указанного в заголовке соединения (4,10 г, 8,44 ммоль, выход 66,6%). ESI-MS m/z=484,08, 486,08 [M-H]⁻.

Пример 153



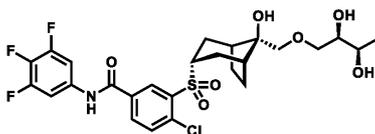
Раствор соединения этапа 144a в AcOH (500 мкл, 8,73 ммоль) перемешивают при кт в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют, и остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, CH₂Cl₂/MeOH) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (17 мг, 88%, одиночный энантиомер). ESI-MS m/z=577,10, 579,10 (M+HCO₂)⁻.

Пример 156



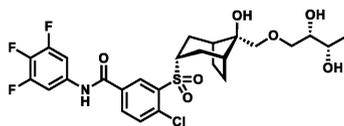
Промежуточное соединения 3 (78 мг, 0,155 ммоль) и диамид серы (44,7 мг, 0,465 ммоль) в диоксане (0,5 мл) перемешивают при 105°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до кт и очищают препаративной ВЭЖХ с помощью колонны C18 и ацетонитрила/воды в качестве элюента для получения указанного в заголовке соединения (42 мг, 46%). ESI-MS m/z=580,06, 582,06 [M-H]⁻.

Пример 163



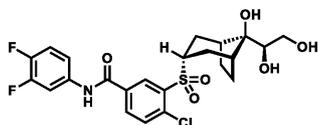
Два энантиомера примера 36 разделяют хиральной СФХ. Указанное в заголовке соединение (предварительно отнесенное) элюируется раньше. ESI-MS m/z=590,11, 592,11 [M-H]⁻.

Пример 164



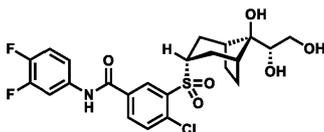
Два энантиомера примера 36 разделяют хиральной СФХ. Указанное в заголовке соединение (предварительно отнесенное) элюируется позднее. ESI-MS m/z=590,11, 592,11 [M-H]⁻.

Пример 174



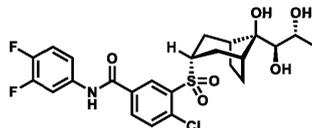
Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, предварительно отнесенный, элюируется раньше) выделяют из соединения примера 82 с помощью хроматографии СФХ. ESI-MS m/z=514,09, 516,09 [M-H]⁻.

Пример 175



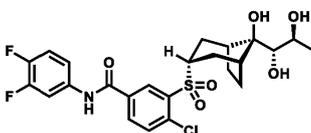
Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, предварительно отнесенный, элюируется позднее) выделяют из соединения примера 82 с помощью хроматографии СФХ. ESI-MS $m/z=514,09, 516,09$ [M-H]⁻.

Пример 180



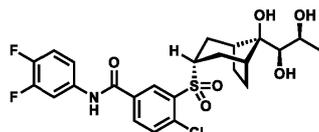
Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, предварительно отнесенный, элюируется раньше) выделяют из соединения примера 172 с помощью хроматографии СФХ. ESI-MS $m/z=528,10, 530,10$ [M-H]⁻.

Пример 181



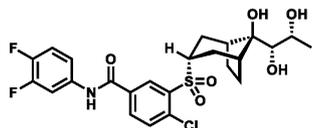
Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, предварительно отнесенный, элюируется позднее) выделяют из соединения примера 172 с помощью хроматографии СФХ. ESI-MS $m/z=528,10, 530,10$ [M-H]⁻.

Пример 182



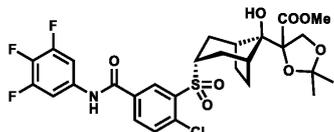
Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, элюируется раньше) выделяют из соединения примера 173 с помощью хроматографии СФХ. ESI-MS $m/z=528,10, 530,10$ [M-H]⁻.

Пример 183



Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, элюируется позднее) выделяют из соединения примера 173 с помощью хроматографии СФХ. ESI-MS $m/z=528,10, 530,10$ [M-H]⁻.

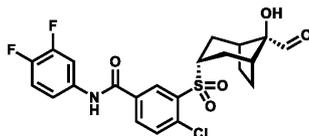
Пример 202



Этап 202a. В раствор метил-(R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксилата (55 мг, 0,35 ммоль) в ТГФ (1 мл) при -78°C добавляют ЛДА (0,34 ммоль), свежеприготовленный в ТГФ, и перемешивают при той же температуре в течение 15 мин, после чего добавляют раствор промежуточного соединения 2 (100 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (1 мл). Температуру поднимают до 0°C в течение 1 ч и гасят водным NH_4Cl . Его экстрагируют EtOAc , промывают рассолом и сушат (Na_2SO_4). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc /гексаны) для получения целевого соединения (79 мг, загрязненного промежуточным соединением 2). ESI-MS $m/z=598,12, 600,12$ [M-H]⁻.

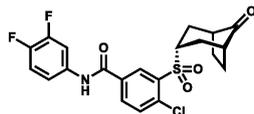
Этап 125b. В раствор соединения этапа 202a (79 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляют m-CPBA (112 мг, 0,5 ммоль) и перемешивают при кт в т/н. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (13 мг, 10% в два этапа). ESI-MS $m/z=630,11, 632,11$ [M-H]⁻.

Пример 203



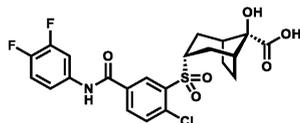
В раствор соединения примера 150 (207 мг, 0,426 ммоль) в ДМСО (2,1 мл) добавляют IBX (179 мг, 0,639 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (175 мг, 85%). ESI-MS $m/z=481,6$, $483,6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 204



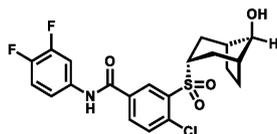
В раствор соединения примера 150 (103 мг, 0,212 ммоль) в ТГФ (2 мл) и NaHCO_3 (водный насыщенный 1 мл) добавляют NaIO_4 (140 мг, 0,655 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (60 мг, 62%). ESI-MS $m/z=452,05$, $454,05$ $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Пример 205



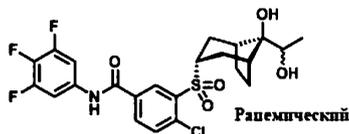
В раствор соединения примера 203 (140 мг, 0,289 ммоль), 2-метил-2-бутена (0,77 мл, 7,23 ммоль), KH_2PO_4 (276 мг, 2,025 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воде (1 мл) добавляют NaClO_2 (294 мг, 2,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляют до pH 4 с помощью 1 М HCl, затем экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (109 мг, 75%). ESI-MS $m/z=497,7$, $499,6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 206



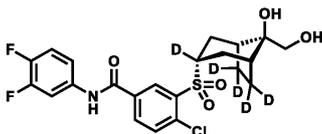
В раствор соединения примера 204 (22 мг, 0,048 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и MeOH (0,5 мл) добавляют NaBH_4 (9 мг, 0,244 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 15 ч. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (21 мг, 95%, стереохимия не определена). ESI-MS $m/z=453,6$, $455,6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 210



В раствор соединения этапа 11b (47 мг, 0,091 ммоль) в ТГФ (911 мкл) при кт добавляют раствор 2 Н LiBH_4 (22,77 мкл, 0,046 ммоль), затем смесь выдерживают при кт в течение ночи. Реакционную смесь гасят водным раствором NH_4Cl , и смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические фазы промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (14 мг, 30%). ESI-MS $m/z=562,09$, $564,09$ $(\text{M}+\text{HCO}_2)^+$.

Пример 272



Этап 272a. В суспензию Me_3SOI (1,98 г, 9,0 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) при 0°C добавляют $t\text{-BuOK}$ (1,01 г, 9,0 ммоль) и перемешивают при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C . В реакционную смесь по каплям загружают (1R,5S)-3-метиленибцикло[3.2.1]октан-8-он-6,6,7,7-d4 в ДМФ (2,0 мл), который получают с помощью методик, аналогичных описанным в этапе пром. 2a. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. В реакционную смесь по каплям добавляют 15% NH_4Cl и экстрагируют МТБЭ. Водную фазу повторно экстрагируют МТБЭ. Затем все органические фазы объединяют и промывают водой и рассолом. Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют до сухого остатка для получения целевого продукта (0,59 г, 64%).

Этап 272b. В раствор соединения этапа 272a (0,59 г, 3,83 ммоль) в ТГФ/воде (3,9/1,3 мл) при 0°C добавляют ТФК (0,589 мл, 7,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и медленно добавляют Na_2CO_3 , и доводят до pH 7-8. Добавляют EtOAc и воду. Два слоя разделяют (для способствования разделению добавляют рассол), органический слой промывают водой и рассолом. Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют до сухого остатка для получения целевого продукта (0,50 г, 76%).

Этап 272c. В раствор соединения этапа 272b (0,48 г, 2,8 ммоль) и имидазола (0,57 г, 8,4 ммоль) в ДМФ (4,0 мл) добавляют TBSCl (0,63 г, 4,2 ммоль) и перемешивают при кт в течение 18 ч. Его гасят с помощью выливания в холодную воду. Продукт экстрагируют гексанами. Органическую фазу промывают водой, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют для получения неочищенного продукта (0,97 г, 100%).

Этап 272d. В раствор соединения этапа 272c (1,43 г, 5,0 ммоль) в диоксане-воде (18/6,0 мл) добавляют 2,6-лутидин (1,16 мл, 10 ммоль) и OsO_4 (0,78 мл, 2,5%-ный раствор в t -бутаноле, 0,05 ммоль). Смесь охлаждают до 0°C и добавляют NaIO_4 (3,21 г, 15 ммоль). Суспензию перемешивают при кт в течение 16 ч. Добавляют водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Смесь перемешивают в течение 1 ч и фильтруют через целит. Смесь экстрагируют МБТЭ/гексанами. Органическую фазу промывают водой, 1 Н HCl , насыщенным NaHCO_3 и рассолом. Органическую фазу отделяют, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют для получения неочищенного продукта (1,0 г, 69%).

Этап 272e. В раствор LiBD_4 (0,108 г, 4,2 ммоль) при 0°C по каплям добавляют соединение этапа 272d (0,577 г, 2,0 ммоль) в МБТЭ (12 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 0°C . Реакционную смесь гасят посредством медленного добавления водного NH_4Cl , поддерживая температуру ниже 15°C . Реакционную смесь разбавляют МБТЭ и водой. Смесь разделяют, и органический слой промывают рассолом. Смесь сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,39 г, 67%).

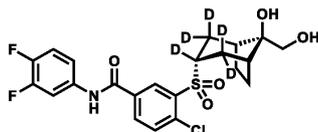
Этап 272f. В раствор соединения этапа 272e (0,39 г, 1,34 ммоль) и пиридина (0,216 мл, 2,68 ммоль) в ДХМ (2 мл) при кт добавляют TsCl (0,306 г, 1,60 ммоль) и перемешивают при кт в течение 40 ч. Его гасят H_2O и экстрагируют EtOAc . Смесь промывают H_2O , 1 М HCl , насыщенным NaHCO_3 и рассолом. Органическую фазу собирают, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,59 г, 99%).

Этап 272g. В раствор соединения этапа 272f (1,7 г, 3,81 ммоль) в MeOH (22 мл) добавляют концентрированную HCl (1,0 мл) и перемешивают при кт в течение 16 ч. Его разбавляют EtOAc , и смесь промывают водой, насыщенным NaHCO_3 и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт перекристаллизовывают из гексанов/МБТЭ для получения целевого соединения (1,1 г, 87%).

Этап 272h. В раствор соединения этапа 272g (0,16 г, 0,48 ммоль), промежуточного соединения 6 (0,12 г, 0,40 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,128 г, 0,392 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) перемешивают при 75°C в течение 16 ч. Его разбавляют EtOAc , и смесь промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,162 г, 88%). ESI-MS $m/z=457,12, 459,12$ [M-H]⁻.

Этап 272i. Раствор соединения этапа 272h (0,16 г, 0,35 ммоль) и $m\text{-CPBA}$ (253 мг, 1,13 ммоль, 77%) в NMP (2,0 мл) перемешивают при кт в течение 24 ч. Добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 и несколько капель Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Его экстрагируют EtOAc , промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и перекристаллизовывают из MeOH для получения указанного в заголовке соединения (118 мг, 68%). ESI-MS $m/z=489,11, 491,11$ [M-H]⁻.

Пример 279



Этап 279a. В суспензию Me_3SOI (48,5 г, 220 ммоль) в ДМФ (120 мл) при 0°C добавляют $t\text{-BuOK}$ (24,72 г, 220 ммоль) и перемешивают при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C . В реакционную смесь по каплям добавляют промежуточное соединение 2a (20 г, 147 ммоль) в ДМФ (80 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. В реакционную смесь по каплям добавляют 15% NH_4Cl и экстрагируют МТБЭ. Водную фазу повторно экстрагируют с помощью МТБЭ. Объединенный органический слой промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют для получения целевого продукта (19,9 г, 90%).

Этап 279b. В раствор соединения этапа 279a (20 г, 133 ммоль) в ТГФ/воде (150/50 мл) при 0°C добавляют ТФК (30,8 мл, 399 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 3 ч, затем охлаждают до 0°C , медленно добавляют Na_2CO_3 и доводят до pH 7-8. Добавляют EtOAc и воду. Два слоя разделяют (для способствования разделению добавляют рассол), органический слой промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют для получения целевого продукта (17,7 г, 79%).

Этап 279c. В раствор соединения этапа 279b (10 г, 59,4 ммоль) и имидазола (10,2 г, 148 ммоль) в ДМФ (80 мл) добавляют TBSCl (10,7 г, 71,3 ммоль) и перемешивают при кт в течение 18 ч. Его гасят с помощью выливания в холодную воду. Продукт экстрагируют гексанами. Органическую фазу промывают водой, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют для получения неочищенного продукта (18,1 г, 100%).

Этап 279d. В раствор соединения этапа 279c (16,8 г, 59,4 ммоль) в диоксане-воде (170/60 мл) добавляют 2,6-лутидин (13,8 мл, 119 ммоль) и OsO_4 (9,3 мл, 2,5%-ный раствор в t -бутаноле, 0,59 ммоль). Смесь охлаждают и добавляют NaIO_4 (37,1 г, 178,2 ммоль). Суспензию перемешивают при кт в течение 16 ч. Добавляют водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Смесь перемешивают в течение 1 ч и фильтруют сквозь целит. Смесь экстрагируют МБТЭ/гексанами. Органическую фазу промывают водой, 1Н HCl , насыщенным NaHCO_3 и рассолом. Органическую фазу отделяют, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют для получения неочищенного продукта (16,6 г, 94%).

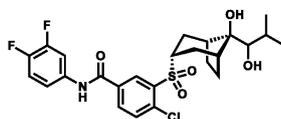
Этап 279f. В раствор соединения этапа 279d (143 мг, 0,503 ммоль) в CD_3OD (3,0 мл) добавляют MeONa (5,4 мг, 0,10 ммоль), и смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. Его концентрируют, и остаток повторно растворяют в CD_3OD (3,0 мл) и перемешивают в течение 3 ч. Этот же цикл реакций повторяют еще два раза, раствор охлаждают до 0°C , и по порциям добавляют NaBD_4 (0,10 г, 2,4 ммоль). Спустя 1 ч его гасят с помощью медленного добавления водного NH_4Cl . Добавляют МБТЭ и воду. Смесь разделяют, и органический слой промывают рассолом. Смесь сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,070 г, 50%).

Этап 279g. В смесь промежуточного соединения 6 (73 мг, 0,24 ммоль) и соединений этапа 279f (71 мг, 0,24 ммоль) в толуоле (1,5 мл) при кт добавляют цианометилтрибутилфосфоран (176 мг, 0,73 ммоль) и перемешивают при 75°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до кт и очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,11 г, 79%). ESI-MS $m/z=571,21, 573,21$ [M-H]⁻.

Этап 279h. В раствор соединения этапа 279g (0,11 г, 0,19 ммоль) в MeOH (3,0 мл) добавляют концентрированную HCl (0,3 мл) и перемешивают при кт в течение 2 ч. Его разбавляют EtOAc , и смесь промывают водой, насыщенным NaHCO_3 и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт перекристаллизовывают из гексанов/МБТЭ для получения целевого соединения (0,083 г, 94%). ESI-MS $m/z=457,12, 459,12$ [M-H]⁻.

Этап 279i. Раствор соединения этапа 279h (0,083 г, 0,18 ммоль) и $m\text{-CPBA}$ (0,14 мг, 0,63 ммоль, 77%) в NMPI (2,0 мл) перемешивают при кт в течение 24 ч. Добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 и несколько капель Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Его экстрагируют EtOAc , промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ (C_{18} и ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (48 мг, 54%). ESI-MS $m/z=489,11, 491,11$ [M-H]⁻.

Пример 281



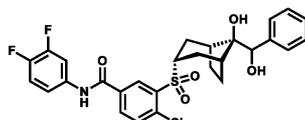
Этап 281a. В раствор соединения этапа 150f (4,0 г, 8,11 ммоль) в DMCO (22 мл) при кт добавляют IBX (3,70 г, 13,22 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 50°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до кт и разбавляют EtOAc . Реакционную смесь фильтруют, твердое вещество отбрасы-

вают, а фильтрат промывают водой и насыщенным NaCl. Органический слой сушат с помощью Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют для получения неочищенного целевого продукта, который применяют без дополнительной очистки (3,90 г, 98%).

Этап 281b. В раствор соединения этапа 281a (50 мг, 0,111 ммоль) в ТГФ (0,53 мл) при -78°C добавляют комплекс изоропилмагния хлорида и лития хлорида (237 мкл, 0,243 ммоль, 1,3 М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин и гасят водным NH₄Cl. Ее экстрагируют EtOAc, промывают рассолом и сушат (Na₂SO₄). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гексаны) для получения целевого соединения (18 мг, 33%). ESI-MS m/z=540,14, 542,14 [M+HCO₂]⁻.

Этап 281c. В раствор соединения этапа 281b (18 мг, 0,01 ммоль) в НМП (0,5 мл) добавляют m-CPBA (24 мг, 0,096 ммоль, 77%) и перемешивают при кт в т/н. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (14 мг, 73%). ESI-MS m/z=572,13, 574,13 [M+HCO₂]⁻.

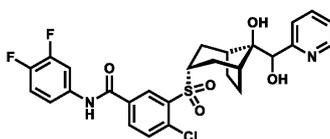
Пример 283



Этап 283a. В раствор соединения этапа 281a (50 мг, 0,111 ммоль) в ТГФ (0,53 мл) при -78°C добавляют фенилмагния бромид (237 мкл, 0,243 ммоль, 1 М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин и гасят водным NH₄Cl. Ее экстрагируют EtOAc, промывают рассолом и сушат (Na₂SO₄). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гексаны) для получения целевого соединения (17 мг, 29%). ESI-MS m/z=574,13, 576,13 [M+HCO₂]⁻.

Этап 283b. В раствор соединения этапа 283a (17 мг, 0,03 ммоль) в НМП (0,5 мл) добавляют m-CPBA (22 мг, 0,096 ммоль, 77%) и перемешивают при кт в т/н. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (3 мг, 17%). ESI-MS m/z=606,12, 608,12 [M+HCO₂]⁻.

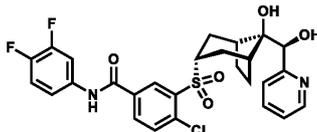
Пример 284



Этап 284a. В раствор 2-бромпиридина (46 мкл, 0,49 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0°C добавляют комплекс изоропилмагния хлорида и лития хлорида (0,49 мл, 0,49 ммоль, 1,3 М в ТГФ). Реакционную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 30 мин, затем охлаждают до -78°C с последующим добавлением раствора соединения этапа 281a (100 мг, 0,221 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч, медленно нагревая до кт, и гасят водным NH₄Cl. Ее экстрагируют EtOAc, промывают рассолом и сушат (Na₂SO₄). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексаны) для получения целевого соединения (11 мг, 9%). ESI-MS m/z=575,12, 577,12 [M+HCO₂]⁻.

