

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192385 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.09(22) Дата подачи заявки
2020.04.30

(51) Int. Cl. C07C 69/593 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
C07C 69/003 (2006.01)
C07C 69/013 (2006.01)
C07C 69/608 (2006.01)
C07C 69/66 (2006.01)
C07C 69/74 (2006.01)
C07C 211/40 (2006.01)
C07C 309/12 (2006.01)
C07C 309/23 (2006.01)
C07C 309/24 (2006.01)
C07C 309/27 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИТАКОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННОГО С НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМ ИММУННЫМ ОТВЕТОМ

(31) 19172051.5; 19189910.3; 19217846.5;
20162494.7(32) 2019.04.30; 2019.08.02; 2019.12.19;
2020.03.11

(33) EP

(86) PCT/GB2020/051060

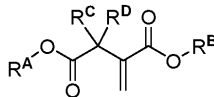
(87) WO 2020/222011 2020.11.05

(71) Заявитель:
СИТРИКС ТЕРАПЬЮТИКС
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Кук Майкл Лиам, Казин Дэвид, Файф
Мэттью Колин Тор, Теобальд Барри
Джон, Том Стивен Малкольм, Во
Томас Майкл (GB)

(74) Представитель:
Джермакян Р.В., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин
Ш.Ф., Парамонова К.В., Прищепный
С.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IW-1) и их применению для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом



где R^A, R^B, R^C и R^D являются такими, как определено в настоящем документе.

A1

202192385

202192385

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ИТАКОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННОГО С НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМ ИММУННЫМ ОТВЕТОМ

5 Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям и их применению для лечения или предотвращения воспалительных заболеваний или заболеваний, связанных с нежелательным иммунным ответом, а также к соответствующим композициям, способам и промежуточным соединениям.

Уровень техники

Хронические воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ), рассеянный склероз, псориаз, болезнь Крона, язвенный колит, увеит и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), представляют собой существенное бремя для общества вследствие пожизненного изнурительного заболевания, растущей смертности и высоких затрат на лечение и уход (Straub R.H. and Schradin C., 2016). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее распространенными лекарственными средствами, применяемыми для лечения воспалительных нарушений, но указанные агенты не предотвращают прогрессирование воспаления, а только лечат сопутствующие симптомы. Глюкокортикоиды являются мощными противовоспалительными агентами, что делает их средствами неотложного лечения острых приступов воспаления, но при более длительном применении указанные лекарственные средства вызывают множество нежелательных побочных эффектов, а также могут вызывать резистентность (Straub R.H. and Cutolo M., 2016). Таким образом, все еще существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность в лечении воспалительных нарушений, и прилагаются активные усилия по поиску новых лекарственных средств для облегчения бремени указанных заболеваний (Hanke T. *et al.*, 2016).

Диметилфумарат (ДМФ), диэфир фумаровой кислоты, промежуточного соединения цикла лимонной кислоты (САС), используют в качестве пероральной терапии для лечения псориаза (Brück J. *et al.*, 2018) и рассеянного склероза (Mills EA *et al.*, 2018). Важно, что после перорального введения указанный агент не обнаруживается в плазме (Dibbert S. *et al.*, 2013), и единственные обнаруживаемые соединения, обусловленные введением лекарственного средства, представляют собой продукты гидролиза, монометилфумарат (ММФ) и конъюгаты исходного соединения (ДМФ) и метаболита (ММФ) с глутатионом

(GSH). Механизм действия ДМФ является сложным и противоречивым. Эффективность данного соединения связывают с множеством различных явлений, затрагивающих ковалентную модификацию белков и превращение «пролекарственного» ДМФ в ММФ. В частности, выделены следующие пути, имеющие отношение к противовоспалительному действию ДМФ: 1) активация антиоксидантного, противовоспалительного каскада ядерного фактора-2 (родственного эритроидному фактору 2) (NRF2) вследствие взаимодействия электрофильного фрагмента α,β -ненасыщенного сложного эфира с нуклеофильными цистеиновыми остатками Kelch-подобного ECH-ассоциированного протеина 1 (KEAP1) (Brennan M. S. *et al.*, 2015); 2) индукция активирующего фактора транскрипции 3 (ATF3), приводящая к подавлению провоспалительных цитокинов интерлейкина (IL)-6 и IL-8 (Müller S. *et al.*, 2017); 3) инактивация гликолитического фермента глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФДГ) посредством сукцинирования ее каталитического цистеинового остатка ненасыщенным сложным эфиром-акцептором Михаэля (Kornberg M. D. *et al.*, 2018; Angiari S. and O'Neill L. A., 2018); 4) ингибирование выработки цитокина, управляемого ядерным фактором-каппа-B (NF- κ B) (Gillard G. O. *et al.*, 2015); 5) предотвращение ассоциирования PKC θ с костимулирующим рецептором CD28 для снижения выработки IL-2 и блокирования активации Т-клеток (Blewett M. M. *et al.*, 2016); 6) реакция электрофильного α,β -ненасыщенного сложного эфира с нуклеофильной тиольной группой антиоксиданта GSH, влияющая на клеточный ответ на окислительный стресс (Lehmann J. C. U. *et al.*, 2007); 7) агонизм рецептора 2 гидроксикарбоновой кислоты (HCA2) и ММФ, образующегося *in vivo* при гидролизе ДМФ (von Glehn F. *et al.*, 2018); 8) аллостерическое ковалентное ингибирование p90 рибосомных киназ S6 (Andersen J. L. *et al.*, 2018); 9) подавление экспрессии и функции индуцируемого гипоксией фактора 1 α (HIF-1 α) и его генов-мишеней, таких как IL-8 (Zhao G. *et al.*, 2014); и 10) ингибирование образования убиквитиновых цепей M1 и K63, индуцируемого Toll-подобным рецептором (TLR) (McGuire V. A. *et al.*, 2016). В целом, за исключением агонизма HCA2 (Tang H. *et al.*, 2008), мембранопроницаемый диэфир ДМФ обычно демонстрирует более выраженные биологические эффекты в клетках, по сравнению с его моноэфирным аналогом ММФ. Однако отсутствие системного воздействия ДМФ *in vivo* привело некоторых исследователей к убеждению, что ММФ фактически является основным активным компонентом после перорального введения ДМФ (Mrowietz U. *et al.*, 2018). Таким образом, очевидно, что часть сложных биологических свойств, проявляемых ДМФ в клетках, теряется вследствие гидролиза *in vivo* до ММФ.

Недавно было обнаружено, что во время активации воспалительных макрофагов САС становится анаплеротическим и отклоняется таким образом, что образуется ненасыщенная двухосновная итаконовая кислота, «итаконат» (Murphy M. P. and O'Neill L. A. J., 2018; O'Neill L. A. J. and Artyomov M. N., 2019; Yu X.-H. *et al.*, 2019). Вместо того, чтобы

гидратироваться до изоцитрата под действием аконитатгидратазы, промежуточный аконитат CAC декарбоксилируется под действием белкового продукта иммунно-чувствительного гена 1 (IRG1), одного из наиболее активированных генов в макрофагах в провоспалительных условиях, впоследствии названного аконитат-декарбоксилазой 1, с образованием итаконовой кислоты (Michelucci A. *et al.*, 2013). Указанная ненасыщенная двухосновная кислота является ингибитором бактериального фермента изоцитратлиазы и, следовательно, проявляет антибактериальную активность. Кроме того, было показано, что итаконовая кислота ингибирует фермент CAC сукцинатдегидрогеназу (SDH) (Ackermann *et al.*, 1949), что приводит, соответственно, к накоплению сукцината (Cordes T. *et al.*, 2016).

Ингибируя SDH, которая представляет собой фермент, критически важный для воспалительной реакции (E. L. Mills *et al.*, 2016), итаконат уменьшает воспаление *in vitro* и *in vivo* во время активации макрофагов и ишемии-реперфузионного повреждения (Lampropoulou V. *et al.*, 2016).

Как и фумаровая кислота, итаконовая кислота представляет собой α,β -ненасыщенную карбоновую кислоту. Таким образом, она является акцептором Михаэля, который вызывает общую реакцию на электрофильный стресс. В этом отношении указанный дизфир, диметилитаконат итаконовой кислоты (ДМИ), как и ДМФ, вызывает противовоспалительный ответ, снижая уровни экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-12 и IL-18 в макрофагах, полученных из костного мозга, стимулированного липополисахаридом (LPS) (WO2017/142855A1, включена в настоящий документ посредством ссылки). Указанный ответ, по-видимому, частично опосредован активацией NRF2 через алкилирование остатков цистеина KEAP1 электрофильным фрагментом α,β -ненасыщенного сложного эфира (Mills E. L. *et al.*, 2018), что усиливает экспрессию генов, регулирующих последующие звенья сигнальных каскадов, с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Тем не менее, не все выраженные иммунорегуляторные эффекты, вызываемые ДМИ, можно объяснить активацией NRF2. В частности, модуляция I κ B ζ под действием ДМИ не зависит от NRF2 и опосредуется активацией ATF3, общего отрицательного регулятора иммунной активации, который подавляет различные цитокины, такие как IL-6 (Bambouskova M. *et al.*, 2018). Кроме того, ингибируя выработку белка I κ B ζ , ДМИ облегчает опосредованные IL-17 патологии, подчеркивая терапевтический потенциал указанного регуляторного пути (WO2019/036509A1, включена в настоящий документ посредством ссылки). Недавно сообщалось, что ДМИ 1) демонстрирует защитный эффект в отношении церебральной ишемии/реперфузионного повреждения, что обеспечивает потенциал для лечения ишемического инсульта (Zhang D. *et al.*, 2019); 2) обеспечивает защиту от кардиотоксического действия доксорубина (Shan Q. *et al.*, 2019); и 3) защищает от мастита, индуцированного липополисахаридом, у мышей посредством активации MAPK и

NRF2 при одновременном ингибировании сигнальных путей NF- κ B (Zhao C. *et al.*, 2019), что еще больше подчеркивает его фармакологический потенциал. Кроме того, считается, что ДМИ пригоден для профилактики и лечения язвенного колита и его перерождения в рак (CN110731955, Онкологический центр Университета Сунь Ятсена); и сообщалось, что он защищает от грибкового кератита посредством активации сигнального пути NRF2/HO-1 (Gu L. *et al.*, 2020). Тем не менее, следует отметить, что ДМИ не метаболизируется до итаконовой кислоты внутриклеточно (ElAzzouny M. *et al.*, 2017). Другие α,β -ненасыщенные сложные эфиры проявляют эффекты снижения уровня IL-1 β в макрофагах посредством ингибирования инфламмосомы NLRP3 (Cocco M. *et al.*, 2017 и 2014), и было продемонстрировано, что они ингибируют путь TLR4, что в конечном итоге приводит к подавлению LPS-индуцированной стимуляции NF- κ B, фактора некроза опухоли (TNF)- α , IL-1 β и высвобождения оксида азота (Zhang S. *et al.*, 2012).

Было показано, что другие производные итаконовой кислоты вызывают противовоспалительный эффект (Bagavant G. *et al.*, 1994). Ярким примером является 4-октилитаконовая кислота (4OI), производное итаконата с улучшенным клеточным захватом. Поскольку в 4OI α,β -ненасыщенная карбоновая кислота не подвергается эстерификации, указанный электрофил проявляет низкую реакционную способность с биологическими тиолами (Schmidt T. J. *et al.*, 2007), что очень похоже на ситуацию с самой итаконовой кислотой. Благодаря его низкой реакционной способности/электрофильности, NRF2-активирующие эффекты 4OI не ослабляются под действием GSH, в отличие от результатов с гораздо более реактивным ДМИ. В последнем случае α,β -ненасыщенная карбоновая кислота эстерифицируется, и, как следствие, действие ДМИ, заключающееся в снижении уровня IL-6 и активации NRF2, аннулируется тиолами, N-ацетилцистеином и GSH, соответственно. Благодаря реакции с KEAP1 и последующей активации NRF2, а также ингибированию ГАДФГ (Liao S.-T. *et al.*, 2019), было продемонстрировано, что 4OI вызывает широкий спектр интересных биологических эффектов, включая: 1) защиту нейронов от пероксида водорода (Liu H. *et al.*, 2018); 2) ингибирование выработки провоспалительных цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с СКВ (Tang C. *et al.*, 2018); и 3) защиту эндотелиальных клеток пуповинной вены человека от высокого уровня глюкозы (Tang C. *et al.*, 2019); 4) замедление остеокластогенеза посредством подавления E3 убиквитинлигазы Hrd1 и активации передачи сигналов NRF2 (Sun X. *et al.*, 2019); 5) индукцию угнетения STING под действием NRF2 и выработку IFN типа I в клетках, полученных от пациентов с STING-зависимыми интерферопатиями (Olaghier D. *et al.*, 2018); 6) защиту от почечного фиброза посредством ингибирования пути TGF- β /Smad, аутофагии и снижения выработки активных форм кислорода (Tian F. *et al.*, 2020); 7) снижение вирусной нагрузки на головной мозг мышей, которым интракраниально вводили вирус Зика (Daniels B. P. *et al.* 2019); и 8)

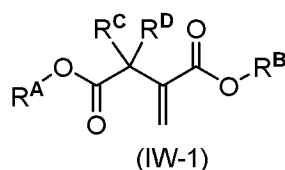
защиту от ишемии-реперфузионного повреждения печени (Yi F. *et al.* 2020). Кроме того, показано, что итаконат модулирует трикарбоновую кислоту и окислительно-восстановительный метаболизм, устраняя реперфузионное повреждение (Cordes T. *et al.*, 2020). Кроме того, повышенные уровни итаконата в плазме демонстрируют четкую корреляцию со снижением показателей активности заболевания ревматоидного артрита после начала терапии традиционными противоревматическими лекарственными средствами, модифицирующими заболевание (сDMARD) (Daly R. *et al.* 2019).

В публикации Artyomov *et al.* (WO2017/142855; WO2019/036509) описано применение итаконата, малоната или их производных в качестве иммуномодулирующего агента.

Несмотря на вышеуказанные открытия, сохраняется потребность в обнаружении и разработке новых итаконатных производных, обладающих улучшенными свойствами по сравнению с доступными в продаже противовоспалительными агентами, такими как ДМФ. Авторами настоящего изобретения неожиданно обнаружено, что некоторые сложные диэферы итаконата являются высокоэффективными для снижения высвобождения цитокина в клетках и/или для активации NRF2-зависимых эффектов. Указанные свойства, среди прочих, обуславливают их потенциально более высокую эффективность по сравнению с ДМИ и/или диметилфумаратом. Таким образом, указанные соединения обладают превосходными противовоспалительными свойствами.

Краткое описание изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (IW-1):



где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила, 6–10-членного гетероспироциклила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , $NR^{2A}R^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7A} и/или R^{8A} ;

- R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;
- 5 R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;
- или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;
- 10 R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;
- или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо,
- 15 необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо;
- R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9A} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;
- 20 qA равен 0 или 1;
- W^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;
- 25 где
- R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$,
- 30 $C(O)NHSO_2R^{9B}$ и $C(O)NHSO_2NR^{2B}R^{3B}$;
- R^{1B} выбран из группы, состоящей из галогена, трифторметила, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;
- 35 R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ алкила), циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2B} и R^{3B} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

или R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, галогена, CO_2H , гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

q_B равен 0 или 1;

W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^C и R^D независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-2} алкила, гидрокси, метокси и фтора;

и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (IW-1) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (IW-1) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения в качестве лекарственного средства.

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (IW-1) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

В настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (IW-1) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с иммунным ответом.

В настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения формулы (IW-1) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

Также предложены промежуточные соединения для применения для получения соединений формулы (IW-1).

Подробное описание изобретения

Соединения Формулы (IW-1)

Варианты реализации и предпочтения, изложенные в данном документе в отношении соединения формулы (IW-1), в равной степени относятся к аспектам фармацевтической композиции, соединения для применения, применения и способов согласно настоящему изобретению.

Термин «C₁₋₁₀ алкил» относится к неразветвленной или разветвленной полностью насыщенной углеводородной группе, содержащей от 1 до 10 атомов углерода. Данный термин включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гептил, н-гексил и н-октил. Также включены другие разветвленные варианты, такие как гептил-CH(CH₃)– и гексил-CH(CH₃)–. Дополнительные разветвленные варианты включают н-пентил–CH(CH₂CH₃)– и (n-Bu)₂CH–. Другие разветвленные варианты включают н-пентил-C(CH₃)₂– или н-гексил-C(CH₃)₂–. Другой разветвленный вариант представляет собой -CH(t-Bu)₂. Другие алкильные группы, например, C₁₋₉ алкил, C₁₋₈ алкил, C₁₋₇ алкил, C₁₋₆ алкил, C₁₋₅ алкил, C₁₋₄ алкил, C₁₋₃ алкил, C₁₋₂ алкил, C₂₋₁₀ алкил, C₂₋₉ алкил, C₂₋₈ алкил, C₂₋₇ алкил, C₂₋₆ алкил, C₂₋₅ алкил, C₂₋₄ алкил, C₂₋₃ алкил, C₃₋₁₀ алкил, C₃₋₉ алкил, C₃₋₈ алкил, C₃₋₇ алкил, C₃₋₆ алкил, C₃₋₅ алкил, C₃₋₄ алкил, C₄₋₁₀ алкил, C₄₋₉ алкил, C₄₋₈ алкил, C₄₋₇ алкил, C₄₋₆ алкил, C₄₋₅ алкил, C₅₋₁₀ алкил, C₅₋₉ алкил, C₅₋₈ алкил, C₅₋₇ алкил, C₅₋₆ алкил, C₆₋₁₀ алкил, C₆₋₉ алкил, C₆₋₈ алкил, C₇₋₁₀ алкил, C₇₋₉ алкил, C₇₋₈ алкил, C₈₋₁₀ алкил, C₈₋₉ алкил и C₉₋₁₀ алкил, являются такими, как определено выше, но содержат другое количество атомов углерода. Термин «C₁₋₁₀ алкил» также включает «C₁₋₁₀ алкилен», который

представляет собой бифункциональную неразветвленную или разветвленную полностью насыщенную углеводородную группу, содержащую от 1 до 10 атомов углерода. Примеры «C₁₋₁₀ алкиленовых» групп включают метилен, этилен, н-пропилен, н-бутилен, н-пентилен, н-гептилен, г-гексилен и н-октилен.

5

Термин «C₂₋₁₀ алкенил» относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной группе, содержащей от 2 до 10 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Данный термин включает CH=CH₂, CH₂CH=CH₂, CH=CHCH₃, CH₂CH₂CH=CH₂, CH=CHCH₂CH₃, CH₂CH=CHCH₃, CH₂CH₂CH₂CH=CH₂, CH=CHCH₂CH₂CH₃, CH₂CH=CHCH₂CH₃, CH₂CH₂CH=CHCH₃, CH=CHCH=CHCH₃ и CH₂CH=CHCH=CH₂. Также включены разветвленные варианты, такие как CH(CH₃)CH=CH₂ и CH=C(CH₃)CH₂. Другие алкенильные группы, например, C₂₋₉ алкенил, C₂₋₈ алкенил, C₂₋₇ алкенил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₄ алкенил, C₂₋₃ алкенил, C₃₋₁₀ алкенил, C₃₋₉ алкенил, C₃₋₈ алкенил, C₃₋₇ алкенил, C₃₋₆ алкенил, C₃₋₅ алкенил, C₃₋₄ алкенил, C₄₋₁₀ алкенил, C₄₋₉ алкенил, C₄₋₈ алкенил, C₄₋₇ алкенил, C₄₋₆ алкенил, C₄₋₅ алкенил, C₅₋₁₀ алкенил, C₅₋₉ алкенил, C₅₋₈ алкенил, C₅₋₇ алкенил, C₅₋₆ алкенил, C₆₋₁₀ алкенил, C₆₋₉ алкенил, C₆₋₈ алкенил, C₇₋₁₀ алкенил, C₇₋₉ алкенил, C₇₋₈ алкенил, C₈₋₁₀ алкенил, C₈₋₉ алкенил и C₉₋₁₀ алкенил, являются такими, как определено выше, но содержат другое количество атомов углерода.

Термин «C₁₋₄ алкокси» относится к C₁₋₄ алкильной группе (например, C₁₋₃ алкильной группе, C₁₋₂ алкильной группе или C₁ алкильной группе), определение которой приведено выше, связанной одинарной связью с атомом кислорода. Данный термин включает метокси, этокси, 1-пропокси и 2-пропокси, и, в частности, метокси.

Термин «C₁₋₄ галогеналкил» (например, C₁₋₃ галогеналкильная группа, C₁₋₂ галогеналкильная группа или C₁ галогеналкильная группа) в данном контексте относится к неразветвленной или разветвленной полностью насыщенной углеводородной цепи, содержащей указанное количество атомов углерода и по меньшей мере один атом галогена, такой как фтор или хлор, в частности, фтор. Примером галогеналкила является CF₃. Дополнительные примеры галогеналкила представляют собой CHF₂ и CH₂CF₃.

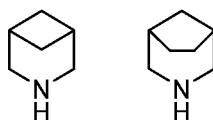
Термин «C₁₋₄ галогеналкокси» относится к C₁₋₄ галогеналкильной группе (например, C₁₋₃ галогеналкильной группе, C₁₋₂ галогеналкильной группе или C₁ галогеналкильной группе), определение которой приведено выше, связанной одинарной связью с атомом кислорода. Примеры C₁₋₄ галогеналкокси включают OCF₃, OCHF₂ и OCH₂CF₃.

Термин «C₃₋₁₀ циклоалкил» относится к полностью насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 3 до 10 атомов углерода. Данный термин включает

циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил и циклодецил, а также мостиковые системы, такие как бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил и адамантил. Другие циклоалкильные группы, например, C₃₋₉ циклоалкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₇ циклоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₅ циклоалкил, C₃₋₄ циклоалкил, C₄₋₁₀ циклоалкил, C₄₋₉ циклоалкил, C₄₋₈ циклоалкил, C₄₋₇ циклоалкил, C₄₋₆ циклоалкил, C₄₋₅ циклоалкил, C₅₋₁₀ циклоалкил, C₅₋₉ циклоалкил, C₅₋₈ циклоалкил, C₅₋₇ циклоалкил, C₅₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₉ циклоалкил, C₆₋₈ циклоалкил, C₆₋₇ циклоалкил, C₇₋₁₀ циклоалкил, C₇₋₉ циклоалкил, C₇₋₈ циклоалкил, C₈₋₁₀ циклоалкил, C₈₋₉ циклоалкил и C₉₋₁₀ циклоалкил, являются такими, как определено выше, но содержат другое количество атомов углерода.

Термин «C₅₋₁₀ спироциклоалкил» относится к бициклической циклоалкильной группе, в которой два кольца связаны только через один атом. Кольца могут быть различными или одинаковыми. Данный термин включает спиро[3.3]гептил. Другие спироциклоалкильные группы, например, C₅₋₉ спироциклоалкил, C₅₋₈ спироциклоалкил и C₅₋₇ спироциклоалкил, являются такими, как определено выше, но содержат другое количество атомов углерода.

Термин «4–10-членный гетероциклил» относится к неароматической циклической группе, содержащей от 4 до 10 кольцевых атомов и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O, S и B. Термин «гетероциклил» использован взаимозаменяемо с «гетероциклическим кольцом». Данный термин включает оксетанил, тиетанил, азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил и гомоморфолинил. Другие гетероциклильные группы, например, 4–9-членный гетероциклил, 4–8-членный гетероциклил, 4–7-членный гетероциклил, 4–6-членный гетероциклил и 4–5-членный гетероциклил, являются такими, как определено выше, но содержат другое количество кольцевых атомов. 4–10-членные (например, 4–7-членные или 4-6-членные) гетероциклильные группы обычно могут быть замещены одной или более оксо-группами. В частности, тиетанил замещен одной или двумя оксо-группами. Предусмотрены также бициклические гетероциклические соединения, такие как следующие:



Термин «6–10-членный гетероспироциклил» относится к бициклической неароматической группе, содержащей 6-10 кольцевых атомов и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O, S и B, в которой два кольца связаны только через один атом. Данный термин включает следующую группу



Другие гетероспироциклические группы, например, 6–9-членный гетероспироциклический, 6–8-членный гетероспироциклический, 7–10-членный гетероспироциклический, 7–9-членный гетероспироциклический и 7–8-членный гетероспироциклический, являются такими, как определено выше, но содержат другое количество кольцевых атомов.

5

Термин «гидрокси» (который также может быть упомянут как «гидроксил») относится к группе -ОН.

10

Термин «оксо» относится к заместителю =O, причем атом кислорода связан двойной связью с атомом углерода (например, C=O) или другого элемента (например, S=O, S(=O)₂). Атом углерода или другого элемента, в частности, представляет собой атом алкильной, циклоалкильной, спироциклоалкильной или гетероциклической группы.

15

Термин «5-6-членный гетероарил» относится к циклической группе ароматического характера, содержащей 5-6 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, независимо выбранный из N, O и S. Данный термин включает пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, оксазазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил, пирадизинил и пиазинил.

20

Термин «галоген» в данном контексте относится к фтору, хлору, бром или йоду. Конкретные примеры галогена представляют собой фтор и хлор, в частности, фтор.

25

Если указано, что заместители являются *необязательно замещенными* в формулах (IW-1), (IW), (IW-a), (IW-b), (IW-c), (IW-d), (IW-e), (IY), (I), (IWA), (IYA), (IA), (IWB), (IYB), (IB), (IWC), (IC), (IWD-1), (IYD-1), (ID-1), (IWD-2), (IYD-2), (ID-2) и (IWE) в различных вариантах реализации и предпочтениях, описанных ниже, то указанные заместители *необязательно* замещены так, как указано в приведенных формулах, если не указано иное, даже если возможное замещение в явном виде не перечислено в конкретном варианте реализации.

30

В одном варианте реализации R^A выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₅₋₁₀ спироциклоалкила, 6–10-членного гетероспироциклила и 4–10-членного гетероциклила.

35

В частности, R^A выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₂₋₈ алкенила, C₃₋₈ циклоалкила, C₅₋₈ спироциклоалкила, 6-9-членного гетероспироциклила и 4–7-членного гетероциклила. В частности, R^A выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₃₋₈

циклоалкила и 4–7-членного гетероциклила.

В частности, R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила и C_{5-10} спироциклоалкила. В частности, R^A выбран из группы, состоящей из C_{6-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{6-10} циклоалкила и C_{5-10} спироциклоалкила, например, R^A выбран из группы, состоящей из C_{6-10} алкила и C_{6-10} циклоалкила. Альтернативно, R^A выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, н-гексила, н-гептила, н-октила, гептил- $CH(CH_3)-$, гексил- $CH(CH_3)-$ и C_8 циклоалкила.