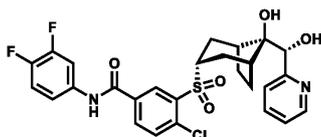
Этап 284b. В раствор соединения этапа 284a (11 мг, 0,02 ммоль) в НМП (1 мл) добавляют p-TCK (20 мг, 0,105 ммоль) и m-CPBA (20 мг, 0,089 ммоль, 77%), и перемешивают при кт в т/н. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (6 мг, 51%). ESI-MS m/z=607,13, 609,13 [M+HCO₂]⁻.

Пример 284a



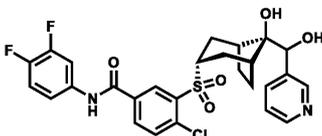
Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, предварительно отнесенный) выделяют из соединения примера 284 с помощью хроматографии СФХ, ранее элюирующее соединение.

Пример 284b



Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, предварительно отнесенный) выделяют из соединения примера 284 с помощью хроматографии СФХ, позднее элюирующее соединение.

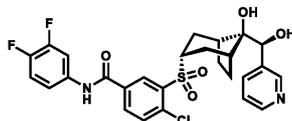
Пример 285



Этап 285a. В раствор 3-бромпиридина (46 мкл, 0,49 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0°C добавляют комплекс изоропилмагния хлорида и лития хлорида (0,49 мл, 0,49 ммоль, 1,3 М в ТГФ). Реакционную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 30 мин, затем охлаждают до -78°C с последующим добавлением раствора соединения этапа 281a (100 мг, 0,221 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч, медленно нагревая до кт, и гасят водным NH₄Cl. Ее экстрагируют EtOAc, промывают рассолом и сушат (Na₂SO₄). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексаны) для получения целевого соединения (15 мг, 13%). ESI-MS m/z=575,12, 577,12 [M+HCO₂]⁻.

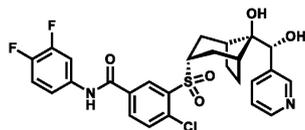
Этап 285b. В раствор соединения этапа 285a (15 мг, 0,028 ммоль) в НМП (1 мл) добавляют р-ТСК (20 мг, 0,105 ммоль) и m-CPBA (20 мг, 0,089 ммоль, 77%), и перемешивают при кт в т/н. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (8 мг, 50%). ESI-MS m/z=607,13, 609,13 [M+HCO₂]⁻.

Пример 285a



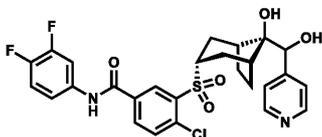
Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, предварительно отнесенный) выделяют из соединения примера 285 с помощью хроматографии СФХ, ранее элюирующее соединение.

Пример 285b



Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, предварительно отнесенный) выделяют из соединения примера 285 с помощью хроматографии СФХ, позднее элюирующее соединение.

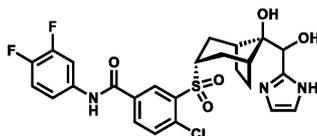
Пример 286



Этап 286a. В раствор 4-йодпиридина (159 мг, 0,774 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) при 0°C добавляют n-бутиллитий (0,31 мл, 0,774 ммоль, 2,5 М в гексанах). Эту реакционную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 30 мин, затем охлаждают до -78°C с последующим добавлением раствора соединения этапа 281a (100 мг, 0,221 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч, медленно нагревая до кт, и гасят водным NH₄Cl. Ее экстрагируют EtOAc, промывают рассолом и сушат (Na₂SO₄). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексаны) для получения целевого соединения (45 мг, 38%). ESI-MS m/z=575,30, 577,30 [M+HCO₂]⁻.

Этап 286b. В раствор соединения этапа 286a (45 мг, 0,085 ммоль) в НМП (2 мл) добавляют р-ТСК (48 мг, 0,254 ммоль) и m-CPBA (57 мг, 0,254 ммоль, 77%), и перемешивают при кт в т/н. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (8 мг, 17%). ESI-MS m/z=607,29, 609,29 [M+HCO₂]⁻.

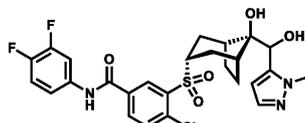
Пример 287



Этап 287a. В раствор 1-(диэтокси)-1H-имидазол (159 мг, 0,487 ммоль) в ТГФ (1 мл) при -78°C добавляют n-бутиллитий (0,195 мл, 0,487 ммоль, 2,5 М в гексанах). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин с последующим добавлением раствора соединения этапа 281a (100 мг, 0,221 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч, медленно нагревая до кт, и гасят водным NH_4Cl . Ее экстрагируют EtOAc, промывают рассолом и сушат (Na_2SO_4). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексаны) для получения целевого соединения (22 мг, 38%). ESI-MS $m/z=564,29, 566,29$ [$\text{M}+\text{HCO}_2^-$].

Этап 287b. В раствор соединения этапа 287a (22 мг, 0,042 ммоль) в NMP (2 мл) добавляют p-TCK (50 мг, 0,263 ммоль) и m-CPBA (50 мг, 0,223 ммоль, 77%), и перемешивают при кт в т/н. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (6 мг, 26%). ESI-MS $m/z=596,28, 598,28$ [$\text{M}+\text{HCO}_2^-$].

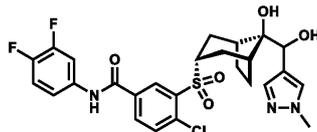
Пример 288



Этап 288a. В раствор 1-метил-1H-пиразола (64 мкл, 0,774 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) при 0°C добавляют n-бутиллитий (0,31 мл, 0,774 ммоль, 2,5 М в гексанах). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин с последующим добавлением раствора соединения этапа 281a (100 мг, 0,221 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч, медленно нагревая до кт, и гасят водным NH_4Cl . Ее экстрагируют EtOAc, промывают рассолом и сушат (Na_2SO_4). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексаны) для получения целевого соединения (79 мг, 67%). ESI-MS $m/z=578,32, 580,31$ [$\text{M}+\text{HCO}_2^-$].

Этап 288b. В раствор соединения этапа 288a (79 мг, 0,148 ммоль) в NMP (2 мл) добавляют m-CPBA (99 мг, 0,444 ммоль, 77%), и перемешивают при кт в т/н. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексан) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (65 мг, 78%). ESI-MS $m/z=610,30, 612,30$ [$\text{M}+\text{HCO}_2^-$].

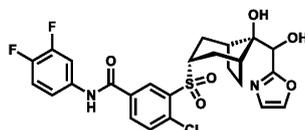
Пример 289



Этап 289a. В раствор 4-бром-1-метил-1H-пиразола (69 мкл, 0,664 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C добавляют n-бутиллитий (0,266 мл, 0,664 ммоль, 2,5 М в гексанах). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин с последующим добавлением раствора соединения этапа 281a (100 мг, 0,221 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч, медленно нагревая до кт, и гасят водным NH_4Cl . Ее экстрагируют EtOAc, промывают рассолом и сушат (Na_2SO_4). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексаны) для получения целевого соединения (23 мг, 19%). ESI-MS $m/z=578,31, 580,31$ [$\text{M}+\text{HCO}_2^-$].

Этап 289b. В раствор соединения этапа 289a (23 мг, 0,148 ммоль) в NMP (2 мл) добавляют m-CPBA (29 мг, 0,444 ммоль, 77%), и перемешивают при кт в т/н. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексаны) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (22 мг, 90%). ESI-MS $m/z=610,30, 612,31$ [$\text{M}+\text{HCO}_2^-$].

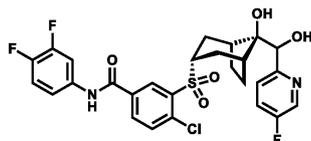
Пример 290



Этап 290a. В раствор оксазола (76 мкл, 1,162 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) при 0°C добавляют *i*-PrMgCl-LiCl (0,894 мл, 1,162 ммоль, 1,3 М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин с последующим добавлением раствора соединения этапа 281a (150 мг, 0,332 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, медленно нагревая до кт, и гасят водным NH₄Cl. Ее экстрагируют EtOAc, промывают рассолом и сушат (Na₂SO₄). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексаны) для получения целевого соединения (22 мг, 38%). ESI-MS *m/z*=565,28, 567,28 [M+HCO₂]⁻.

Этап 290b. В раствор соединения этапа 290a (133 мг, 0,042 ммоль) в НМП (2,5 мл) добавляют *p*-TSC (243 мг, 1,276 ммоль) и *m*-CPBA (172 мг, 0,766 ммоль, 77%), и перемешивают при кт в т/н. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (20 мг, 14%). ESI-MS *m/z*=597,26, 599,26 [M+HCO₂]⁻.

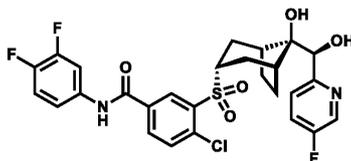
Пример 291



Этап 291a. В раствор 2-бром-5-фторпиридина (302 мг, 1,715 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -78°C по каплям добавляют *n*-бутиллитий (0,730 мл, 1,826 ммоль, 2,5 М в ТГФ). После перемешивания в течение 1 ч при той же температуре в смесь при -78°C добавляют раствор соединения этапа 281a (250 мг, 0,553 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 16 ч. Добавляют насыщенный раствор NH₄Cl. Смесь экстрагируют EtOAc, сушат над Na₂SO₄ и очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, MeOH/ДХМ) для получения целевого соединения (70 мг, 0,128 ммоль, выход 23%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

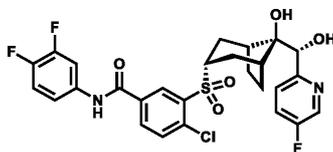
Этап 291b. В раствор соединения этапа 291a (70 мг, 0,128 ммоль) и *p*-TSA (72,8 мг, 0,383 ммоль) в НМП (1 мл) при 0°C добавляют *m*-CPBA (86 мг, 0,383 ммоль, 77%). Реакционную смесь медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 16 ч. Добавляют раствор Na₂S₂O₃ и раствор NaHCO₃, и полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Смесь экстрагируют EtOAc, промывают насыщенным раствором Na₂S₂O₃, раствором NaHCO₃ (×2) и рассолом, и сушат над Na₂SO₄. Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, MeOH/ДХМ) для получения указанного в заголовке соединения (17,0 мг, 0,128 ммоль, выход 23%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ESI-MS *m/z*=580,00, 582,01 [M-H]⁻.

Пример 291a



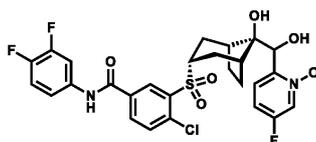
Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, предварительно отнесенный) выделяют из соединения примера 291 с помощью хроматографии СФХ, ранее элюирующее соединение.

Пример 291b



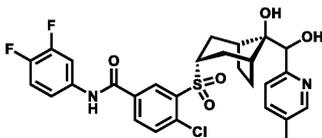
Указанное в заголовке соединение (одиночный энантиомер, предварительно отнесенный) выделяют из соединения примера 291 с помощью хроматографии СФХ, позднее элюирующее соединение.

Пример 292



Неочищенный материал этапа 291b очищают колоночной хроматографией (0-20% MeOH в ДХМ) для получения указанного в заголовке соединения (9,3 мг, 0,016 ммоль, выход 12%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ESI-MS *m/z*=596,00, 598,01 [M-H]⁻.

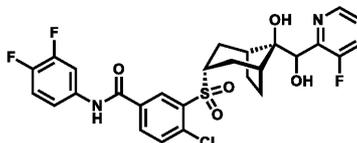
Пример 293



Этап 293a. В раствор 2-бром-5-метилпиридина (200 мг, 1,16 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) при -78°C добавляют *n*-бутиллитий (0,465 мл, 1,16 ммоль, 2,5 М в гексане). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин с последующим добавлением раствора соединения этапа 281a (150 мг, 0,332 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, медленно нагревая до кт, и гасят водным NH_4Cl . Ее экстрагируют EtOAc , промывают рассолом и сушат (Na_2SO_4). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексаны) для получения целевого соединения (129 мг, 71%). ESI-MS $m/z=589,14, 591,14$ [$\text{M}+\text{HCO}_2$].

Этап 293b. В раствор соединения этапа 293a (129 мг, 0,24 ммоль) в НМП (2,4 мл) добавляют *p*-ТСК (225 мг, 1,18 ммоль) и *m*-CPBA (159 мг, 0,71 ммоль, 77%), и перемешивают при кт в т/н. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc , промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (109 мг, 80%). ESI-MS $m/z=621,13, 623,13$ [$\text{M}+\text{HCO}_2$].

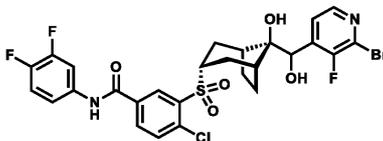
Пример 297



Этап 297a. В раствор 2-бром-3-фторпиридина (204 мг, 1,16 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) при -78°C добавляют *n*-бутиллитий (0,465 мл, 1,16 ммоль, 2,5 М в гексане). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин с последующим добавлением раствора соединения этапа 281a (150 мг, 0,332 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, медленно нагревая до кт, и гасят водным NH_4Cl . Ее экстрагируют EtOAc , промывают рассолом и сушат (Na_2SO_4). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексаны) для получения целевого соединения (10 мг, 5,5%). ESI-MS $m/z=563,12, 565,10$ [$\text{M}+\text{HCO}_2$]. Также выделяют 3-(((1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-8-((2-бром-3-фторпиридин-4-ил)(гидрокси)метил)-8-гидроксибицикло[3.2.1]октан-3-ил)тио)-4-хлор-*N*-(3,4-дифторфенил)бензамид (77 мг, 37%). ESI-MS $m/z=671,03, 673,04$ [$\text{M}+\text{HCO}_2$].

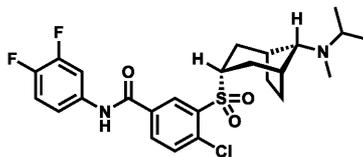
Этап 297b. В раствор соединения этапа 297a (10 мг, 0,018 ммоль) в НМП (0,2 мл) добавляют *p*-ТСК (17 мг, 0,09 ммоль) и *m*-CPBA (12 мг, 0,055 ммоль, 77%), и перемешивают при кт в т/н. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc , промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (4,7 мг, 44%). ESI-MS $m/z=625,11, 627,11$ [$\text{M}+\text{HCO}_2$].

Пример 298



Этап 298. В раствор побочного продукта этапа 297a (3-(((1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-8-((2-бром-3-фторпиридин-4-ил)(гидрокси)метил)-8-гидроксибицикло[3.2.1]октан-3-ил)тио)-4-хлор-*N*-(3,4-дифторфенил)бензамида, 77 мг, 0,123 ммоль) в НМП (1,3 мл) добавляют *p*-ТСК (117 мг, 0,613 ммоль) и *m*-CPBA (82 мг, 0,368 ммоль, 77%), и перемешивают при кт в т/н. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc , промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (64 мг, 79%). ESI-MS $m/z=703,01, 705,12$ [$\text{M}+\text{HCO}_2$].

Пример 307



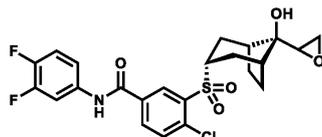
Этап 307a. В смесь соединения примера 150d (7,04 г, 16,61 ммоль) в АЦН (70 мл) и ДБУ (3,25 мл, 21,59 ммоль) при 0°C за 1 мин пипеткой добавляют наофторбутан-1-сульфонилфторид (5,52 г, 18,27 ммоль) и перемешивают при этой температуре в течение 1 ч. В еще холодную смесь добавляют 200 мл

МТБЭ. Раствор промывают водой, дважды 1 Н НСl, затем водой, дважды водным NaHCO_3 и дважды рассолом. После сушки (Na_2SO_4) и концентрирования получают 13,5 г твердого вещества желтого цвета. В него добавляют МТБЭ/гексаны ~1:10 (200 мл) и перемешивают при кт в течение 30 мин, после чего фильтруют в вакууме. Собранный твердый материал промывают МТБЭ/гексанами (1:10, 100 мл) для получения твердого вещества беловатого цвета (10,1 г, 86%). ESI-MS $m/z=704,02, 706,02$ [M-H].

Этап 307b. В раствор соединения этапа 307a (200 мг, 0,283 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют метилизопропиламин (0,15 мл) и перемешивают при 75°C в течение двух дней. Неочищенный продукт разбавляют EtOAc, дважды промывают водой, дважды промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, MeOH/ДХМ) для получения целевого соединения в виде смеси с другими примесями. ESI-MS $m/z=477,15, 479,15$ [M-H].

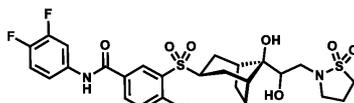
Этап 307c. Указанное в заголовке соединения получают из соединения этапа 307b по методике, описанной в примере 284b, и очищают препаративной ВЭЖХ. ESI-MS $m/z=509,14, 511,14$ [M-H].

Пример 308



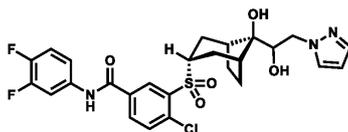
В раствор этапа 82a (570 мг, 1,27 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют m-CPBA (77 мас./мас.%, 1,42 г, 6,33 ммоль) и перемешивают при кт в т/н. В него добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 мл) и NaHCO_3 (10 мл) с последующим добавлением 4 капель ТЭА и EtOAc (50 мл). Его перемешивают при кт в течение 1,5 ч перед разделением. Водную фазу экстрагируют EtOAc. Объединенную органическую фазу промывают NaHCO_3 и рассолом и сушат (Na_2SO_4). После концентрирования неочищенное твердое вещество светло-желтого цвета растворяют в MeOH (50 мл) при нагревании (струйная воздушная сушилка) и медленно охлаждают до кт, после чего выдерживают при 0°C в течение 30 мин. Образованные кристаллы собирают в вакууме для получения указанного в заголовке соединения (510 мг, 81%) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS $m/z=496,20, 498,20$ [M-H].

Пример 309



В раствор соединения примера 308 (50 мг, 0,10 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляют 1,1-диоксоизотиазолидин (18,3 мг, 0,15 ммоль) с последующим добавлением K_2CO_3 (14 мг, 0,1 ммоль) и перемешивают при 45°C в т/н. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (C-18, ацетонитрил/вода) для получения указанного соединения в виде твердого вещества белого цвета (16 мг, 26%). ESI-MS $m/z=617,25, 619,25$ [M-H].

Пример 314

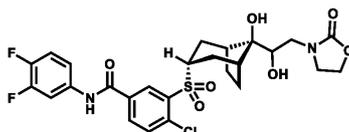


Этап 314a. В суспензию Me_3SOI (365 мг, 1,66 ммоль) в ДМФ (1 мл) при 0°C добавляют трет-бутоксид калия (186 мг, 1,66 ммоль). Смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 45 мин. В реакционную смесь по каплям добавляют соединение этапа 281a (150 мг, 0,33 ммоль) в ДМФ (2 мл). После перемешивания в течение 4 ч при кт реакционную смесь охлаждают до 0°C, добавляют насыщенный раствор NH_4Cl , экстрагируют МТБЭ и сушат над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (0-50% EtOAc в гексане) для получения целевого соединения (42,0 мг, 0,090 ммоль, выход 27%) в виде твердого вещества белого цвета.

Этап 314b. В раствор соединения этапа 314a (42 мг, 0,090 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют Ш-пиразол (12,27 мг, 0,180 ммоль) и карбонат калия (18,69 мг, 0,135 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 65°C в 15 ч. Смесь экстрагируют EtOAc, сушат над Na_2SO_4 и очищают колоночной хроматографией (0-70% EtOAc в гексане) для получения целевого соединения (30,0 мг, 0,056 ммоль, выход 62%) в виде твердого вещества беловатого цвета.

Этап 314c. В раствор соединения этапа 314b (30 мг, 0,056 ммоль) и 10-камфоросульфоновой кислоты (КСК) (19,57 мг, 0,084 ммоль) в NMP (0,2 мл) при 0°C добавляют m-CPBA (37,8 мг, 0,169 ммоль, 77%). Реакционную смесь медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 15 ч. В смесь добавляют насыщенный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и раствор NaHCO_3 и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, раствором NaHCO_3 (x2) и рассолом, и сушат над Na_2SO_4 . Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,035 ммоль, выход 63%) в виде твердого вещества беловатого цвета. ESI-MS $m/z=565,30, 567,29$ [M-H].

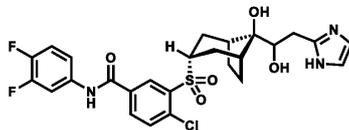
Пример 315



Этап 315а. В раствор оксазолидин-2-она (42,0 мг, 0,483 ммоль) в ДМФ (1 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (17,38 мг, 0,435 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при кт и охлаждают до 0°C. В реакционную смесь добавляют соединение этапа 314а (45 мг, 0,097 ммоль) в ДМФ (1 мл). Смесь нагревают до 55°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт и добавляют насыщенный раствор NH₄Cl. Смесь экстрагируют EtOAc, сушат над Na₂SO₄ и очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения (40 мг, 0,072 ммоль, выход 75%) в виде твердого вещества белого цвета.

Этап 315b. В раствор соединения этапа 315а (38 мг, 0,069 ммоль) в НМП (1 мл) при 0°C добавляют m-CPBA (46,2 мг, 0,206 ммоль, 77%). Реакционную смесь медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 16 ч. Смесь экстрагируют EtOAc, промывают насыщенным раствором Na₂S₂O₃, раствором NaHCO₃ (×2) и рассолом, и сушат над Na₂SO₄. Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, MeOH/ДХМ) для получения указанного в заголовке соединения (14,0 мг, 0,024 ммоль, выход 35%) в виде твердого вещества беловатого цвета. ESI-MS m/z=584,02, 586,02 [M-H].

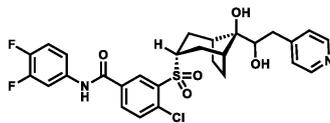
Пример 316



Этап 316а. В раствор 1-(диэтоксиметил)-1H-имидазола (0,053 мг, 0,322 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C добавляют n-бутиллитий (0,116 мл, 0,290 ммоль, 2,5 М в ТГФ). Смесь нагревают до 0°C и перемешивают в течение 45 мин, а затем охлаждают до -78°C. В реакционную смесь добавляют соединение этапа 314а (30 мг, 0,064 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт и добавляют насыщенный раствор NH₄Cl. Смесь экстрагируют EtOAc, сушат над Na₂SO₄ и очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ацетон) для получения целевого соединения (13 мг, 0,024 ммоль, выход 38%) в виде твердого вещества беловатого цвета.

Этап 316b. В раствор соединения этапа 316а (13 мг, 0,024 ммоль) и КСК (8,48 мг, 0,037 ммоль) в НМП (1 мл) при 0°C добавляют m-CPBA (16,37 мг, 0,073 ммоль, 77%). Реакционную смесь медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 15 ч. Смесь экстрагируют EtOAc, промывают насыщенным раствором Na₂S₂O₃, раствором NaHCO₃ (×2) и рассолом, и сушат над Na₂SO₄. Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (5,8 мг, 0,010 ммоль, выход 42%) в виде твердого вещества беловатого цвета. ESI-MS m/z=565,02, 566,02 [M-H].

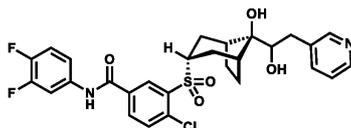
Пример 317



Этап 317а. В раствор 4-метилпиридина (0,134 мл, 1,372 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -78°C по каплям добавляют диизопропиламид лития (1,372 мл, 1,372 ммоль, 1 М в ТГФ). Смесь перемешивают в течение 1 ч при той же температуре. В смесь при -78°C добавляют раствор соединения этапа 281а (200 мг, 0,443 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 16 ч. Добавляют насыщенный раствор NH₄Cl. Смесь экстрагируют EtOAc, сушат над Na₂SO₄ и очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, MeOH/ДХМ) для получения целевого соединения (91 мг, 0,167 ммоль, выход 38%) в виде клейкого маслянистого вещества.

Этап 317b. В раствор соединения этапа 317а (91 мг, 0,167 ммоль) и p-TCK (95 мг, 0,501 ммоль) в НМП (1 мл) при 0°C добавляют m-CPBA (112 мг, 0,501 ммоль, 77%). Реакционную смесь медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 16 ч. Смесь экстрагируют EtOAc, промывают насыщенным раствором Na₂S₂O₃, раствором NaHCO₃ (×2) и рассолом, и сушат над Na₂SO₄. Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (61,0 мг, 0,106 ммоль, выход 63%) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS m/z=576,04, 578,04 [M-H].

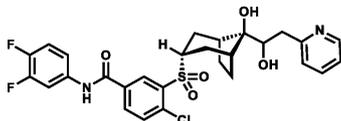
Пример 318



Этап 318a. В раствор 3-метилпиридина (0,134 мл, 1,372 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -78°C по каплям добавляют диизопропиламид лития (1,372 мл, 1,372 ммоль, 1 М в ТГФ). После перемешивания в течение 30 мин при той же температуре смесь нагревают до 0°C , перемешивают в течение 30 мин и охлаждают до -78°C . В смесь при -78°C добавляют раствор соединения этапа 281a (200 мг, 0,443 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 15 ч. Добавляют насыщенный раствор NH_4Cl . Смесь экстрагируют EtOAc , сушат над Na_2SO_4 и очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) для получения целевого соединения (70 мг, 0,128 ммоль, выход 29%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Этап 318b. В раствор соединения этапа 318a (70 мг, 0,128 ммоль) и *p*-ТСК (73,3 мг, 0,385 ммоль) в NMP (1 мл) при 0°C добавляют *m*-CPBA (86 мг, 0,385 ммоль, 77%). Реакционную смесь медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 16 ч. Добавляют насыщенный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и раствор NaHCO_3 , и полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Смесь экстрагируют EtOAc , промывают насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, раствором NaHCO_3 ($\times 2$) и рассолом, и сушат над Na_2SO_4 . Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (27,0 мг, 0,047 ммоль, выход 36%) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS $m/z=576,04, 578,04$ [M-H]⁻.

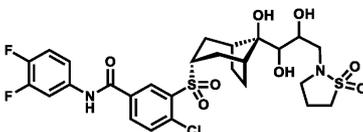
Пример 319



Этап 319a. В раствор 2-метилпиридина (0,135 мл, 1,372 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -78°C по каплям добавляют диизопропиламид лития (0,549 мл, 1,372 ммоль, 1 М в ТГФ). После перемешивания в течение 1 ч при той же температуре в смесь при -78°C добавляют раствор соединения этапа 281a (200 мг, 0,443 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 16 ч. Добавляют насыщенный раствор NH_4Cl . Смесь экстрагируют EtOAc , сушат над Na_2SO_4 и очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) для получения целевого соединения (130 мг, 0,239 ммоль, выход 54%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Этап 319b. В раствор соединения этапа 319a (130 мг, 0,239 ммоль) и *p*-ТСК (136 мг, 0,716 ммоль) в NMP (1 мл) при 0°C добавляют *m*-CPBA (160 мг, 0,716 ммоль, 77%). Реакционную смесь медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 16 ч. Добавляют насыщенный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и раствор NaHCO_3 , и полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Смесь экстрагируют EtOAc , промывают насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, раствором NaHCO_3 ($\times 2$) и рассолом, и сушат над Na_2SO_4 . Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (80,0 мг, 0,139 ммоль, выход 58%) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS $m/z=576,04, 578,04$ [M-H]⁻.

Пример 320

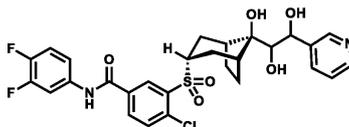


Этап 320a. В раствор соединения примера 82a (450 мг, 1,00 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют аллилбромид (363 мг, 3,0 ммоль) с последующим добавлением катализатора Ховейда-Граббса второго поколения (12,5 мг, 0,2 ммоль) и перемешивают при кт в т/н. Реакционную смесь концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, $\text{EtOAc}/\text{гексаны}$) для получения целевого соединения (410 мг, смесь целевых и исходных материалов в соотношении 1,1:1) в виде твердого вещества беловатого цвета. ESI-MS $m/z=542,16, 544,16$ [M-H]⁻.

Этап 320b. В раствор соединения этапа 320a (170 мг, 0,31 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют диоксоизотиазолидин (38 мг, 0,31 ммоль) с последующим добавлением K_2CO_3 (44 мг, 0,31 ммоль) и перемешивают при 65°C в т/н. Неочищенный продукт разбавляют EtOAc , дважды промывают водой, дважды промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, МТБЭ/гексаны) для получения целевого соединения (59 мг, 32%) в виде твердого вещества беловатого цвета. ESI-MS $m/z=627,12, 629,12$ [M-n+ncoon]⁻.

Этап 320c. Указанное в заголовке соединение получают из соединения этапа 320b по методике, описанной в примере 4b. ESI-MS $m/z=693,30, 695,30$ [M-H+HCOOH]⁻.

Пример 321

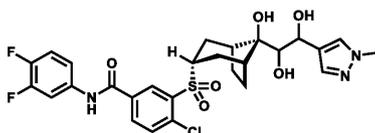


Этап 321a. В раствор соединения этапа 82a (100 мг, 0,222 ммоль) и 3-бромпиридина (26 мкл, 0,267 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют Et_3N (62 мкл, 0,445 ммоль), три-*o*-толилфосфин (6,8 мг, 0,022 ммоль) и ацетат палладия (2,5 мг, 0,011 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают, затем экстрагируют EtOAc , промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения целевого соединения (100 мг, 0,190 ммоль, выход 85%). ESI-MS $m/z=571,30, 573,30$ [M-H]⁻.

Этап 321b. В раствор соединения этапа 321a (52 мг, 0,099 ммоль) в ацетоне (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляют OsO_4 (25 мкл, 4,93 мкмоль, 5% в воде) и NMO (58 мг, 0,493 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, затем промывают насыщенным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и насыщенным NaCl. Органический слой сушат с помощью Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал используют без дополнительной очистки.

Этап 321c. В раствор неочищенного материала этапа 321b в НМП (2 мл) добавляют *p*-TCK (56 мг, 0,294 ммоль) и *m*-CPBA (110 мг, 0,49 ммоль, 77%), и перемешивают при кт в т/н. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc , промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS $m/z=637,32, 639,32$ [M+HCO₂]⁻.

Пример 322

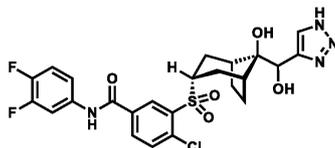


Этап 322a. В раствор соединения этапа 82a (100 мг, 0,222 ммоль) и 4-бром-1-метил-1H-пиразола (28 мкл, 0,267 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют Et_3N (62 мкл, 0,445 ммоль), три-*o*-толилфосфин (6,8 мг, 0,022 ммоль) и ацетат палладия (2,5 мг, 0,011 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают и экстрагируют EtOAc , промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения целевого соединения (12 мг, 0,023 ммоль, выход 10%). ESI-MS $m/z=574,32, 576,32$ [M-H]⁻.

Этап 322b. В раствор соединения этапа 322a (12 мг, 0,099 ммоль) в ацетоне (0,5 мл) и воде (0,1 мл) добавляют OsO_4 (6 мкл, 1,13 мкмоль, 5% в воде) и NMO (13 мг, 0,113 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, а затем промывают насыщенным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и насыщенным NaCl. Органический слой сушат с помощью Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал используют без дополнительной очистки.

Этап 322c. В раствор неочищенного материала этапа 322b в НМП (1 мл) добавляют *p*-CPBA (16 мг, 0,069 ммоль, 77%), и перемешивают при кт в т/н. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc , промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS $m/z=640,33, 642,33$ [M+HCO₂]⁻.

Пример 323



Этап 323a. В раствор триметилсилилацетилена (0,50 мл, 3,56 ммоль) в ТГФ (1,66 мл) при -78°C добавляют *n*-BuLi (1,426 мл, 3,56 ммоль, 2,5 М в ТГФ). Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при той же температуре. В реакционную смесь при -78°C добавляют раствор соединения этапа 281a (0,3 г, 0,664 ммоль) в ТГФ (1,66 мл). Полученный раствор светло-желтого цвета медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 3 ч. Добавляют насыщенный раствор NH_4Cl . Смесь экстрагируют EtOAc , сушат над Na_2SO_4 и используют без дополнительной очистки.

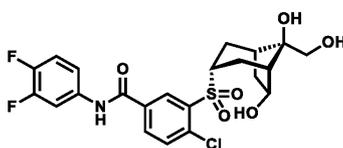
Этап 323b. В раствор соединения этапа 323a (365 мг, 0,664 ммоль) в MeOH (3 мл) и воде (0,3 мл) при кт добавляют карбонат калия (459 мг, 3,32 ммоль). Смесь перемешивают в течение 15 ч при кт. Растворитель удаляют в вакууме, полученную смесь экстрагируют EtOAc , сушат над Na_2SO_4 , а затем очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ EtOAc) для получения целевого соединения

(204,9 мг, 0,429 ммоль, выход 65%) в виде твердого вещества белого цвета.

Этап 323с. Смесь формальдегида (109 мкл, 1,465 ммоль), уксусной кислоты (12,58 мкл, 0,220 ммоль) и ТГФ (1 мл) перемешивают в течение 15 мин при кт. Добавляют азид натрия (14,28 мг, 0,220 ммоль) с последующим добавлением соединения этапа 323b (70 мг, 0,146 ммоль). Смесь перемешивают в течение 10 мин, добавляют аскорбат натрия (5,80 мг, 0,029 ммоль) с последующим добавлением сульфата меди(II) (1,169 мг, 7,32 мкмоль) в 150 мкл воды. Реакционную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение 16 ч, а затем экстрагируют EtOAc и сушат над Na₂SO₄, а затем очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, MeOH/ДХМ) для получения целевого соединения (53,4 мг, 0,103 ммоль, выход 70%) в виде твердого вещества зеленоватого цвета.

Этап 323d. В раствор соединения этапа 323с (53,4 мг, 0,102 ммоль) и p-TsOH (97 мг, 0,512 ммоль) в NMP (1 мл) при 0°C добавляют m-CPBA (68,9 мг, 0,307 ммоль, 77%). Реакционную смесь медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 15 ч. Добавляют насыщенный раствор Na₂S₂O₃ и раствор NaHCO₃, и полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Смесь экстрагируют EtOAc, промывают насыщенным раствором Na₂S₂O₃, раствором NaHCO₃ (×2) и рассолом, и сушат над Na₂SO₄. Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, MeOH/ДХМ с 0,1% NH₃) для получения указанного в заголовке соединения (15,0 мг, 0,027 ммоль, выход 27%) в виде твердого вещества беловатого цвета. ESI-MS m/z=549,95, 551,97 [M-H].

Пример 327



Этап 327a. Обработка соединения этапа 279d при условиях, описанных в этапе пром. 2e, дает целевой продукт. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,90 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,69 (s, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,70 (m 2H), 1,57 (m, 2H), 1,45 (t, J=6,7 Гц, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Этап 327b. В раствор соединения этапа 327a (10,6 г, 37,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (74,0 мл) при 0°C добавляют пиридин (8,98 мл, 111 ммоль), ДМАП (0,226 г, 1,850 ммоль) и бензолсульфонилхлорид (5,19 мл, 40,7 ммоль). После перемешивания при кт в т/н добавляют воду (15 мл) и перемешивают 30 мин. Его концентрируют, затем разбавляют EtOAc (400 мл) и промывают насыщенным водным NaHCO₃, водой, 1 М HCl, водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄) и концентрируют для получения неочищенного соединения, которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап 327с. В раствор соединения этапа 327b (15,60 г, 36,6 ммоль) в 2-метил-ТГФ (58,5 мл) при кт добавляют концентрированную HCl (11,70 мл, 140 ммоль). Полученный прозрачный раствор перемешивают при кт в течение 3 ч. Смесь по порциям выливают в смесь насыщенного водного NaHCO₃ и ДХМ. Водный слой дважды экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенную органическую фазу промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Остаток сушат в вакууме для получения твердого вещества белого цвета, которое сразу используют на следующем этапе.

Этап 327d. В раствор соединения этапа 327с (11,42 г, 36,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (122 мл) при 0°C добавляют ДМАП (0,447 г, 3,66 ммоль), пиридин (8,87 мл, 110 ммоль) и уксусный ангидрид (3,79 мл, 40,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют насыщенный водный NaHCO₃ (30 мл) и перемешивают 15 мин. После разделения водную фазу экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ (100 мл × 2), объединенные органические фазы сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией для получения целевого соединения (11,4 г, 93% в три этапа) в виде твердого вещества беловатого цвета.

Этап 327e. В раствор соединения этапа 327d (4,000 г, 11,29 ммоль) в уксусной кислоте (45 мл) при кт добавляют бис-(трифторметансульфонат) марганца (0,91 мл, 0,011 ммоль) (0,0125 М в уксусной кислоте/воде 9/1) и 2,2'-бипиридин (0,018 г, 0,113 ммоль). После перемешивания при кт в течение 10 мин по каплям в течение ~10 мин добавляют смесь надуксусной кислоты/КОН (полученную путем добавления 10%-ного КОН (3,0 мл) в 35%-ную надуксусную кислоту (10,0 мл), 11,79 мл, 39,5 ммоль). Смесь дополнительно перемешивают 15 мин при кт с последующим добавлением ацетона (130 мл). Спустя 1 мин при кт мутноватый раствор фильтруют сквозь тонкий слой целита и промывают ацетоном. Фильтрат концентрируют. Неочищенный остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гексанами) для получения целевого соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (2,130 г, 51%).

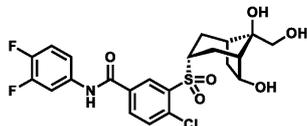
Этап 327f. В прозрачный раствор соединения этапа 327e (2,130 г, 5,78 ммоль) и промежуточного соединения 6 (1,820 г, 6,07 ммоль) в ДМФ (5,78 мл) при кт добавляют карбонат калия (0,799 г, 5,78 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C в 12 ч, после чего охлаждают. Смесь разбавляют EtOAc и насыщенным раствором NH₄Cl. Органический слой промывают водой/рассолом (1/1, ×2), рассолом (×1), сушат и концентрируют. Неочищенный остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/ДХМ) для получения целевого соединения (2,10 г, 70%). ESI-MS m/z=508,07, 510,07 [M-H].

Этап 327g. В раствор соединения этапа 327f (40 мг, 0,078 ммоль) в EtOH при 0°C добавляют NaBH₄ (6 мг, 0,16 ммоль). Спустя 30 мин добавляют вторую порцию 2 эк. NaBH₄ и перемешивают в течение 3 ч

при кт. В общем ~10 эк. Добавляют NaBH_4 . Смесь концентрируют для удаления летучих веществ. Неочищенный продукт растворяют в EtOAc , промывают NH_4Cl и рассолом, сушат и концентрируют для получения неочищенного целевого соединения (60 мг) в виде твердого вещества белого цвета. Материал используют на следующем этапе без дополнительной очистки. ESI-MS $m/z=468,08, 470,08$ [M-H]⁻.

Этап 327h. Указанное в заголовке соединение получают на этапе 327g по методике, описанной в примере 130b. ESI-MS $m/z=500,07, 502,07$ [M-H]⁻.

Пример 328



Этап 328a. В раствор соединения этапа 327f (610 мг, 1,2 ммоль) в EtOH (50 мл)/ MeOH (15 мл) при 0°C добавляют NaBH_4 (360 мг, 9,6 ммоль). Спустя 15 мин добавляют вторую порцию NaBH_4 (200 мг). Спустя 10 мин добавляют третью порцию NaBH_4 (100 мг) и перемешивают еще 10 мин. Еще холодную смесь разбавляют путем добавления по каплям HCl (0,5 М), пока не закончится выделение пузырьков. Добавляют EtOAc (200 мл) с последующим добавлением 50 мл воды. Органическую фазу промывают водой и рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc /гексаны) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (410 мг, 67%). ESI-MS $m/z=510,09, 512,09$ [M-H]⁻.