В частности, R^A представляет собой C_{1-10} алкил, в частности, C_{1-8} алкил.

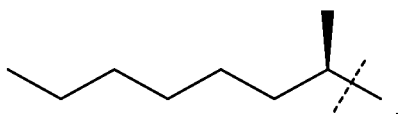
В частности, R^A выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, н-пентила, н-гексила, н-гептила и н-октила, и, в частности, выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, н-гексила и н-октила.

В частности, R^A представляет собой C_{6-10} алкил, в частности, н-гептил, н-октил, гептил- $CH(CH_3)-$ и гексил- $CH(CH_3)-$, такой как гексил- $CH(CH_3)-$.

В частности, R^A представляет собой н-пентил- $C(CH_3)_2-$ или н-гексил- $C(CH_3)_2-$.

В частности, R^A представляет собой н-гексил- $CH(CH_3)-$, н-пентил- $C(CH_3)_2-$ или н-гексил- $C(CH_3)_2-$.

Наиболее подходящий R^A представляет собой гексил- $CH(CH_3)-$ и имеет следующую структуру.

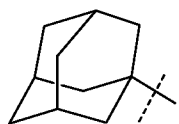


В одном варианте реализации R^A представляет собой C_{2-10} алкенил, например, C_{3-10} алкенил, в частности, $CH_2CH=CH_2$ или $CH=CHCH_3$. Альтернативно, R^A представляет собой C_{2-8} алкенил.

В одном варианте реализации R^A представляет собой C_{3-10} циклоалкил, в частности, C_{3-8} циклоалкил. В частности, R^A представляет собой C_{6-10} циклоалкил, в частности, C_8 циклоалкил.

В частности, R^A выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила и бицикло[2.2.1]гептила; и, в частности, представляет собой циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклооктил или бицикло[2.2.1]гептил. Альтернативно, R^A выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила, и, в частности, представляет собой циклобутил или циклооктил. В частности, R^A представляет собой циклооктил. Альтернативно, R^A представляет собой циклобутил.

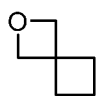
В частности, R^A представляет собой 1-адамантил:



В одном варианте реализации R^A представляет собой C_{5-10} спироциклоалкил, такой как C_{5-8} спироциклоалкил и, в частности, представляет собой спиро[3.3]гептил.

В одном варианте реализации R^A представляет собой 4–10-членный гетероциклил, в частности, 4–7-членный или 4-6-членный гетероциклил, такой как 4-7-членный гетероциклил. В частности, R^A представляет собой 4-10-членный (например, 4–7-членный или 4-6-членный, например, 4-7-членный гетероциклил) гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В частности, R^A выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила, тиоморфолинила и морфолинила. В одном варианте реализации R^A выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперазинила, пиперидинила, тиомрфолинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В частности, R^A представляет собой 4-членный гетероциклил, например, выбранный из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила и тиетанила. В частности, тиетанил замещен одной или двумя оксо-группами.

В одном варианте реализации R^A представляет собой 6–10-членный гетероспироциклил, например, 7-10-членный гетероспироциклил или 6-9-членный гетероспироциклил, такой как 6-9-членный гетероспироциклил, и, в частности, представляет собой:



В одном варианте реализации, например, R^A , определение которого приведено выше, является незамещенным. В частности, R^A представляет собой $-CH(CH_3)-$ и является

незамещенным.

В другом варианте реализации, например, R^A , определение которого приведено выше, является замещенным.

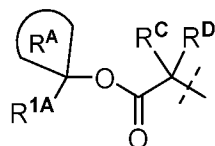
5

В одном варианте реализации R^A замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , $NR^{2A}R^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$. В частности, один или более заместителей представляют собой R^{1A} . В частности, R^A замещен одним R^{1A} . Альтернативно, R^A замещен двумя R^{1A} . Альтернативно, R^A замещен тремя R^{1A} . В любом из указанных выше вариантов реализации R^{1A} могут быть одинаковыми или различными.

10

Если R^A замещен по меньшей мере одной группой R^{1A} , то заместитель может заменять любую связь C-H, присутствующую в R^A . Если R^A замещен по меньшей мере двумя группами R^{1A} , то группы R^{1A} могут быть у одного и того же атома углерода или у различных атомов углерода. Если R^A представляет собой циклическую группу, такую как C_{3-10} циклоалкил, C_{5-10} спироциклоалкил, 6–10-членный гетероспироциклил и 4–10-членный гетероциклил, то указанная группа может быть замещена в точке присоединения R^A к атому кислорода с образованием следующих структур:

15



20

В одном варианте реализации R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; и, в частности, выбран из группы, состоящей из фтора, метила, циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$ и фенила. Во втором варианте реализации R^{1A} выбран из группы, состоящей из метила, циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила.

25

В частности, R^{1A} представляет собой фтор. Альтернативно, R^{1A} представляет собой метил. Альтернативно, R^{1A} представляет собой $COOH$. Альтернативно, R^{1A} представляет собой циано. Альтернативно, R^{1A} представляет собой $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$. Альтернативно, R^{1A} представляет собой C_{3-8} циклоалкил. Альтернативно, R^{1A} представляет собой 4–7-членный гетероциклил. Альтернативно, R^{1A} представляет собой фенил. Альтернативно, R^{1A} представляет собой 5-6-членный гетероарил.

30

Наиболее подходящий R^{1A} выбран из фтора, метила, C_{3-8} циклоалкила и фенила, например, из фтора и фенила, в частности, фтора.

35

В другом варианте реализации R^A замещен одной фенильной группой. В другом варианте реализации R^A замещен тремя группами фтора. В частности, три группы фтора присоединены к одному и тому же концевому атому углерода с образованием группы CF_3 .

- 5 В одном варианте реализации R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила. В частности, R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, трет-бутила и фенила. В одном варианте реализации фенильная группа является незамещенной. В другом варианте реализации фенильная группа замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена. В частности, указанный заместитель представляет собой C_{1-4} алкил. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой C_{1-4} алкокси. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой гидроксид. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой CO_2H . Альтернативно, указанный заместитель представляет собой циано. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой метансульфонил. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой галоген. В одном варианте реализации фенильная группа замещена одним заместителем, указанным выше. В одном варианте реализации фенильная группа замещена двумя заместителями, указанными выше. В одном варианте реализации фенильная группа замещена тремя заместителями, указанными выше. В любом из указанных выше вариантов реализации заместители могут быть одинаковыми или различными.

- В одном варианте реализации R^{1A} замещен R^{7A} и/или R^{8A} , если R^{1A} представляет собой метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил, такой как метил или фенил. В частности, R^{1A} замещен R^{7A} и R^{8A} . Альтернативно, R^{1A} замещен R^{7A} или R^{8A} . В одном варианте реализации R^{1A} не замещен R^{7A} и/или R^{8A} , если R^{1A} представляет собой метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил. В одном варианте реализации R^{1A} замещен R^{7A} , а R^{8A} отсутствует.

- 30 В одном варианте реализации R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена; или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо.

- В частности, R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, метила, этила, метокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена (например, фтора), например, из оксо, метила, этила, метокси, гидроксид, циано, метансульфонила и галогена (например, фтора); или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо. В одном варианте реализации R^{7A} и R^{8A} представляют собой

фтор. В одном варианте реализации R^{7A} и R^{8A} представляют собой хлор. В одном варианте реализации R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, циано, метансульфонил и галогена.

- 5 В частности, R^{7A} представляет собой оксо. Альтернативно, R^{7A} представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил. Альтернативно, R^{7A} представляет собой C_{1-4} алкокси, такой как метокси. Альтернативно, R^{7A} представляет собой C_{1-4} галогеналкил, такой как CF_3 . Альтернативно, R^{7A} представляет собой C_{1-4} галогеналкокси, такой как OCF_3 . Альтернативно, R^{7A} представляет собой гидроксид. Альтернативно, R^{7A} представляет собой
- 10 CO_2H . Альтернативно, R^{7A} представляет собой циано. Альтернативно, R^{7A} представляет собой метансульфонил. Альтернативно, R^{7A} представляет собой галоген, такой как хлор или фтор, например, хлор. В любом из представленных выше вариантов реализации, в частности, R^{8A} отсутствует. Более конкретно, R^{7A} представляет собой галоген, такой как хлор или фтор, например, хлор, или C_{1-4} галогеналкил, такой как CF_3 , а R^{8A} отсутствует.

- 15 В частности, R^{8A} представляет собой оксо. Альтернативно, R^{8A} представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил. Альтернативно, R^{8A} представляет собой C_{1-4} алкокси, такой как метокси. Альтернативно, R^{8A} представляет собой C_{1-4} галогеналкил, такой как CF_3 . Альтернативно, R^{8A} представляет собой C_{1-4} галогеналкокси, такой как OCF_3 .
- 20 Альтернативно, R^{8A} представляет собой гидроксид. Альтернативно, R^{8A} представляет собой CO_2H . Альтернативно, R^{8A} представляет собой циано. Альтернативно, R^{8A} представляет собой метансульфонил. Альтернативно, R^{8A} представляет собой галоген, такой как хлор или фтор, например, хлор. В любом из представленных выше вариантов реализации, в частности, R^{7A} отсутствует.

- 25 В другом варианте реализации R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо. В частности, R^{7A} и R^{8A} образуют C_{3-8} циклоалкильное кольцо, такое как C_{3-6} циклоалкильное кольцо. В частности, R^{7A} и R^{8A} образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, такое как 4–6-членное гетероциклическое кольцо.

- 30 В одном варианте реализации R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил. В частности, R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой H, C_{1-4} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил.

- 35 В частности, R^{2A} представляет собой H. Альтернативно, R^{2A} представляет собой C_{1-8} алкил, такой как C_{1-4} алкил, например, метил. Альтернативно, R^{2A} представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как C_{3-6} циклоалкил. Альтернативно, R^{2A} представляет собой фенил.

В одном варианте реализации R^{2A} представляет собой метил или фенил, в частности, фенил.

В частности, R^{3A} представляет собой H. Альтернативно, R^{3A} представляет собой C_{1-8} алкил, такой как C_{1-4} алкил, например, метил. Альтернативно, R^{3A} представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как C_{3-6} циклоалкил. Альтернативно, R^{3A} представляет собой фенил.

В одном варианте реализации R^{3A} представляет собой метил.

10 В одном варианте реализации R^{2A} и R^{3A} являются незамещенными. В другом варианте реализации R^{2A} и R^{3A} замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_qW^A$. В одном варианте реализации R^{2A} замещен так, как описано в данном документе, а R^{3A} является незамещенным. В одном варианте реализации R^{2A} является незамещенным, а R^{3A} замещен так, как описано в данном документе. В частности, указанный заместитель представляет собой C_{1-8} алкил, такой как метил или этил. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой C_{1-4} алкокси, такой как метокси. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой фтор. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой гидроксид. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой оксо. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой $-(CH_2)_qW^A$. В частности, R^{2A} и/или R^{3A} замещены одним заместителем. Альтернативно, R^{2A} и/или R^{3A} замещены двумя заместителями. Альтернативно, R^{2A} и/или R^{3A} замещены тремя заместителями. В любом из указанных выше вариантов реализации заместители могут быть одинаковыми или различными.

25 В одном варианте реализации R^{2A} и R^{3A} образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо. В частности, 4–7-членное гетероциклическое кольцо является незамещенным. Альтернативно, 4–7-членное гетероциклическое кольцо замещено одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо. В частности, указанный заместитель представляет собой C_{1-2} алкил, такой как метил. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой гидроксид. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой оксо. В частности, 4–7-членное гетероциклическое кольцо замещено одним заместителем. 30 Альтернативно, 4–7-членное гетероциклическое кольцо замещено двумя заместителями. Альтернативно, 4–7-членное гетероциклическое кольцо замещено тремя заместителями. В любом из указанных выше вариантов реализации заместители могут быть одинаковыми или различными.

В одном варианте реализации R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил. В частности, R^{9A} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил. В частности, R^{9A} представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил. Альтернативно, R^{9A} представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как C_{3-5} циклоалкил. Альтернативно, R^{9A} представляет собой фенил.

В одном варианте реализации R^{9A} представляет собой метил или фенил, в частности, фенил.

В одном варианте реализации R^{9A} является незамещенным. В другом варианте реализации R^{9A} замещен C_{1-8} алкилом, C_{1-4} алкокси, фтором, гидроксидом, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$. В частности, указанный заместитель представляет собой C_{1-8} алкил, такой как метил или этил. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой C_{1-4} алкокси, такой как метокси. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой фтор. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой гидроксид. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой оксо. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой $-(CH_2)_{qA}W^A$. В частности, R^{9A} замещен одним заместителем. Альтернативно, R^{9A} замещен двумя заместителями. В частности, R^{9A} замещен тремя заместителями. В любом из указанных выше вариантов реализации заместители могут быть одинаковыми или различными.

В одном варианте реализации W^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила. В частности, W^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила и фенила. В одном варианте реализации W^A является незамещенным. В другом варианте реализации W^A замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксидом, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена. В частности, указанный заместитель представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил или этил. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой C_{1-4} алкокси, такой как метокси. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой гидроксид. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой CO_2H . Альтернативно, указанный заместитель представляет собой циано. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой метансульфонил. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой галоген, такой как фтор. В частности, W^A замещен одним заместителем. Альтернативно, W^A замещен двумя заместителями. В частности, W^A замещен тремя заместителями. В любом из указанных выше вариантов реализации заместители могут быть одинаковыми или различными.

В одном варианте реализации qA равен 0. В одном варианте реализации qA равен 1.

В одном варианте реализации R^A содержит 6 или более атомов углерода, например, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, например, 8, 9 или 10 атомов углерода. В частности, R^A содержит 6 атомов углерода. Альтернативно, R^A содержит 7 атомов углерода. Альтернативно, R^A содержит 8 атомов углерода. Альтернативно, R^A содержит 9 атомов углерода. Альтернативно, R^A содержит 10 атомов углерода.

В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила. В частности, R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{2-8} алкенила, C_{3-8} циклоалкила и 4–7-членного гетероциклила. В частности, R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{3-8} циклоалкила и 4–7-членного гетероциклила. Альтернативно, R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-6} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила. Альтернативно, R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила.

В одном варианте реализации R^B представляет собой C_{1-10} алкил, в частности, C_{1-8} алкил, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкил или C_{1-2} алкил. В одном варианте реализации R^B представляет собой C_{1-2} алкил. В частности, R^B представляет собой C_{1-10} алкил, такой как C_{1-2} алкил, замещенный R^{1B} . Если R^B представляет собой C_{1-10} алкил, в частности, C_{1-8} алкил, такой как C_{1-4} алкил, например, C_{1-3} алкил, например, C_{1-2} алкил, то, в частности, алкильная группа представляет собой n -алкил.

В частности, R^B выбран из группы, состоящей из метила, этила, n -пропила, изопропила, n -бутила, трет-бутила, n -пентила, n -гексила, n -гептила и n -октила, и, в частности, выбран из группы, состоящей из метила, этила, n -пропила, изопропила, n -бутила и трет-бутила, например, из метила и этила.

В одном варианте реализации R^B представляет собой C_{2-10} алкенил, например, C_{3-10} алкенил, в частности, $CH_2CH=CH_2$ или $CH=CHCH_3$. Альтернативно, R^B представляет собой C_{2-8} алкенил.

В одном варианте реализации R^B представляет собой C_{3-10} циклоалкил, в частности, C_{3-8} циклоалкил, такой как C_{3-6} циклоалкил.

В частности, R^B выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила,

циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила и бицикло[2.2.1]гептила; и, в частности, представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклооктил или бицикло[2.2.1]гептил. В другом варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила, и, в частности, представляет собой циклобутил или циклооктил. В другом варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из циклобутила и циклогексила.

В одном варианте реализации R^B представляет собой C_{5-10} спироциклоалкил, такой как C_{5-8} спироциклоалкил и, в частности, представляет собой спиро[3.3]гептил.

В одном варианте реализации R^B представляет собой 4–10-членный гетероциклический, в частности, 4–7-членный или 4-6-членный гетероциклический, такой как 4-7-членный гетероциклический. В частности, R^B представляет собой 4-10-членный (например, 4–7-членный или 4-6-членный) гетероциклический, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. Альтернативно, R^B представляет собой 4-10-членный (например, 4–7-членный или 4-6-членный) гетероциклический, содержащий один атом N. Альтернативно, R^B представляет собой 4-10-членный (например, 4–7-членный или 4-6-членный) гетероциклический, содержащий один атом O. В одном варианте реализации R^B представляет собой 4-10-членный (например, 4–7-членный или 4-6-членный) гетероциклический, содержащий один атом S. В частности, R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тийетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила, тиоморфолинила и морфолинила. В частности, R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тийетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперазинила, пиперидинила, тиоморфолинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В частности, R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тийетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила. В частности, R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тийетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В частности, R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тийетанила, необязательно замещенного одной или более оксо-группами, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, необязательно замещенного одной или более оксо-группами, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила. В частности, тийетанил замещен одной или двумя оксо-группами (например, с образованием, кольца, содержащего функциональную группу $S=O$ или $S(=O)_2$).

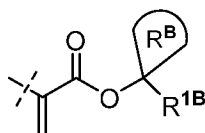
В одном варианте реализации R^B является незамещенным. В другом варианте реализации

R^B является замещенным. В частности, R^B замещен SO_2R^{9B} . Альтернативно, R^B замещен R^{1B} . В частности, R^B замещен одним R^{1B} . Альтернативно, R^B замещен двумя R^{1B} . Альтернативно, R^B замещен тремя R^{1B} . В любом из указанных выше вариантов реализации R^{1B} могут быть одинаковыми или различными.

5

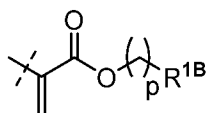
Если R^B замещен по меньшей мере одной группой R^{1B} , то заместитель может заменять любую связь C-H, присутствующую в R^B . Если R^B замещен по меньшей мере двумя группами R^{1B} , то группы R^{1B} могут быть у одного и того же атома углерода или у различных атомов углерода. Если R^B представляет собой циклическую группу, такую как C_{3-10} циклоалкил, C_{5-10} спироциклоалкил и 4–10-членный гетероциклил, то указанная группа может быть замещена в точке присоединения R^B к атому кислорода с образованием следующих структур:

10



Если R^B представляет собой $n-C_{1-10}$ алкил, в частности, $n-C_{1-8}$ алкил, такой как $n-C_{1-4}$ алкил, например, $n-C_{1-3}$ алкил, например, $n-C_{1-2}$ алкил, и замещен по меньшей мере одним (например, одним) R^{1B} , то, в частности, по меньшей мере один (например, один) R^{1B} присоединен к концевому атому углерода, т.е. с образованием следующего фрагмента:

15

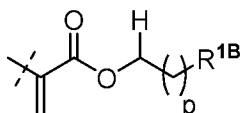


где p равен от 1 до 10, в частности, от 1 до 8, например, от 1 до 4, например, от 1 до 3, например, от 1 до 2.

20

Если R^B представляет собой C_{1-10} алкил, в частности, C_{1-8} алкил, такой как C_{1-4} алкил, например, C_{1-3} алкил, например, C_{1-2} алкил, и замещен по меньшей мере одним (например, одним) R^{1B} , то, в частности, тот атом углерода в R^B , который является смежным со сложноэфирным атомом кислорода, присоединен также к по меньшей мере одному (например, одному) атому водорода, т.е. с образованием следующего фрагмента:

25



где p равен от 0 до 9, в частности, от 0 до 7, например, от 0 до 3, например, от 0 до 2, например, от 0 до 1.

30

В одном варианте реализации R^{1B} выбран из группы, состоящей из галогена,

трифторметила, метила, CO_2H , циано, $\text{SiR}^{4\text{B}}\text{R}^{5\text{B}}\text{R}^{6\text{B}}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила. В частности, $\text{R}^{1\text{B}}$ выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; и, в частности, выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, C_{3-4} циклоалкила и фенила, и представляет собой, в частности, трифторметил, CO_2H , циано или циклопропил.

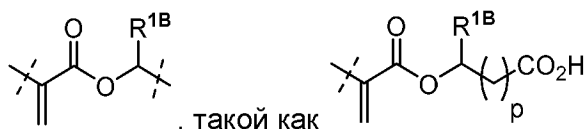
В частности, $\text{R}^{1\text{B}}$ представляет собой галоген, например, фтор. Альтернативно, $\text{R}^{1\text{B}}$ представляет собой трифторметил. Альтернативно, $\text{R}^{1\text{B}}$ представляет собой метил. Альтернативно, $\text{R}^{1\text{B}}$ представляет собой CO_2H . Альтернативно, $\text{R}^{1\text{B}}$ представляет собой циано. Альтернативно, $\text{R}^{1\text{B}}$ представляет собой $\text{SiR}^{4\text{B}}\text{R}^{5\text{B}}\text{R}^{6\text{B}}$. Альтернативно, $\text{R}^{1\text{B}}$ представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как C_{3-5} циклоалкил. Альтернативно, $\text{R}^{1\text{B}}$ представляет собой 4–7-членный гетероциклил, такой как 6-членный гетероциклил, например, пиперидинил. Альтернативно, $\text{R}^{1\text{B}}$ представляет собой фенил. Альтернативно, $\text{R}^{1\text{B}}$ представляет собой 5-6-членный гетероарил, в частности, тетразолил, например, 5-тетразолил.

Наиболее подходящий $\text{R}^{1\text{B}}$ представляет собой CO_2H . В одном варианте реализации R^{B} представляет собой C_1 алкил, и $\text{R}^{1\text{B}}$ представляет собой CO_2H . В частности, R^{B} представляет собой C_1 алкил, $\text{R}^{1\text{B}}$ представляет собой CO_2H , и тот атом углерода в C_1 алкиле, который является смежным со сложноэфирным атомом кислорода, присоединен также к по меньшей мере одному (например, одному) атому водорода. В другом варианте реализации R^{B} представляет собой C_2 алкил, и $\text{R}^{1\text{B}}$ представляет собой CO_2H . В частности, R^{B} представляет собой C_2 алкил, $\text{R}^{1\text{B}}$ представляет собой CO_2H , и тот атом углерода в R^{B} , который является смежным со сложноэфирным атомом кислорода, присоединен также к по меньшей мере одному (например, одному) атому водорода. В любом из указанных вариантов реализации, в частности, R^{B} не имеет дополнительных заместителей.

В одном варианте реализации R^{B} (в частности, если R^{B} представляет собой C_{1-10} алкил, в частности, C_{1-8} алкил, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкил или C_{1-2} алкил, например, C_{1-2} алкил) замещен группой CO_2H . В частности, R^{B} (в частности, если R^{B} представляет собой C_{1-10} алкил, в частности, C_{1-8} алкил, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкил или C_{1-2} алкил, например, C_{1-2} алкил) замещен группой CO_2H и по меньшей мере одним другим заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, трифторметила, метила, циано, $\text{SiR}^{4\text{B}}\text{R}^{5\text{B}}\text{R}^{6\text{B}}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила, например, из галогена, трифторметила и метила. В частности, R^{B} замещен группой CO_2H и одним дополнительным заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, например, фтора, трифторметила, метила, циано, $\text{SiR}^{4\text{B}}\text{R}^{5\text{B}}\text{R}^{6\text{B}}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного

гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила, например, из галогена, например, фтора, трифторметила и метила, например, из метила и трифторметила, например, трифторметила. В частности, CO_2H присоединен к концевому атому углерода алкильной группы, и один дополнительный заместитель присоединен к тому атому углерода в R^{B} , который является смежным со сложноэфирным атомом кислорода. В частности, R^{B} замещен группой CO_2H и двумя дополнительными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, например, фтора, трифторметила, циано, $\text{SiR}^{4\text{B}}\text{R}^{5\text{B}}\text{R}^{6\text{B}}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила, например, из галогена, например, фтора, и трифторметила. В частности, группа CO_2H присоединена к концевому атому углерода алкильной группы, и один из двух дополнительных заместителей присоединен к тому атому углерода в R^{B} , который является смежным со сложноэфирным атомом кислорода.

Термин «один дополнительный заместитель присоединен к тому атому углерода в R^{B} , который является смежным со сложноэфирным атомом кислорода» означает, что образуется следующий фрагмент:



где p равен от 0 до 9, в частности, от 0 до 7, например, от 0 до 3, например, от 0 до 2, например, от 0 до 1.

В одном варианте реализации $\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{R}^{5\text{B}}$ и $\text{R}^{6\text{B}}$ независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила. В частности, $\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{R}^{5\text{B}}$ и $\text{R}^{6\text{B}}$ независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, трет-бутила и фенила. В одном варианте реализации фенильная группа является незамещенной. В другом варианте реализации фенильная группа замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонил и галогена. В частности, указанный заместитель представляет собой C_{1-4} алкил. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой C_{1-4} алкокси. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой гидроксид. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой CO_2H . Альтернативно, указанный заместитель представляет собой циано. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой метансульфонил. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой галоген. В одном варианте реализации фенильная группа замещена одним заместителем, указанным выше. В одном варианте реализации фенильная группа замещена двумя заместителями, указанными выше. В одном варианте реализации фенильная группа замещена тремя заместителями, указанными выше. В любом из указанных выше вариантов реализации

заместители могут быть одинаковыми или различными.

В одном варианте реализации R^{1B} замещен R^{7B} и/или R^{8B} , если R^{1B} представляет собой метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил или 5-6-членный гетероарил. В частности, R^{1B} замещен R^{7B} и R^{8B} . Альтернативно, R^{1B} замещен R^{7B} или R^{8B} . В одном варианте реализации R^{1B} не замещен R^{7B} и/или R^{8B} , если R^{1B} представляет собой метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил или 5-6-членный гетероарил. В одном варианте реализации R^{1B} замещен R^{7B} , а R^{8B} отсутствует.

В одном варианте реализации R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ алкила), циано, метансульфонила и галогена. В частности, R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, метила, этила, метокси, гидроксид, CO_2H , $CO_2(C_{1-2}$ алкила), циано, метансульфонила и галогена (например, фтора); или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо.

В одном варианте реализации R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, метила, этила, метокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена (например, фтора); или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо. В одном варианте реализации R^{7B} и R^{8B} представляют собой циано или фтор, например, фтор.