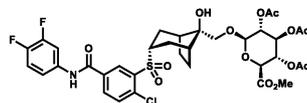
Этап 328b. В раствор соединения этапа 328a (382 мг, 0,77 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляют 2-(трибутил-15-фосфанилиден)ацетонитрил (647 мг, 2,68 ммоль) в толуоле (3 мл). Смесь нагревают до от 95 до 100°C в течение 1 ч, добавляют вторую порцию 2-(трибутил-15-фосфанилиден)ацетонитрила (400 мг) и нагревают еще в течение 1,5 ч. Добавляют третью порцию 2-(трибутил-15-фосфанилиден)ацетонитрила (500 мг) и нагревают еще в течение 1,5 ч, после чего смесь охлаждают и концентрируют; неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, МТБЭ/гексаны) для получения целевого соединения (302 мг, 80%) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS $m/z=492,08, 494,08$ [M-H]⁻.

Этап 328с. В соединение этапа 328b (295 мг, 0,60 ммоль) в уксусном ангидриде (5 мл) добавляют BF_3 этерат (0,6 мл, 4,8 ммоль) и перемешивают при кт в течение 30 мин. Реакционную смесь медленно добавляют в водный NaHCO_3 (40 мл) на ледяной бане. Ее дважды экстрагируют EtOAc . Объединенную органическую фазу промывают водой и рассолом и сушат (Na_2SO_4). После концентрирования неочищенный остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc /гексаны) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (245 мг, 69%) и смеси бис-ацетатов и три-ацетатов. ESI-MS $m/z=552,10, 554,10$ [M-H]⁻ (бис-ацетаты), $m/z=594,11, 596,11$ [M-H]⁻ (три-ацетаты).

Этап 328d. В раствор соединения этапа 328с (245 мг, 0,44 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляют K_2CO_3 (183 мг, 1,33 ммоль). Спустя 2 ч добавляют дополнительный K_2CO_3 (25 мг) и перемешивают еще 1 ч, после чего разбавляют EtOAc и промывают водой. Водную фазу экстрагируют EtOAc . Объединенную органическую фазу промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, МТБЭ/гексаны) для получения целевого соединения (148 мг, 71%) в виде твердого вещества беловатого цвета. ESI-MS $m/z=468,08, 470,08$ [M-H]⁻.

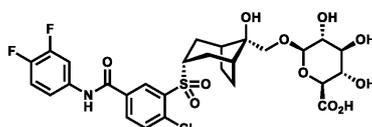
Этап 328е. Указанное в заголовке соединение получают из соединения этапа 328d по методике, описанной в примере 130b. ESI-MS $m/z=500,07, 502,07$ [M-H]⁻.

Пример 329



В раствор соединения примера 150 (250 мг, 0,514 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляют (2R,3R,4S,5S,6S)-2-бром-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетат (613 мг, 1,543 ммоль) и Ag_2CO_3 (1,42 г, 2,57 ммоль, 50 мас./мас.% на целите). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 18 ч. Неочищенную реакцию смесь фильтруют через целит, концентрируют и очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (195 мг, 47%). ESI-MS $m/z=846,17, 848,16$ (M+HCO₂)⁻.

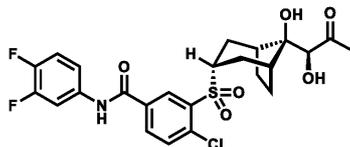
Пример 330



В раствор соединения примера 329 (195 мг, 0,243 ммоль) в ТГФ (3 мл), метаноле (1 мл) и воде (2 мл) при кт добавляют LiOH (50 мг, 2,09 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 40°C в течение 1 ч. Неочищенную реакцию смесь разбавляют EtOAc и подкисляют до pH 4 с помощью 1 М HCl . Орга-

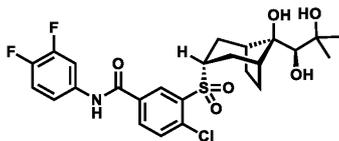
нический слой промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (С18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (10 мг, 6%). ESI-MS $m/z=660,11, 662,11$ [M-H]⁻.

Пример 331



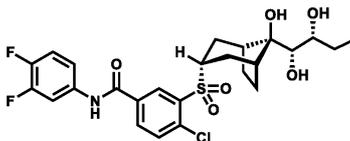
Смесь примера 182 (159 мг, 0,30 ммоль) и IBX (101 мг, 0,36 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемешивают при кт в течение 4 ч. Добавляют водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ (С18 и ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (58 мг, 36%). ESI-MS $m/z=572,27, 574,27$ [M+HCO₂]⁻.

Пример 332



В раствор соединения этапа 331 (230 мг, 0,436 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C добавляют метилмагния бромид (0,508 мл, 1,525 ммоль). Его перемешивают в течение 3 ч при той же температуре. Добавляют воду, смесь экстрагируют EtOAc и сушат над Na_2SO_4 . Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (34,3 мг, 0,063 ммоль, выход 15%) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS $m/z=541,01, 543,01$ [M-H]⁻.

Пример 333

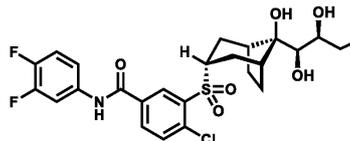


Этап 333а. Смесь соединения этапа 82а (112 мг, 0,25 ммоль), Е-гекс-3-ена (630 мг, 7,5 ммоль) и катализатора Ховейда-Граббса второго поколения (15,7 мг, 0,025 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) перемешивают при кт в течение 20 ч. Смесь очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (78 мг, 65%). ESI-MS $m/z=476,13, 478,13$ [M-H]⁻.

Этап 333b. В суспензию соединения этапа 333а (78 мг, 0,163 ммоль) и NMO (0,115 г, 0,98 ммоль) в ацетоне-воде (2,1 мл/0,3 мл) при кт добавляют тетроксид осмия (0,205 мл, 2,5% в t-бутаноле, 0,016 ммоль), и смесь перемешивают при кт в течение 20 ч. Ее гасят водным Na_2SO_3 , экстрагируют EtOAc, промывают водой, 3 Н HCl, NaHCO_3 и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют для получения смеси сульфона и сульфоксида, которую используют без дополнительной очистки.

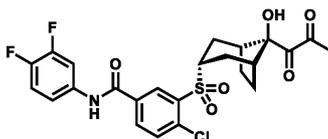
Этап 333с. В раствор соединения этапа 333b в NMP (2 мл) добавляют m-CPBA (0,183 г, 0,85 ммоль, 77%), и перемешивают при кт в 20 ч. Добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 и несколько капель Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Его экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ (С18 и ацетонитрил/вода) для получения рацемического продукта. Рацемический продукт разделяют хиральной СФХ с помощью MeOH в качестве элюента для получения указанного в заголовке соединения (18 мг, 20%). ESI-MS $m/z=542,29, 544,29$ [M-H]⁻.

Пример 334



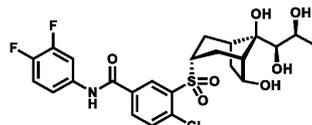
Этап 334. Указанное в заголовке соединение (18 мг, 20%) выделяют из примера 333. ESI-MS $m/z=542,29, 544,29$ [M-H]⁻.

Пример 336



Раствор соединения примера 182 (1,05 г, 1,98 ммоль) и IBX (0,777 г, 2,77 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивают при кт в течение ночи. Его гасят водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и водным раствором NaHCO_3 . Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Полученный неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (32 мг, 3,1%) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS $m/z=570,26, 572,26$ [$\text{M}+\text{HCO}_2^-$].

Пример 337



Этап 337a. В раствор соединения этапа пром. 2a (92,0 г, 676 ммоль) в ТГФ (135 мл) при 0°C в течение 30 мин с помощью канюли добавляют раствор проп-1-ин-1-илмагния бромида (1554 мл, 777 ммоль). Его перемешивают 5 мин, после чего убирают ледяную баню. Смесь нагревают до кт и выдерживают при кт в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до 0°C , добавляют насыщенный водный NH_4Cl (500 мл) с последующим добавлением МТБЭ (500 мл). Водную фазу отделяют и экстрагируют МТБЭ (500 мл). Объединенные органические фазы промывают рассолом и сушат (Na_2SO_4). Раствор пропускают через короткую колонну с силикагелем и концентрируют для получения маслянистой жидкости желтого цвета (125 г, выход 105%).

Этап 337b. В раствор соединения этапа 337a (50,0 г, 284 ммоль) в диоксане (400 мл) и воде (133 мл) при 0°C добавляют 2,6-лутидин (66,1 мл, 567 ммоль) и периодат натрия (212 г, 993 ммоль) с последующим добавлением раствора OsO_4 (1,803 мл, 0,284 ммоль, 4% в воде). Эту смесь нагревают до кт и перемешивают при кт в течение 2 дней, затем охлаждают 0°C и гасят насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем разбавляют 1 л воды и экстрагируют с помощью МТБЭ (1 л $\times 3$). Объединенные органические фазы дважды промывают 1 Н HCl, водой, водным раствором NaHCO_3 , водой и рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный остаток очищают хроматографией для получения целевого продукта (40,2 г, 80%) в виде твердого вещества беловатого цвета.

Этап 337c. Раствор ЛАГ (1 М в ТГФ, 265 мл, 265 ммоль) и ДМЭ (430 мл) охлаждают до 0°C . По каплям в течение 0,5 ч добавляют раствор соединения этапа 337b (18,9 г, 106 ммоль) в ДМЭ (80 мл) и перемешивают еще 1 ч. Смесь нагревают и выдерживают при 80°C в течение 2 ч, после чего охлаждают до 0°C . Ее осторожно гасят 10 мл воды, 10 мл 15%-ного раствора NaOH и 30 мл воды с последующим добавлением 72 г твердого Na_2SO_4 и перемешивают в течение 1 ч, после чего фильтруют. После концентрирования неочищенный остаток очищают хроматографией для получения целевого продукта (12,6 г, 65%) в виде твердого вещества беловатого цвета.

Этап 337d. В раствор соединения этапа 337c (4,58 г, 25,1 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при кт добавляют пиридин (4,1 мл, 50 ммоль) и бензолсульфонилхлорид (5,33 г, 30,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в т/н при кт, после чего добавляют воду (30 мл). Смесь перемешивают в течение 1 ч. После разделения водную фазу экстрагируют ДХМ (100 мл). Объединенную органическую фазу промывают HCl (1 М, 20 мл $\times 2$), водой, NaHCO_3 и рассолом и сушат (Na_2SO_4). После концентрирования неочищенный остаток очищают хроматографией для получения целевого продукта (6,67 г, 82%) в виде твердого вещества беловатого цвета.

Этап 337e. В раствор $\text{K}_2\text{OsO}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (381 мг, 1,03 ммоль), $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (1,61 мг, 2,07 ммоль), K_2CO_3 (8,58 г, 62,1 ммоль) и K_3FeCN_6 (20,4 г, 62,1 ммоль) в t-BuOH (40 мл)/воде (40 мл) при 0°C добавляют соединение этапа 337d (6,67 г, 20,69 ммоль) и MeSO_2NH_2 (5,90 г, 62,1 ммоль). Реакционную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение одного дня. Ее охлаждают до 0°C и добавляют Na_2SO_3 (30 г). Смесь перемешивают 15 мин при 0°C , затем 1 ч при кт, после чего разделяют с помощью EtOAc (50 мл). Водную фазу экстрагируют из экстракта с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу промывают водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, водой, 1 Н HCl (20 мл $\times 2$), водой, 2 М KOH (10 мл $\times 2$), водой и рассолом $\times 2$. Ее сушат (Na_2SO_4) и концентрируют для получения целевого продукта (7,20 г, 97%) в виде твердого вещества беловатого цвета. Материал используют на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап 337f. В раствор соединения этапа 337e (7,20 г, 20,20 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) при 0°C добавляют ДИПЭА (14,11 мл, 81 ммоль) и уксусный ангидрид (5,72 мл, 60,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют насыщенный водный NaHCO_3 (30 мл) и перемешивают 15 мин. После разделения водную фазу экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (100 мл $\times 2$), объединенные ор-

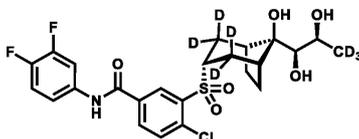
ганические фазы сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией для получения целевого соединения (8,2 г, 100% в три этапа) в виде твердого вещества беловатого цвета.

Этап 337g. В прозрачный раствор соединения этапа 337f (5,09 г, 11,55 ммоль) в гексафторизопропанол (40 мл) при кт добавляют бис-(трифторметансульфонат) марганца (20 мг/мл, 0,058 ммоль) и 2,2'-бипиридин (0,09 г, 0,58 ммоль). После перемешивания при кт в течение 10 мин с помощью шприцевого насоса добавляют смесь надуксусной кислоты/КОН (полученную путем добавления 10%-ного КОН (3,0 мл) в 35%-ную надуксусную кислоту (10,0 мл), 11,79 мл, 39,5 ммоль). Добавляют ацетон (100 мл). После перемешивания в течение 10 мин смесь концентрируют. Неочищенный остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гексаны) для получения восстановленного исходного материала (3,1 г) и более полярной смеси (1,79 г). Эту более полярную смесь используют на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап 337h. В раствор высокополярной смеси этапа 337g добавляют промежуточное соединение 6, следуя этапу 327f, для получения двух партий смесей. Одна партия смеси содержит такой продукт, как кетон: ESI-MS $m/z=640,31, 642,31$ [$\text{M}+\text{HCOO}^-$]. Другая партия содержит такой продукт, как спирт. ESI-MS $m/z=642,32, 644,32$ [$\text{M}+\text{HCOO}^-$].

Этап 337i. Такой продукт, как спирт, из этапа 337h обрабатывают при условиях, последовательно описанных в этапах 328d и 328e, и очищают препаративной ВЭЖХ (C-18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS $m/z=590,27, 592,27$ [$\text{M}+\text{HCOO}^-$].

Пример 339



Этап 339a. В раствор промежуточного соединения 2a (2,29 г, 16,8 ммоль) в ТГФ (18 мл) при 0°C добавляют этинилмагния бромид (40,4 мл, 20,2 ммоль, 0,5 М в ТГФ) и перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят с помощью медленного добавления водного NH_4Cl . Добавляют МБТЭ и воду. Смесь разделяют, и органический слой промывают водой и рассолом. Смесь сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме для получения целевого продукта (2,73 г, 100%).

Этап 339b. В раствор соединения этапа 339a (1,7 г, 8,38 ммоль) в ТГФ (12 мл) при 0°C по каплям добавляют $n\text{-BuLi}$ (7,38 мл, 18,4 ммоль, 2,5 М в гексанах). Спустя 20 мин при 0°C добавляют CD_3I (0,69 мл, 10,9 ммоль), и смесь перемешивают при кт в течение 20 ч. Реакционную смесь гасят с помощью медленного добавления водного NH_4Cl . Добавляют МБТЭ и воду. Смесь разделяют, и органический слой промывают водой и рассолом. Смесь сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/МБТЭ) для получения целевого продукта (1,09 г, 65%).

Этап 339c. В раствор соединения этапа 339c (0,986 г, 5,5 ммоль) в диоксане-воде (12/4 мл) добавляют 2,6-лутидин (1,45 мл, 11 ммоль) и OsO_4 (0,18 мл, 2,5%-ный раствор в *t*-бутаноле, 0,017 ммоль). Смесь охлаждают и добавляют NaIO_4 (4,12 г, 19,25 ммоль). Суспензию перемешивают при кт в течение 16 ч. Добавляют водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Смесь перемешивают в течение 1 ч и фильтруют через целит. Смесь экстрагируют МБТЭ/гексанами. Органическую фазу промывают водой, 1 Н HCl , насыщенным NaHCO_3 и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют для получения неочищенного продукта (0,64 г, 64,2%).

Этап 339d. В раствор соединения этапа 339c (0,64 г, 3,53 ммоль) в CD_3OD (10 мл) добавляют MeONa (23 мг, 0,42 ммоль), и смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. Его концентрируют, и остаток повторно растворяют в CD_3OD (5 мл) и перемешивают в течение 3 ч. Этот же цикл реакций повторяют еще два раза, и раствор гасят с помощью D_2O . Смесь экстрагируют МБТЭ. Органический слой промывают D_2O и насыщенным раствором NaCl в D_2O , сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме для получения целевого соединения (0,62 г, 95%).

Этап 339e. В раствор LiBH_4 (3,35 мл, 6,70 ммоль, 2 М раствор в ТГФ) при -40°C добавляют соединение этапа 339d (0,62 г, 3,35 ммоль) в МБТЭ (20 мл). Полученный раствор нагревают до 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят с помощью медленного добавления водного NH_4Cl . Добавляют МБТЭ и воду. Смесь разделяют, и органический слой промывают рассолом. Смесь сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/МБТЭ) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,45 г, 72%).

Этап 339f. Раствор соединения этапа 339e (0,45 г, 2,40 ммоль), ЛАГ (6,01 мл, 6,01 ммоль, 1М в ТГФ) и MeONa (26 мг, 0,48 ммоль) в ДМЭ (12 мл) нагревают и выдерживают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C , осторожно гасят 0,23 мл воды и 0,23 мл 15%-ного раствора NaOH , выдерживают в течение 10 мин, затем добавляют 0,69 мл воды с последующим добавлением 5 г твердого Na_2SO_4 , и перемешивают в течение 1 ч, после чего фильтруют. Фильтрат концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/МБТЭ) для получения целевого соедине-

ния (0,32 г, 70%).

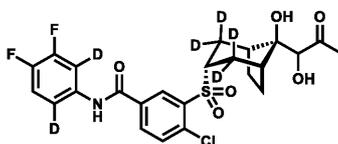
Этап 339g. В раствор соединения этапа 339f (0,32 г, 1,69 ммоль) в дихлорметане (3,5 мл) при кт добавляют пиридин (0,33 мл, 4,3 ммоль) и 4-толуолсульфонилхлорид (0,387 г, 2,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в т/н, и добавляют воду. Смесь перемешивают в течение 1 ч. После разделения водную фазу экстрагируют ДХМ. Объединенную органическую фазу промывают 1 Н НСl, водой, NaHCO₃ и рассолом, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/МБТЭ) для получения целевого соединения (0,52 г, 90%).

Этап 339h. В раствор K₂OsO₆·2H₂O (27 мг, 0,073 ммоль), (DHQ)₂PHAL (85 мг, 0,109 ммоль), K₂CO₃ (0,604 г, 4,37 ммоль) и K₃FeCN₆ (1,44 г, 4,37 ммоль) в t-BuOH (7,0 мл)/воде (40 мл) при 0°C добавляют соединение этапа 339g (0,50 г, 1,46 ммоль) и MeSO₂NH₂ (0,277 г, 2,91 ммоль). Реакционную смесь оставляют медленно нагреваться до кт и перемешивают в течение 3 дней. Смесь охлаждают до 0°C с последующим добавлением Na₂SO₃. Смесь перемешивают 15 мин при 0°C, затем 1 ч при кт, после чего разделяют с помощью EtOAc. Водную фазу экстрагируют из экстракта с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу промывают водным Na₂S₂O₃, водой, 1 Н НСl, водой, 2 М КОН, водой и рассолом, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc), затем диспергируют в MeOH (5,6 мл) в течение 16 ч и фильтруют, чтобы собрать целевой продукт в виде твердого вещества белого цвета (0,39 г, 70%).

Этап 339i. Раствор соединения этапа 339 h (0,39 г, 1,03 ммоль), промежуточного соединения 6 (0,316 г, 1,06 ммоль) и K₂CO₃ (0,143 г, 1,03 ммоль) в ДМФ (1,1 мл) перемешивают при 70°C в течение 16 ч. Его разбавляют EtOAc, и смесь промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,37 г, 71%). ESI-MS m/z=503,16, 505,16 [M-H].

Этап 339j. Раствор соединения этапа 339i (0,37 г, 0,73 ммоль) и m-CPBA (0,575 г, 2,56 ммоль, 77%) в NMP (3,0 мл) перемешивают при кт в течение 24 ч. Добавляют водный Na₂S₂O₃, NaHCO₃ и несколько капель Et₃N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Его экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и перекристаллизируют из MeOH для получения указанного в заголовке соединения (0,33 г, 84%). ESI-MS m/z=535,15, 537,15 [M-H].

Пример 340



Этап 340a. Раствор соединения этапа 337c (3,2 г, 17,6 ммоль) и IBX (6,8 г, 24,3 ммоль) в ДМСО (20 мл) перемешивают при 45°C в течение 14 ч. При кт добавляют водный раствор Na₂S₂O₃, и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/МБТЭ) для получения целевого продукта (2,3 г, 72%).

Этап 340b. В раствор соединения этапа 340a (2,3 г, 12,8 ммоль) в CD₃OD (20 мл) добавляют MeONa (138 мг, 2,55 ммоль), и смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. Ее концентрируют, и остаток повторно растворяют в CD₃OD (20 мл) и перемешивают в течение 3 ч. Этот же цикл реакций повторяют еще два раза, и раствор гасят с помощью D₂O. Смесь экстрагируют МБТЭ. Органический слой промывают D₂O и насыщенным раствором NaCl в D₂O, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме для получения целевого соединения (2,0 г, 85%).

Этап 340c. В раствор LiBH₄ (10,8 мл, 21,6 ммоль, 2 М раствор в ТГФ) при -40°C добавляют соединение этапа 340b (2,0 г, 10,8 ммоль) в МБТЭ (60 мл). Полученный раствор нагревают до 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят с помощью медленного добавления водного NH₄Cl, затем разбавляют МБТЭ и водой. Смесь разделяют, и органический слой промывают рассолом. Смесь сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/МБТЭ) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,4 г, 69%).

Этап 340d. В раствор соединения этапа 340c (0,216 г, 1,16 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) при кт добавляют пиридин (0,28 мл, 3,48 ммоль) и 3-нитробензолсульфонилхлорид (0,385 г, 1,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в т/н. Добавляют воду, затем перемешивают в течение 1 ч. После разделения водную фазу экстрагируют ДХМ. Объединенную органическую фазу промывают 1 Н НСl, водой, NaHCO₃ и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/МБТЭ) для получения целевого соединения (0,37 г, 86%).

Этап 340e. Раствор соединения этапа 340d (0,36 г, 0,97 ммоль), метил-4-хлор-3-меркаптобензоата (0,206 г, 1,02 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,316 г, 0,97 ммоль) в ДМФ (1,1 мл) перемешивают при 80°C в течение 16 ч. Его разбавляют EtOAc, и смесь промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для полу-

чения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,25 г, 69%).

Этап 340f. В раствор соединения этапа 340e (0,25 г, 0,674 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) добавляют LiOH (2,7 мл, 1,35 ммоль, 0,5 М раствор в воде), и смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят с помощью добавления 1 Н HCl. Добавляют EtOAc и воду. Смесь разделяют, и органический слой промывают рассолом. Смесь сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,23 г, 96%). ESI-MS m/z=355,24, 357,24 [M-H]⁻.

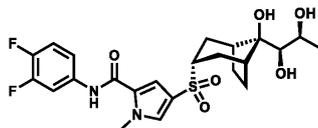
Этап 340g. В раствор соединения этапа 340f (0,23 г, 0,644 ммоль), 3,4-дифторбензол-2,6-D₂-амина (0,127 г, 0,967 ммоль), ДМАП (0,039 г, 0,322 ммоль) в ДМФ (2,5 мл) добавляют EDC (0,185 г, 0,967 ммоль) и перемешивают при кт в течение 16 ч. Его разбавляют EtOAc, и смесь промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения (0,26 г, 86%). ESI-MS m/z=468,31, 470,31 [M-H]⁻.

Этап 340h. В суспензию соединения этапа 340g (260 мг, 0,553 ммоль) и NMO (0,324 г, 2,77 ммоль) в ацетоне-воде (2,1 мл/0,3 мл) при кт добавляют тетроксид осмия (0,28 мл, 0,055 ммоль, 5% в воде), и смесь перемешивают при кт в течение 20 ч. Ее гасят водным Na₂SO₃, экстрагируют EtOAc, промывают водой, 1 Н HCl, NaHCO₃ и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют для получения смеси сульфона и сульфоксида, которую используют без дополнительной очистки.

Этап 340i. В раствор соединения этапа 340h в НМП (2,5 мл) добавляют m-CPBA (0,41 г, 1,83 ммоль, 77%), и перемешивают при кт в 20 ч. Добавляют водный Na₂S₂O₃, NaHCO₃ и несколько капель Et₃N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют для получения целевого соединения (0,27 г, 96%). ESI-MS m/z=580,33, 582,33 (M+HCO₂)⁻.

Этап 340j. Смесь соединения этапа 340i (362 мг, 0,675 ммоль) и IBX (227 мг, 0,81 ммоль) в ДМСО (5,0 мл) перемешивают при кт в течение 4 ч. Добавляют водный раствор Na₂S₂O₃, и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ (колонна C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (150 мг, 41%). ESI-MS m/z=578,32, 580,32 (M+HCO₂)⁻.

Пример 341



Этап 341a. 1-Метил-1Н-пиррол-2-карбоновую кислоту (3 г, 23,98 ммоль) по порциям растворяют в хлорсульфоновой кислоте (12 мл, 179 ммоль) на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивают в течение 70 мин при той же температуре. Смесь медленно гасят путем добавления льда/воды (100 мл) (очень реакционноспособный!!) и перемешивают в течение 15 мин. Осадок фильтруют, ополаскивают водой, и полученное твердое вещество растворяют в EtOAc и сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют в вакууме и сушат в течение ночи в вакууме для получения целевого соединения (3,60 г, 16,10 ммоль, выход 67%) в виде твердого вещества беловатого цвета.

Этап 341b. В смесь соединения этапа 341a (1 г, 4,47 ммоль) в ДХМ (20 мл) и ДМФ (0,02 мл) добавляют оксалилхлорид (11,18 мл, 22,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 5 ч. Растворитель удаляют в вакууме, затем разбавляют бензолом (×3) для получения целевого соединения (1,08 г, выход 100%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Этап 341c. В раствор соединения этапа 341b (400 мг, 1,652 ммоль) в толуоле (15 мл) при кт добавляют 3,4-дифторанилин (0,164 мл, 1,652 ммоль) в толуоле (1 мл). Смесь нагревают до 110°C и перемешивают в течение 1 ч, а затем охлаждают до кт и перемешивают в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывают, и полученный фильтрат удаляют в вакууме, а твердое вещество используют без дополнительной очистки (553 мг, выход 100%).

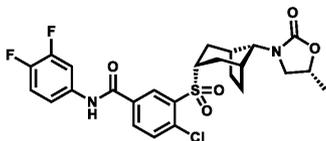
Этап 341d. В суспензию соединения этапа 341c (550 мг, 1,643 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляют трифенилфосфин (2,16 г, 8,22 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 85°C и перемешивают в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт и добавляют 10 мл H₂O. Органический слой дважды промывают водой (5 мл) с последующим промыванием 1 Н NaOH. Водный слой собирают. Водный слой подкисляют с помощью 1 Н HCl до pH 4. После добавления HCl он превращается в эмульсию белого цвета. Его экстрагируют EtOAc, и полученная смесь превращается в прозрачный бесцветный раствор. Органический слой собирают и сушат над Na₂SO₄ для получения целевого соединения (220 мг, 0,820 ммоль, выход 50%) в виде твердого вещества белого цвета.

Этап 341e. В раствор соединения этапа 341d (130 мг, 0,485 ммоль) и соединения этапа 337d (187 мг, 0,505 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляют карбонат цезия (197 мг, 0,606 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 17 ч. Смесь экстрагируют EtOAc, сушат над Na₂SO₄, а затем очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого со-

единения (170 мг, 0,364 ммоль, выход 72%) в виде твердого вещества белого цвета.

Этап 341f. В раствор соединения этапа 341e (35 мг, 0,075 ммоль) в NMP (0,3 мл) при 0°C добавляют m-CPBA (50,4 мг, 0,225 ммоль, 77%). Реакционную смесь медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 15 ч. Добавляют насыщенный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и раствор NaHCO_3 , и полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Смесь экстрагируют EtOAc, промывают насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, раствором NaHCO_3 (×2) и рассолом, и сушат над Na_2SO_4 . Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (24,0 мг, 0,048 ммоль, выход 64%) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS $m/z=497,52, 499,53$ [M-H]⁻.

Пример 344

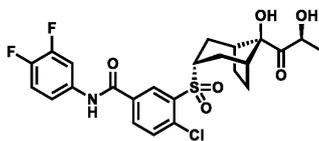


Этап 344a. В раствор соединения этапа 307a (500 мг, 0,71 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (3 мл) добавляют (R)-1-аминопропан-2-ол (160 мг, 2,12 ммоль), затем перемешивают при 75°C в течение одного дня. Неочищенный продукт разбавляют EtOAc, дважды промывают водой, дважды промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, MeOH/ДХМ) для получения целевого соединения (255 мг) в виде смеси целевого соединения с другими примесями. ESI-MS $m/z=479,27, 48127$ [M-H]⁻.

Этап 344b. В раствор смеси Этапа 344a (255 мг, 0,53 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (2 мл) добавляют КДИ (112 мг, 0,69 ммоль) и ТЭА (0,15 мл, 1,06 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 50°C в течение 1 ч, после чего охлаждают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гексаны) для получения целевого соединения в виде смеси с другими примесями. ESI-MS $m/z=505,26, 507,26$ [M-H]⁻.

Этап 344c. Соединение этапа 344b обрабатывают при условиях, описанных в этапе 130b, и очищают препаративной ВЭЖХ (C-18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS $m/z=537,26, 539,26$ [M-H]⁻.

Пример 345



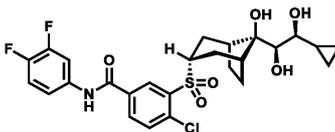
Этап 345a. В раствор соединения этапа 182 (1,046 г, 2,100 ммоль) в CH_2Cl_2 (21 мл) при кт добавляют триэтиламин (0,586 мл, 4,20 ммоль) и As_2O (0,238 мл, 2,52 ммоль), затем смесь выдерживают при кт в течение ночи. Затем реакционную смесь разделяют между водным раствором NaHCO_3 и CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы сушат над Na_2SO_4 и концентрируют, и неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией для получения смеси (415 мг) двух неразделимых моноацелированных продуктов. ESI-MS $m/z=584,13, 586,13$ [M+HCO₂]⁻.

Этап 345b. В раствор соединения этапа 345a (415 мг, 0,768 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляют 2-йодоксибензойную кислоту (430 мг, 1,54 ммоль). Смесь выдерживают при кт в течение ночи, затем добавляют насыщенный водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Смесь разделяют между EtOAc и водой. Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (39 мг, 8,2% в 2 этапа). ESI-MS $m/z=582,12, 584,12$ [M+HCO₂]⁻.

Этап 345c. В раствор соединения этапа 345b (39,1 мг, 0,073 ммоль) в ТГФ (0,3 мл) и MeOH (1,1 мл) при кт добавляют K_2CO_3 (10 мг, 0,073 ммоль). Затем смесь выдерживают при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют МТБЭ, промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют для получения неочищенного целевого продукта (19 мг, 53%) в виде твердого вещества белого цвета, которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки. ESI-MS $m/z=540,11, 542,11$ [M+HCO₂]⁻.

Этап 345d. В раствор соединения этапа 345c (19 мг, 0,038 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,9 мл) при кт добавляют m-CPBA (34,3 мг, 0,153 ммоль, 77%) и перемешивают при кт в течение ночи. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и водным раствором NaHCO_3 . Реакционную смесь разделяют между EtOAc и водной фазой. Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Полученный неочищенный продукт очищают хроматографией для получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (11 мг, 29% в 2 этапа). ESI-MS $m/z=572,09, 574,09$ [M+HCO₂]⁻.

Пример 346



Этап 346а. В раствор этинилциклопропана (1,864 мл, 22,03 ммоль) в ТГФ (4,50 мл) при -78°C добавляют $n\text{-BuLi}$ (8,81 мл, 22,03 ммоль, 2,5 М в ТГФ). Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при той же температуре. В реакционную смесь при -78°C добавляют раствор соединения этапа пром. 2а (2,0 г, 14,68 ммоль) в ТГФ (9 мл). Полученный раствор светло-желтого цвета медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 2 ч. Добавляют насыщенный раствор NH_4Cl . Смесь экстрагируют МТБЭ и сушат над Na_2SO_4 для получения 2,95 г (выход 99%) целевого соединения в виде маслянистой жидкости желтого цвета, которую используют без дополнительной очистки.

Этап 346b. В раствор соединения этапа 346а (2,97 г, 14,68 ммоль) в диоксане (122 мл) и воде (25 мл) при 5°C добавляют 2,6-лутидин (3,42 мл, 29,4 ммоль) и периодат натрия (10,99 г, 51,4 ммоль). Добавляют OsO_4 (0,921 мл, 0,073 ммоль, 2,5% в $t\text{-BuOH}$), и полученную смесь перемешивают при кт в течение 15 ч. Добавляют $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 мл) и EtOAc (100 мл). Смесь перемешивают в течение 30 мин, затем фильтруют. Твердое вещество промывают EtOAc ($\times 3$). Фильтрат собирают и промывают 0,5 Н HCl ($\times 4$). Водный слой экстрагируют из экстракта с помощью EtOAc , и объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 . Неочищенный материал очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ацетон) для получения целевого соединения (2,25 г, 11,01 ммоль, выход 75%) в виде маслянистой жидкости светло-желтого цвета.

Этап 346с. В раствор LiBH_4 (13,77 мл, 27,5 ммоль, 2 М в ТГФ) в МТБЭ (22,03 мл) при -50°C добавляют раствор соединения этапа 346b (2,25 г, 11,01 ммоль) в МТБЭ (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при -50°C в течение 3 ч. Добавляют NH_4Cl (50 мл). Смесь экстрагируют EtOAc (100 мл), промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 и очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ EtOAc) для получения целевого соединения (1,62 г, 7,85 ммоль, выход 71%) в виде твердого вещества белого цвета.

Этап 346d. В смесь ЛАГ (13,77 мл, 13,77 ммоль, 1 М в ТГФ) и NaOMe (0,074 г, 1,377 ммоль) в ДМЭ (15 мл) при кт добавляют раствор соединения этапа 346с (1,42 г, 6,88 ммоль) в ДМЭ (2 мл). Реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C , осторожно гасят водой и 1 Н раствором NaOH . Смесь фильтруют. Фильтрат экстрагируют МТБЭ и сушат над Na_2SO_4 . Полученный материал перекристаллизируют с помощью МТБЭ и гексана для получения целевого соединения (1,30 г, 6,24 ммоль, выход 91%) в виде твердого вещества белого цвета.

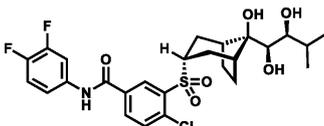
Этап 346е. В раствор соединения этапа 346d (1,6 г, 7,68 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляют пиридин (1,243 мл, 15,36 ммоль) и 4-нитробензолсульфонилхлорид (1,904 г, 9,99 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 16 ч. Добавляют воду, смесь экстрагируют ДХМ и сушат над Na_2SO_4 . Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, гексаны, EtOAc) для получения целевого соединения (2,10 г, 5,79 ммоль, выход 75%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Этап 346f. В смесь $t\text{-BuOH}$ (29,0 мл) и воды (29,0 мл) при 0°C добавляют дигидрат осмата калия (0,064 г, 0,174 ммоль), $(\text{DNQ})_2\text{PNAI}$ (0,203 г, 0,261 ммоль), гексацианоферрат(III) калия (5,72 г, 17,38 ммоль) и карбонат калия (2,402 г, 17,38 ммоль) с последующим добавлением метансульфонамида (3,31 г, 34,8 ммоль) и соединение этапа 346е (2,1 г, 5,79 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 50 ч. При 0°C добавляют $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3,7 г), и полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Добавляют EtOAc , твердое вещество фильтруют сквозь Целит и промывают EtOAc ($\times 2$). Органический слой экстрагируют EtOAc , промывают 1 Н HCl ($\times 3$), с последующим промыванием 2 Н раствором K_2CO_3 и рассолом и сушат над Na_2SO_4 для получения 1,85 г (4,67 ммоль, выход 81%) целевого продукта в виде твердого вещества беловатого цвета, которое используют без дополнительной очистки.

Этап 346g. В раствор соединения этапа 346f (1,85 г, 4,67 ммоль) в ДМФ (15,55 мл) при кт добавляют K_2CO_3 (0,632 г, 4,57 ммоль). Добавляют 4-хлор-N-(3,4-дифторфенил)-3-меркаптобензамид (1,468 г, 4,90 ммоль). Полученную смесь нагревают до 75°C и перемешивают в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт, добавляют воду и экстрагируют EtOAc ($\times 3$), промывают рассолом и сушат над Na_2SO_4 . Неочищенный материал очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ EtOAc) для получения целевого соединения (1,91 г, 3,64 ммоль, выход 75%) в виде твердого вещества беловатого цвета.

Этап 346h. В раствор соединения этапа 346g (1,91 г, 3,64 ммоль) в NMP (10 мл) при 0°C добавляют $m\text{-CPBA}$ (2,451 г, 10,93 ммоль, 77%). Смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 15 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и раствором NaHCO_3 и перемешивают в течение 1 ч. Смесь экстрагируют EtOAc , промывают насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, раствором NaHCO_3 ($\times 2$) и рассолом, и сушат над Na_2SO_4 . Неочищенный материал очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ацетон) для получения целевого соединения (1,26 г, 2,27 ммоль, выход 42%) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS $m/z=555,02, 557,02$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 347



Этап 347a. В раствор 3-метилбут-1-ина (2,253 мл, 22,03 ммоль) в ТГФ (4,50 мл) при -78°C добавляют n-BuLi (8,81 мл, 22,03 ммоль, 2,5 М в ТГФ). Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при той же температуре. В реакционную смесь при -78°C добавляют раствор соединения этапа пром. 2a (2,0 г, 14,68 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученный раствор светло-желтого цвета медленно нагревают до кт и перемешивают в течение 2 ч. Добавляют насыщенный раствор NH_4Cl . Смесь экстрагируют МТБЭ и сушат над Na_2SO_4 для получения 3,0 г (выход 99%) целевого соединения в виде маслянистой жидкости желтого цвета, которую используют без дополнительной очистки.

Этап 347b. В раствор соединения этапа 347a (3,0 г, 14,68 ммоль) в диоксане (122 мл) и воде (25 мл) при 5°C добавляют 2,6-лутидин (3,42 мл, 29,4 ммоль) и периодат натрия (10,99 г, 51,4 ммоль). Добавляют тетроксид осмия (0,921 мл, 0,073 ммоль, 2,5% в tBuOH), и полученную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. Добавляют $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 мл) и EtOAc (100 мл). Смесь перемешивают в течение 30 мин, затем фильтруют. Твердое вещество промывают EtOAc ($\times 3$). Фильтрат собирают и промывают 0,5 Н HCl ($\times 4$). Водный слой экстрагируют из экстракта с помощью EtOAc, и объединенный органический слой сушат над Na_2SO_4 . Неочищенный материал очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/ацетон) для получения целевого соединения (1,60 г, 7,76 ммоль, выход 53%) в виде маслянистой жидкости светло-желтого цвета.

Этап 347c. В раствор LiBH_4 (9,70 мл, 19,39 ммоль, 2 М в ТГФ) в МТБЭ (15,51 мл) при -50°C добавляют раствор соединения этапа 347b (1,60 г, 7,76 ммоль) в МТБЭ (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при -50°C в течение 3 ч. Добавляют NH_4Cl (50 мл). Смесь экстрагируют EtOAc (100 мл), промывают рассолом и сушат над Na_2SO_4 . Неочищенный материал очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения (1,16 г, 5,58 ммоль, выход 72%) в виде пенистого твердого вещества белого цвета.

Этап 347d. В смесь ЛАГ (11,16 мл, 11,16 ммоль, 1 М в ТГФ) и метоксида натрия (0,060 г, 1,116 ммоль) в ДМЭ (15 мл) при кт добавляют раствор соединения этапа 347c (1,162 г, 5,58 ммоль) в ДМЭ (2 мл). Реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C , осторожно гасят водой и 1 Н раствором NaOH. Смесь фильтруют. Фильтрат экстрагируют МТБЭ и сушат над Na_2SO_4 . Полученный материал перекристаллизовывают с помощью МТБЭ и гексана для получения целевого соединения (1,06 г, 5,02 ммоль, выход 90%) в виде твердого вещества белого цвета.

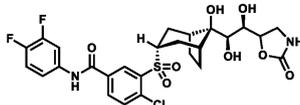
Этап 347e. Целевое соединение получают из соединения этапа 347d по методике, описанной в примере 346e, в виде мутного маслянистого вещества (1,51 г, 4,14 ммоль, выход 87%).