В частности, R^{7B} представляет собой оксо. Альтернативно, R^{7B} представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил и этил. Альтернативно, R^{7B} представляет собой C_{1-4} алкокси, такой как метокси. Альтернативно, R^{7B} представляет собой гидроксид. Альтернативно, R^{7B} представляет собой CO_2H . Альтернативно, R^{7B} представляет собой $CO_2(C_{1-6}$ алкил), такой как $CO_2(C_{1-2}$ алкил). Альтернативно, R^{7B} представляет собой циано. Альтернативно, R^{7B} представляет собой метансульфонил. Альтернативно, R^{7B} представляет собой галоген, такой как фтор. В любом из представленных выше вариантов реализации, в частности, R^{8B} отсутствует.

В частности, R^{8B} представляет собой оксо. Альтернативно, R^{8B} представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил и этил. Альтернативно, R^{8B} представляет собой C_{1-4} алкокси, такой как метокси. Альтернативно, R^{8B} представляет собой гидроксид. Альтернативно, R^{8B} представляет собой CO_2H . Альтернативно, R^{8B} представляет собой $CO_2(C_{1-6}$ алкил), такой как $CO_2(C_{1-2}$ алкил). Альтернативно, R^{8B} представляет собой циано. Альтернативно, R^{8B} представляет собой метансульфонил. Альтернативно, R^{8B} представляет собой галоген, такой как фтор. В любом из представленных выше вариантов реализации, в частности, R^{7B}

отсутствует.

В другом варианте реализации R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо. В частности, R^{7B} и R^{8B} образуют C_{3-8} циклоалкильное кольцо, такое как C_{3-5} циклоалкильное кольцо. В частности, R^{7B} и R^{8B} образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, такое как 4-6-членное гетероциклическое кольцо.

В одном варианте реализации R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил. В частности, R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H, C_{1-4} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил.

В одном варианте реализации R^{2B} и/или R^{3B} независимо представляет/представляют собой метил, этил, трет-бутил или фенил.

В одном варианте реализации R^{2B} и/или R^{3B} необязательно независимо замещен/замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора и оксо; и, в частности, необязательно замещен/замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, фтора и оксо, например, выбранными из группы, состоящей из метила и фтора.

В частности, R^{2B} представляет собой H. Альтернативно, R^{2B} представляет собой C_{1-8} алкил, такой как C_{1-4} алкил, например, метил. Альтернативно, R^{2B} представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как C_{3-6} циклоалкил. Альтернативно, R^{2B} представляет собой фенил.

В одном варианте реализации R^B замещен группой OR^{2B} , где R^{2B} представляет собой ацетил.

В одном варианте реализации R^{2B} представляет собой метил или фенил.

В частности, R^{3B} представляет собой H. Альтернативно, R^{3B} представляет собой C_{1-8} алкил, такой как C_{1-4} алкил, например, метил. Альтернативно, R^{3B} представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как C_{3-6} циклоалкил. Альтернативно, R^{3B} представляет собой фенил.

В одном варианте реализации R^{3B} представляет собой метил.

В одном варианте реализации R^{2B} и R^{3B} являются незамещенными. В другом варианте реализации R^{2B} и R^{3B} замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$. В одном

варианте реализации R^{2B} замещен так, как описано в данном документе, а R^{3B} является незамещенным. В одном варианте реализации R^{2B} является незамещенным, а R^{3B} замещен так, как описано в данном документе. В частности, указанный заместитель представляет собой C_{1-8} алкил, такой как метил или этил. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой C_{1-4} алкокси, такой как метокси. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой фтор. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой гидроксигруппу. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой оксогруппу. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой $-(CH_2)_qW^B$. В частности R^{2B} и/или R^{3B} замещены одним заместителем. Альтернативно, R^{2B} и/или R^{3B} замещены двумя заместителями. Альтернативно, R^{2B} и/или R^{3B} замещены тремя заместителями. В любом из указанных выше вариантов реализации заместители могут быть одинаковыми или различными.

В одном варианте реализации R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо.

В одном варианте реализации R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 5-членное гетероциклическое кольцо; например, R^{2B} и R^{3B} вместе образуют пирролидин. В одном варианте реализации R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, например, морфолин.

В одном варианте реализации R^{2B} и R^{3B} образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксигруппы и оксогруппы. В частности, 4–7-членное гетероциклическое кольцо является незамещенным. Альтернативно, 4–7-членное гетероциклическое кольцо замещено одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксигруппы и оксогруппы. В частности, указанный заместитель представляет собой C_{1-2} алкил, такой как метил. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой гидроксигруппу. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой оксогруппу. В частности, 4–7-членное гетероциклическое кольцо замещено одним заместителем. Альтернативно, 4–7-членное гетероциклическое кольцо замещено двумя заместителями. Альтернативно, 4–7-членное гетероциклическое кольцо замещено тремя заместителями. В любом из указанных выше вариантов реализации заместители могут быть одинаковыми или различными.

В одном варианте реализации R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил. В частности, R^{9B} представляет собой C_{1-4} алкил или фенил, например, представляет собой метил или фенил. В частности, R^{9B} представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил. Альтернативно, R^{9B} представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как C_{3-5}

циклоалкил. Альтернативно, R^{9B} представляет собой фенил.

В одном варианте реализации R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$. R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, хлора, CO_2H и оксо. В другом варианте реализации R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора и оксо; и, в частности, необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, фтора и оксо, например, выбранными из группы, состоящей из метила и фтора.

В одном варианте реализации R^{9B} является незамещенным. В другом варианте реализации R^{9B} замещен C_{1-8} алкилом, C_{1-4} алкокси, фтором, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$. В частности, указанный заместитель представляет собой C_{1-8} алкил, такой как метил или этил. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой C_{1-4} алкокси, такой как метокси. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой фтор. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой гидроксид. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой оксо. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой $-(CH_2)_{qB}W^B$. В частности, R^{9B} замещен одним заместителем. Альтернативно, R^{9B} замещен двумя заместителями. В частности, R^{9B} замещен тремя заместителями. В любом из указанных выше вариантов реализации заместители могут быть одинаковыми или различными.

В одном варианте реализации W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила. В частности, W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила и фенила. В другом варианте реализации W^B является незамещенным. В другом варианте реализации W^B замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена. В частности, указанный заместитель представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил или этил. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой C_{1-4} алкокси, такой как метокси. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой гидроксид. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой CO_2H . Альтернативно, указанный заместитель представляет собой циано. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой метансульфонил. Альтернативно, указанный заместитель представляет собой галоген, такой как фтор. В частности, W^B замещен одним заместителем. Альтернативно, W^B замещен двумя заместителями. В частности, W^B замещен тремя заместителями. В любом из указанных выше вариантов реализации

заместители могут быть одинаковыми или различными.

В одном варианте реализации qB равен 0. В одном варианте реализации qB равен 1.

- 5 Для соединения формулы (IW-1) или любого другого варианта реализации, описанного в настоящем документе, если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6. В соответствии с настоящим изобретением, гетероатомы включают O, N, S, F, Cl, Br, I, P, B и Si. Атомы углерода и водорода не являются гетероатомами.

- 10 В одном варианте реализации один из R^A и R^B содержит гетероатом, например, выбранный из группы, состоящей из O, N, S, F, Cl, P и Si, например, выбранный из группы, состоящей из O, N, S и F.

- 15 В одном варианте реализации, если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 7, например, 7. В одном варианте реализации, если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 8, например, 8. В одном варианте реализации, если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 9, например, 9.

- В одном варианте реализации R^A представляет собой C_{6-10} алкил или C_{6-10} циклоалкил, и R^B представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный по меньшей мере одной группой R^{1B} . В частности, R^A представляет собой C_{6-10} алкил, такой как C_8 алкил. Альтернативно, R^A представляет собой C_{6-10} циклоалкил, такой как циклооктил. В частности, R^B представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный по меньшей мере одной группой R^{1B} , например, одной группой R^{1B} . В частности, по меньшей мере одна (например, одна) группа R^{1B} представляет собой COOH. R^B может быть дополнительно замещен дополнительной группой R^{1B} , например, трифторметилом.

- В одном варианте реализации R^C и R^D независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-2} алкила, гидрокси, метокси и фтора. В частности, R^C и R^D независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-2} алкила, гидрокси и фтора. В одном варианте реализации R^C и R^D независимо выбраны из группы, состоящей из H, метокси и фтора.

В одном варианте реализации R^C представляет собой H. В одном варианте реализации R^C представляет собой C_{1-2} алкил, в частности, метил. В одном варианте реализации R^C

представляет собой гидроксигруппу. В одном варианте реализации R^C представляет собой фтор. В одном варианте реализации R^C представляет собой метоксигруппу.

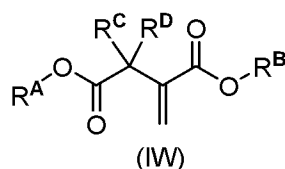
В одном варианте реализации R^D представляет собой H. В одном варианте реализации R^D представляет собой C_{1-2} алкил, в частности, метил. В одном варианте реализации R^D представляет собой гидроксигруппу. В одном варианте реализации R^D представляет собой фтор. В одном варианте реализации R^D представляет собой метоксигруппу.

В одном варианте реализации R^C представляет собой H, C_{1-2} алкил (в частности, метил), гидроксигруппу или фтор; и R^D представляет собой H, C_{1-2} алкил (в частности, метил) или фтор. В одном варианте реализации R^C представляет собой H, C_{1-2} алкил (в частности, метил), гидроксигруппу или фтор; и R^D представляет собой H, C_{1-2} алкил (в частности, метил) или фтор. В одном варианте реализации R^C представляет собой H, C_{1-2} алкил (в частности, метил), гидроксигруппу или фтор; и R^D представляет собой H или C_{1-2} алкил (в частности, метил). В одном варианте реализации R^C представляет собой H, C_{1-2} алкил (в частности, метил), гидроксигруппу или фтор; и R^D представляет собой H или фтор. В одном варианте реализации R^C представляет собой H, C_{1-2} алкил (в частности, метил), гидроксигруппу или фтор; и R^D представляет собой H. В одном варианте реализации R^C представляет собой H, и R^D представляет собой H или C_{1-2} алкил (в частности, метил). В одном варианте реализации R^C представляет собой H, и R^D представляет собой H или фтор. В одном варианте реализации R^C представляет собой H или C_{1-2} алкил (в частности, метил); и R^D представляет собой H, C_{1-2} алкил (в частности, метил) или фтор. В одном варианте реализации R^C представляет собой H или C_{1-2} алкил (в частности, метил); и R^D представляет собой H или C_{1-2} алкил (в частности, метил). В одном варианте реализации R^C представляет собой H или C_{1-2} алкил (в частности, метил); и R^D представляет собой H. В одном варианте реализации R^C представляет собой H, и R^D представляет собой H. В одном варианте реализации оба R^C и R^D не представляют собой гидроксигруппу. В одном варианте реализации R^C представляет собой метоксигруппу, и R^D представляет собой H.

В одном варианте реализации, если R^B содержит 2 или более атомов углерода и 4 или более гетероатомов, то R^A должен содержать 6 или более атомов углерода, и количество атомов углерода в R^A должно превышать количество гетероатомов в R^A на по меньшей мере 3 атома.

В одном варианте реализации молекулярная масса соединения формулы (IV) составляет 150 Да – 450 Да.

В частности, предложено соединение формулы (IV):



где

R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{9A} , qA и W^A являются такими, как определено для соединений формулы (IW-1);

- 5 R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена; или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

где

R^B , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , qB и W^B являются такими, как определено для соединений формулы (IW-1);

- 10 R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

- 15 R^C и R^D являются такими, как определено для соединений формулы (IW-1);

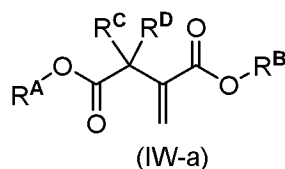
и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

- 20 Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , W^A , qA , R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B и qB , описанные выше в отношении формулы (IW-1), в равной степени относятся к формуле (IW).

- 25 В частности, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IW-a):



где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила; причем R^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , $NR^{2A}R^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

- 30 R^{1A} выбран из группы, состоящей из метила, циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила,

фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C₃₋₈ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7A} и/или R^{8A};

R^{4A}, R^{5A} и R^{6A} являются такими, как определено для соединения формулы (IW-1);

R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, гидрокси, циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C₃₋₈ циклоалкил или 4-7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2A} и R^{3A} являются такими, как определено для соединения формулы (IW-1);

R^{9A} является таким, как определено для соединения формулы (IW-1);

q_A равен 0 или 1;

W^A является таким, как определено для соединения формулы (IW-1);

причем R^A содержит 6 или более атомов углерода;

где

R^B выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₅₋₁₀ спироциклоалкила и 4-10-членного гетероциклила; причем R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B}, OR^{2B}, NR^{2B}R^{3B}, SR^{2B}, SOR^{9B}, SO₂R^{9B}, SO₂NR^{2B}R^{3B}, NR^{2B}SO₂R^{9B}, C(O)R^{2B}, CONR^{2B}R^{3B}, C(O)NHSO₂R^{9B} и C(O)NHSO₂NR^{2B}R^{3B};

R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO₂H, циано, SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}, C₃₋₈ циклоалкила, 4-7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C₃₋₈ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B};

R^{4B}, R^{5B} и R^{6B} являются такими, как определено для соединения формулы (IW-1);

R^{7B} и R^{8B} являются такими, как определено для соединения формулы (IW-1);

R^{2B} и R^{3B} являются такими, как определено для соединения формулы (IW-1);

R^{9B} является таким, как определено для соединения формулы (IW-1);

q_B равен 0 или 1;

W^B является таким, как определено для соединения формулы (IW-1);

R^C и R^D независимо выбраны из группы, состоящей из H, метокси и фтора;

и при этом

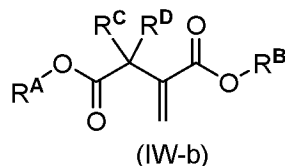
если ни R^A, ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A, R^{1A}, R^{2A}, R^{3A}, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A},

R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , W^A , q^A , R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B и q^B , описанные выше в отношении формулы (IW-1), в равной степени относятся к формуле (IW-a).

В частности, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IW-b):



где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила; причем R^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , $NR^{2A}R^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

R^{1A} выбран из группы, состоящей из метила, циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7A} и/или R^{8A} ;

R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} являются такими, как определено для соединения формулы (IW-1);

R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2A} и R^{3A} являются такими, как определено для соединения формулы (IW-1);

R^{9A} является таким, как определено для соединения формулы (IW-1);

q^A равен 0 или 1;

W^A является таким, как определено для соединения формулы (IW-1);

где

R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-6} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероцикла; причем R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$, $C(O)NHSO_2R^{9B}$ и $C(O)NHSO_2NR^{2B}R^{3B}$;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероцикла, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} являются такими, как определено для соединения формулы

(IW-1);

R^{7B} и R^{8B} являются такими, как определено для соединения формулы (IW-1);

R^{2B} и R^{3B} являются такими, как определено для соединения формулы (IW-1);

R^{9B} является таким, как определено для соединения формулы (IW-1);

5 qB равен 0 или 1;

W^B является таким, как определено для соединения формулы (IW-1);

R^C и R^D независимо выбраны из группы, состоящей из H, метокси и фтора;

и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в

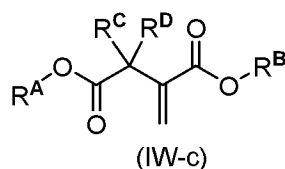
10 группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6; и

если R^B содержит 2 или более атомов углерода и 4 или более гетероатомов, то R^A должен содержать 6 или более атомов углерода, и количество атомов углерода в R^A должно превышать количество гетероатомов в R^A на по меньшей мере 3 атома;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

15 Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , W^A , qA , R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B и qB , описанные выше в отношении формулы (IW-1), в равной степени относятся к формуле (IW-b).

20 В частности, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IW-c):



где:

R^A выбран из группы, состоящей из C_{6-10} алкила и C_{6-10} циклоалкила;

R^B представляет собой C_{1-10} алкил, замещенный R^{1B} ;

25 R^{1B} выбран из группы, состоящей из CO_2H и 5-6-членного гетероарила;

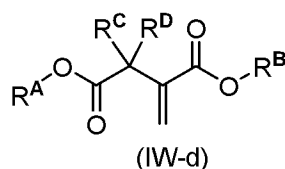
R^C и R^D представляют собой H;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^B и R^{1B} , описанные выше в

30 отношении формулы (IW-1), в равной степени относятся к формуле (IW-c).

В частности, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IW-d):



где:

R^A выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, н-гексила, н-гептила, н-октила, гептил-
 5 $\text{CH}(\text{CH}_3)-$, гексил- $\text{CH}(\text{CH}_3)-$ и C_8 циклоалкила;

R^B представляет собой C_{1-10} алкил, замещенный R^{1B} ;

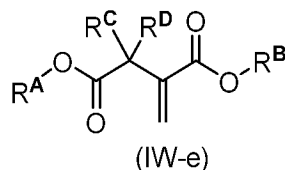
R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила;

R^C и R^D представляют собой H;

10 или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^B и R^{1B} , описанные выше в отношении формулы (IW-1), в равной степени относятся к формуле (IW-d).

15 В частности, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IW-e):



где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила и C_{5-10} спироциклоалкила; причем R^A является незамещенным или замещен одним или более
 20 заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , $\text{NR}^{2A}\text{R}^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $\text{SO}_2\text{NR}^{2A}\text{R}^{3A}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2A}$ и $\text{CONR}^{2A}\text{R}^{3A}$;

R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, метила, циано, $\text{SiR}^{4A}\text{R}^{5A}\text{R}^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила и фенила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил и фенил являются незамещенными или замещенными R^{7A} и/или R^{8A} ;

25 R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила;

R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

30 или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил;

или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; и

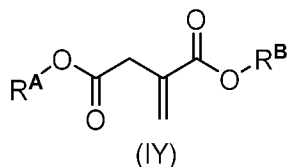
R^B представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный группой CO_2H и необязательно дополнительно замещенный трифторметилом или метилом;

5 R^C и R^D независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-2} алкила, гидрокси, метокси и фтора;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

10 Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} и R^B , описанные выше в отношении формулы (IW-1), в равной степени относятся к формуле (IY).

В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение формулы (IY):



15 где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^A является необязательно замещенным, как определено для соединений формулы (IW);

20 R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , qA и WA являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

где

R^B , R^{1B} , R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

25 R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2B} , R^{3B} , qB и WB являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

30 R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}WB$;

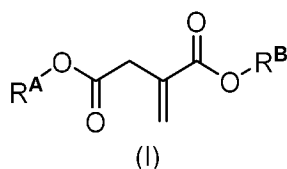
и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

35 или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , W^A , q^A , R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B и q^B , описанные выше в отношении формулы (IW), в равной степени относятся к формуле (IY).

5 В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение формулы (I):



где

10 R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , q^A , W^A являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

где

R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероцикла; причем R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$;

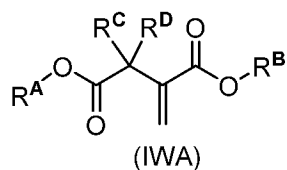
R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , q^B и W^B являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

и при этом

20 если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6; или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , W^A , q^A , R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B и q^B , описанные выше в отношении формулы (IW), в равной степени относятся к формуле (I).

В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение формулы (IWA):



где

R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , q^A и W^A являются такими, как

определено для соединений формулы (IW);

R^B представляет собой C_{1-2} алкил, который замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$, $C(O)NHSO_2R^{9B}$ и $C(O)NHSO_2NR^{2B}R^{3B}$; или

5 R^B представляет собой 4–7-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$, $C(O)NHSO_2R^{9B}$ и $C(O)NHSO_2NR^{2B}R^{3B}$;

10 R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , qB и W^B являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

R^C и R^D являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

15 или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , W^A , qA , R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B , qB , R^C и R^D , описанные выше в отношении формулы (IW), в равной степени относятся к формуле (IWA).

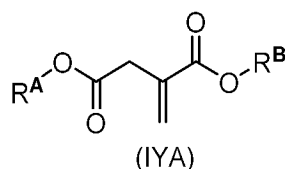
20 В одном варианте реализации R^B представляет собой метил. В одном варианте реализации R^B представляет собой этил.

В одном варианте реализации R^B представляет собой 4–7 членный (например, 4-6-членный) гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В одном варианте реализации R^B представляет собой 4–7-членный (например, 4-6-членный) гетероцикл, содержащий один атом N. В одном варианте реализации R^B представляет собой 4–7-членный (например, 4-6-членный) гетероцикл, содержащий один атом O. В одном варианте реализации R^B представляет собой 4–7-членный (например, 4-6-членный) гетероцикл, содержащий один атом S. В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила, тиоморфолинила и морфолинила. В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперазинила, пиперидинила, тиоморфолинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и

35

морфолинила. В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, необязательно замещенного одной или более оксо-группами, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, необязательно замещенного одной или более оксо-группами, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила. В частности, тиетанил замещен одной или двумя оксо-группами (например, с образованием, кольца, содержащего функциональную группу $S=O$ или $S(=O)_2$).

В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение формулы (IYA):



где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^A является необязательно замещенным, как определено для соединений формулы (IW);

R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , qA и WA являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

где

R^B представляет собой C_{1-2} алкил, который замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$; или

R^B представляет собой 4–7-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$;

R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , qB и WB являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}WB$;

и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

5

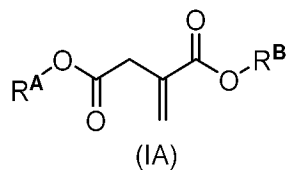
Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , W^A , q^A , R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B и q^B , описанные выше в отношении формулы (IW), в равной степени относятся к формуле (IYA).

- 10 В одном варианте реализации R^B представляет собой метил. В одном варианте реализации R^B представляет собой этил.

- В одном варианте реализации R^B представляет собой 4–7 членный (например, 4-6-членный) гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В одном варианте реализации R^B представляет собой 4–7-членный (например, 4-6-членный) гетероцикл, содержащий один атом N. В одном варианте реализации R^B представляет собой 4–7-членный (например, 4-6-членный) гетероцикл, содержащий один атом O. В одном варианте реализации R^B представляет собой 4–7-членный (например, 4-6-членный) гетероцикл, содержащий один атом S. В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила, тиоморфолинила и морфолинила. В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперазинила, пиперидинила, тиоморфолинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила. В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, необязательно замещенного одной или более оксо-группами, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, необязательно замещенного одной или более оксо-группами, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила. В частности, тиетанил замещен одной или двумя оксо-группами (например, с образованием, кольца, содержащего функциональную группу $S=O$ или $S(=O)_2$).
- 35

В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение

формулы (IA):



где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероцикла; причем R^A является необязательно замещенным, как определено для соединений формулы (IW);

R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , qA , WA являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

где

R^B представляет собой C_{1-2} алкил, который замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$; или

R^B представляет собой 4–7-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$;

R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , qB и WB являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}WB$;

и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

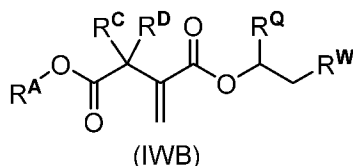
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , WA , qA , R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , WB и qB , описанные выше в отношении формулы (IW), в равной степени относятся к формуле (IA).

В одном варианте реализации R^B представляет собой метил. В одном варианте реализации R^B представляет собой этил.

В одном варианте реализации R^B представляет собой 4–7 членный (например, 4-6-членный) гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В одном варианте реализации R^B представляет собой 4–7-членный (например, 4-6-членный) гетероциклил, содержащий один атом N. В одном варианте реализации R^B представляет собой 4–7-членный (например, 4-6-членный) гетероциклил, содержащий один атом O. В одном варианте реализации R^B представляет собой 4–7-членный (например, 4-6-членный) гетероциклил, содержащий один атом S. В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиеганила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила, тиоморфолинила и морфолинила. В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиеганила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперазинила, пиперидинила, тиомрфолинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиеганила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила. В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиеганила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В одном варианте реализации R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиеганила, необязательно замещенного одной или более оксо-группами, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, необязательно замещенного одной или более оксо-группами, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила. В частности, тиеганил замещен одной или двумя оксо-группами (например, с образованием, кольца, содержащего функциональную группу $S=O$ или $S(=O)_2$).

В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение формулы (IWB):



где

R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , qA и W^A являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

R^W выбран из группы, состоящей из R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$, $C(O)NHSO_2R^{9B}$ и $C(O)NHSO_2NR^{2B}R^{3B}$; или

R^W представляет собой 4–7-членный гетероциклил, который необязательно замещен R^{7B}

и/или R^{8B} ;

R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , qB и W^B являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

R^C и R^D являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

5 и при этом

если ни R^A , ни R^Q , ни R^W не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A , R^Q и R^W в сумме составляет по меньшей мере 4;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

10 Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , W^A , qA , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B , qB , R^C и R^D , описанные выше в отношении формулы (IW), в равной степени относятся к формуле (IWB).

В одном варианте реализации R^Q представляет собой H или метил, в частности, H.

15

В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$, $C(O)NHSO_2R^{9B}$ и $C(O)NHSO_2NR^{2B}R^{3B}$; или R^W представляет собой 4–7-членный гетероцикл.

20 В одном варианте реализации R^W представляет собой 4–7-членный (например, 4-6-членный) гетероцикл. В одном варианте реализации R^W представляет собой 4-7 членный (например, 4-6-членный) гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В одном варианте реализации R^W представляет собой 4-7-членный (например, 4-6-членный) гетероцикл, содержащий один атом N. В одном

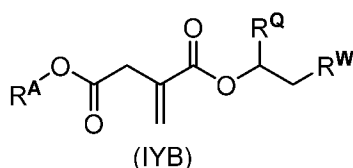
25 варианте реализации R^W представляет собой 4-7-членный (например, 4–6-членный) гетероцикл, содержащий один атом O. В одном варианте реализации R^W представляет собой 4-7-членный (например, 4–6-членный) гетероцикл, содержащий один атом S. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила,

30 пиперазинила, тиоморфолинила и морфолинила. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперазинила, пиперидинила, тиоморфолинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из

35 оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и

морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, необязательно замещенного одной или более оксо-группами, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, необязательно замещенного одной или более оксо-группами, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила. В частности, тиетанил замещен одной или двумя оксо-группами (например, с образованием, кольца, содержащего функциональную группу $S=O$ или $S(=O)_2$).

В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение формулы (IYB):



где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^A является необязательно замещенным, как

определено для соединений формулы (IW);

R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , qA и WA являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

где

R^Q представляет собой H или C_{1-2} алкил;

R^W выбран из группы, состоящей из R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$; или

R^W представляет собой 4–7-членный гетероциклил, который необязательно замещен R^{7B} и/или R^{8B} ;

R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , qB и WB являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}WB$;

и при этом

если ни R^A , ни R^Q , ни R^W не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A , R^Q и R^W в сумме составляет по меньшей мере 4;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

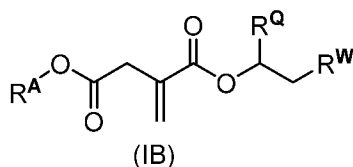
Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , W^A , qA , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B и qB , описанные выше в отношении формулы (IV), в равной степени относятся к формуле (IYB).

В одном варианте реализации R^Q представляет собой H или метил, в частности, H.

В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$; или R^W представляет собой 4–7-членный гетероцикл.

В одном варианте реализации R^W представляет собой 4–7-членный (например, 4-6-членный) гетероцикл. В одном варианте реализации R^W представляет собой 4-7 членный (например, 4-6-членный) гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В одном варианте реализации R^W представляет собой 4-7-членный (например, 4-6-членный) гетероцикл, содержащий один атом N. В одном варианте реализации R^W представляет собой 4-7-членный (например, 4–6-членный) гетероцикл, содержащий один атом O. В одном варианте реализации R^W представляет собой 4-7-членный (например, 4–6-членный) гетероцикл, содержащий один атом S. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила, тиоморфолинила и морфолинила. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперазинила, пиперидинила, тиоморфолинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В частности, тиетанил замещен одной или двумя оксо-группами (например, с образованием, кольца, содержащего функциональную группу $S=O$ или $S(=O)_2$).

В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение формулы (IB):



5 где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^A является необязательно замещенным, как определено для соединений формулы (IW);

10 R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , qA и W^A являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

где

R^Q представляет собой H или C_{1-2} алкил;

R^W выбран из группы, состоящей из R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$; или

15 R^W представляет собой 4–7-членный гетероциклил, который необязательно замещен R^{7B} и/или R^{8B} ;

R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , qB и W^B являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

20 R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

25 R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

и при этом

если ни R^A , ни R^Q , ни R^W не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A , R^Q и R^W в сумме составляет по меньшей мере 4;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

30 Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , W^A , qA , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B и qB , описанные выше в отношении формулы (IW), в равной степени относятся к формуле (IB).

35 В одном варианте реализации R^Q представляет собой H или метил, в частности, H.

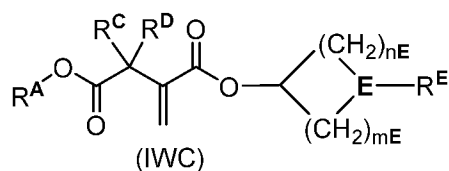
В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$; или R^W представляет собой 4–7-членный гетероцикл.

5

В одном варианте реализации R^W представляет собой 4–7-членный (например, 4-6-членный) гетероцикл. В одном варианте реализации R^W представляет собой 4-7 членный (например, 4-6-членный) гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В одном варианте реализации R^W представляет собой 4-7-членный (например, 4-6-членный) гетероцикл, содержащий один атом N. В одном варианте реализации R^W представляет собой 4-7-членный (например, 4–6-членный) гетероцикл, содержащий один атом O. В одном варианте реализации R^W представляет собой 4-7-членный (например, 4–6-членный) гетероцикл, содержащий один атом S. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила, тиоморфолинила и морфолинила. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперазинила, пиперидинила, тиомрфолинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более оксо-группами. В одном варианте реализации R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, необязательно замещенного одной или более оксо-группами, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, необязательно замещенного одной или более оксо-группами, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила. В частности, тиетанил замещен одной или двумя оксо-группами (например, с образованием, кольца, содержащего функциональную группу $S=O$ или $S(=O)_2$).

30

В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение формулы (IWC):



35

$R^A, R^{1A}, R^{2A}, R^{3A}, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A}, R^{8A}, R^{9A}, qA$ и W^A являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

где

E выбран из группы, состоящей из N, O, S, S=O и S(=O)₂;

- 5 R^E отсутствует или выбран из группы, состоящей из H, R^{1B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из метила, циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C₃₋₈ циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C₃₋₈ циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил
10 необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

$R^{2B}, R^{3B}, R^{4B}, R^{5B}, R^{6B}, R^{7B}, R^{8B}, R^{9B}, qB$ и W^B являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

nE и mE независимо равны 1 или 2;

R^C и R^D являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

- 15 или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

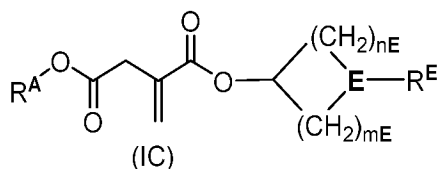
Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп $R^A, R^{1A}, R^{2A}, R^{3A}, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A}, R^{8A}, R^{9A}, W^A, qA, R^{1B}, R^{2B}, R^{3B}, R^{4B}, R^{5B}, R^{6B}, R^{7B}, R^{8B}, R^{9B}, W^B, qB, R^C$ и R^D , описанные выше в отношении формулы (IW), в равной степени относятся к формуле (IWC).

- 20 В одном варианте реализации E выбран из группы, состоящей из N, O и S(=O)₂. В одном варианте реализации E представляет собой N. В одном варианте реализации E представляет собой O. В одном варианте реализации E представляет собой S, S=O или S(=O)₂. В одном варианте реализации E представляет собой S. В одном варианте реализации E представляет собой S=O. В одном варианте реализации E представляет собой S(=O)₂.

В одном варианте реализации E представляет собой O или S, и R^E отсутствует.

- 30 В одном варианте реализации nE равен 1, и mE равен 1. В одном варианте реализации nE равен 2, и mE равен 1. В одном варианте реализации nE равен 1, и mE равен 2. В одном варианте реализации один из nE и mE равен 2, а другой равен 1. В одном варианте реализации nE равен 2, и mE равен 2.

- 35 В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение формулы (IC):



R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^A является необязательно замещенным, как определено для соединений формулы (IW);

5 R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , qA и W^A являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

где

E выбран из группы, состоящей из N, O, S, S=O и S(=O)₂;

10 R^E отсутствует или выбран из группы, состоящей из H, R^{1B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из метила, циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

15 R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

20 или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2B} и R^{3B} являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

25 qB и W^B являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

nE и mE независимо равны 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

30 Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , W^A , qA , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B и qB , описанные выше в отношении формулы (IW), в равной степени относятся к формуле (IC).

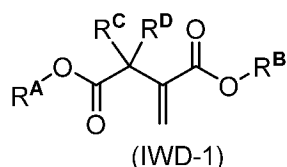
35 В одном варианте реализации E выбран из группы, состоящей из N, O и S(=O)₂. В одном варианте реализации E представляет собой N. В одном варианте реализации E представляет собой O. В одном варианте реализации E представляет собой S, S=O или

$S(=O)_2$. В одном варианте реализации E представляет собой S . В одном варианте реализации E представляет собой $S=O$. В одном варианте реализации E представляет собой $S(=O)_2$.

5 В одном варианте реализации E представляет собой O или S , и R^E отсутствует.

В одном варианте реализации nE равен 1, и mE равен 1. В одном варианте реализации nE равен 2, и mE равен 1. В одном варианте реализации nE равен 1, и mE равен 2. В одном варианте реализации один из nE и mE равен 2, а другой равен 1. В одном варианте реализации nE равен 2, и mE равен 2.

В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение формулы (IWD-1):



15 где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила и C_{2-10} алкенила; причем R^A замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, циано и $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$;

20 R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены так, как определено для соединений формулы (IW);

25 или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо;

R^{9A} , qA и WA являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

где

30 R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , qB и WB являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

R^C и R^D являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

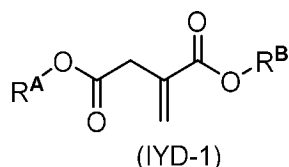
и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{9A} , W^A , qA , R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B , qB , R^C и R^D , описанные выше в отношении формулы (IW), в равной степени относятся к формуле (IWD-1).

В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение формулы (IYD-1):



10 где

R^A представляет собой C_{1-10} алкил; причем R^A замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, циано и $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$;

15 R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены так, как определено для соединений формулы (IW);

20 или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо;

R^{9A} , qA и W^A являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

где

25 R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероцикла; причем R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$;

R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

30 R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена; или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

35 R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B}

необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_qW^B$;

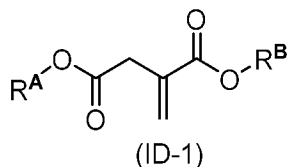
q^B и W^B являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

и при этом

- 5 если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

- 10 Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{9A} , W^A , q^A , R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B и q^B , описанные выше в отношении формулы (IW), в равной степени относятся к формуле (ID-1).

В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение формулы (ID-1):



- 15 где

R^A представляет собой C_{1-10} алкил; причем R^A замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

- 20 R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, циано и $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$;
 R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

- R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены так, как определено для соединений формулы (IW);

- 25 или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;

R^{9A} , q^A и W^A являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

- 30 где

R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$;

- 35 R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} являются такими, как определено для соединений

формулы (IV);

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонил и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_qW^B$;

qB и W^B являются такими, как определено для соединений формулы (IV);

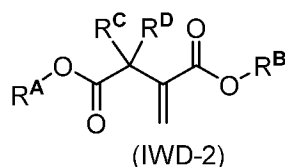
и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{9A} , W^A , qA , R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B и qB , описанные выше в отношении формулы (IV), в равной степени относятся к формуле (ID-1).

В одном варианте реализации соединение формулы (IV) представляет собой соединение формулы (IWD-2):



где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила, 6–10-членного гетероспироциклила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^A является необязательно замещенным, как определено для соединений формулы (IV);

R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , qA и W^A являются такими, как определено для соединений формулы (IV);

где

R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , qB , W^B являются такими, как определено для соединений формулы (IV);

R^C и R^D являются такими, как определено для соединений формулы (IV);

и при этом

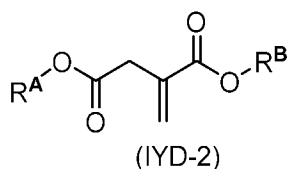
если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , W^A , q^A , R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B , q^B , R^C и R^D , описанные выше в отношении формулы (IW), в равной степени относятся к формуле (IWD-2).

5

В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение формулы (IYD-2):



где

10 R^A выбран из группы, состоящей из C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^A является необязательно замещенным, как определено для соединений формулы (IW);

R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , q^A и W^A являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

15 где

R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$;

20 R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , q^B и W^B являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонил и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

25

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_qW^B$;

и при этом

30 если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

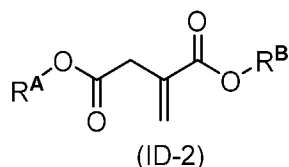
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , W^A , q^A , R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B и q^B , описанные выше

35

в отношении формулы (IW), в равной степени относятся к формуле (ID-2).

В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение формулы (ID-2):



где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^A является необязательно замещенным, как определено для соединений формулы (IW);

R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , qA и WA являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

где

R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$;

R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_qWB$;

qB и WB являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

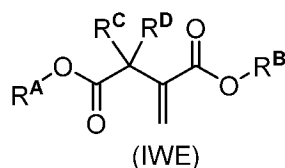
и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , WA , qA , R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , WB и qB , описанные выше в отношении формулы (IW), в равной степени относятся к формуле (ID-2).

В одном варианте реализации соединение формулы (IW) представляет собой соединение формулы (IWE):



где

- 5 R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , qA и W^A являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

где

- R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила или C_{5-10} спироциклоалкила; причем C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{3-10} циклоалкил или C_{5-10} спироциклоалкил необязательно замещены группой SO_2R^{9B} , CO_2H или тетразолилом; или
- 10 R^B представляет собой 4–10-членный гетероциклил, который замещен группой SO_2R^{9B} или CO_2H ;

причем R^B необязательно замещен одним или более R^{1B} ;

- при этом R^{1B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , qB и W^B являются такими, как определено для
- 15 соединений формулы (IW);

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, галогена, CO_2H , фтора, гидроксид, оксо и – $(CH_2)_{qB}W^B$;

- 20 R^C и R^D являются такими, как определено для соединений формулы (IW);

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

- Варианты реализации и предпочтения, касающиеся групп R^A , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , W^A , qA , R^B , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , W^B , qB , R^C и R^D , описанные
- 25 выше в отношении формулы (IW), в равной степени относятся к формуле (IWE).

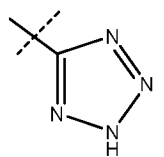
В одном варианте реализации R^A представляет собой C_{5-10} спироциклоалкил, в частности, спиро[3.3]гептил.

- 30 В одном варианте реализации R^B представляет собой C_{1-10} алкил, который замещен группой SO_2R^{9B} , CO_2H или тетразолилом, или 4–10-членный гетероциклил, который замещен группой SO_2R^{9B} или CO_2H .

- В одном варианте реализации R^B представляет собой C_{1-5} алкил, который замещен группой
- 35 SO_2R^{9B} , CO_2H или тетразолилом. В частности, R^B представляет собой C_{1-2} алкил, который

замещен группой $\text{SO}_2\text{R}^{9\text{B}}$, CO_2H или тетразолилом, например, R^{B} представляет собой метил или этил, который замещен группой $\text{SO}_2\text{R}^{9\text{B}}$, CO_2H или тетразолилом.

В частности, тетразолил представляет собой 5-тетразолил:



5

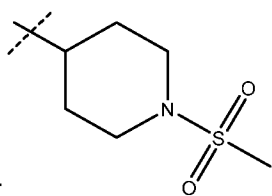
В одном варианте реализации R^{B} представляет собой 4–10-членный гетероцикл, который замещен группой $\text{SO}_2\text{R}^{9\text{B}}$ или CO_2H , где $\text{R}^{9\text{B}}$ является таким, как определено где-либо в данном документе. В частности, R^{B} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, который замещен группой $\text{SO}_2\text{R}^{9\text{B}}$ или CO_2H , где $\text{R}^{9\text{B}}$ является таким, как определено где-либо в данном документе.

10

В одном варианте реализации R^{B} представляет собой C_{1-10} алкил, который замещен группой $\text{SO}_2\text{R}^{9\text{B}}$, где $\text{R}^{9\text{B}}$ является таким, как определено где-либо в данном документе. В другом варианте реализации R^{B} представляет собой C_{1-10} алкил, который замещен группой CO_2H . В другом варианте реализации R^{B} представляет собой C_{1-10} алкил, который замещен тетразолилом. В каждом варианте реализации C_{1-10} алкил, в частности, представляет собой C_{1-2} алкил.

15

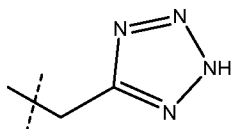
В любом из представленных выше вариантов реализации, в частности, если R^{B}



представляет собой: , то $\text{R}^{1\text{A}}$ выбран из группы, состоящей из фтора, метила, циано, $\text{SiR}^{4\text{A}}\text{R}^{5\text{A}}\text{R}^{6\text{A}}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены $\text{R}^{7\text{A}}$ и/или $\text{R}^{8\text{A}}$; при этом $\text{R}^{4\text{A}}$, $\text{R}^{5\text{A}}$, $\text{R}^{6\text{A}}$, $\text{R}^{7\text{A}}$ и $\text{R}^{8\text{A}}$ являются такими, как определено где-либо в данном документе.

20

В любом из представленных выше вариантов реализации, в частности, если R^{B}

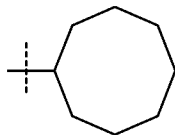


представляет собой: , то R^{A} выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила и C_{5-10} спироциклоалкила; R^{A} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, $\text{R}^{1\text{A}}$, $\text{NR}^{2\text{A}}\text{R}^{3\text{A}}$, $\text{SR}^{2\text{A}}$, $\text{SOR}^{9\text{A}}$, $\text{SO}_2\text{R}^{9\text{A}}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{2\text{A}}\text{R}^{3\text{A}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2\text{A}}$ и $\text{CONR}^{2\text{A}}\text{R}^{3\text{A}}$; и $\text{R}^{1\text{A}}$ выбран из группы, состоящей из CO_2H , циано, $\text{SiR}^{4\text{A}}\text{R}^{5\text{A}}\text{R}^{6\text{A}}$, C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5-6-членного

30

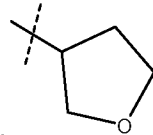
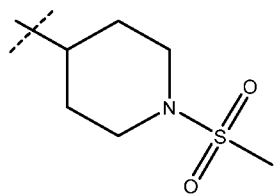
гетероарила; причем C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7A} и/или R^{8A} ; и общее количество атомов углерода в R^A составляет по меньшей мере 6, при этом R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} являются такими, как определено где-либо в данном документе.

- 5 В любом из представленных выше вариантов реализации, в частности, если R^A

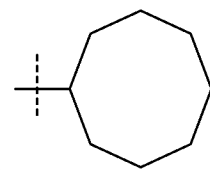
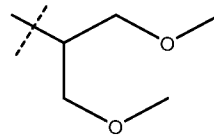


представляет собой , то R^A является незамещенным.

В любом из представленных выше вариантов реализации, в частности, если R^B



или



представляет собой:

то R^A не является таким же, как R^B .

10

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (IW-1), выбранное из группы, состоящей из:

- 1-(2-цианоэтил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-(метилсульфонил)этил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 15 4-октил-1-(3,3,3-трифторпропил)-2-метиленсукцината;
 4-октил-1-(оксетан-3-ил)-2-метиленсукцината;
 4-октил-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцината;
 1-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 4-бутил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцината;
 20 1-(2-цианоэтил)-4-бутил-2-метиленсукцината;
 1-(2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-цианоэтил)-4-метил-2-метиленсукцината;
 1-(2-цианоэтил)-4-гексил-2-метиленсукцината;
 4-метил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцината;
 25 4-октил-1-(2-(трифторметокси)этил)-2-метиленсукцината;
 4-гексил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцината;
 4-метил-1-(оксетан-3-ил)-2-метиленсукцината;
 1-(2-(N,N-диметилсульфамоил)этил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-(диметиламино)этил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 30 1-(3-(метилсульфонил)пропил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(3-феноксипропил)-2-метиленсукцината;
 1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-4-октил-2-метиленсукцината;

- 4-изопропил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцината;
 (S)-4-октил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-2-метиленсукцината;
 (R)-4-октил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-2-метиленсукцината;
 4-циклооктил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцината;
- 5 4-октил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метиленсукцината;
 1-(1-цианопропан-2-ил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-метоксиэтил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-циано-2-метилпропил)-4-октил-2-метиленсукцината;
- 10 1-(1-метоксипропан-2-ил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-метоксипропил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-метокси-2-метилпропил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-морфолиноэтил)-4-октил-2-метиленсукцината;
- 15 4-(2-(2-этоксизтокси)этил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцината;
 4-бутил-1-(оксетан-3-ил)-2-метиленсукцината;
 4-гексил-1-(оксетан-3-ил)-2-метиленсукцината;
 4-бутил-1-(2-тозилэтил)-2-метиленсукцината;
 4-октил-1-(2-тозилэтил)-2-метиленсукцината;
- 20 4-циклооктил-1-метил-2-метиленсукцината;
 1-метил-4-октил-2-метиленсукцината;
 дициклобутил-2-метиленсукцината;
 ди(оксетан-3-ил)-2-метиленсукцината;
 1-циклобутил-4-октил-2-метиленсукцината;
- 25 1-(1-ацетоксиэтил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 2-((2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-октил-2-метиленсукцината;
- 30 1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-(метилсульфонамидо)этил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 4-циклооктил-1-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-метиленсукцината;
 (R)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
- 35 1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-4-((R)-октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 (R)-1-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 (R)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 4-циклогексил-1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-2-метиленсукцината;

- 4-циклогексил-1-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-метиленсукцината;
 4-циклогексил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцината;
 4-циклооктил-1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-циклооктил-2-метиленсукцината;
 5 4-циклогексил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-метиленсукцината;
 4-циклогексил-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцината;
 (S)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 (S)-1-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 1-(3-метилоксетан-3-ил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 10 4-циклооктил-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-метиленсукцината;
 4-циклооктил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-метиленсукцината;
 4-циклооктил-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцината;
 (R)-4-(октан-2-ил)-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцината;
 (R)-4-(октан-2-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-метиленсукцината;
 15 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-циклогексил-2-метиленсукцината;
 4-циклогексил-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-метиленсукцината;
 4-гексил-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-метиленсукцината;
 4-гексил-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцината;
 1-(2-(1Н-тетразол-5-ил)этил)-4-гексил-2-метиленсукцината;
 20 2-((2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 3-((2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 3-((4-((4-фторбензил)окси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 3-((4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 3-((2-метилен-4-(неопентилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 25 (S)-3-((2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 3-((4-(гексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 3-((2-метилен-4-оксо-4-(3-феноксипропокси)бутаноил)окси)пропановой кислоты;
 3-((4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 (R)-3-((2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 30 (S)-2-((2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((2-метилен-4-(неопентилокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((4-((4-фторбензил)окси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 35 2-((4-(гексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((2-метилен-4-оксо-4-(3-феноксипропокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((2-метилен-4-оксо-4-(спиро[3.3]гептан-2-илокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((2-метилен-4-оксо-4-(2-тозилэтокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;

- 2-(N-метил-2-((2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)ацетамидо)уксусной кислоты;
- (2-((2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)ацетил)-L-пролина;
- N-метил-N-(2-((2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропаноил)глицина;
- 5 (2-((2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропаноил)-L-пролина;
- (2-((2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропаноил)глицина;
- N-(2-((4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)ацетил)-N-метилглицина;
- (2-((4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)ацетил)-L-пролина;
- (S)-N-метил-N-(2-((2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)ацетил)глицина;
- 10 (S)-(2-((2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)ацетил)глицина;
- 1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-октил-2-метиленсукцината;
- 1-(3-морфолино-3-оксопропил)-4-октил-2-метиленсукцината;
- 1-(3-(диэтиламино)-3-оксопропил)-4-октил-2-метиленсукцината;
- 1-(3-(метиламино)-3-оксопропил)-4-октил-2-метиленсукцината;
- 15 2-((4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
- (R)-2-((2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((4-((4,4-дифторциклогексил)метокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((4-(3-этоксипропокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((4-(бицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 20 2-((4-циклобутокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 3-((4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)-2,2-диметилпропановой кислоты;
- 1-(2-((N,N-диметилсульфамоил)амино)-2-оксоэтил)-4-гексил-2-метиленсукцината;
- 4-гексил-1-(2-(метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)-2-метиленсукцината;
- 4-гексил-1-(3-(метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)-2-метиленсукцината;
- 25 2-((4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)-3,3,3-трифторпропановой кислоты;
- 2-((4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)-3,3,3-трифторпропановой кислоты;
- (E)-4-((4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)бут-2-еновой кислоты;
- 30 3-((2-((4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)этил)сульфонил)пропановой кислоты;
- 1-((2H-тетразол-5-ил)метил)-4-циклогексил-2-метиленсукцината;
- 2-((3-((2-((3-хлорфенил)сульфонил)этокси)карбонил)бут-3-еноил)окси)уксусной кислоты;
- (R)-2-((4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)-2-фенилуксусной кислоты;
- 35 1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-циклогексил-2-метиленсукцината;
- (S)-1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-октан-2-ил-2-метиленсукцината;
- 1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-циклооктил-2-метиленсукцината;
- 1-(2-((3-хлорфенил)сульфонил)-2-метилпропил)-4-циклооктил-2-метиленсукцината;

- 4-циклооктил-1-(2-метил-2-(метилсульфонил)пропил)-2-метиленсукцината;
 1-(1-(1Н-тетразол-5-ил)этил)-4-циклооктил-2-метиленсукцината;
 1-((1Н-тетразол-5-ил)метил)-4-циклооктил-2-метиленсукцината;
 (R)-1-(2-(1Н-тетразол-5-ил)этил)-4-октан-2-ил-2-метиленсукцината;
 5 (2R,3S)-2-ацетамидо-3-((4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)бутановой кислоты;
 4-циклооктил-1-(3-(2-этокси-2-оксоэтил)оксетан-3-ил)-2-метиленсукцината;
 4-(2-(метилсульфонил)этил)-1-октил-2-метил-3-метиленсукцината;
 1-октил-4-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2-метил-3-метиленсукцината;
 10 1-(1-(1Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-4-((R)-октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 1-(1-(1Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-4-((S)-октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 4-циклогексил-1-((2-метил-2Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метиленсукцината;
 4-циклогексил-1-((1-метил-1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метиленсукцината;
 3-((4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)-4,4,4-трифторбутановой кислоты;
 15 2-(4-(циклогептилокси)-2-метилен-4-оксобутаноилокси)уксусной кислоты;
 2-(2-метилен-4-(октан-3-илокси)-4-оксобутаноилокси)уксусной кислоты;
 2-(2-метилен-4-(октан-4-илокси)-4-оксобутаноилокси)уксусная кислота;
 2-((4-(гептан-4-илокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((4-((адамантан-2-ил)окси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 20 2-((4-(1-циклогексилэтокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((4-(1-циклогептилэтокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-(2-метилен-4-оксо-4-(спиро[3.4]октан-2-илокси)бутаноилокси)уксусной кислоты;
 2-(2-метилен-4-оксо-4-(спиро[3.5]нонан-2-илокси)бутаноилокси)уксусной кислоты;
 2-(2-метилен-4-оксо-4-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)бутаноилокси)уксусной кислоты;
 25 2-((4-((2,2-диметилциклогексил)окси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 бис((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метиленсукцината;
 1-((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-метиленсукцината;
 1-((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-(оксепан-4-ил)-2-
 30 метиленсукцината;
 4-(1-бутоксипропан-2-ил)-1-((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метиленсукцината;
 4-спиро[3.3]гептан-2-ил-1-(3,3,3-трифтор-2,2-дигидроксипропил)-2-метиленсукцината гидрата;
 35 (R)-1-((2Н-тетразол-5-ил)метил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 1-(2Н-тетразол-5-ил)метил-4-циклогептил-2-метиленсукцината;
 1-(2Н-тетразол-5-ил)метил-4-спиро[3.3]гептан-2-ил-2-метиленсукцината;
 (S)-1-(2Н-тетразол-5-ил)метил-4-октан-2-ил-2-метиленсукцината;

- 1-(1-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-((S)-октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 1-(циклопропил(1H-тетразол-5-ил)метил)-4-((S)-октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 дициклогексил-2-метиленсукцината;
 2-((4-(циклооктилокси)-3-метил-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 5 2-((2-метилен-4-оксо-4-(2,2,4,4-тетраметилциклобутокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;
 (S)-2-(2-метилен-4-(октан-3-илокси)-4-оксобутаноилокси)уксусной кислоты;
 2-((4-(циклооктилокси)-3-метокси-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты; и
 2-((4-((-адамantan-1-ил)окси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 (R)-2-((4-(гептан-2-илокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 10 2-((2-метилен-4-(нонан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((2-метилен-4-(нонан-5-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((4-(1-(3,5-дихлорфенил)этокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((4-((1-(3,5-дихлорфенил)пропан-2-ил)окси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной
 кислоты;
 15 (R)-2-(2-метилен-4-(октан-3-илокси)-4-оксобутаноилокси)уксусной кислоты;
 2-((2-метилен-4-оксо-4-(((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-
 ил)окси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((4-(1-циклогексил-2,2,2-трифторэтокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной
 кислоты;
 20 2-((4-(бицикло[3.3.1]нонан-9-илокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 (S)-2-((2-метилен-4-оксо-4-((1,1,1-трифтороктан-2-ил)окси)бутаноил)окси)уксусной
 кислоты;
 (R)-2-((2-метилен-4-(нонан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 (R)-2-((4-(1-циклогексилэтокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 25 1-(3,3-дифторциклобутил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-((R)-октан-2-ил)-2-
 метиленсукцината;
 (R)-4-(октан-2-ил)-1-((3-оксо-2,3-дигидроизоксазол-5-ил)метил)-2-метиленсукцината;
 (R)-4,4,4-трифтор-3-((2-метилен-4-(((R)-октан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)бутановой
 30 кислоты;
 2-((4-(циклооктилокси)-3-гидрокси-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-(3-метилен-5-(4-метилгептан-4-илокси)-5-оксопент-1-ен-2-илокси)уксусной кислоты;
 2-((4-(1-циклогексилциклобутокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((2-метилен-4-((2-метилоктан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 35 2-((2-метилен-4-((2-метилгептан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((2-метилен-4-оксо-4-(1-пентилциклобутокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((2-метилен-4-((2-метилспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной
 кислоты;

2-((2-метилден-4-оксо-4-(((экзо)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;

2-((2-метилден-4-оксо-4-((2,2,6,6-тетраметилциклогексил)окси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;

5 2-((4-(1-(3,5-дихлорфенил)этокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты (изомер 1);

2-((4-(1-(3,5-дихлорфенил)этокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты (изомер 2);

10 (R)-2-((2-метилден-4-оксо-4-(1-(4-(трифторметил)фенил)этокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты);

(S)-2-((2-метилден-4-оксо-4-(1-(4-(трифторметил)фенил)этокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты);

2-((4-(1-циклогексилциклопропокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;

(S)-2-((4-(1-циклогексилэтокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;

15 2-((2-метилден-4-оксо-4-((2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ил)окси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;

(S)-4,4,4-трифтор-3-((2-метилден-4-(((R)-октан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)бутановой кислоты;

2-((2-метилден-4-оксо-4-(1-пентилциклопропокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты; и

20 3-((2-метилден-4-оксо-4-(2,2,4,4-тетраметилциклобутокси)бутаноил)окси)пропановой кислоты;

или фармацевтически приемлемая соль и/или сольват любого из них.