Этап 347f. Целевое соединение получают из соединения этапа 347e по методике, описанной в примере 346f, в виде твердого вещества беловатого цвета (1,01 г, 2,53 ммоль, выход 61%).

Этап 347g. Целевое соединение получают из соединения этапа 347f по методике, описанной в примере 346g, в виде твердого вещества беловатого цвета (0,87 г, 1,65 ммоль, выход 65%).

Этап 347h. Целевое соединение получают из соединения этапа 347g по методике, описанной в примере 346h, в виде твердого вещества белого цвета (0,74 г, 1,32 ммоль, выход 80%). ESI-MS $m/z=557,03, 559,02$ [M-H].

Пример 348



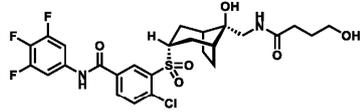
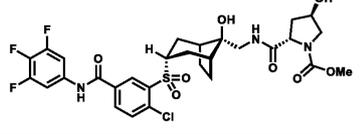
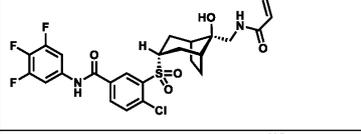
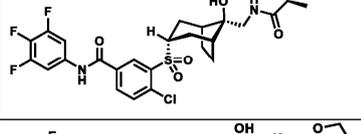
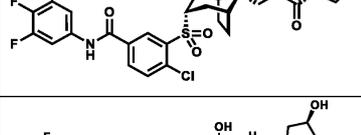
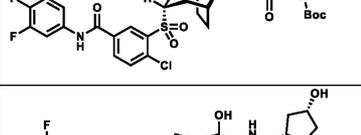
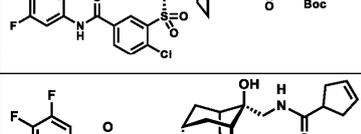
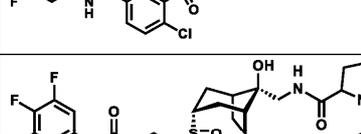
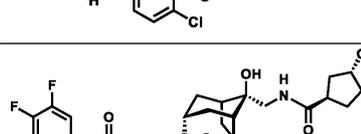
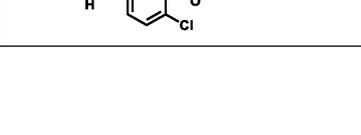
Этап 348a. В раствор соединения примера 82a (50 мг, 0,111 ммоль) в ДХЭ (2 мл) при кт добавляют трет-бутил-2-оксо-5-винилоксазолидин-3-карбоксилат (71,1 мг, 0,333 ммоль) и катализатор Ховейда-Граббса второго поколения (6,96 мг, 0,011 ммоль). Реакционную смесь дегазируют, пропуская N_2 в течение 5 мин, нагревают до 60°C и перемешивают в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт. Добавляют воду. Смесь экстрагируют ДХМ и сушат над Na_2SO_4 . Неочищенный материал очищают хроматографией (диоксид кремния, гексаны/EtOAc) для получения целевого соединения (45 мг, 0,071 ммоль, выход 64%) в виде твердого вещества беловатого цвета.

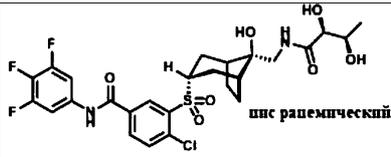
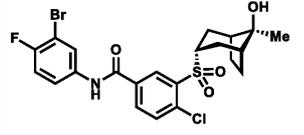
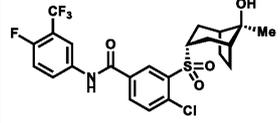
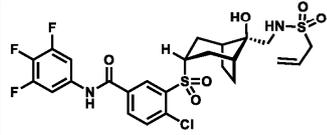
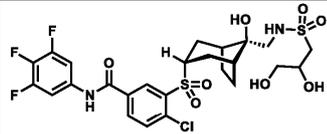
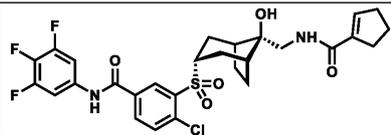
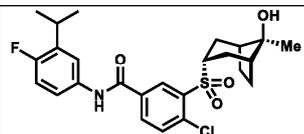
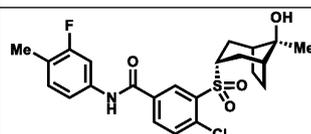
Этап 348b. В раствор соединения этапа 348a (45 мг, 0,071 ммоль) в ацетоне (3 мл) и воде (0,8 мл) добавляют NMO (33,2 мг, 0,283 ммоль) и OsO_4 (178 мкл, 0,014 ммоль, 2,5% в t-BuOH). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч. Ее гасят насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, экстрагируют EtOAc, промывают рассолом и сушат над Na_2SO_4 . Неочищенный материал используют без дополнительной очистки.

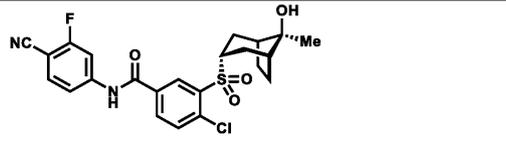
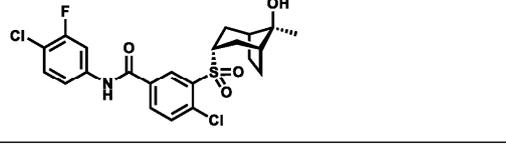
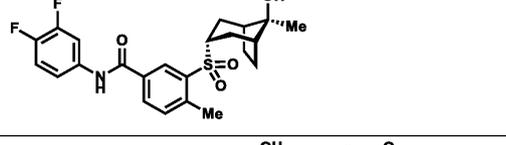
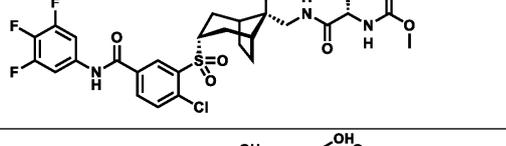
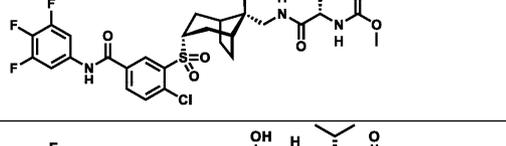
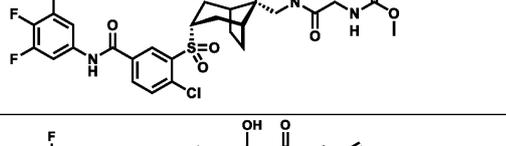
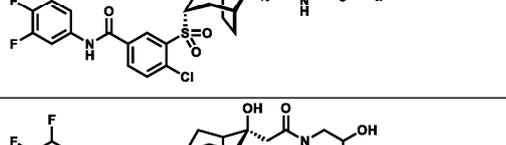
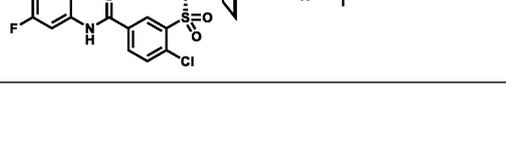
Этап 348c. В раствор соединения этапа 348b (50 мг, 0,071 ммоль) в ДХМ (1 мл) при кт добавляют ТФК (0,027 мг, 0,355 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Растворитель удаляют.

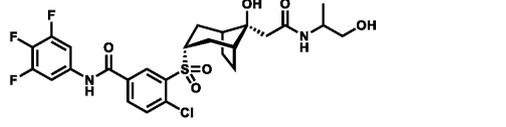
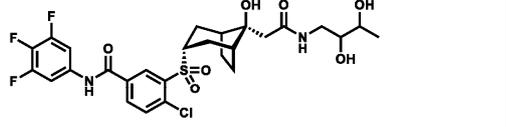
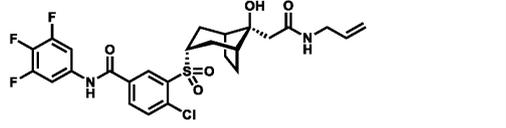
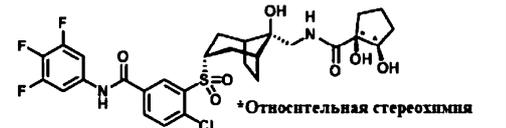
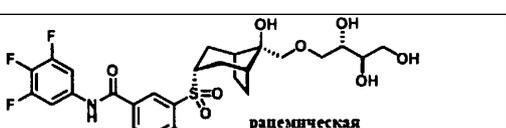
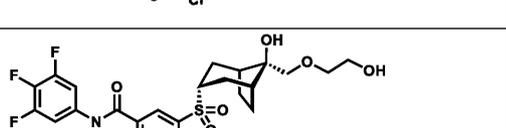
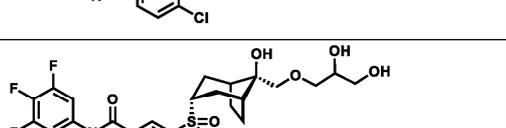
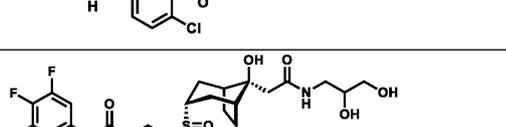
Смесь экстрагируют ДХМ, промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и сушат над Na_2SO_4 . Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) для получения целевого соединения (смесь изомеров 2:1, 14,5 мг, 0,024 ммоль, выход 34%) в виде твердого вещества беловатого цвета. ESI-MS $m/z=600,02, 602,02$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

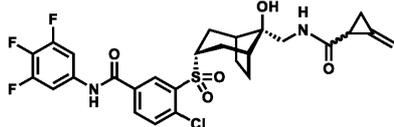
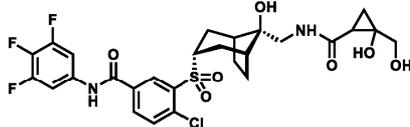
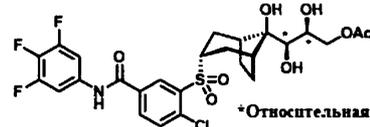
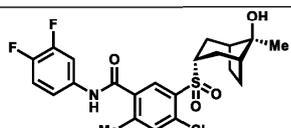
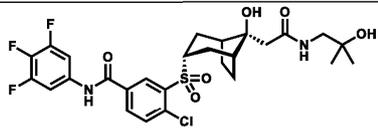
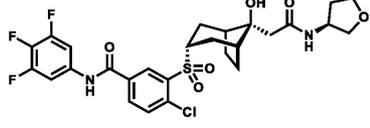
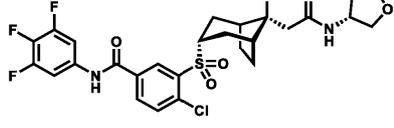
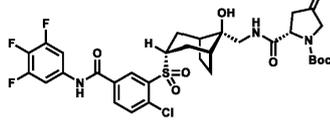
Следующие примеры получают с помощью методик, аналогичных описанным выше.

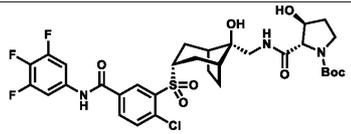
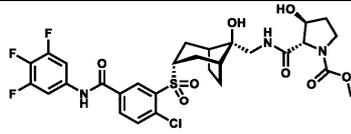
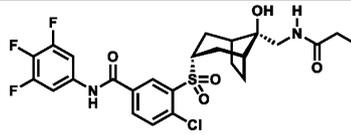
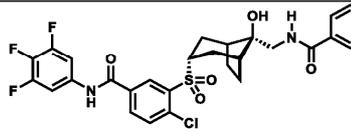
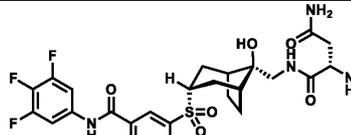
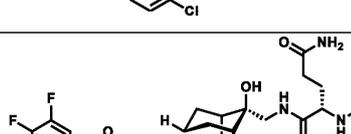
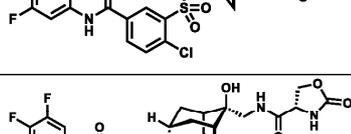
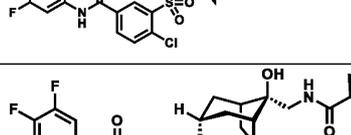
Пример	Строение	ESIMS $(\text{M}-\text{H})^-$ или $(\text{M}+\text{H})^+$
2		587,12, 589,12
8		672,13, 674,13
12		569,09, 571,09
13		573,09, 575,09
15		599,123, 601,121
16		714,19, 716,19
17		714,19, 716,18
22		641,13, 643,13 $(\text{M}+\text{HCO}_2)^-$
23		702,15, 704,15 $(\text{M}+\text{HCO}_2)^-$
24		675,13, 677,13 $(\text{M}+\text{HCO}_2)^-$

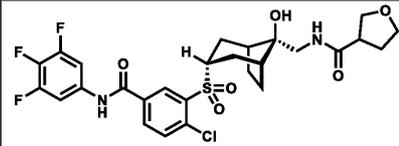
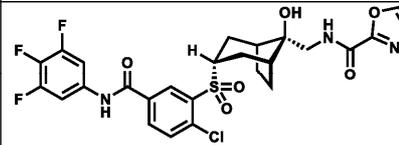
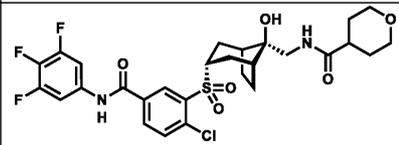
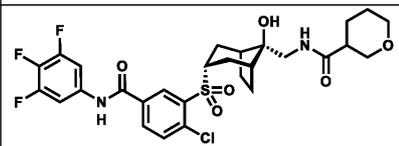
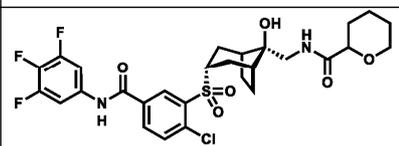
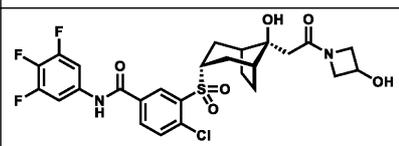
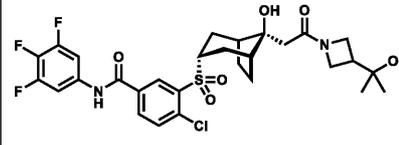
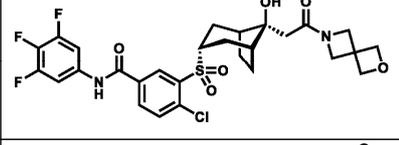
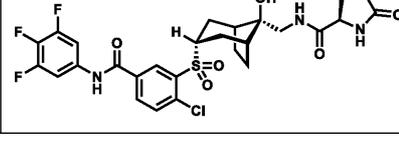
25	 <p>тип рацемический</p>	603,10, 605,10
30		532,05
31		444,08, 446,06, 537,20 [M+NH ₄] ⁺
39		605,07, 607,07
40		639,08, 641,08
41		641,13, 643,13 (M+HCO ₂) ⁻
43		494,20
44		466,20

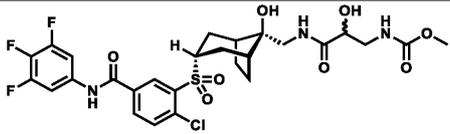
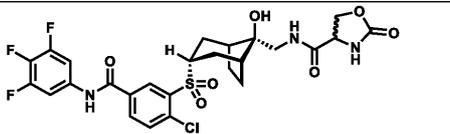
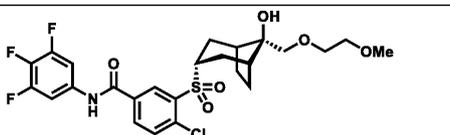
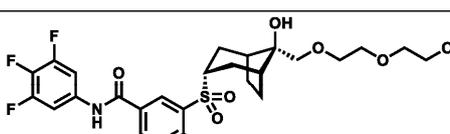
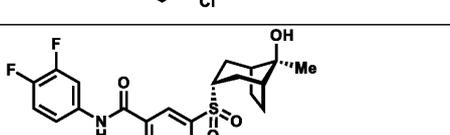
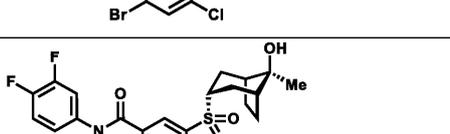
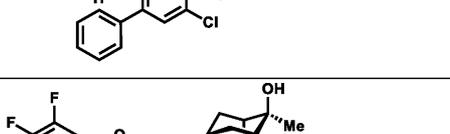
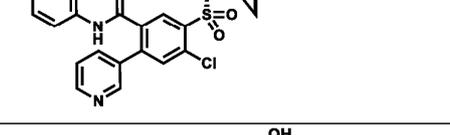
45		494,20 [M+NH ₄] ⁺
46		486,15 [M+H] ⁺ , 503,15 [M+NH ₄] ⁺
47		450,20
48		630,12, 632,12
49		646,11, 648,11
50		658,16, 660,16
53		584,8, 586,8
54		586,8, 588,8

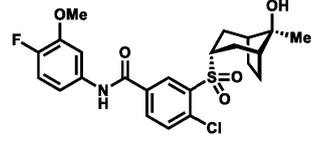
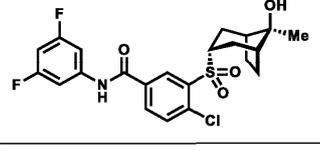
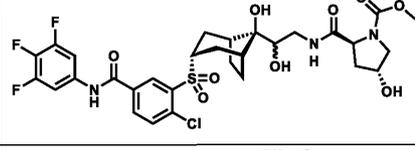
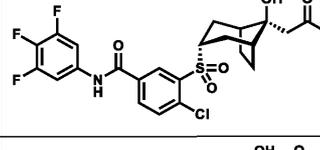
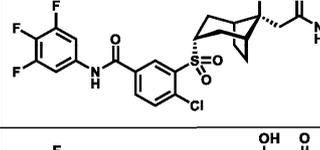
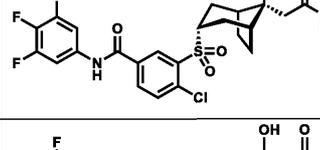
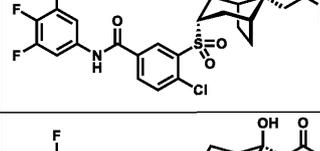
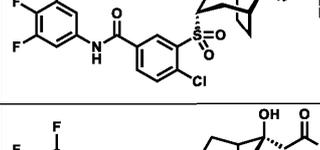
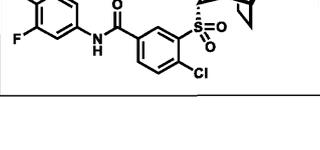
55		586,8, 588,8
57		616,8, 618,8
58		568,8, 570,8
59		675,13, 677,13 (M+HCO ₂) ⁻
60		606,11, 608,11
62		546,08, 548,08
63		576,09, 578,09
65		602,8, 604,8

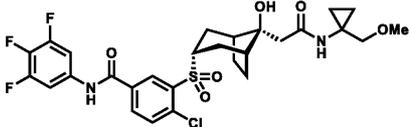
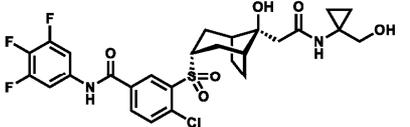
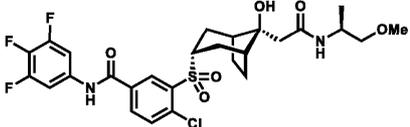
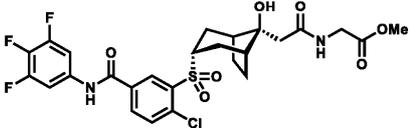
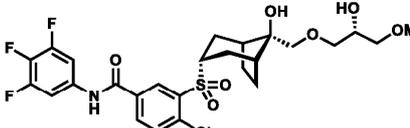
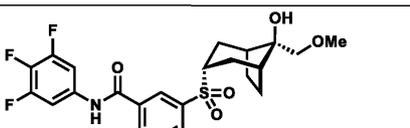
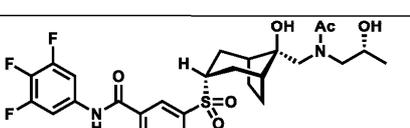
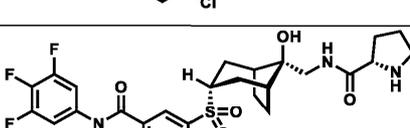
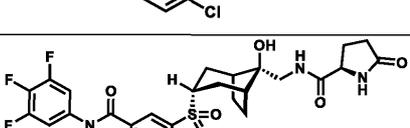
66		627,11, 629,11 (M+HCO ₂) ⁻
67		661,12, 663,12 (M+HCO ₂) ⁻
68	 <p>*Относительная стереохимия</p>	650,11, 652,11 (M+HCO ₂) ⁻
69		484,20 [M+H] ⁺ , 501,20 [M+NH ₄] ⁺
71		600,8, 602,8
72		598,8, 600,8
73		598,8, 600,8
75		712,18, 714,18