В частности, соединение выбрано из группы, состоящей из:

25 (R)-2-((2-метилден-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;

(R)-3-((2-метилден-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты; и

2-((4-(циклооктилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;

или фармацевтически приемлемая соль и/или сольват любого из них.

30 В частности, соединение выбрано из группы, состоящей из:

(R)-2-((2-метилден-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;

(R)-3-((2-метилден-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;

(S)-2-((2-метилден-4-оксо-4-((1,1,1-трифтороктан-2-ил)окси)бутаноил)окси)уксусной кислоты; и

35 2-((2-метилден-4-((2-метилоктан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;

или фармацевтически приемлемая соль и/или сольват любого из них.

В частности, соединение выбрано из группы, состоящей из:

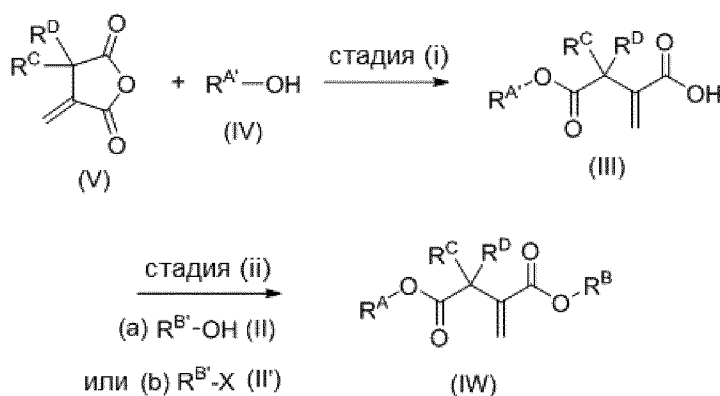
(*R*)-4,4,4-трифтор-3-((2-метилтен-4-(((*R*)-октан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)бутановой кислоты; и

(*S*)-4,4,4-трифтор-3-((2-метилтен-4-(((*R*)-октан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)бутановой кислоты;

5 или фармацевтически приемлемая соль и/или сольват любого из них.

Соединения формулы (IW-1), такой как (IW), могут быть получены так, как описано в разделе «Примеры», например, как описано в общих способах 1-4.

10 Например, соединения формулы (IW-1), такой как (IW), могут быть получены по следующей последовательности:



R^A , R^B , R^C и R^D являются такими, как определено где-либо в данном документе.

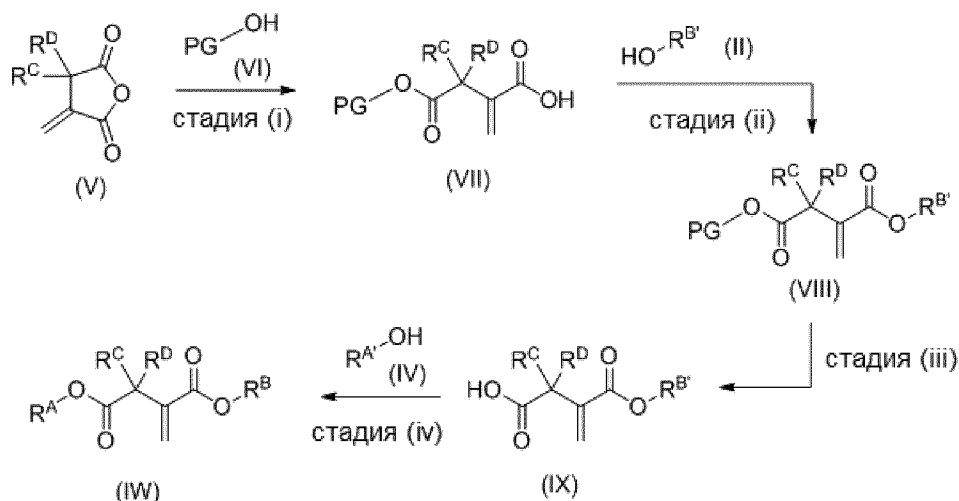
15 Стадия (i): Итаконатный ангидрид (V) можно приводить во взаимодействие со спиртом (IV), где $R^{A'}$ представляет собой R^A или его защищенное производное, в присутствии катализатора, такого как p -TsOH. H_2O , в растворителе, таком как толуол, с получением сложного моноэфира (III).

20 Стадия (ii): Сложный моноэфир (III) и спирт (II), где $R^{B'}$ представляет собой R^B или его защищенное производное, можно конденсировать в стандартных условиях конденсации, как показано в общих способах 2 и 3, с получением соединений формулы (IW) после всех необязательных стадий снятия защиты. Альтернативно, сложный моноэфир (III) можно

25 приводить во взаимодействие с соединением (II'), где $R^{B'}$ представляет собой R^B или его защищенное производное, и X представляет собой уходящую группу, такую как хлор, бром, йод, алкансульфонат или аренсульфонат, в присутствии основания, такого как карбонат калия, с получением соединений формулы (IW) после всех необходимых стадий снятия защиты.

30 Соединения формулы (IW-1), такой как (IW), также могут быть получены по следующей

последовательности:



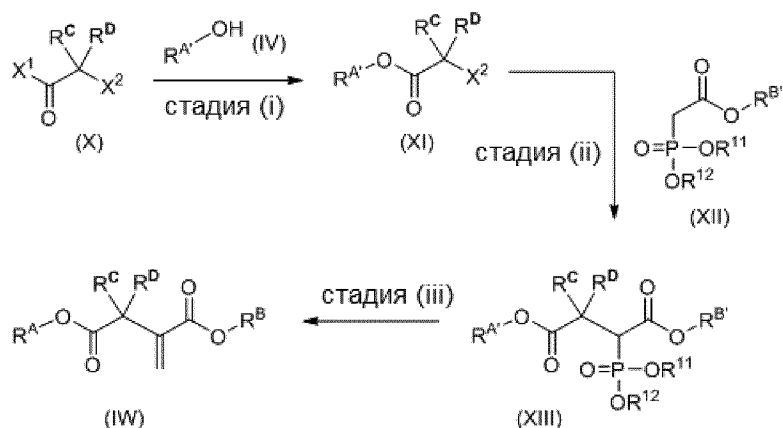
R^A , R^B , R^C и R^D являются такими, как определено где-либо в данном документе.

- 5 Стадия (i): Итаконатный ангидрид (V) можно приводить во взаимодействие со спиртом (VI), где PG представляет собой защитную группу, независимую от любой защитной группы, присутствующей в $R^{B'}$, в присутствии катализатора, такого как $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, в растворителе, таком как толуол, с получением сложного моноэфира (VII).
- 10 Стадия (ii): Сложный моноэфир (VII) и спирт (II), где $R^{B'}$ представляет собой R^B или его защищенное производное, можно конденсировать в стандартных условиях конденсации с получением сложных диэфиров формулы (VIII).

- 15 Стадия (iii): Независимую защитную группу PG удаляют с использованием условий, известных специалистам в данной области техники, с получением итаконата (IX), имеющего свободную карбоксильную группу в 4-положении.

- 20 Стадия (iv): Итаконат (IX) конденсируют со спиртом (IV), где $R^{A'}$ представляет собой R^A или его защищенное производное, в стандартных условиях конденсации с получением сложного моноэфира (IW) после всех необходимых стадий снятия защиты.

Соединения формулы (IW-1), такой как (IW), могут быть дополнительно получены по следующей последовательности:



R^A , R^B , R^C и R^D являются такими, как определено где-либо в данном документе.

5

Стадия (i): Спирт (IV) конденсируют с соединением (X), где X^1 и X^2 представляют собой уходящие группы, такие как галоген, например, хлор, бром или йод, и R^A представляет собой R^A или его защищенное производное, с получением сложного моноэфира (XI).

10 Стадия (ii): Сложный моноэфир (XI) приводят во взаимодействие с триалкилфосфоноацетатом формулы (XII), где R^{11} и R^{12} независимо представляют собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный галогеном, и $R^{B'}$ представляет собой R^B или его защищенное производное, с получением соединения формулы (XIII).

15 Стадия (iii): Конденсация соединения формулы (XIII) с формальдегидом или эквивалентом формальдегида, например, параформальдегидом, и после всех необязательных стадий защиты приводит к получению соединения формулы (IW-a), такой как (IW).

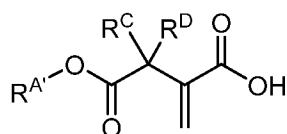
Специалистам в данной области техники понятно, что защитные группы могут быть использованы на всех схемах синтеза, описанных в настоящем документе, для получения защищенных производных любых вышеуказанных соединений или общих формул. Защитные группы и способы их удаления описаны в книге "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, опубликованной издательством John Wiley & Sons Inc; 4е пересмотренное изд., 2006, ISBN-10: 0471697540. Примеры защитных групп для азота включают тритил (Tr), трет-бутилоксикарбонил (BOC), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), ацетил (Ac), бензил (Bn) и пара-метоксибензил (PMB). Примеры защитных групп для кислорода включают ацетиловые (Ac), метоксиметиловые (MOM), пара-метоксибензиловые (PMB), бензиловые, трет-бутиловые, метиловые, этиловые, тетрагидропираниловые (THP) и силиловые простые и сложные эфиры (такие как триметилсилиловые (TMS), трет-бутилдиметилсилиловые (TBDMS),

30

триизопропилсилилоксиметилловые (TOM) и триизопропилсилиловые (TIPS) простые и сложные эфиры). Конкретные примеры защитных групп для карбоновой кислоты включают алкиловые сложные эфиры (такие как C₁₋₆ алкиловые, например, C₁₋₄ алкиловые сложные эфиры), бензиловые сложные эфиры и силиловые сложные эфиры.

5

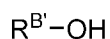
Так, в одном варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (IW-1), такой как (IW), или его соли, такой как фармацевтически приемлемая соль, который включает приведение во взаимодействие соединения формулы (III):



(III)

10

где R^{A'}, R^C и R^D являются такими, как определено где-либо в данном документе, или его соли с соединением формулы (II):

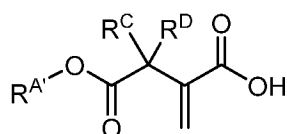


(II)

15 где R^{B'} является таким, как определено где-либо в настоящем документе, или его солью.

В одном варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (IW-1), такой как (IW), или его соли, такой как фармацевтически приемлемая соль, который

20 включает приведение во взаимодействие соединения формулы (III):



(III)

где R^{A'}, R^C и R^D являются такими, как определено где-либо в данном документе, или его соли

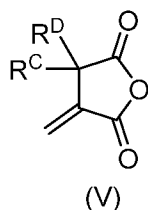
25 с соединением формулы (II'):



(II')

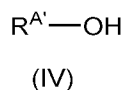
где R^{B'} и X являются такими, как определено где-либо в настоящем документе, или его солью.

Также предложен способ получения соединения формулы (III) или его соли, который включает приведение во взаимодействие соединения формулы (V):



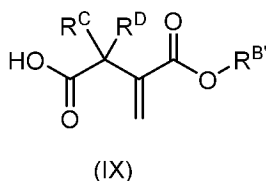
или его соли

- 5 с соединением формулы (IV):



где $R^{A'}$ является таким, как определено где-либо в настоящем документе, или его солью.

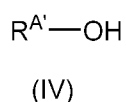
- 10 Также предложен способ получения соединения формулы (IW-1), такой как (IW), или его соли, такой как фармацевтически приемлемая соль, который включает приведение во взаимодействие соединения формулы (IX):



где $R^{B'}$, R^C и R^D являются такими, как определено где-либо в данном документе,

- 15 или его соли

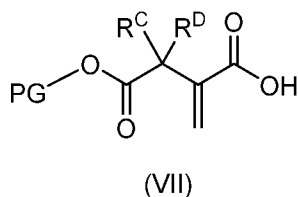
с соединением формулы (IV)



где $R^{A'}$ является таким, как определено где-либо в настоящем документе, или его солью.

20

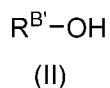
В одном варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (VIII) или его соли, который включает приведение во взаимодействие соединения формулы (VII):



- 25 где PG, R^C и R^D являются такими, как определено где-либо в данном документе,

или его соли

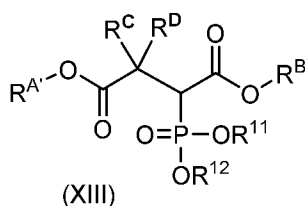
с соединением формулы (II):



где $\text{R}^{\text{B}'}$ является таким, как определено где-либо в настоящем документе,

5 или его солью.

В одном варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (IW-1), такой как (IW), или его соли, такой как фармацевтически приемлемая соль, который включает приведение во взаимодействие соединения формулы (XIII):



10

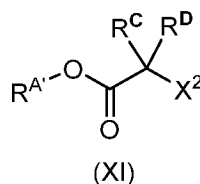
или его соли,

с формальдегидом или его эквивалентом;

где $\text{R}^{\text{A}'}$, $\text{R}^{\text{B}'}$, R^{C} , R^{D} , R^{11} и R^{12} являются такими, как определено где-либо в данном документе.

15

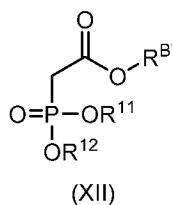
В одном варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (XIII) или его соли, который включает приведение во взаимодействие соединения формулы (XI):



20

где $\text{R}^{\text{A}'}$, R^{C} , R^{D} и X^2 являются такими, как определено где-либо в данном документе, или его соли

с соединением формулы (XII):

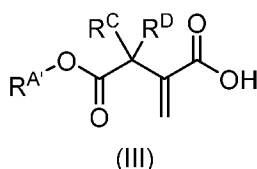


где $\text{R}^{\text{B}'}$, R^{11} и R^{12} являются такими, как определено где-либо в настоящем документе,

25

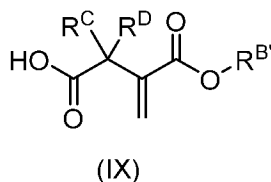
или его солью.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (III):



или его соль, где R^A , R^C и R^D являются такими, как определено где-либо в данном документе.

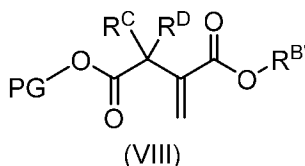
5 В одном варианте реализации предложено соединение формулы (IX):



или его соль, где $R^{B'}$, R^C и R^D являются такими, как определено где-либо в данном документе. В частности, $R^{B'}$ представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный группой CO_2H и дополнительно замещенный трифторметилом или метилом и, например, представляет собой группу $CH(CF_3)CH_2CO_2H$ или $CH(CH_3)CH_2CO_2H$, или соответствующую группу, в которой карбоновая кислота является защищенной.

10

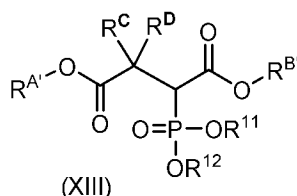
В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIII):



15 или его соль, где PG, $R^{B'}$, R^C и R^D являются такими, как определено где-либо в данном документе. В частности, $R^{B'}$ представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный группой CO_2H и дополнительно замещенный трифторметилом или метилом и, например, представляет собой группу $CH(CF_3)CH_2CO_2H$ или $CH(CH_3)CH_2CO_2H$, или соответствующую группу, в которой карбоновая кислота является защищенной.

20

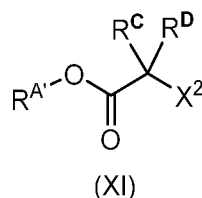
В одном варианте реализации предложено соединение формулы (XIII):



или его соль, где R^A , $R^{B'}$, R^C , R^D , R^{11} и R^{12} являются такими, как определено где-либо в данном документе.

25

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (XI):



или его соль, где $\text{R}^{\text{A}'}$, R^{C} , R^{D} и X^2 являются такими, как определено где-либо в данном документе.

- 5 Некоторые промежуточные соединения являются новыми и заявлены в качестве одного аспекта настоящего изобретения:
- 4-(циклооктилокси)-2-метилтен-4-оксобутановая кислота;
- 2-метилтен-4-оксо-4-(3-феноксипропокси)бутановая кислота;
- 4-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)-2-метилтен-4-оксобутановая кислота;
- 10 4-((4-фторбензил)окси)-2-метилтен-4-оксобутановая кислота;
- (*R*)-2-метилтен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановая кислота;
- (*S*)-2-метилтен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановая кислота;
- 2-метилтен-4-(неопентилокси)-4-оксобутановая кислота;
- 3-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтокси)карбонил)бут-3-еновая кислота; и
- 15 3-метил-2-метилтен-4-(октилокси)-4-оксобутановая кислота
- или их соли.

Ссылка, сделанная ниже на соединения формулы (IW-1), включает ссылку на все формулы, описанные в настоящем документе: соединения формулы (IW), (IW-a), (IW-b), (IW-c), (IW-d), (IW-e), (IY), (I), (IWA), (IYA), (IA), (IWB), (IYB), (IB), (IWC), (IC), (IWD-1), (IYD-1), (ID-1), (IWD-2), (IYD-2), (ID-2) и (IWE).

20

Следует понимать, что для применения в терапии соли соединений формулы (IW-1) должны быть фармацевтически приемлемыми. Подходящие фармацевтически приемлемые соли известны специалистам в данной области техники. Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот, полученные с неорганическими кислотами, например, с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой или фосфорной кислотой. Также включены соли, полученные с органическими кислотами, например, с янтарной кислотой, малеиновой кислотой, уксусной кислотой, фумаровой кислотой, лимонной кислотой, винной кислотой, бензойной кислотой, *p*-толуолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой, нафталинсульфоновой кислотой и 1,5-нафталиндисульфоновой кислотой. Другие соли, например, оксалаты или формиаты, можно использовать, например, для выделения соединений формулы (IW-1), и они входят в объем настоящего изобретения, как и соли

25

30

присоединения оснований, такие как соли натрия, калия, кальция, алюминия, цинка, магния и других металлов.

5 Фармацевтически приемлемые соли также могут быть получены с органическими основаниями, такими как основные амины, например, с аммиаком, меглумином, трометамином, пиперазином, аргинином, холином, диэтиламином, бензатином или лизином. Так, в одном варианте реализации предложено соединение формулы (IW-1) в форме фармацевтически приемлемой соли. Альтернативно, предложено соединение формулы (IW-1) в форме свободной кислоты. Если соединение содержит основную группу, 10 а также свободную кислоту, то оно может быть цвиттер-ионным.

В частности, соединение формулы (IW-1) не является солью, например, не является фармацевтически приемлемой солью.

15 Для соединений формулы (IW-1), которые содержат группу карбоновой кислоты, в частности, фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения основания, такую как карбоксилатная соль, полученная с металлом 1 группы (например, соль натрия или калия), с металлом 2 группы (например, соль магния или кальция) или аммониевая соль основного амина (например, соль NH_4^+), такая как натриевая соль.

20 Соединения формулы (IW-1) могут быть получены в кристаллической или некристаллической форме и, в случае кристаллической формы, могут быть необязательно сольватированными, например, в форме гидрата. В объем настоящего изобретения включены стехиометрические сольваты (например, гидраты), а также соединения, 25 содержащие переменное количество растворителя (например, воды). В частности, соединение формулы (IW-1) не является сольватом.

Настоящее изобретение распространяется на фармацевтически приемлемые производные, такие как фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (IW-1). Типичные пролекарства соединений формулы (IW-1), которые содержат карбоновую кислоту, включают их сложноэфирные производные (например, C_{1-6} алкиловый, например, C_{1-4} алкиловый сложный эфир). Так, в одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) представлено в форме фармацевтически приемлемого пролекарства. В другом варианте реализации соединение формулы (IW-1) не 35 представлено в форме фармацевтически приемлемого пролекарства.

Некоторые соединения формулы (IW-1) могут метаболизироваться в определенных условиях, например, в результате гидролиза сложноэфирной группы R^B . Некоторые

метаболиты соединений формулы (IW-1) обладают активностью, как описано в биологическом примере 8. Не ограничиваясь теорией, образование активного метаболита (например, *in vivo*) соединения формулы (IW-1) может быть выгодным, поскольку способствует биологической активности, наблюдаемой для соединения формулы (IW-1).

- 5 Так, в одном варианте реализации предложен активный метаболит соединения формулы (IW-1) и его применение в качестве фармацевтического средства, например, для лечения или предотвращения заболеваний, упомянутых в настоящем документе.

10 Следует понимать, что настоящее изобретение включает все изомеры соединений формулы (IW-1) (и соединений формулы (IW), (IW-a), (IW-b), (IW-c), (IW-d), (IY), (I), (IWA), (IYA), (IA), (IWB), (IYB), (IB), (IWC), (IC), (IWD-1), (IYD-1), (ID-1), (IWD-2), (IYD-2), (ID-2) и (IWE)), включая все геометрические, таутомерные и оптические формы, а также их смеси (например, рацемические смеси). Если в соединениях формулы (IW-1) присутствуют дополнительные хиральные центры, то в объем настоящего изобретения входят все
15 возможные диастереомеры, включая их смеси. Различные изомерные формы могут быть разделены или отделены друг от друга стандартными способами, или данный изомер может быть получен обычными способами синтеза или посредством стереоспецифического или асимметричного синтеза.

20 Настоящее изобретение также включает все изотопные формы соединений, предложенных в настоящем документе, как в форме, (i) в которой все атомы с данным атомным числом имеют массовое число (или смесь массовых чисел), которое преобладает в природе (в настоящем документе упомянута как «природная изотопная форма»), так и в форме, (ii) в которой один или более атомов заменены атомами, имеющими такое же
25 атомное число, но массовое число, отличное от массового числа атомов, которое преобладает в природе (в настоящем документе упомянута как «неприродная вариантная изотопная форма»). Следует понимать, что атом может существовать в природе в виде смеси массовых чисел. Термин «неприродная вариантная изотопная форма» также включает варианты реализации, в которых доля атома с данным атомным числом, имеющего массовое число, реже встречающегося в природе (упоминаемого в настоящем
30 документе как «нераспространенный изотоп»), увеличена по сравнению с той, которая встречается в природе, например, до уровня >20%, >50%, >75%, >90%, >75% или >99% по количеству атомов с данным атомным числом (последний вариант реализации упомянут как «изотопно обогащенная вариантная форма»). Термин «неприродная вариантная
35 изотопная форма» также включает варианты реализации, в которых доля нераспространенного изотопа снижена по сравнению с той, которая встречается в природе. Изотопные формы могут включать радиоактивные формы (т.е. они содержат радиоизотопы) и нерадиоактивные формы. Радиоактивные формы обычно представляют

собой изотопно обогащенные вариантные формы.

Таким образом, неприродная вариантная изотопная форма соединения может содержать один или более искусственных или нераспространенных изотопов, таких как дейтерий (^2H или D), углерод-11 (^{11}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-15 (^{15}N), кислород-15 (^{15}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фосфор-32 (^{32}P), сера-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), фтор-18 (^{18}F), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I) в одном или более атомах, или может содержать увеличенную долю указанных изотопов по сравнению с долей, преобладающей в природе, в одном или более атомах.

Неприродные вариантные изотопные формы, содержащие радиоизотопы могут быть, например, использованы для исследований распределения лекарственного соединения и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы трития, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C , являются особенно подходящими для этой цели с учетом простоты их внедрения и имеющих способов обнаружения. Неприродные вариантные изотопные формы, которые содержат дейтерий, т.е. ^2H или D , могут обеспечивать определенное терапевтическое преимущество благодаря более высокой метаболической стабильности, например, увеличению периода полувыведения *in vivo* или снижения необходимых доз, и поэтому в некоторых случаях могут быть более предпочтительными. Кроме того, могут быть получены неприродные вариантные изотопные формы, которые содержат позитрон-излучающие изотопы, такие как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , и они могут быть пригодны для исследований позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения степени занятости рецептора субстратом.

В одном варианте реализации соединения формулы (IW-1) представлены в природной изотопной форме. В одном варианте реализации соединения формулы (IW-1) представлены в неприродной вариантной изотопной форме. В конкретном варианте реализации неприродная вариантная изотопная форма представляет собой форму, в которую внедрен дейтерий (т.е. ^2H или D) там, где в химической структуре указан водород в качестве одного или более атомов соединения формулы (IW-1). В одном варианте реализации атомы соединения формулы (IW-1) представлены в изотопной форме, которая не является радиоактивной. В одном варианте реализации один или более атомов соединения формулы (IW-1) представлены в изотопной форме, которая является радиоактивной. В частности, радиоактивные изотопы являются стабильными изотопами. В частности, неприродная вариантная изотопная форма представляет собой фармацевтически приемлемую форму.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (IW-1), в котором один

атом указанного соединения существует в неприродной вариантной изотопной форме. В другом варианте реализации предложено соединение формулы (IW-1), в котором два или более атомов существуют в неприродной вариантной изотопной форме.

5 Неприродные изотопные варианты формы обычно могут быть получены традиционными технологиями, известными специалистам в данной области техники, или способами, описанными в настоящем документе, например, способами, аналогичными тем, которые описаны в сопроводительных примерах получения природных изотопных форм. Таким образом, неприродные изотопные варианты формы могут быть получены с применением
10 соответствующих реагентов с изотопными вариантами (или меченых реагентов) вместо обычных реагентов, используемых в примерах. Поскольку соединения формулы (IW-1) предназначены для применения в фармацевтических композициях, следует понимать, что каждое из них предпочтительно представлено в по существу чистой форме, например, с чистотой по меньшей мере 60%, более конкретно с чистотой по меньшей мере 75%, и
15 предпочтительно по меньшей мере 85%, в частности, с чистотой по меньшей мере 98% (% выражены по массе к массе). Неочищенные препараты соединений могут быть использованы для получения более чистых форм, применяемых в фармацевтических композициях.

20 **Терапевтические показания**

Соединения формулы (IW-1) применимы в терапии, в частности, для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. Как показано ниже в биологическом примере 1,
25 иллюстративные соединения формулы (IW-1) более эффективно снижают высвобождение цитокина, чем диметилитаконат, о чем можно судить более низким значениям IC_{50} . Цитокины являются важными медиаторами воспаления и иммуноопосредованного заболевания, о чем свидетельствует терапевтический эффект, оказываемый направленными на них антителами. Как показано в биологическом примере 2,
30 иллюстративные соединения формулы (IW-1) также демонстрируют более низкие значения EC_{50} и/или более высокие значения E_{max} по сравнению с диметилитаконатом в анализе активации фермента NQO1. NQO1 представляет собой ген-мишень антиоксиданта, активируемый повышенной активностью NRF2. Индукция указанного гена сопровождается ингибированием транскрипции провоспалительного цитокина и подавлением
35 воспалительного ответа (Kobayashi E. H. *et al.*, 2016).

Так, в первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (IW-1) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, определение которых

приведено в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства. Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (IW-1) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, определение которых приведено в настоящем документе. Такая фармацевтическая композиция содержит
5 соединение формулы (IW-1) и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (IW-1) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, определение которых
10 приведено в настоящем документе, для применения для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (IW-1) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе, в производстве лекарственного
15 средства для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения формулы (IW-1) или его
20 фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе.

Для всех аспектов настоящего изобретения предложенное соединение, в частности, вводят субъекту, нуждающемуся в этом, причем субъект представляет собой, в частности,
25 человека.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (IW-1) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, определение которых приведено в настоящем документе, для применения для лечения воспалительного заболевания или
30 заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (IW-1) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным
35 ответом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения формулы (IW-1) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в

настоящем документе.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (IVV-1) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, определение которых приведено в настоящем документе, для применения для предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (IVV-1) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения формулы (IVV-1) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (IVV-1) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, определение которых приведено в настоящем документе, для применения для лечения или предотвращения воспалительного заболевания. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (IVV-1) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения воспалительного заболевания. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания, который включает введение соединения формулы (IVV-1) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (IVV-1) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, определение которых приведено в настоящем документе, для применения для лечения или предотвращения заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (IVV-1) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, который

включает введение соединения формулы (IW-1) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе.

5 Нежелательный иммунный ответ обычно представляет собой иммунный ответ, который вызывает патологию, т.е. является патологическим иммунным ответом или реакцией.

В одном варианте реализации воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой аутоиммунное заболевание.

10 В одном варианте реализации воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из группы, состоящей из: псориаза (включая вариант с хроническими
15 бляшками, эритродермический, пустулезный, каплевидный, обратный и ногтевой варианты), астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему), сердечной недостаточности (включая
20 левожелудочковую недостаточность), инфаркта миокарда, стенокардии, других заболеваний, связанных с атеросклерозом и/или атеротромбозом (включая заболевание периферических сосудов и ишемический инсульт), митохондриальных и
нейродегенеративных заболеваний (таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, пигментный ретинит или
25 митохондриальная энцефаломиопатия), аутоиммунной паранеопластической ретинопатии, отторжения трансплантата (включая формы, опосредованные антителами и опосредованные Т-клетками), рассеянного склероза, поперечного миелита, ишемии-реперфузионного повреждения (например, во время элективной операции, такой как
30 сердечно-легочное шунтирование для аорто-коронарного шунта, или другой кардиохирургии, после чрескожного коронарного вмешательства, после лечения острого инфаркта миокарда с подъемом ST или ишемического инсульта, трансплантации органов или острого компартментального синдрома), AGE-индуцированного повреждения генома, воспалительного заболевания кишечника (например, болезни Крона или язвенного колита), первичного склерозирующего холангита (PSC), синдрома аутоиммунного гепатита на фоне PSC, неалкогольной жировой болезни печени (неалкогольного стеатогепатита), ревматической болезни, кольцевидной гранулемы, кожной красной волчанки (CLE), системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита, медикаментозной волчанки, аутоиммунного миокардита или миоперикардита, синдрома Дресслера, гигантоклеточного
35 миокардита, постперикардитомического синдрома, синдромов медикаментозной гиперчувствительности (включая миокардит, связанный с реакцией гиперчувствительности), экземы, саркоидоза, узловатой эритемы, острого диссеминированного энцефаломиелита (ADEM), заболевания спектра

оптиконевромиелита, расстройств, связанных с антителами MOG (миелинолигодендроцитарного гликопротеина) (включая MOG-EM), неврита зрительного нерва, CLIPPERS (хронического лимфоцитарного воспаления с поражением моста, контрастным усилением периваскулярных пространств в мосту, отвечающего на терапию стероидными препаратами), диффузного миелинокластического склероза, болезни Аддисона, гнездовой алопеции, анкилозирующего спондилита, других спондилоартритов (включая периферический спондилоартрит, который связан с псориазом, воспалительной болезнью кишечника, реактивным артритом, или формы с началом в подростковом возрасте), синдрома антифосфолипидных антител, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного заболевания внутреннего уха, пемфигоида (включая буллезный пемфигоид, пемфигоид слизистой оболочки, рубцующийся пемфигоид, гестационный герпес или гестационный пемфигоид, глазной рубцующийся пемфигоид), IgA-зависимого линейного дерматоза, болезни Бехчета, целиакии, болезни Шагаса, дерматомиозита, сахарного диабета I типа, эндометриоза, синдрома Гудпасчера, болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре и его подтипов (включая острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, AIDP, острую моторную аксональную нейропатию (AMAN), острую моторную и сенсорную аксональную нейропатию (AMSAN), глоточно-шейно-плечевой вариант, вариант Миллера-Фишера и энцефалит ствола головного мозга Бикерстаффа), прогрессирующей воспалительной нейропатии, болезни Хашимото, гнойного гидраденита, миозита с тельцами включения, некротизирующей миопатии, болезни Кавасаки, нефропатии IgA, пурпуры Геноха-Шенлейна, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), синдрома Эванса, интерстициального цистита, смешанного заболевания соединительной ткани, недифференцированного заболевания соединительной ткани, очаговой склеродермии, миастении гравис (включая положительные и серонегативные варианты на антитела к MuSK), нарколепсии, нейромииотонии, обыкновенной пузырчатки, пернициозной анемии, псориатического артрита, полимиозита, первичного билиарного холангита (также известного как первичный билиарный цирроз), ревматоидного артрита, палиндромного ревматизма, шизофрении, синдромов аутоиммунного (менинго-) энцефалита, склеродермии, синдрома Шегрена, синдрома скованного человека, ревматической полимиалгии, гигантоклеточного артериита (височного артериита), артериита Такаясу, нодозного полиартериита, болезни Кавасаки, гранулематоза с полиангиитом (GPA; ранее известного как гранулематоз Вегенера), эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (EGPA; ранее известного как синдром Черджа-Стросса), микроскопического полиартериита/полиангиита, гипокомплементемического уртикарного васкулита, лейкоцитокластического васкулита, криоглобулинемии, облитерирующего тромбангиита (болезни Бюргера), васкулита, лейкоцитокластического васкулита, витилиго, острого диссеминированного

энцефаломиелимита, адренолейкодистрофии, болезни Александера, болезни Альпера, концентрической болезни Бало или марбургской болезни, криптогенной организующейся пневмонии (ранее известной как организующаяся пневмония на фоне облитерирующего бронхолита), болезни Канавана, васкулитного синдрома центральной нервной системы, болезни Шарко-Мари-Тута, детской атаксии с гипомиелинизацией центральной нервной системы, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), диабетической ретинопатии, лейкодистрофии глобоидных клеток (болезни Краббе), болезни «трансплантат против хозяина» (GVHD) (включая острые и хронические формы, а также кишечную GVHD), инфекции или осложнения гепатита С (HCV), вирусной инфекции или осложнения простого герпеса, инфекции или осложнения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), красного плоского лишая, амиотрофии одной конечности, муковисцидоза, легочной артериальной гипертензии (PAH, включая идиопатическую PAH), саркоидоза легких, идиопатического легочного фиброза, детской астмы, атопического дерматита, аллергического дерматита, контактного дерматита, аллергического ринита, ринита, синусита, конъюнктивита, аллергического конъюнктивита, сухого кератоконъюнктивита, сухости глаз, ксерофтальмии, глаукомы, отека желтого пятна, диабетического отека желтого пятна, окклюзии центральной вены сетчатки (CRVO), дегенерации желтого пятна (включая сухую и/или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна, AMD), послеоперационного воспаления катаракты, увеита (включая задний, передний, промежуточный и панувеит), иридоциклита, склерита, отторжения трансплантата роговицы и лимбальных клеток, глютензависимой энтеропатии (глютеновой болезни), герпетиформного дерматита, эозинофильного эзофагита, ахалазии, аутоиммунной дизавтономии, аутоиммунного энцефаломиелимита, аутоиммунного оофорита, аутоиммунного орхита, аутоиммунного панкреатита, аортита и периаортита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной уртикарии, болезни Бехчета, (идиопатической) болезни Кастлемана, синдрома Когана, заболевания, связанного с IgG4, забрюшинного фиброза, ювенильного идиопатического артрита, включая системный ювенильный идиопатический артрит (болезнь Стилла), болезни Стилла с началом во взрослом возрасте, деревянистого конъюнктивита, язвы Мурена, острого лихеноидного и вариолиформного параспориоза (PLEVA, также известного как болезнь Мухи-Габерманна), мультифокальной двигательной нейропатии (MMN), детского нейropsychиатрического синдрома с острым началом (PANS) (включая детские аутоиммунные психоневрологические расстройства, связанные со стрептококковыми инфекциями (PANDAS)), паранеопластических синдромов (включая паранеопластическую дегенерацию мозжечка, миастенический синдром Ламберта-Итона, лимбический энцефалит, энцефалит ствола головного мозга, синдром опсоклонической миоклонической атаксии, анти-NDMA-рецепторный энцефалит, полиорганный аутоиммунитет, связанный с тимомой), перивенозного энцефаломиелимита, симпатической рефлекторной дистрофии, рецидивирующего полихондрита, аутоиммунных реакций

против спермы и тестикулярной жидкости, синдрома Сусака, синдрома Толоса-Ханта, болезни Фогта-Коянаги-Харада, антисинтетазного синдрома, аутоиммунной энтеропатии, Х-сцепленного синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX), микроскопического колита, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS), синдром аутоиммунной полиэндокринопатии-кандидоза-эктодермальной дистрофии (APEX), подагры, псевдоподагры, амилоида (включая AA или вторичный амилоидоз), эозинофильного фасциита (синдрома Шульмана), гиперчувствительности к прогестерону (включая прогестероновый дерматит), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), синдром периодической лихорадки, связанный с рецептором фактора некроза опухоли (TNF) (TRAPS), гипериммуноглобулинемии D с синдромом периодической лихорадки (HIDS), синдром PAPA (гнойного артрита, гангренозной пиодермии, тяжелых кистозных угрей), дефицита антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дефицита антагониста рецептора интерлейкина-36 (DITRA), криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS) (включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром [FCAS], синдром Макла-Уэльса, мультисистемное воспалительное заболевание с началом в неонатальном периоде [NOMID]), NLRP12-ассоциированных аутовоспалительных расстройств (NLRP12AD), афтозного стоматита с периодической лихорадкой (PFAPA), хронического атипичного нейтрофильного дерматоза с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), синдрома Маджида, синдрома Блау (также известного как ювенильный системный гранулематоз), синдрома активации макрофагов, хронического рецидивирующего множественного остеомиелита (CRMO), семейного холодового аутовоспалительного синдрома, синдрома мутантной аденозиндезаминазы 2 и моногенных интерферопатий (включая синдром Айкарди-Гутьера, васкулопатию сетчатки с церебральной лейкодистрофией, спондилоэнхондродисплазию, STING [стимулятор генов интерферона]-ассоциированную васкулопатию с началом в младенчестве, ассоциированные с протеасомами аутовоспалительные синдромы, семейную волчанку при обморожении, симметричный наследственный дисхроматоз), синдрома Шницлера; семейного цилиндроматоза, врожденного В-клеточного лимфоцитоза, OTULIN-ассоциированного аутовоспалительного синдрома, сахарного диабета 2 типа, инсулинорезистентности и метаболического синдрома (включая воспаление, связанное с ожирением), атеросклеротических расстройств (например, инфаркта миокарда, стенокардии, ишемической сердечной недостаточности, ишемической нефропатии, ишемического инсульта, заболевания периферических сосудов, аневризмы аорты), воспалительных заболеваний почек (например, диабетической нефропатии, мембранозной нефропатии, заболевания с минимальными изменениями, серповидного гломерулонефрита, острого почечного повреждения, трансплантации почки).

- В одном варианте реализации воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из следующих аутовоспалительных заболеваний: семейная средиземноморская лихорадка (FMF), синдром периодической лихорадки, связанный с рецептором фактора некроза опухоли (TNF) (TRAPS), гипериммуноглобулинемия D с синдромом периодической лихорадки (HIDS), синдром PAPA (гнойный артрит, гангренозная пиодермия и тяжелые кистозные угри), дефицит антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дефицит антагониста рецептора интерлейкина-36 (DITRA), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS) (включая семейный 5 холодовой аутовоспалительный синдром [FCAS], синдром Макла-Уэльса и мультисистемное воспалительное заболевание с началом в неонатальном периоде [NOMID]), NLRP12-ассоциированные аутовоспалительные расстройства (NLRP12AD), афтозный стоматит с периодической лихорадкой (PFAPA), хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), 10 синдром Маджида, синдром Блау (также известный как ювенильный системный гранулематоз), синдром активации макрофагов, хронический рецидивирующий множественный остеомиелит (CRMO), семейный холодовой аутовоспалительный синдром, синдром мутантной аденозиндезаминазы 2 и моногенные интерферопатии (включая синдром Айкарди-Гутьера, васкулопатию сетчатки с церебральной лейкодистрофией, 20 спондилоэнхондродисплазию, STING [стимулятор генов интерферона]-ассоциированную васкулопатию с началом в младенчестве, ассоциированные с протеасомами аутовоспалительные синдромы, семейную волчанку при обморожении, симметричный наследственный дисхроматоз) и синдром Шницлера.
- 25 В одном варианте реализации воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из следующих заболеваний, опосредованных избытком NF-κB или усилением функции сигнального пути NF-κB, или основной вклад в аномальный патогенез которых обусловлен им (включая неканоническую передачу сигналов NF-κB): семейный 30 цилиндроматоз, врожденный В-клеточный лимфоцитоз, OTULIN-ассоциированный аутовоспалительный синдром, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность и метаболический синдром (включая воспаление, связанное с ожирением), атеросклеротические нарушения (например, инфаркт миокарда, стенокардия, ишемическая сердечная недостаточность, ишемическая нефропатия, ишемический 35 инсульт, заболевание периферических сосудов, аневризма аорты), воспалительные заболевания почек (например, диабетическая нефропатия, мембранозная нефропатия, болезнь с минимальными изменениями, серповидный гломерулонефрит, острое повреждение почек, трансплантация почки), астма, ХОБЛ, сахарный диабет 1 типа,

ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона) и СКВ.

В одном варианте реализации заболевание выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, системной красной волчанки, рассеянного склероза, псориаза, болезни Крона, язвенного колита, увеита, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Макла-Уэльса, ювенильного идиопатического артрита и хронической обструктивной болезни легких. В одном варианте реализации заболевание представляет собой рассеянный склероз.

В одном варианте реализации заболевание представляет собой псориаз.

В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более низкое значение IC_{50} по сравнению с диметилитаконатом при испытании в анализе цитокинов, например, как описано в биологическом примере 1. В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более низкое значение IC_{50} по сравнению с диметилфумаратом при испытании в анализе цитокинов, например, как описано в биологическом примере 1.

В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более низкое значение EC_{50} по сравнению с диметилитаконатом при испытании в анализе NQO1, например, как описано в биологическом примере 2. В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более высокое значение E_{max} по сравнению с диметилитаконатом при испытании в анализе NQO1, например, как описано в биологическом примере 2. В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более низкое значение EC_{50} и/или более высокое значение E_{max} по сравнению с диметилитаконатом при испытании в анализе NQO1, например, как описано в биологическом примере 2. В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более низкое значение EC_{50} и более высокое значение E_{max} по сравнению с диметилитаконатом при испытании в анализе NQO1, например, как описано в биологическом примере 2. В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более низкое значение EC_{50} по сравнению с диметилфумаратом при испытании в анализе NQO1, например, как описано в биологическом примере 2. В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более высокое значение E_{max} по сравнению с диметилфумаратом при испытании в анализе NQO1, например, как описано в биологическом примере 2. В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более низкое значение EC_{50} и/или более высокое значение E_{max} по сравнению с диметилфумаратом при испытании в анализе NQO1, например, как описано в

биологическом примере 2. В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более низкое значение EC_{50} и более высокое значение E_{max} по сравнению с диметилфумаратом при испытании в анализе NQO1, например, как описано в биологическом примере 2.

5

В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более низкое значение EC_{50} по сравнению с диметилитаконатом при испытании в анализе NRF2, например, как описано в биологическом примере 5. В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более высокое значение E_{max} по сравнению с диметилитаконатом при испытании в анализе NRF2, например, как описано в биологическом примере 5. В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более низкое значение EC_{50} и/или более высокое значение E_{max} по сравнению с диметилитаконатом при испытании в анализе NRF2, например, как описано в биологическом примере 5. В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более низкое значение EC_{50} и более высокое значение E_{max} по сравнению с диметилитаконатом при испытании в анализе NRF2, например, как описано в биологическом примере 5.

10

15

20

В одном варианте реализации соединение формулы (I) демонстрирует улучшенную пероральную системную биодоступность по сравнению с диметилитаконатом, например, как описано в биологическом примере 6. В одном варианте реализации соединение формулы (I) демонстрирует уменьшение плазменного клиренса после внутривенного введения дозы по сравнению с диметилитаконатом, например, как описано в биологическом примере 6.

25

30

В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более низкий собственный клиренс (Cl_{int}) по сравнению с 4-октилитаконатом при испытании в анализе стабильности в гепатоцитах, например, как описано в биологическом примере 7. В одном варианте реализации соединение формулы (IW-1) демонстрирует более продолжительный период полувыведения ($T_{1/2}$) по сравнению с 4-октилитаконатом при испытании в анализе стабильности в гепатоцитах, например, как описано в биологическом примере 7.

Введение

35

Соединение формулы (IW-1) обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Так, в одном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (IW-1) и один или более фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей.

Соединение формулы (IV-1) можно вводить любым удобным способом, например, посредством перорального, парентерального, буккального, сублингвального, назального, ректального, интратекального или трансдермального введения, и фармацевтические композиции адаптируют соответствующим образом.

Соединение формулы (IV-1) можно вводить локально в орган-мишень, например, локально в глаза, легкие, нос или кожу. Соответственно, в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (IV-1), необязательно в комбинации с одним или более разбавителями или носителями, приемлемыми для местного введения.

Соединение формулы (IV-1), которое является активным при пероральном введении, может быть составлено в форме жидкости или твердого вещества, например, в форме сиропа, суспензии, эмульсии, таблетки, капсулы или леденцы.

Жидкая лекарственная форма обычно состоит из суспензии или раствора соединения формулы (IV-1) в подходящем жидком носителе(ях). В частности, носитель является неводным, например, представляет собой полиэтиленгликоль или масло. Лекарственная форма может также содержать суспендирующий агент, консервант, ароматизатор и/или окрашивающий агент.

Композиция в форме таблетки может быть получена с применением любого фармацевтического носителя(ей), обычно используемого для получения твердых лекарственных форм, такого как стеарат магния, крахмал, лактоза, сахароза и целлюлоза.

Композиция в форме капсулы может быть получена стандартными способами инкапсулирования, например, гранулы, содержащие активные ингредиенты, могут быть получены с применением стандартных носителей, а затем ими наполняют твердую желатиновую капсулу; альтернативно, может быть получена дисперсия или суспензия с применением любого подходящего фармацевтического носителя(ей), например, водных растворов камедей, целлюлозы, силикатов или масел, и затем полученной дисперсией или суспензией наполняют мягкую желатиновую капсулу.

Типичные парентеральные композиции состоят из раствора или суспензии соединения формулы (IV-1) в стерильном водном носителе или в парентерально приемлемом масле, например, в полиэтиленгликоле, поливинилпирролидоне, лецитине, арахисовом масле или кунжутном масле. Альтернативно, раствор может быть лиофилизирован, а затем

разбавлен подходящим растворителем непосредственно перед введением.

Композиции для назального введения могут быть для удобства составлены в форме аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные лекарственные формы обычно содержат раствор или тонкодисперсную суспензию соединения формулы (IW-1) в фармацевтически приемлемом водном или неводном растворителе, и обычно они представлены в разовом или многодозовом количестве в стерильной форме в герметичном контейнере, который может принимать форму картриджа или сменного баллона для применения с распылительным устройством. Альтернативно, герметичный контейнер может представлять собой одноразовое дозирующее устройство, такое как назальный ингалятор разовой дозы, или аэрозольный дозатор, оснащенный дозирующим клапаном. Если лекарственная форма содержит аэрозольный дозатор, она может содержать газ-вытеснитель, который может представлять собой сжатый газ, например, воздух, или органический газ-вытеснитель, такой как хлорфторуглерод (CFC) или фторуглеводород (HFC). Аэрозольные лекарственные формы также могут принимать форму насосов-распылителей.

Местное введение в легкие может быть осуществлено с помощью аэрозольной лекарственной формы. Аэрозольные лекарственные формы обычно содержат активный ингредиент, суспендированный или растворенный в подходящем аэрозольном газе-вытеснителе, таком как хлорфторуглерод (CFC) или фторуглеводород (HFC).

Местное введение в легкие также может быть осуществлено с применением неаэрозольной лекарственной формы, такой как водный раствор или суспензия. Их можно вводить с помощью небулайзера, например, такого, который может быть ручным и переносным или для домашнего или больничного применения (т.е. не переносным). Лекарственная форма может содержать вспомогательные вещества, такие как вода, буферы, агенты для регулирования тоничности, агенты для регулирования pH, поверхностно-активные вещества и сорастворители.

Местное введение в легкие также может быть осуществлено с применением сухой порошковой лекарственной формы. Такая лекарственная форма обычно содержит приемлемый для местного введения разбавитель, такой как лактоза, глюкоза или маннит (предпочтительно лактоза).

Соединение согласно настоящему изобретению можно также вводить ректально, например, в форме суппозитория или клизма, которые содержат водные или масляные растворы, а также суспензии и эмульсии, и пены. Такие композиции получают

стандартными способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Например, суппозитории могут быть получены посредством смешивания активного ингредиента с обычной основой для суппозиторий, такой как масло какао или другие глицериды. В таком случае лекарственное соединение смешивают с подходящим
 5 нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, и поэтому плавится в прямой кишке, высвобождая лекарственное соединение. Такие материалы представляют собой какао-масло и полиэтиленгликоли.

- 10 Как правило, для композиций, предназначенных для местного введения в глаза в форме глазных капель или глазных мазей, общее количество соединения согласно настоящему изобретению составляет от примерно 0,0001 до менее 4,0% (мас./мас.).

- 15 Предпочтительно, для местного введения в глаза композиции, которые вводят в соответствии с настоящим изобретением, составляют в форму растворов, суспензий, эмульсий и других лекарственных форм.

- Композиции, которые вводят в соответствии с настоящим изобретением, также могут содержать различные другие ингредиенты, включая, но не ограничиваясь ими, агенты
 20 тоничности, буферы, поверхностно-активные вещества, стабилизирующие полимеры, консерванты, сорастворители и агенты для повышения вязкости. Подходящие фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат соединение согласно настоящему изобретению, составленное вместе с агентом тоничности и буфером. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно
 25 необязательно содержать поверхностно-активное вещество и/или паллиативный агент, и/или стабилизирующий полимер.