77		760,20, 762,20 [M+HCO ₂] ⁻
79		718,16, 720,16 [M+HCO ₂] ⁻
80		676,14, 678,14 (M+HCO ₂) ⁻
81		676,14, 678,14 (M+HCO ₂) ⁻
83		673,13, 675,13
84		687,15, 689,15
85		614,09, 616,09
86		630,13, 632,13

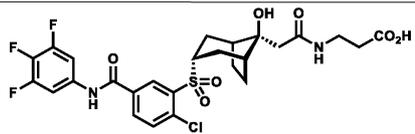
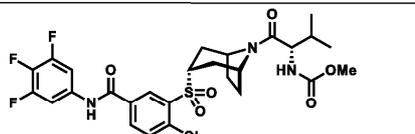
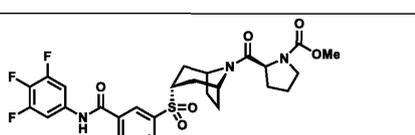
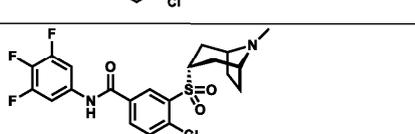
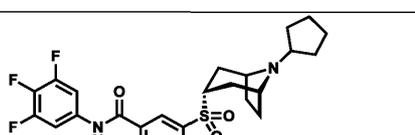
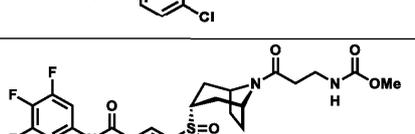
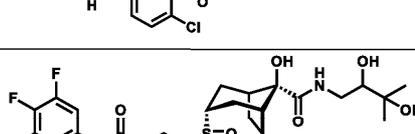
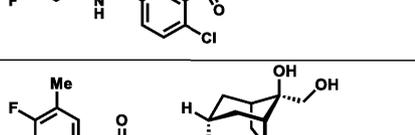
87		598,8, 600,8
88		595,8, 597,8
89		612,8, 614,8
90		612,8, 614,8
91		612,8, 614,8
92		584,7, 586,7
93		626,8, 628,8
94		610,8, 612,8
95		614,09, 616,09

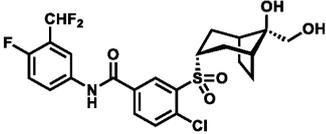
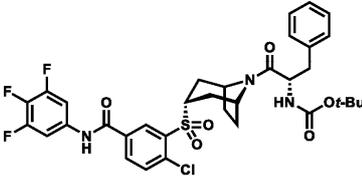
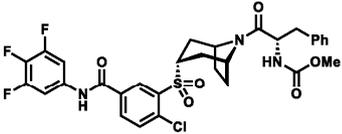
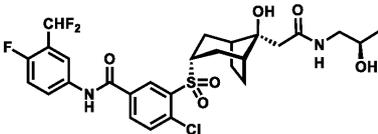
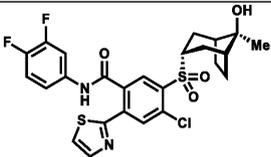
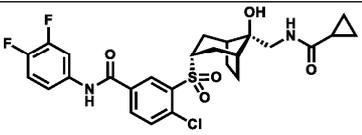
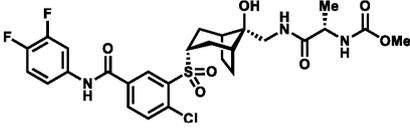
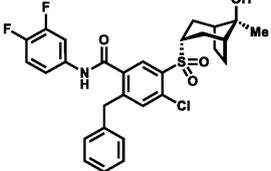
96		646,12, 648,12
97		614,10, 616,10
98		560,11, 562,11
99		604,15, 606,15
100		548,00
101		546,15
102		547,20
103		526,15

104		482,15
105		487,15 [M+NH ₄] ⁺
107		702,15, 704,15
110		584,8, 586,8
111		598,8, 600,8
112		586,8, 588,8
113		586,8, 588,8
114		586,8, 588,8
115		600,8, 602,8

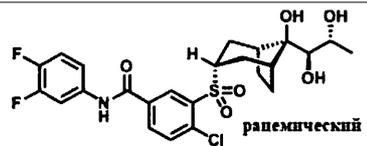
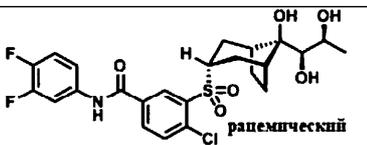
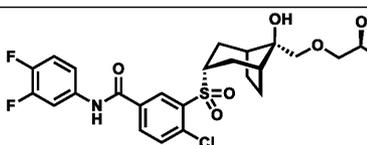
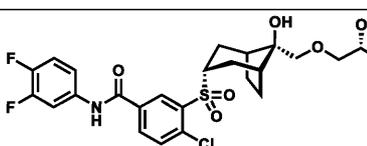
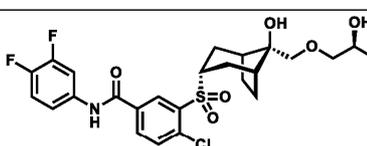
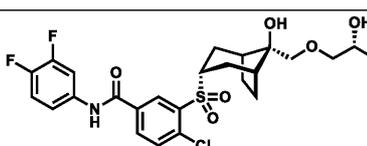
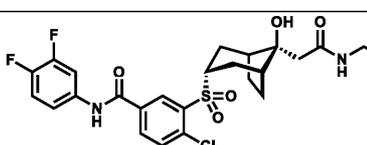
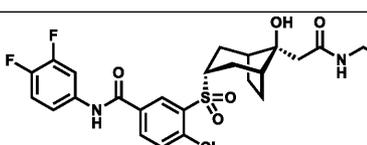
116		612,8, 614,8
117		598,8, 600,8
118		600,8, 602,8
119		600,8, 602,8
122		590,12, 592,12
123		516,08, 518,08
126		601,13, 603,13
127		612,11, 614,11
128		658,12, 660,12 [M-HCO ₂] ⁻

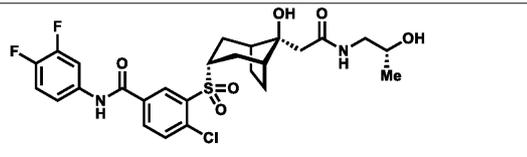
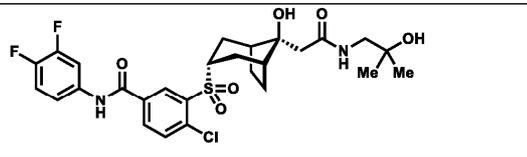
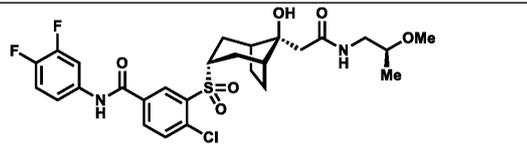
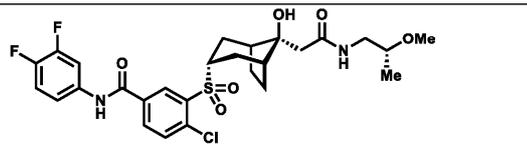
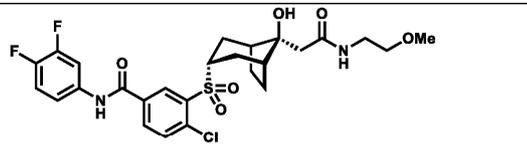
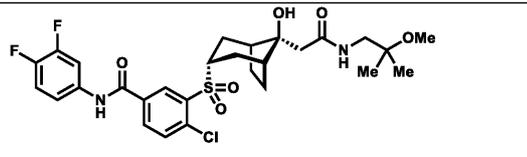
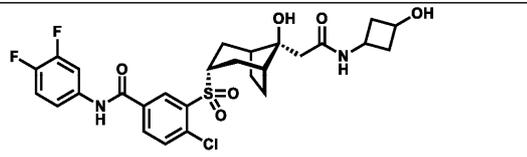
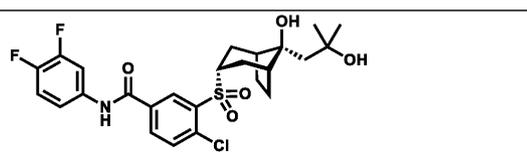
129		601,13, 603,12
131		560,11, 562,11
132		673,0, 675,0, 547,05
133		547,20
134		468,15
135		510,15
138		611,8, 613,8
139		614,8, 616,8

140		600,8, 602,8
142		614,13, 616,13
143		612,11, 614,11
145		471,07, 473,07
146		525,12, 527,12
147		586,10, 588,10
148		663,14, 665,14 [M+HCO ₂] ⁻
149		480,10, 482,10

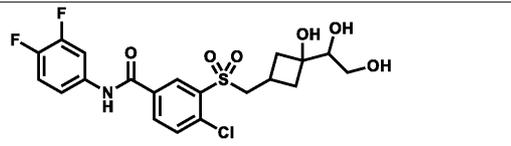
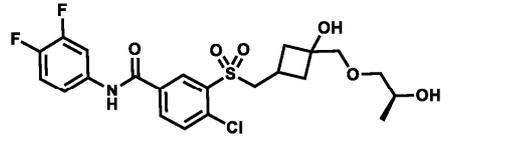
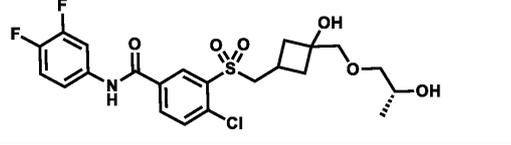
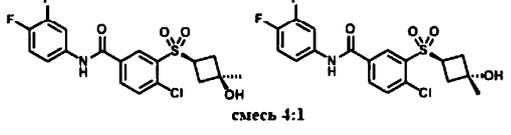
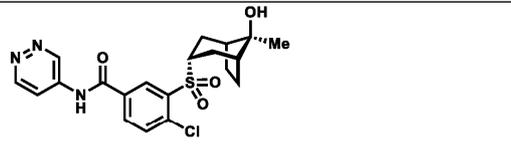
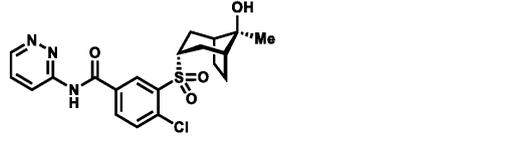
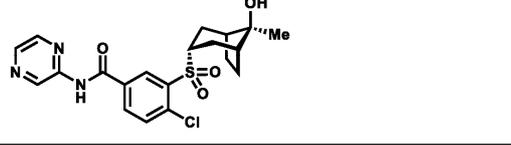
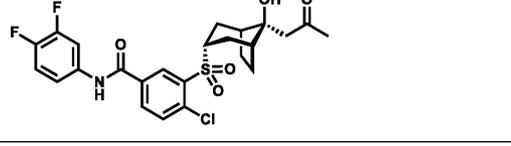
151		516,08, 518,08
152		704,18, 706,18
154		662,13, 664,13
155		601,14, 603,14
157		553,15
158		553,05
159		614,10
160		558,15

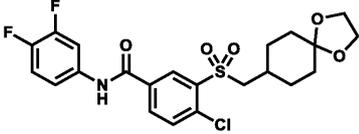
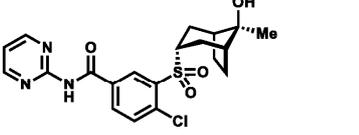
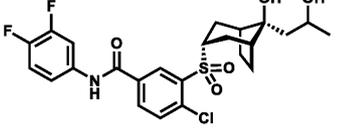
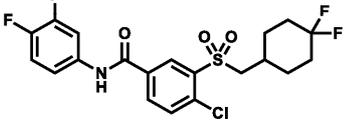
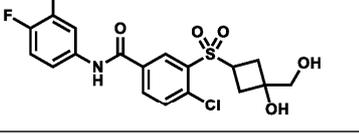
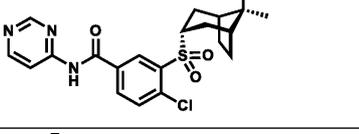
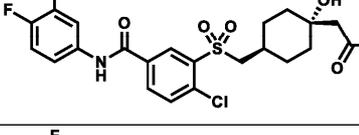
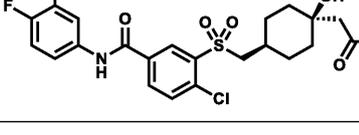
161		565,15, 567,15
162		565,15, 567,15
165		540,30
166		482,20
167		580,2
168		596,2
169		571,2
170		585,2
171		583,2

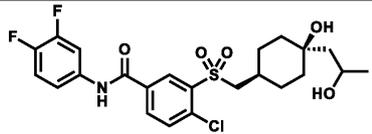
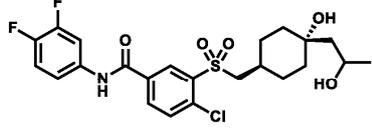
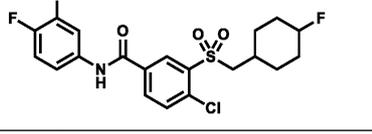
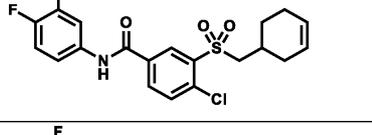
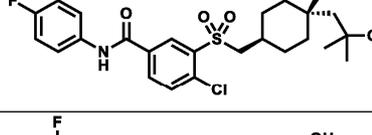
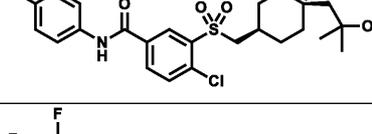
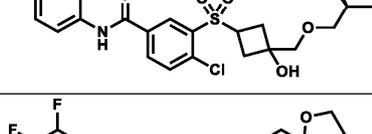
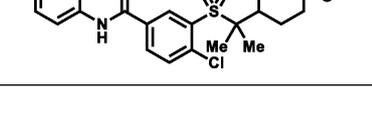
172	 рацемический	528,10, 530,10
173	 рацемический	528,10, 530,10
176		542,12, 544,12
177		542,12, 544,12
178		572,13, 574,13
179		572,13, 574,13
184		557,15
185		571,25

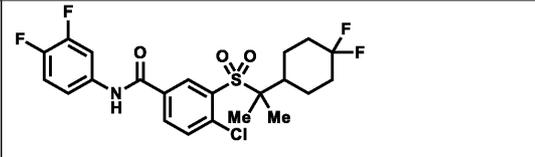
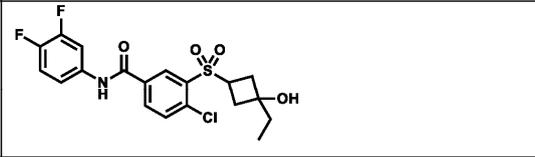
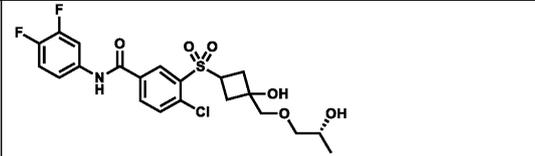
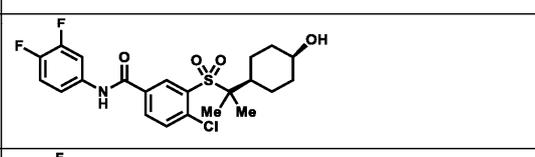
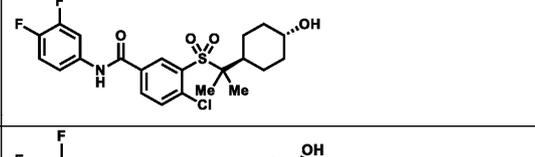
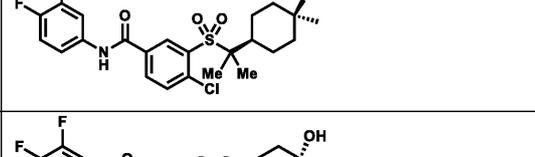
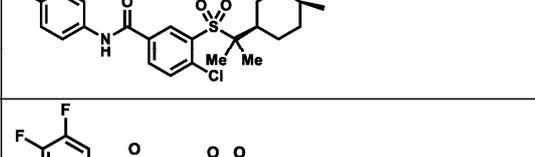
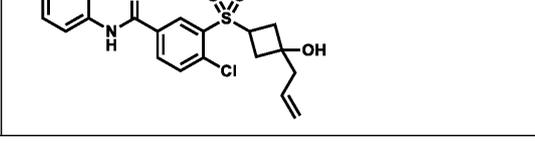
186		571,20
187		585,20, 587,15
188		585,20, 587,15
189		585,20, 587,15
190		571,20
191		599,30
192		583,20
193		526,05

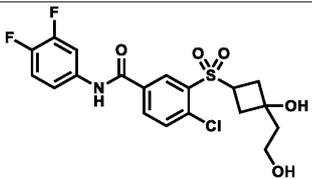
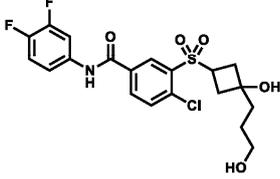
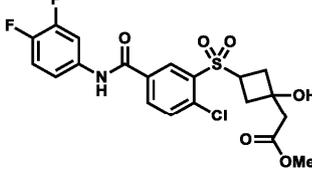
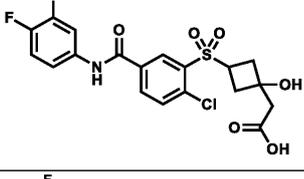
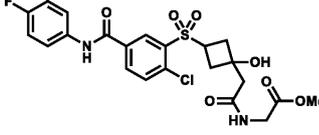
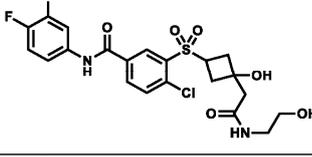
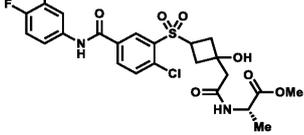
194		471,95
195		571,00
196		571,00
197		530,10
198		530,00
199		502,05, 504,05
200		443,95
201		458,00, 460,00

207		473,95
208		501,95
209		501,95
211	 смесь 4:1	413,95
212		436,05
213		436,30
214		434,20
215		510,00

216		484,00
217		436,05
218		512,05
219		462,00
220		429,95
221		436,25
222		498,05
223		498,00

224		500,05
225		500,05, 502,05
226		444,00
227		424,00
228		514,05
229		514,10
230		488,00
231		512,05

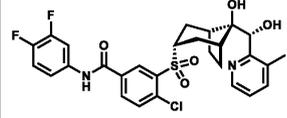
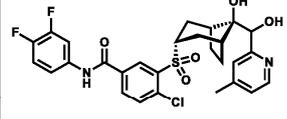
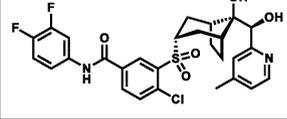
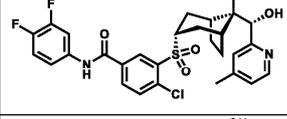
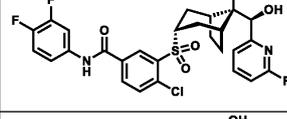
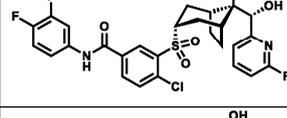
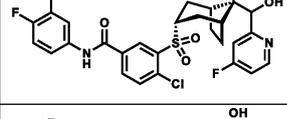
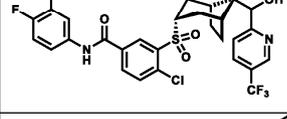
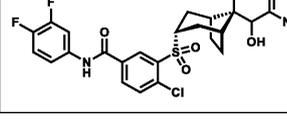
232		490,05
233		428,00
234		488,00
235		470,00
236		470,00
237		484,05
238		484,05
239		440,00

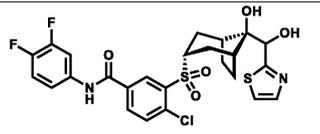
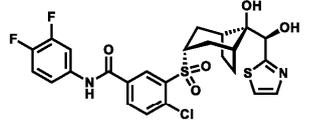
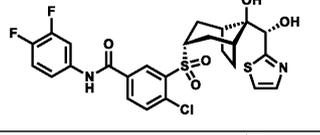
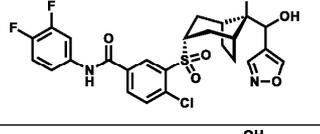
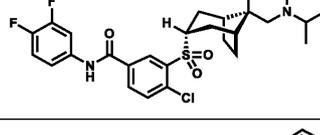
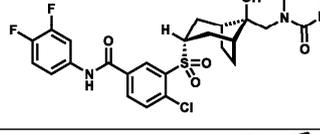
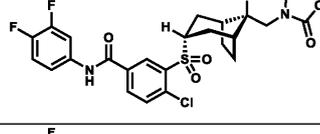
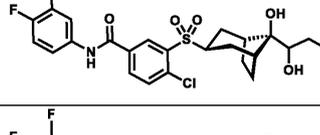
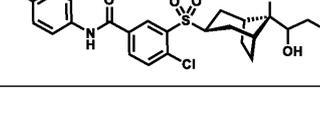
240		444,00
241		258,00
242		471,95
243		458,00
244		529,00
245		503,10
246		543,00

247		517,15
248		542,95
249		517,15
250a		442,05
250b		444,05
251		430,05
252a		414,05
252b		414,05

253a		499,10
253b		499,10
254		473,10
255		515,05
256a		485,15
256b		485,15
257a		513,10
257b		513,15

258		487,15
260		425,95
280		292,13, 294,13 [M-H] ⁻
282		564,29, 566,29
294		621,13, 623,13 [M+HCO ₂] ⁻
294a		621,13, 623,13 [M+HCO ₂] ⁻
294b		621,13, 623,13 [M+HCO ₂] ⁻
295		621,13, 623,13 [M+HCO ₂] ⁻
295a		621,13, 623,13 [M+HCO ₂] ⁻

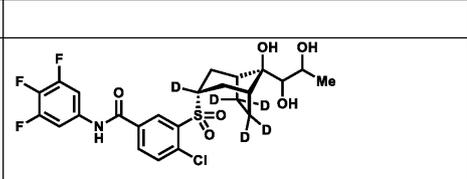
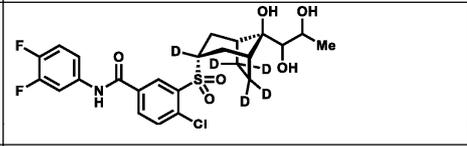
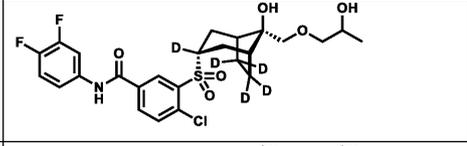
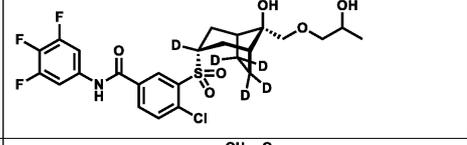
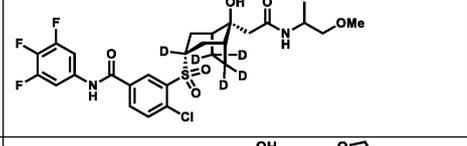
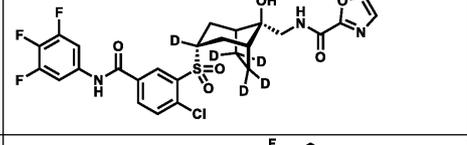
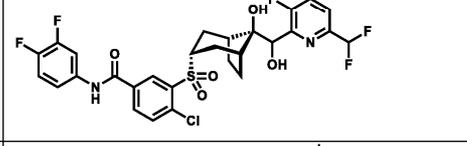
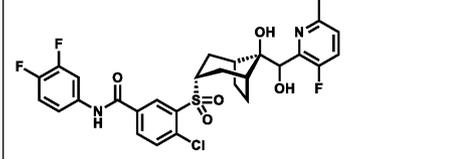
295b		621,13, 623,13 [M+HCO ₂] ⁻
296		621,13, 623,13 [M+HCO ₂] ⁻
296a		621,13, 623,13 [M+HCO ₂] ⁻
296b		621,13, 623,13 [M+HCO ₂] ⁻
297a		625,11, 627,11 [M+HCO ₂] ⁻
297b		625,11, 627,11 [M+HCO ₂] ⁻
299		625,11, 627,10 [M+HCO ₂] ⁻
300		675,10, 677,10 [M+HCO ₂] ⁻
301		657,32, 659,32 [M+HCO ₂] ⁻

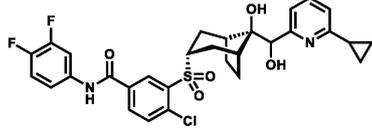
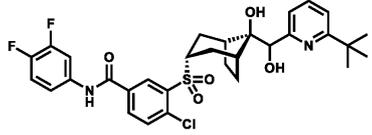
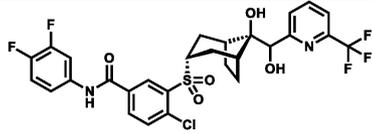
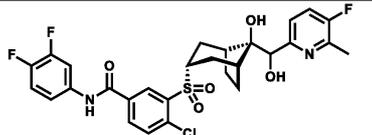
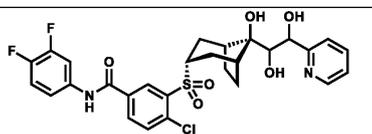
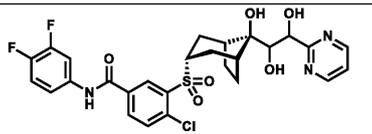
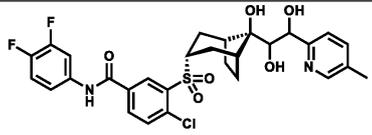
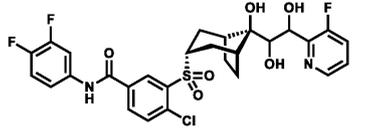
302		613,24, [M+HCO ₂] ⁻	615,23
302a		613,24, [M+HCO ₂] ⁻	615,23
302b		613,24, [M+HCO ₂] ⁻	615,23
303		597,27, [M+HCO ₂] ⁻	599,26
304		539,16, 541,16 [M- H] ⁻	
305		624,10, [M+CO ₂] ⁻	626,10
306		553,26, 555,26 [M- H] ⁻	
310		610,12, [M+HCO ₂] ⁻	612,12
311		610,12, [M+HCO ₂] ⁻	612,12

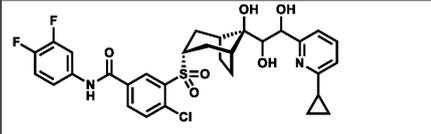
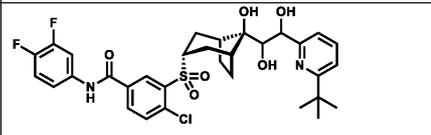
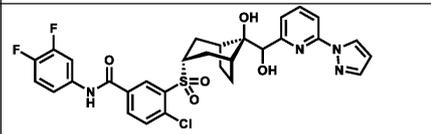
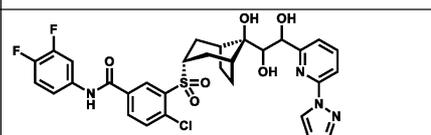
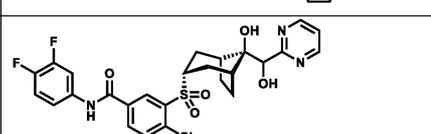
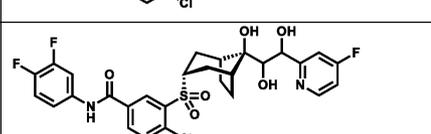
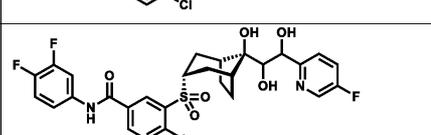
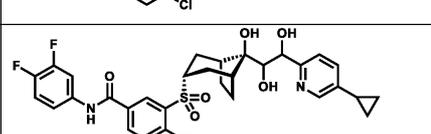
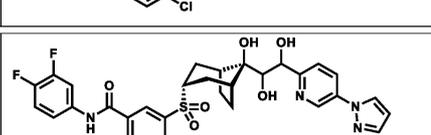
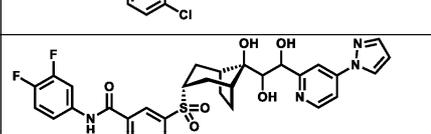
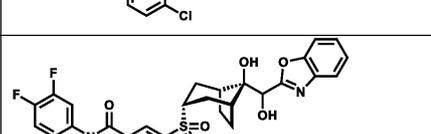
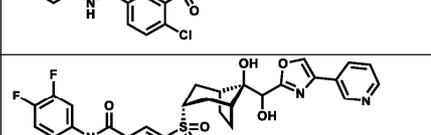
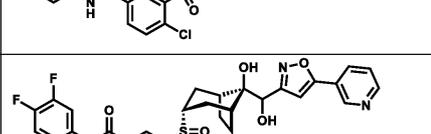
312		629,11, 631,11 [M+HCO ₂] ⁻
313		659,31, 661,31 [M+HCO ₂] ⁻
324		558,14 [M+HCO ₂] ⁻
325		514,11 [M-H] ⁻
326		576,13 [M+HCO ₂] ⁻
335		588,30, 590,30 [M+HCO ₂] ⁻
338		580,15, 582,15 [M+HCO ₂] ⁻
342		567,19, 569,19 [M-H] ⁻
343		548,23, 550,23 [M-H] ⁻
349		657,11, 659,11 [M+HCO ₂] ⁻
350		657,11, 659,11 [M+HCO ₂] ⁻
351		651,14, 653,14 [M+HCO ₂] ⁻
352		637,12, 639,12 [M+HCO ₂] ⁻

Следующие примеры получают с помощью методик, аналогичных описанным выше.

261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	

273	
274	
275	
276	
277	
278	
353	
354	

355	
356	
357	
358	
359	
360	
361	
362	

363	
364	
365	
366	
368	
369	
370	
371	
372	
373	
374	
375	
376	

Биологическая активность.

Способы.

Клетки НерAD38 хранятся, как это ранее описано (Ladner et al., Antimicrob. Agents Chemother. 1997, 4, 1715). Вкратце, клетки при достигнутой конfluence переносят в среду DMEM/F12 в присутствии 10% ФБС, пенициллина/стрептомицина, 250 г/мл G418 и 1 мкг/мл тетрациклина. Новые соединения проверяют путем, во-первых, трехкратного промывания клеток ФСБР для удаления тетрациклина и помещения в 96-луночный планшет при 35000 клеток/луночке. Соединения, растворенные в ДМСО, затем разводят 1:200 в лунки, содержащие клетки. Спустя пять дней после добавления соединения материал собирают для анализа. Для развернутого 8-дневного анализа клетки помещают и обрабатывают, как описано выше, но среда и соединение обновляются на д2 и д5 после первоначальной обработки.

В день сбора вирион ДНК получают лизированием с помощью ступенчатого лизиса и стабилизирующего буфера и затем определяют количественно посредством количественной ПЦР в реальном времени. После разбавления образцов в соответствии с линейным диапазоном их соответствующих испытаний, следуя рекомендованному производителем протоколу для количественного определения вирусных белков HbsAg (Alpco) или HbeAg (US Biological) используются коммерчески доступные наборы для иммуноферментного анализа. Независимо от считывания, приводятся концентрации соединения, которые снижают накопление вирусного продукта в клеточных лизатах или надосадочных жидкостях на 50% по сравнению с отсутствием контроля лекарственными препаратами (EC₅₀); диапазоны (EC₅₀) следующие: A<0,1 мкМ; B 0,1-1 мкМ; C>0,2 мкМ.

Токсичность соединения оценивают посредством посева клеток при 15000 клеток/луночке и обработкой соединением, как описано выше. Спустя три дня после введения соединения клетки обрабатывают реагентом ATPLite и приводят концентрации соединения, которые снижают общие уровни АТФ в лунках на 50%, по сравнению с отсутствием контроля лекарственными препаратами (CC₅₀); диапазоны CC₅₀ следующие: A>25 мкМ; B 10-25 мкМ; C<10 мкМ.

Таблица 1

Перечень активностей

Номер соединения	НерAD38 EC ₅₀ (мкМ)	Номер соединения	НерAD38 EC ₅₀ (мкМ)
1	A	2	B
3	A	4	A
5	A	6	A
7	A	8	C
9	A	10	A
11	A	12	A
13	A	14	A
15	A	16	A
17	A	18	A
19	C	20	A
21	A	22	A
23	A	24	C
25	C	26	A
27	C	28	A
29	C	30	A
31	B	32	C
33	C	34	A
35	A	36	A
37	B	38	C

041670

39	A	40	C
41	A	42	A
43	C	44	C
45	C	46	C
47	B	48	A
49	C	50	A
51	A	52	A
53	A	54	A
55	A	56	B
57	B	58	A
59	B	60	B
61	A	62	A
63	A	64	B
65	A	66	A
67	C	68	A
69	A	70	A
71	A	72	A
73	A	74	B
75	A	76	A
77	C	78	C
79	C	80	A
81	A	82	A
83	C	84	C
85	C	86	A
87	A	88	A
89	A	90	A
91	A	92	A
93	A	94	A
95	C	96	B
97	B	98	A
99	A	100	A
101	C	102	C
103	A	104	C
105	A	106	A
107	C	108	A
109	A	110	A
111	A	112	A
113	A	114	A
115	A	116	A
117	A	118	A
119	C	120	C
121	A	122	A
123	A	124	A
125	A	126	A
127	C	128	C
129	A	130	A
131	A	132	C
133	C	134	C

041670

135	A	136	A
137	A	138	A
139	C	140	C
141	B	142	B
143	C	144	B
145	C	146	C
147	A	148	B
149	A	150	A
151	A	152	C
153	B	154	C
155	A	156	A
157	A	158	A
159	A	160	C
161	A	162	A
163	A	164	A
165	A	166	A
167	A	168	A
169	B	170	A
171	C	172	A
173	A	174	A
175	A	176	A
177	A	178	A
179	A	180	A
181	A	182	A
183	A	184	A
185	A	186	A
187	A	188	A
189	A	190	A
191	A	192	A
193	A	194	B
195	C	196	C
197	C	198	B
199	C	200	C
201	C	202	A
203	A	204	B
205	C	206	B
207	C	208	C
209	C	210	A
211	C	212	C
213	C	214	C
215	A	216	B
217	C	218	A
219	C	220	C
221	C	222	B
223	B	224	B
225	B	226	C
227	C	228	C
229	C	230	C

041670

231	C	232	C
233	C	234	C
235	C	236	C
237	C	238	C
239	C	240	C
241	C	242	C
243	C	244	C
245	C	246	C
247	C	248	C
249	C	250a	C
250b	C	251	C
252a	C	252b	C
253a	C	253b	C
254	C	255	C
256a	C	256b	C
257a	C	257b	C
258	C	260	C
272	A	279	A
280	A	281	C
282	A	283	B
284	A	284a	A
284b	A	285	A
285a	A	285b	A
286	B	287	C
288	A	289	A
290	A	291	A
291a	A	291b	A
292	C	293	A
294	A	294a	A
294b	A	295	A
296	A	296a	A
296b	A	297	A
298	A	299	A
300	C	301	A
302	A	303	A
304	A	305	A
306	A	307	B
308	A	309	B
310	C	311	C
312	C	313	A
314	A	315	C
316	C	317	A
318	C	319	A
320	A	321	A
322	A	323	B
324	A	325	A
326	A	327	B
328	B	329	A
330	C	331	A
332	A	333	A
334	A	335	A
336	A	337	C
338	A	341	C
342	A	343	A
344	A	345	A
346		347	
348	A	349	B
350	A		

Таблица 2

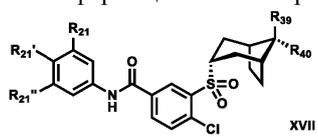
Обобщенные результаты по цитотоксичности

Номер соединения	ATPlite CC ₅₀ (мкМ)	Номер соединения	ATPlite CC ₅₀ (мкМ)
1	>3	4	>12,5
5	>3	9	>6,25
10	>12,5	11	>6,25
12	>3	13	>6,25
36	A	39	>6,25
41	>6,25	52	A
53	>6,25	54	A
55	A	58	>12,5
61	>6,25	62	>12,5
66	B	68	A
70	A	71	>3
72	>3	73	>6,25
88	>6,25	89	>6,25
90	>6,25	91	B
92	>6,25	93	>6,25
111	>3	112	>6,25
113	>6,25	114	>6,25
116	>3	117	>6,25
122	A	125	>6,25
126	>6,25	129	A
130	>12,5	131	>12,5
135	C	136	>12,5
137	>6,25	149	A
150	A	151	A
152	A	155	A
162	>6,25	163	A
167	>12,5	168	B
172	A	173	>6,25
176	>6,25	177	>6,25
178	A	179	A
180	A	182	A
183	A	185	>12,5
186	>12,5	187	>12,5
188	>12,5	189	>12,5
191	A	192	>12,5
193	A	215	A
218	B	272	A
279	A	280	A
284b	A	285a	A
285b	A	289	A
290	A	291	A
294	A	296	A
302	A	303	A
308	A	317	A
319	A	325	A
326	A	329	A
331	A	332	A
335	A	338	A
343	A	344	A
345	A		

Хотя изобретение конкретно изображено и описано посредством ссылок на предпочтительные варианты реализации изобретения, специалистам в данной области техники понятно, что в данном тексте можно сделать многочисленные изменения формы и деталей без отклонения от объема изобретения, заключенного в прилагаемой формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (XVII) или его фармацевтически приемлемая соль



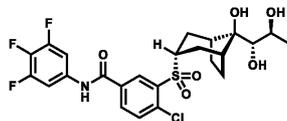
где R₂₁, R₂₁' и R₂₁'' независимо выбирают из водорода, фтора, метила, дифторметила и трифторметила; R₃₉ представляет собой гидроксильную группу и R₄₀ представляет собой $-(C(R_{41})(R_{42}))_q-R_{43}$, где q равен 2; R₄₁ представляет собой водород и R₄₂ представляет собой гидроксильную группу; или, в альтер-

нативном варианте, R_{41} и R_{42} одной $C(R_{41})(R_{42})$ группы вместе образуют оксо; и R_{43} представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

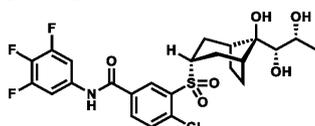
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_{21}' и R_{21}'' представляют собой фтор, а R_{21} представляет собой водород.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_{21} , R_{21}' и R_{21}'' представляют собой фтор.

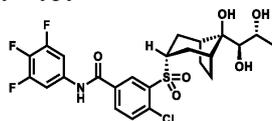
4. Соединение по п.1, имеющее структуру



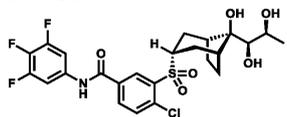
5. Соединение по п.1, имеющее структуру



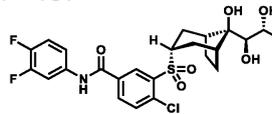
6. Соединение по п.1, имеющее структуру



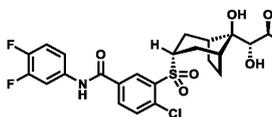
7. Соединение по п.1, имеющее структуру



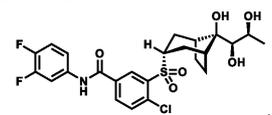
8. Соединение по п.1, имеющее структуру



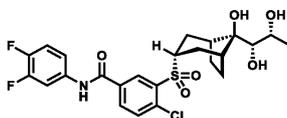
9. Соединение по п.1, имеющее структуру



10. Соединение по п.1, имеющее структуру



11. Соединение по п.1, имеющее структуру



12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-11 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

13. Способ лечения или профилактики инфекции вируса гепатита В у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-11.