- Можно использовать различные агенты тоничности для регулирования тоничности композиции, предпочтительно до тоничности естественных слез для офтальмологических
 30 композиций. Например, для приближения к физиологической тоничности в композицию можно добавлять хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, хлорид кальция, простые сахара, такие как декстроза, фруктоза, галактоза, и/или простые полиолы, такие как сахарные спирты маннит, сорбит, ксилит, лактит, изомальтит, мальтит, а также гидрированные гидролизаты крахмала. Количество агента тоничности варьируется в
 35 зависимости от конкретного добавляемого агента. Однако обычно композиции содержат агент тоничности в количестве, достаточном для обеспечения офтальмологически приемлемой осмоляльности готовой композиции (обычно примерно 150-450 мОсм, предпочтительно 250-350 мОсм, и наиболее предпочтительно приблизительно 290 мОсм).

В общем случае, агенты тоничности согласно настоящему изобретению присутствуют в количестве от 2 до 4% мас./мас. Предпочтительные агенты тоничности согласно настоящему изобретению включают простые сахара или сахарные спирты, такие как D-маннит.

5

Для предотвращения изменения pH в условиях хранения в композиции можно добавлять соответствующую буферную систему (например, фосфат натрия, ацетат натрия, цитрат натрия, борат натрия или борную кислоту). Конкретная концентрация варьируется в зависимости от используемого агента. Однако предпочтительно буфер выбирают для поддержания целевого pH в диапазоне от pH 5 до pH 8, и более предпочтительно для целевого pH от 5 до 7.

Для доставки более высоких концентраций соединения согласно настоящему изобретению можно необязательно использовать поверхностно-активные вещества. Действие поверхностно-активных веществ заключается в солюбилизации соединения и стабилизации коллоидной дисперсии, такой как мицеллярный раствор, микроэмульсия, эмульсия и суспензия. Примеры поверхностно-активных веществ, которые можно необязательно использовать, включают полисорбат, полоксамер, полиосил 40 стеарат, полиоксил касторовое масло, тилоксапол, Triton и сорбитанмонолаурат. Предпочтительные поверхностно-активные вещества, используемые согласно настоящему изобретению, имеют гидрофильно-липофильный баланс «ГЛБ» в диапазоне от 12,4 до 13,2 и являются приемлемыми для офтальмологического применения, такие как TritonX114 и тилоксапол.

Дополнительные агенты, которые можно добавлять в офтальмологические композиции соединений согласно настоящему изобретению, представляют собой успокоительные средства, которые действуют как стабилизирующий полимер. Стабилизирующий полимер должен быть ионным/заряженным примером, предпочтительно для местного офтальмологического применения, более конкретно полимером, который несет отрицательный заряд на своей поверхности, который может демонстрировать дзета-потенциал $(-)$ 10–50 мВ для обеспечения физической стабильности и быть способным образовывать дисперсию в воде (т.е. водорастворимым). Предпочтительный стабилизирующий полимер согласно настоящему изобретению представляет собой полиэлектролит или полиэлектролиты, если их более одного, из семейства поперечно-сшитых полиакрилатов, такие как карбомеры и Pemulen(R), в частности, Carbomer 974p (полиакриловая кислота), в количестве 0,1-0,5% мас./мас.

В офтальмологические композиции соединения согласно настоящему изобретению также можно добавлять другие соединения для повышения вязкости носителя. Примеры агентов для повышения вязкости включают, но не ограничиваются ими: полисахариды, такие как гиалуроновая кислота и ее соли, сульфат хондроитина и его соли, декстраны, различные полимеры семейства целлюлозы; виниловые полимеры; и полимеры акриловой кислоты.

Офтальмологические продукты для местного применения обычно упакованы в многодозовую форму. Таким образом, необходимы консерванты для предотвращения микробиологического заражения во время применения. Подходящие консерванты включают: хлорид бензалкония, хлорбутанол, бромид бензододециния, метилпарабен, пропилпарабен, фенилэтиловый спирт, эдетат динатрия, сорбиновую кислоту, поликватерний-1 или другие агенты, известные специалистам в данной области техники. Такие консерванты обычно используют в количестве от 0,001 до 1,0% мас./об. Композиции в единичных дозах согласно настоящему изобретению являются стерильными, но обычно неконсервированными. Таким образом, указанные композиции обычно не содержат консерванты.

Композиции, подходящие для буккального или сублингвального введения, включают таблетки, леденцы и пастилки, в которых соединение формулы (IW-1) составлено с носителем, таким как сахар и гуммиарабик, трагакант или желатин и глицерин.

Композиции, подходящие для трансдермального введения, включают мази, гели и пластыри.

Композиция может содержать от 0,1% до 100% по массе, например, от 10 до 60% по массе соединения формулы (IW-1), в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 0% до 99% по массе, например, от 40% до 90% по массе носителя, в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 0,05 мг до 1000 мг, например, от 1,0 мг до 500 мг, например, от 1,0 мг до 50 мг, например, примерно 10 мг соединения формулы (IW-1), в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 50 мг до 1000 мг, например, от 100 мг до 400 мг носителя, в зависимости от способа введения. Доза соединения, используемого для лечения вышеуказанных нарушений, варьируется, как обычно, в зависимости от тяжести нарушений, массы пациента и других подобных факторов. Однако, в качестве общего руководства, подходящие единичные дозы могут составлять от 0,05 до 1000 мг, более конкретно, от 1,0 до 500 мг, например, от 1,0 мг до 50 мг, например, примерно 10 мг, и такие единичные дозы могут можно вводить более одного раза в сутки, например, два или три раза в сутки. Такая терапия может продолжаться в течение нескольких недель или месяцев.

В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение формулы (IW-1) используют в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом или агентами. Если соединение формулы (IW-1) используют в комбинации с другими терапевтическими агентами, то указанные соединения можно вводить либо последовательно, либо одновременно любым удобным способом. Альтернативно, указанные соединения можно вводить по отдельности.

Терапевтические агенты, которые можно использовать в комбинации с настоящим изобретением, включают: кортикостероиды (глюкокортикоиды), ретиноиды (например, ацитретин, изотретиноин, тазаротен), антралин, аналоги витамина D (например, кальцитриол, кальцитриол), ингибиторы кальциневрина (например, такролимус, пимекролимус), фототерапию или фотохимиотерапию (например, псорален с ультрафиолетовым излучением, PUVA) или другую форму терапии с применением ультрафиолетового излучения, циклоспорин, тиопурины (например, азатиоприн, 6-меркаптопурин), метотрексат, анти-TNF α агенты (например, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб и биоаналоги), ингибирование фосфодиэстеразы-4 (PDE4) (например, апремиласт, кризаборол), анти-IL-17 агенты (например, бродалумаб, иксекизумаб, секукинумаб), анти-IL12/IL-23 агенты (например, устекинумаб, бриакинумаб), анти-IL-23 агенты (например, гуселькумаб, тилдракизумаб), ингибиторы JAK (Янус-киназы) (например, тофацитиниб, руксолитиниб, барицитиниб, филготиниб, упадацитиниб), плазмообмен, внутривенный иммуноглобулин (IVIG), циклофосфамид, анти-CD20 агенты, истощающие В-клетки (например, ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб, обинутузумаб), аналоги антрациклина (например, митоксантрон), кладрибин, модуляторы рецептора сфинозин-1-фосфата или аналоги сфингозина (например, финголимод, сипонимод, озанимод, этразимод), препараты интерферона-бета (включая интерферон-бета 1b/1a), глатирамер, анти-CD3 терапию (например, ОКТ3), анти-CD52 нацеливающие агенты (например, алемтузумаб), лефлуномид, терифлуномид, соединения золота, лаквинимод, блокаторы калиевого канала (например, далфампридин/4-аминопиридин), микофеноловую кислоту, микофенолят мофетил, аналоги пурина (например, пентостатин), ингибиторы пути mTOR (механистической мишени рапамицина) (например, сиролимус, эверолимус), антитимоцитарный глобулин (ATG), ингибиторы рецептора IL-2 (CD25) (например, базиликсимаб, даклизумаб), агенты против рецептора IL-6 или анти-IL-6 агенты (например, тоцилизумаб, силтуксимаб), ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK) (например, ибрутиниб), ингибиторы тирозинкиназы (например, иматиниб), урсодезоксихолевую кислоту, гидроксихлорохин, хлорохин, ингибиторы фактора активации В-клеток (BAFF, также известного как BlyS, стимулятор В-лимфоцитов) (например, белимумаб, близибимод), другую терапию, направленную на В-клетки, включая гибридные

белки, нацеленные и на APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию), и на BLyS (например, атацепт), ингибиторы PI3K, включая пан-ингибиторы или ингибиторы, нацеленные на изоформы, содержащие p110 δ и/или p110 γ (например, идеалисиб, копанлисиб, дувелисиб), ингибиторы рецептора интерферона α (например, антифролумаб, сифалимумаб), блокаторы костимуляции Т-клеток (например, абатацепт, белатацепт), талидомид и его производные (например, леналидомид), дапсон, клофазимин, антагонисты лейкотриена (например, монтелукаст), теофиллин, анти-IgE терапию (например, омализумаб), анти-IL-5 агенты (например, меполизумаб, реслизумаб), долгодействующие мускариновые агенты (например, тиотропий, аклидиний, умеклидиний), ингибиторы PDE4 (например, рофлумиласт), рилузол, поглотители свободных радикалов (например, эдаравон), ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), ингибиторы каскада реакций комплемента, включая агенты, направленные против C5 (например, экулизумаб), иммуноадсорбенты, антитимоцитарный глобулин, 5-аминосалицилаты и их производные (например, сульфасалазин, балсалазид, месаламин), анти-интегриновые агенты, включая агенты, нацеленные на интегрины $\alpha 4\beta 1$ и/или $\alpha 4\beta 7$ (например, натализумаб, ведолизумаб), анти-CD11- α агенты (например, эфализумаб), нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП), включая салицилаты (например, аспирин), пропионовые кислоты (например, ибупрофен, напроксен), уксусные кислоты (например, индометацин, диклофенак, этодолак), оксикамы (например, мелоксикам) и фенаматы (например, мефенаминовая кислота), селективные или относительно селективные ингибиторы COX-2 (например, целекоксиб, этроксиоксиб, валдекоксиб и этодолак, мелоксикам, набуметон), колхицин, ингибиторы рецептора IL-4 (например, дупилумаб), местную/контактную иммунотерапию (например, дифенилциклопропенон, дибутиловый эфир сквариновой кислоты) и терапию против рецептора IL-1 (например, анакинра), ингибитор IL-1 β (например, канакинумаб), IL-1-нейтрализующую терапию (например, рилонацепт), хлорамбуцил, специфические антибиотики с иммуномодулирующими свойствами и/или способностью модулировать NRF2 (например, тетрациклины, включая миноциклин, клиндамицин, макролидные антибиотики), анти-андрогенную терапию (например, ципротерон, спиронолактон, финастерид), пентоксифиллин, урсодезоксихолевую кислоту, обетихолевую кислоту, фибрат, модуляторы регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), ингибиторы VEGF (фактора роста сосудистого эндотелия) (например, бевацизумаб, ранибизумаб, раниблизумаб, пегаптаниб, афлиберцепт), пирфенидон и мизорибин.

Соединения формулы (IW-1) могут демонстрировать одно или более из следующих желательных свойств:

- низкие значения IC₅₀ в отношении ингибирования высвобождения цитокинов,

например, IL-1 β и/или IL-6, из клеток;

- низкие значения EC₅₀ и/или высокие значения E_{max} в отношении активации фермента NQO1 или пути NRF2;
- повышенная эффективность благодаря улучшенной гидролитической стабильности сложных эфиров карбоновых кислот и/или улучшенный максимальный ответ;
- снижение дозы и частоты введения доз благодаря улучшенной фармакокинетике;
- улучшенная пероральная системная биодоступность;
- сниженный плазменный клиренс после внутривенного введения дозы;
- улучшенная метаболическая стабильность, например, продемонстрированная улучшенной стабильностью в плазме и/или гепатоцитах;
- улучшенная проницаемость клеток;
- улучшенная растворимость в воде;
- хорошая переносимость, например, вследствие ограничения приливов жара и/или побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванных пероральным введением ДМФ (Hunt T. *et al.*, 2015; WO2014/152494A1, включен посредством ссылки), возможно, благодаря снижению или исключению активности HCA2;
- низкая токсичность при релевантной терапевтической дозе;
- заметно выраженный противовоспалительный профиль, обусловленный изменением электрофильности, что приводит к дифференциальному таргетингу цистеиновой протеомы (van der Reest J. *et al.*, 2018) и, следовательно, модифицированному влиянию на активацию гена;
- угнетающее действие на глутатион;
- исключение онкометаболита фумаровой кислоты (Kulkarni R. A. *et al.*, 2019).

Сокращения

Ac ₂ O	уксусный ангидрид
ADEM	острый диссеминированный энцефаломиелит
30 AIDP	острая воспалительная демиелинирующая полиневропатия
ALPS	аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
AMAN	острая моторная аксональная нейропатия
AMD	возрастная дегенерация желтого пятна
AMSAN	острая моторная и сенсорная аксональная нейропатия
35 APEX	синдром аутоиммунной полиэндокринопатии-кандидоза-эктодермальной дистрофии
APRIL	лиганд, индуцирующий пролиферацию

	водн.	водный
	ATF3	активирующий фактор транскрипции 3
	ATG	анти-тимоцитарный
	BAFF	фактор активации В-клеток
5	BBFO	датчик широкополосного наблюдения фтора
	BEH	гибрид, связанный через этиленовый мостик
	Boc	трет-бутоксикарбонил
	BSA	альбумин бычьей сыворотки
	BTK	тирозинкиназа Брутона
10	CAC	цикл лимонной кислоты
	CANDLE	хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой
	CAPS	криопирин-ассоциированные периодические синдромы
	CFC	хлорфторуглерод
15	CFTR	регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе
	CIDP	хроническая воспалительная демиелинирующая полиневропатия
	CLE	кожная красная волчанка
	CLIPPERS	хроническое лимфоцитарное воспаление с поражением моста, контрастным усилением периваскулярных пространств в мосту, отвечающее на терапию
20		стероидными препаратами
	CLL	хронический лимфоцитарный лейкоз
	ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
	CRMO	хронический рецидивирующий множественный остеомиелит
	CRVO	окклюзия центральной ретинальной вены
25	CSH	гибрид с заряженной поверхностью
	DABCO	1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан
	DAD	диодно-матричный детектор
	DBU	1,8-диазабисцикло(5.4.0)ундец-7-ен
	DCC	N,N'-дициклогексилкарбодиимид
30	ДХМ	дихлорметан
	DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
	DIRA	дефицит антагониста рецептора интерлейкина-1
	DITRA	дефицит антагониста рецептора интерлейкина-36
	DLBCL	диффузная В-крупноклеточная лимфома
35	DMAP	4-диметиламинопиридин
	ДМФ	диметилфумарат
	ДМИ	диметилитаконат
	DMP	периодинан Десс-Мартина

	DMCO	диметилсульфоксид
	EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
	ЭДТК	этилендиаминтетрауксусная кислота
	EGPA	эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
5	EtOAc	этилацетат
	FBS	эмбриональная бычья сыворотка
	FCAS	семейный холодовой аутовоспалительный синдром
	FMF	семейная средиземноморская лихорадка
	ГАФДГ	глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа
10	GPA	Гранулематоз с полиангиитом
	GSH	глутатион
	GVHD	болезнь «трансплантат против хозяина»
	HATU	1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат
15	HCA2	рецептор гидроксикарбоновой кислоты 2
	HCV	гепатит С
	HFC	фторуглеводород
	HIF-1 α	индуцируемый гипоксией фактор 1 α
	ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
20	HMDM	макрофаги из моноцитов человека
	HOBT	1-гидроксibenзотриазол
	IL	интерлейкин
	IPEX	X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии
25	IRG1	иммуночувствительный ген 1
	IVIG	внутривенный иммуноглобулин
	JAK	Янус-киназа
	KEAP1	Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1
	ЖХМС	жидкостная хроматомасс-спектрометрия
30	LDA	диизопропиламид лития
	LPS	липополисахарид
	MALT	лимфоидная ткань слизистых оболочек
	mCPBA	мета-хлорпероксибензойная кислота
	M-CSF	макрофагальный колониестимулирующий фактор
35	MMF	монометилфумарат
	MMN	мультифокальная двигательная нейропатия
	MOG	миелиновый олигодендроцитарный гликопротеин
	МС	масс-спектрометрия

	MSD	масс-селективный детектор
	MTБЭ	метил-трет-бутиловый эфир
	NLRP12AD	NLRP12-ассоциированные аутовоспалительные расстройства
	NMM	N-метилморфолин
5	ЯМР	ядерный магнитный резонанс
	NOMID	мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста
	NQO1	НАД(Ф)Г дегидрогеназа [хинон] 1
	NRF2	ядерный фактор (эритроидного происхождения 2) типа 2
	НСПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
10	в теч. ночи	в течение ночи
	PAH	легочная артериальная гипертензия
	PANDAS	детские аутоиммунные психоневрологические расстройства, связанные со стрептококковыми инфекциями
	PANS	детский нейropsychиатрический синдром с острым началом
15	PAPA	гнойный артрит, гангренозная пиодермия, тяжелые кистозные угри
	PMB	4-метоксибензил
	PBMC	первичные моноклеарные клетки периферической крови
	PBS	фосфатно-солевой буферный раствор
	PDA	фотодиодная матрица
20	PDE4	фосфодиэстераза-4
	ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
	PFAPA	афтозный стоматит с периодической лихорадкой
	PLEVA	острый лихеноидный и вариолиформный парapsориаз
	PMA	форбол-12-миристан-13-ацетат
25	PSC	первичный склерозирующий холангит
	PUVA	псорален с ультрафиолетовым излучением
	<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -толуолсульфоновая кислота
	4OI	4-октилитаконовая кислота
	комн. т-ра	комнатная температура
30	насыщ.	насыщенный
	SDH	сукцинатдегидрогеназа
	СЖХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
	СКВ	системная красная волчанка
	STING	стимулятор генов интерферона
35	ТФК	трифторуксусная кислота
	TLR	Toll-подобный рецептор
	TNF	фактор некроза опухоли
	TRAPS	синдром периодической лихорадки, связанный с рецептором фактора

некроза опухоли

Trt тритил, трифенилметил

ТТР тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

СВЭЖХ сверхэффективная жидкостная хроматография

5 VEGF фактор роста сосудистого эндотелия

VWD детектор с переменной длиной волны

мас. масса

ПРИМЕРЫ

10

Аналитическое оборудование

Спектры ЯМР записывали на спектрометре Bruker 400 МГц Avance III, оснащенном датчиком BBFO 5 мм, или на спектрометре Bruker 500 МГц Avance III HD, оснащенном датчиком Bruker 5 мм SmartProbe™. Спектры измеряли при 298 К, если не указано иное, и соотносили с резонансом растворителя. Химические сдвиги записывали в миллионных долях. Данные считывали с помощью программного обеспечения Bruker TopSpin.

Анализ СВЭЖХ/МС проводили на системе Waters Acquity UPLC, используя либо колонку Waters Acquity CSH C18, либо колонку BEH C18 (2,1 x 30 мм), поддерживаемую при температуре 40 °С, и элюировали линейным градиентом ацетонитрила, соответствующим липофильности соединения, в течение 3 или 10 минут при постоянной скорости потока 0,77 мл/мин. Водная часть подвижной фазы представляла собой либо 0,1% муравьиную кислоту (колонка CSH C18), либо 10 mM бикарбонат аммония (колонка BEH C18). Хроматограммы ЖХ-УФ записывали с помощью детектора Waters Acquity PDA от 210 до 400 нм. Масс-спектры записывали с помощью детектора Waters Acquity Qda с электрораспылительной ионизацией, переключаемой между режимом положительной и отрицательной ионизации. Концентрацию образца регулировали для получения соответствующего УФ отклика.

30

Анализ ЖХМС проводили на системе Agilent LCMS, используя либо колонку Waters Acquity CSH C18, либо колонку BEH C18 (4,6 x 30 мм), поддерживаемую при температуре 40 °С, и элюировали линейным градиентом ацетонитрила, соответствующим липофильности соединения, в течение 4 или 15 минут при постоянной скорости потока 2,5 мл/мин. Водная часть подвижной фазы представляла собой либо 0,1% муравьиную кислоту (колонка CSH C18), либо 10 mM бикарбонат аммония (колонка BEH C18). Хроматограммы ЖХ-УФ записывали с помощью детектора Agilent VWD или DAD при 254 нм. Масс-спектры записывали с помощью детектора Agilent MSD с электрораспылительной ионизацией,

35

переключаемой между режимом положительной и отрицательной ионизации. Концентрацию образца регулировали для получения соответствующего УФ отклика.

Альтернативно, использовали также следующее аналитическое оборудование и методы ЖХМС:

Данные о приборе для ЖХМС/ВЭЖХ							
Система	Название прибора	Детектор ЖХ	Детектор ИДС	Детектор массы			
1	Agilent LCMS 1200	G1315D DAD	380 ELSD	Agilent G6120B			
2	Agilent LCMS 1200	G1315C DAD	380 ELSD	Agilent G6110A			
Подробная информация о методе ЖХМС/ВЭЖХ							
Название метода	Система растворителей	Колонка	Градиент	УФ диапазон	Диапазон массы	Т-ра колонки °С	Скорость потока, мл/мин
А	А) вода + 10 мм NH ₄ HCO ₃	Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм)	От 95:5 до 0:100 за 1,6 мин, 0:100 в течение 1,4 мин, от 0:100 до 95:5 за 0,1 мин, 95:5 в течение 0,7 мин	190-400 нм	100-1800 а.е.м.	40	2.0
	В) ацетонитрил						
В	А) вода + 0,05% ТФК	Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм)	От 95:5 до 0:100 за 1,6 мин, 0:100 в течение 1,4 мин, от 0:100 до 95:5 за 0,05 мин, 95:5 в течение 0,7 мин	190-400 нм	100-1100 а.е.м.	40	2.0
	В) ацетонитрил + 0,05% ТФК						
С	А) вода + 0,05% ТФК	Halo C18 (30 мм x 4,6 мм x 2,7 мкм)	От 95:5 до 0:100 за 0,8 мин, 0:100 в течение 0,4 мин, от 0:100 до 95:5 за 0,01 мин, 95:5 в течение 0,2 мин	190-400 нм	100-1100 а.е.м.	40	3.0

Материалы, доступные в продаже

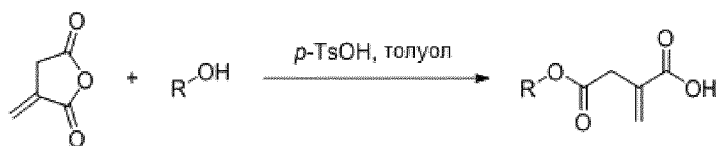
Диметилитаконат приобретали у компании Sigma-Aldrich (номер продукта: 109533); 4-октилитаконат приобретали у компании BOC Biosciences (номер продукта: B0001-007866); 4-метилитаконат приобретали у компании Apollo Scientific (номер продукта: OR10969); 4-бутилитаконат приобретали у компании Combi-Blocks (номер продукта: QV-5962).

Общие способы

Если не указано иное, все реакционные смеси перемешивали. Органические растворы обычно сушили над безводным сульфатом магния. Гидрирование проводили в проточном

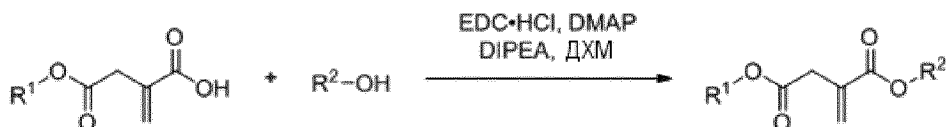
реакторе Thales H-cube в указанных условиях или под давлением в газовом автоклаве (бомбовом автоклаве).

Общий способ 1 – синтез сложных моноэфиров



5 Суспензию итаконового ангидрида (1 экв.) в толуоле обрабатывали $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10% мол.), затем соответствующим спиртом (R-OH , 1 экв.), который указан ниже в соответствующем месте. Полученный желтый раствор перемешивали при 80-110 °С. Реакционную смесь концентрировали на силикагеле и очищали неочищенный продукт хроматографией на
10 силикагеле (0-5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением требуемого сложного моноэфира.

Общий способ 2 – синтез сложных диэфиров

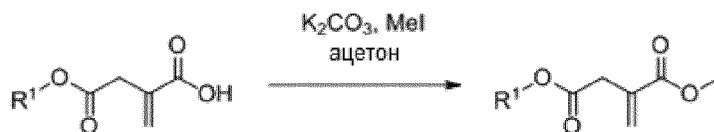


15 Раствор соответствующего сложного моноэфира итаконовой кислоты (1 экв.), который указан ниже в соответствующем месте, $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (1,5 экв.) и DMAP (5-200% мол.) в ДХМ обрабатывали DIPEA (3 экв.) и соответствующим спиртом ($\text{R}^2\text{-OH}$, 1,1 экв.), который указан ниже в соответствующем месте. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали на диоксиде кремния и очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (0-5%
20 $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением требуемого сложного диэфира.

Общий способ 3 – синтез сложных диэфиров

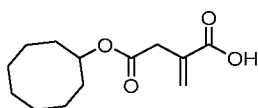


25 Раствор соответствующего спирта ($\text{R}^2\text{-OH}$, 1 экв.), который указан ниже в соответствующем месте, гидрата $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 экв.) и $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (2 экв.) в ДХМ обрабатывали соответствующим сложным моноэфиром итаконовой кислоты (1 экв.), который указан ниже в соответствующем месте, затем по каплям добавляли DIPEA (3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной
30 хроматографией на силикагеле ($\text{ДХМ}/\text{EtOAc}$ 1:1) с получением требуемого сложного диэфира.

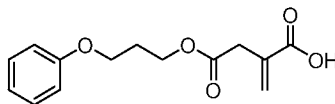
Общий способ 4 – синтез сложных диэфиров

Смесь соответствующего сложного моноэфира итаконовой кислоты (1 экв.), который указан
 5 ниже в соответствующем месте, карбоната калия (1,2 экв.) и йодметана (1,2 экв.) в ацетоне
 перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Фильтровали смесь и
 концентрировали фильтрат на силикагеле. Неочищенный продукт очищали
 хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc/изогексан) с получением требуемого
 сложного диэфира.

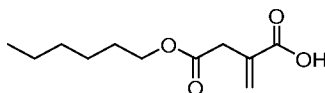
В любом из описанных выше общих способов, в частности, R¹ представляет собой R^{Ai},
 который указан где-либо в данном документе.

Промежуточное соединение 1 – 4-(циклооктилокси)-2-метилтен-4-оксобутановая кислота

Промежуточное соединение 1 получали в соответствии с общим способом 1, используя
 циклооктанол в качестве R-OH. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,59 (шс, 1H), 6,13 (д, J =
 1,6 Гц, 1H), 5,75 – 5,72 (м, 1H), 4,82 (тт, J = 8,2, 3,9 Гц, 1H), 3,25 (с, 2H), 1,76 – 1,40 (м, 14H).
 20 ЖХМС m/z 263,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺); 239,2 (M-H)⁻ (ЭР⁻).

Промежуточное соединение 2 – 2-метилтен-4-оксо-4-(3-феноксипропокси)бутановая кислота

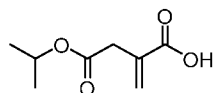
Промежуточное соединение 2 получали в соответствии с общим способом 1, используя 3-
 феноксипропан-1-ол в качестве R-OH. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,65 (шс, 1H), 7,32 –
 7,26 (м, 2H), 6,95 – 6,91 (м, 3H), 6,15 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,76 (шс, 2H), 4,18 (т, J = 6,4 Гц, 2H),
 4,02 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,33 (шс, 4H), 2,01 (к, J = 6,3 Гц, 2H). ЖХМС m/z 287,1 (M+Na)⁺ (ЭР⁺);
 263,1 (M-H)⁻ (ЭР⁻).

Промежуточное соединение 3 – 4-(гексилокси)-2-метилтен-4-оксобутановая кислота

Промежуточное соединение 3 получали в соответствии с общим способом 1, используя hexan-1-ол в качестве R-OH. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,57 (шс, 1H), 6,15 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,78 – 5,74 (м, 1H), 4,01 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,30 (с, 2H), 1,58 – 1,51 (м, 2H), 1,35 – 1,21 (м, 6H), 0,87 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 237,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ЭР^+); 213,2 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ЭР^-).

5

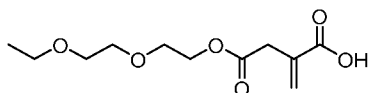
Промежуточное соединение 4 – 4-изопропокси-2-метилен-4-оксобутановая кислота



Промежуточное соединение 4 получали в соответствии с общим способом 1, используя пропан-2-ол в качестве R-OH. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,47 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 5,84 (к, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,05 (гептет, $J = 6,3$ Гц, 1H), 3,33 (с, 2H), 1,26 (д, $J = 6,3$ Гц, 6H). ЖХМС m/z 171,1 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ЭР^-).

10

Промежуточное соединение 5 – 4-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)-2-метилен-4-оксобутановая кислота

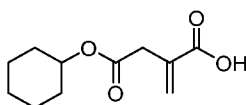


15

Промежуточное соединение 5 получали в соответствии с общим способом 1, используя 2-(2-этоксиэтокси)этан-1-ол в качестве R-OH. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,62 (с, 1H), 6,17 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,78 (к, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,15 – 4,11 (м, 2H), 3,61 – 3,58 (м, 2H), 3,54 – 3,51 (м, 2H), 3,49 – 3,46 (м, 2H), 3,43 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,33 (с, 2H), 1,10 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 269,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

20

Промежуточное соединение 6 – 4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутановая кислота

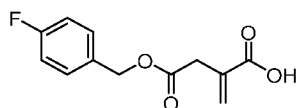


Промежуточное соединение 6 получали в соответствии с общим способом 1, используя циклогексанол в качестве R-OH. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,44 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 5,81 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,90 – 4,69 (м, 1H), 3,32 (с, 2H), 1,83 – 1,64 (м, 4H), 1,55 – 1,16 (м, 6H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,62 (с, 1H), 6,17 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,78 (к, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,15 – 4,11 (м, 2H), 3,61 – 3,58 (м, 2H), 3,54 – 3,51 (м, 2H), 3,49 – 3,46 (м, 2H), 3,43 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,33 (с, 2H), 1,10 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 210,7 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ЭР^-).

25

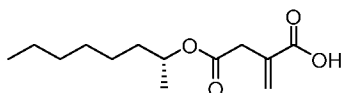
30

Промежуточное соединение 7 – 4-((4-фторбензил)окси)-2-метилен-4-оксобутановая кислота



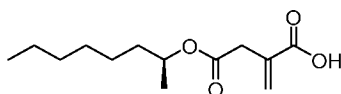
Промежуточное соединение 7 получали в соответствии с общим способом 1, используя (4-фторфенил)метанол в качестве R-OH. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 12,67 (с, 1H), 7,44 - 7,38 (м, 2H), 7,23 - 7,16 (м, 2H), 6,17 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,81 - 5,77 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,38 (с, 2H). ЖХМС m/z 237,3 (M-H) $^-$ (ЭР $^-$).

Промежуточное соединение 8 – (R)-2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановая кислота



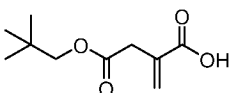
Промежуточное соединение 8 получали в соответствии с общим способом 1, используя (R)-октан-2-ол в качестве R-OH. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 12,58 (с, 1H), 6,13 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,74 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 4,88 - 4,58 (м, 1H), 3,26 (с, 2H), 1,54 - 1,38 (м, 2H), 1,30 - 1,20 (м, 8H), 1,13 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0,85 (т, $J = 6,7$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 241,2 (M-H) $^-$ (ЭР $^-$).

Промежуточное соединение 9 – (S)-2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановая кислота



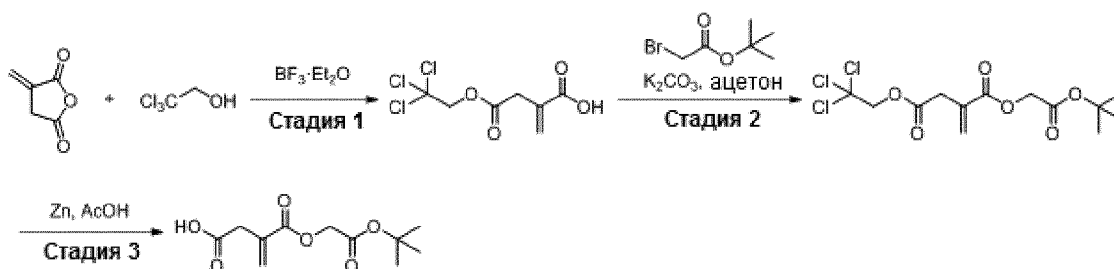
Промежуточное соединение 9 получали в соответствии с общим способом 1, используя (S)-октан-2-ол в качестве R-OH. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 12,58 (с, 1H), 6,14 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,75 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 4,84 - 4,74 (м, 1H), 3,26 (с, 2H), 1,56 - 1,40 (м, 2H), 1,33 - 1,20 (м, 8H), 1,14 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0,86 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 241,0 (M-H) $^-$ (ЭР $^-$).

Промежуточное соединение 10 – 2-метилен-4-(неопентилокси)-4-оксобутановая кислота



Промежуточное соединение 10 получали в соответствии с общим способом 1, используя 2,2-диметилпропан-1-ол в качестве R-OH. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 12,63 (с, 1H), 6,16 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,77 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,34 (с, 2H), 0,88 (с, 9H). ЖХМС m/z 198,9 (M-H) $^-$ (ЭР $^-$).

Промежуточное соединение 11 – 3-((2-(трет-бutoкси)-2-оксоэтокси)карбонил)бут-3-еновая кислота



Стадия 1

Диэтилэтерат трифторида бора (1,43 мл, 11,6 ммоль) добавляли к смеси итаконового ангидрида (10 г, 89 ммоль) и 2,2,2-трихлорэтанола (15,4 мл, 161 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 95 °С в течение 30 минут, затем охлаждали до комнатной температуры. Остаток обработали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (400 мл) и промывали EtOAc (3 x 100 мл). Водную фазу подкисляли до $\text{pH}=2$ концентрированной HCl и экстрагировали EtOAc (3 x 120 мл). Объединенные органические сулои сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток перекристаллизовали из смеси толуола и изо-гексана (1:1) (300 мл). Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали изо-гексаном и сушили в вакууме с получением 2-метил-4-оксо-4-(2,2,2-трихлорэтокс)бутановой кислоты (13,7 г, 51,3 ммоль) в виде белого кристаллического вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,70 (с, 1H), 6,21 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 5,86 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 3,49 (с, 2H).

Стадия 2

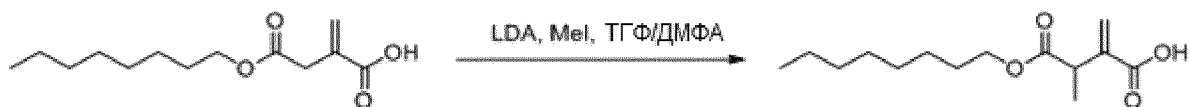
Карбонат калия (4,16 г, 30,1 ммоль) по частям добавляли к раствору 2-метил-4-оксо-4-(2,2,2-трихлорэтокс)бутановой кислоты (7,50 г, 28,7 ммоль) в ацетоне (140 мл) при комнатной температуре. Через 5 минут по каплям добавляли трет-бутилбромацетат (4,45 мл, 30,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разбавляли EtOAc (150 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением 1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-4-(2,2,2-трихлорэтил)-2-метил-4-оксо-4-(2,2,2-трихлорэтокс)бутановой кислоты (10,7 г, 28,5 ммоль) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 6,36 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,03 (к, $J = 1,1$ Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,58 (д, $J = 1,0$ Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

Стадия 3

Цинк (11,2 г, 171 ммоль) добавляли по частям в течение 5 минут к раствору 1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-4-(2,2,2-трихлорэтил)-2-метил-4-оксо-4-(2,2,2-трихлорэтокс)бутановой кислоты (10,7 г, 28,5 ммоль) в уксусной кислоте (160 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (300 мл). Смесь осторожно декантировали и разделяли фазы. Экстрагировали водную фазу EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (3 x

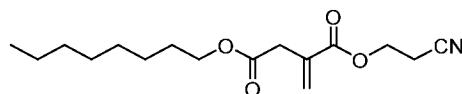
150 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (6,07 г). Аналитически чистый образец получали перекристаллизацией небольшого образца (300 мг) из толуола и изогексана (1:1). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,35 (с, 1H), 6,26 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,91 - 5,85 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,32 (с, 2H), 1,42 (с, 9H). ЖХМС m/z 267,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

Промежуточное соединение 12 – 3-метил-2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутановая кислота



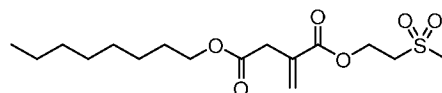
Раствор диизопропиламида лития (2 М в ТГФ, 4,3 мл, 8,6 ммоль) по каплям добавляли к раствору 4-октилитаконата (1,00 г, 4,13 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при -78 °С, затем по каплям добавляли раствор йодметана (0,31 мл, 4,9 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при -78 °С, затем гасили 10% водн. раствором лимонной кислоты (20 мл). Экстрагировали смесь ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные органические фазы пропускали через гидрофобный разделитель фаз и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 3-метил-2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутановой кислоты (611 мг, 2,34 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 12,63 (с, 1H), 6,17 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,70 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,06 - 3,84 (м, 2H), 3,57 - 3,42 (м, 1H), 1,60 - 1,39 (м, 2H), 1,39 - 1,01 (м, 13H), 0,86 (т, $J = 6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 255,1 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ЭР^-).

Пример 1 – 1-(2-цианоэтил)-4-октил-2-метиленсукцинат



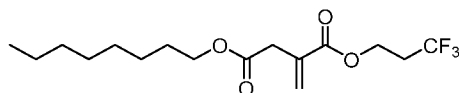
Пример 1 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 3-гидроксипропаннитрил в качестве $\text{R}^2\text{-OH}$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 6,25 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,90 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,27 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,02 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,39 (с, 2H), 2,92 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,58 - 1,51 (м, 2H), 1,35 - 1,21 (м, 10H), 0,89 - 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 318,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 2 – 1-(2-(метилсульфонил)этил)-4-октил-2-метиленсукцинат



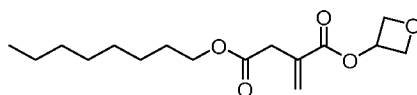
Пример 2 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-(метилсульфонил)этан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,25 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,45 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 4,01 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,54 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,59 – 1,51 (м, 2H), 1,32 – 1,21 (м, 10H), 0,89 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 371,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 3 – 4-октил-1-(3,3,3-трифторпропил)-2-метиленсукцинат



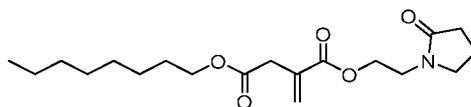
Пример 3 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 3,3,3-трифторпропан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,22 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,87 (к, J = 1,2 Гц, 1H), 4,32 – 4,29 (м, 2H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,37 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 2,75 – 2,64 (м, 2H), 1,57 – 1,50 (м, 2H), 1,34 – 1,20 (м, 10H), 0,89 – 0,83 (м, 3H). ЖХМС m/z 361,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 4 – 4-октил-1-(оксетан-3-ил)-2-метиленсукцинат



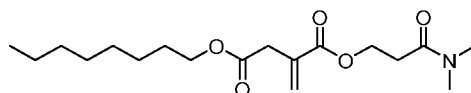
Пример 4 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и оксетан-3-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,29 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,92 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,46 – 5,40 (м, 1H), 4,84 – 4,80 (м, 2H), 4,49 (дд, J = 7,6, 5,0 Гц, 2H), 4,02 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,40 (с, 2H), 1,58 – 1,51 (м, 2H), 1,33 – 1,22 (м, 10H), 0,87 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 299,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 5 – 4-октил-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцинат



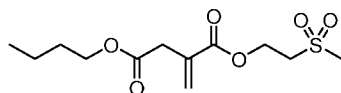
Пример 5 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-он в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,19 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,84 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,19 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,01 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,45 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,39 – 3,32 (м, 4H), 2,20 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 1,95 – 1,87 (м, 2H), 1,59 – 1,50 (м, 2H), 1,33 – 1,22 (м, 10H), 0,89 – 0,82 (м, 3H). ЖХМС m/z 354,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 6 – 1-(3-(диметиламино)-3-оксoproпил)-4-октил-2-метиленсукцинат



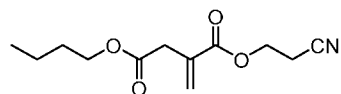
Пример 6 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 3-гидрокси-N,N-диметилпропанамида в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,17 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,82 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,67 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 1,58 – 1,50 (м, 2H), 1,33 – 1,22 (м, 10H), 0,89 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 342,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 7 – 4-бутил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцинат



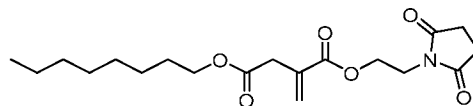
Пример 7 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-бутилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-(метилсульфонил)этан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,25 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,48 – 4,43 (м, 2H), 4,03 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,57 – 3,51 (м, 2H), 3,38 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,59 – 1,50 (м, 2H), 1,37 – 1,27 (м, 2H), 0,89 (т, J = 7,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 315,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 8 – 1-(2-цианоэтил)-4-бутил-2-метиленсукцинат



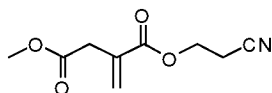
Пример 8 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-бутилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 3-гидроксипропаннитрил в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,26 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 4,03 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,39 (с, 2H), 2,92 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,58 – 1,51 (м, 2H), 1,37 – 1,27 (м, 2H), 0,89 (т, J = 7,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 240,1 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 9 – 1-(2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил)-4-октил-2-метиленсукцинат



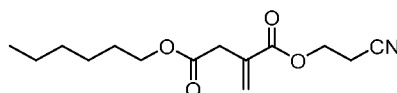
Пример 9 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2,5-дион в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,16 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,83 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,19 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,65 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,32 (с, 2H), 2,63 (с, 4H), 1,57 – 1,50 (м, 2H), 1,32 – 1,21 (м, 10H), 0,89 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 368,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 10 – 1-(2-цианоэтил)-4-метил-2-метиленсукцинат



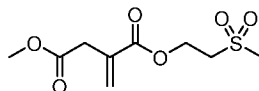
Пример 10 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-метилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 3-гидроксипропаннитрил в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,40 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 2,92 (т, J = 5,9 Гц, 2H). ЖХМС m/z 220,1 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 11 – 1-(2-цианоэтил)-4-гексил-2-метиленсукцинат



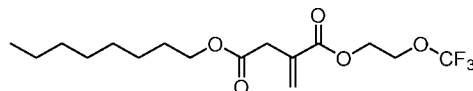
Пример 11 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(гексилокси)-2-метилен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 3) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 3-гидроксипропаннитрил в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,26 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 4,02 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,39 (с, 2H), 2,91 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,60 – 1,51 (м, 2H), 1,34 – 1,22 (м, 6H), 0,91 – 0,83 (м, 3H). ЖХМС m/z 268,1 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 12 – 4-метил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцинат

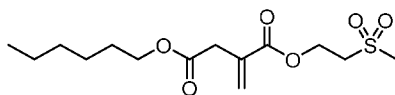


Пример 12 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-метилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-(метилсульфонил)этан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,46 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,54 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,39 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 3,03 (с, 3H). ЖХМС m/z 273,1 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

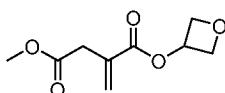
Пример 13 – 4-октил-1-(2-(трифторметокси)этил)-2-метиленсукцинат



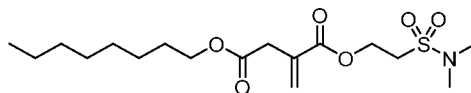
Пример 13 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-(трифторметокси)этан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,24 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,36 – 4,29 (м, 4H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 1,58 – 1,50 (м, 2H), 1,32 – 1,21 (м, 10H), 0,86 (т, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС m/z 355,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 14 – 4-гексил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцинат

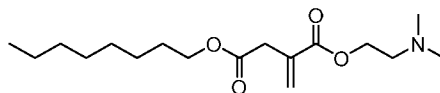
Пример 14 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(гексилокси)-2-метилен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 3) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-(метилсульфонил)этан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,25 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,48 – 4,43 (м, 2H), 4,02 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,54 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,58 – 1,51 (м, 2H), 1,34 – 1,22 (м, 6H), 0,92 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 343,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

10 Пример 15 – 4-метил-1-(оксетан-3-ил)-2-метиленсукцинат

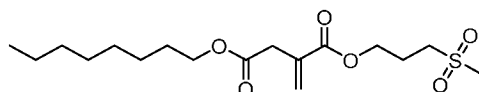
Пример 15 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-метилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и оксетан-3-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,31 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,44 (тт, J = 6,3, 5,0 Гц, 1H), 4,82 (ддд, J = 7,4, 6,3, 1,0 Гц, 2H), 4,49 (ддд, J = 7,6, 5,0, 1,0 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,41 (с, 2H). ЖХМС m/z 201,1 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 16 – 1-(2-(N,N-диметилсульфамоил)этил)-4-октил-2-метиленсукцинат

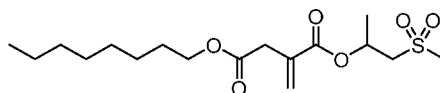
Пример 16 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-гидрокси-N,N-диметилэтан-1-сульфонамид в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,26 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,41 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 4,01 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,45 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 2,78 (с, 6H), 1,58 – 1,51 (м, 2H), 1,32 – 1,21 (м, 10H), 0,89 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 378,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 17 – 1-(2-(диметиламино)этил)-4-октил-2-метиленсукцинат

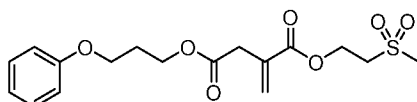
Пример 17 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-(диметиламино)этан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,19 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,84 – 5,81 (м, 1H), 4,16 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,35 (с, 2H), 2,52 – 2,47 (м, 2H), 2,17 (с, 6H), 1,58 – 1,51 (м, 2H), 1,32 – 1,23 (м, 10H), 0,89 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 314,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 18 – 1-(3-(метилсульфонил)пропил)-4-октил-2-метиленсукцинат

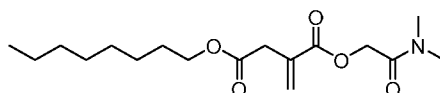
Пример 18 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 3-(метилсульфонил)пропан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,25 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,85 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,19 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,01 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,22 – 3,16 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,08 – 2,00 (м, 2H), 1,59 – 1,51 (м, 2H), 1,33 – 1,22 (м, 10H), 0,87 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 385,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 19 – 1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-4-октил-2-метиленсукцинат

Пример 19 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(метилсульфонил)пропан-2-ол в качестве R²-ОН. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,24 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,87 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,34 – 5,24 (м, 1H), 4,06 – 3,96 (м, 2H), 3,61 (дд, J = 14,8, 8,3 Гц, 1H), 3,47 (дд, J = 14,8, 3,8 Гц, 1H), 3,37 (с, 2H), 2,99 (с, 3H), 1,59 – 1,51 (м, 2H), 1,31 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,29 – 1,24 (м, 10H), 0,87 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 385,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 20 – 1-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(3-феноксипропил)-2-метиленсукцинат

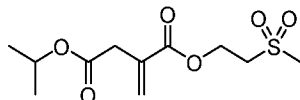
Пример 20 получали в соответствии с общим способом 2, используя 2-метилен-4-оксо-4-(3-феноксипропокси)бутановую кислоту (промежуточное соединение 2) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-(метилсульфонил)этан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,33 – 7,29 (м, 2H), 7,00 – 6,95 (м, 1H), 6,95 – 6,89 (м, 2H), 6,34 (с, 1H), 5,80 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,62 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 4,33 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 4,06 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,34 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,18 – 2,11 (м, 2H). ЖХМС m/z 393,1 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 21 – 1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-4-октил-2-метиленсукцинат

Пример 21 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-гидрокси-N,N-диметилацетамид в качестве

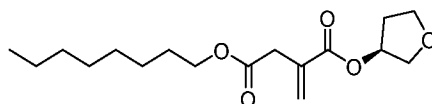
R²-ОН. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,27 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,89 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 1,58 – 1,51 (м, 2H), 1,32 – 1,22 (м, 10H), 0,89 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 328,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

5 Пример 22 – 4-изопропил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцинат



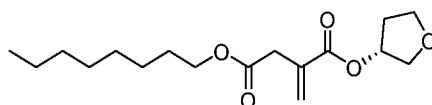
Пример 22 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-изопропокси-2-метилен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 4) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-(метилсульфонил)этан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,24 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 – 5,87 (м, 1H), 4,89 (гептет, J = 6,3 Гц, 1H), 4,47 – 4,44 (м, 2H), 3,54 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,18 (д, J = 6,3 Гц, 6H). ЖХМС m/z 301,1 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 23 – (S)-4-октил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-2-метиленсукцинат



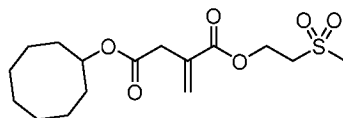
Пример 23 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и (S)-тетрагидрофуран-3-ол в качестве R²-ОН. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,20 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,84 – 5,82 (м, 1H), 5,29 – 5,25 (м, 1H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,82 (дд, J = 10,4, 4,6 Гц, 1H), 3,77 – 3,73 (м, 2H), 3,68 – 3,64 (м, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,19 – 2,11 (м, 1H), 1,92 – 1,85 (м, 1H), 1,58 – 1,51 (м, 2H), 1,31 – 1,22 (м, 10H), 0,89 – 0,82 (м, 3H). ЖХМС m/z 313,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 24 – (R)-4-октил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-2-метиленсукцинат



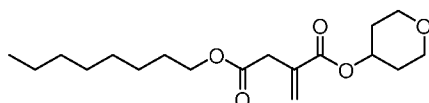
Пример 24 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и (R)-тетрагидрофуран-3-ол в качестве R²-ОН. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,20 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,84 – 5,82 (м, 1H), 5,29 – 5,24 (м, 1H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,82 (дд, J = 10,4, 4,7 Гц, 1H), 3,77 – 3,73 (м, 2H), 3,69 – 3,63 (м, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,20 – 2,10 (м, 1H), 1,93 – 1,85 (м, 1H), 1,58 – 1,51 (м, 2H), 1,31 – 1,22 (м, 10H), 0,89 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 313,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 25 – 4-циклооктил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцинат



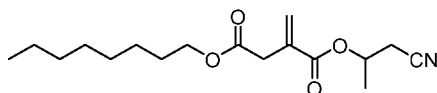
Пример 25 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(циклооктилокси)-2-метилден-4-оксобутановую кислоту в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-(метилсульфонил)этан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,24 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,89 – 5,86 (м, 1H), 4,83 (тт, J = 8,1, 3,9 Гц, 1H), 4,45 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,33 (с, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,78 – 1,40 (м, 14H). ЖХМС m/z 369,1 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 26 – 4-октил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метилденсукцинат



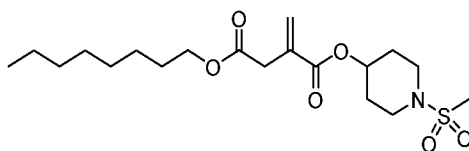
Пример 26 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и тетрагидро-2H-пиран-4-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,22 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,83 – 5,82 (м, 1H), 4,93 (тт, J = 8,0, 4,0 Гц, 1H), 4,01 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,78 – 3,72 (м, 2H), 3,52 – 3,46 (м, 2H), 3,38 (с, 2H), 1,88 – 1,81 (м, 2H), 1,57 – 1,50 (м, 4H), 1,33 – 1,22 (м, 10H), 0,89 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 349,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 27 – 1-(1-цианопропан-2-ил)-4-октил-2-метилденсукцинат



Пример 27 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 3-гидроксипропаннитрил в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,23 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,88 (к, J = 1,2 Гц, 1H), 5,09 – 5,02 (м, 1H), 4,02 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 2,93 – 2,89 (м, 2H), 1,59 – 1,51 (м, 2H), 1,29 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,28 – 1,21 (м, 10H), 0,90 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 332,5 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

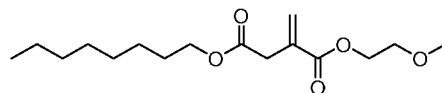
Пример 28 – 1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-октил-2-метилденсукцинат



Пример 28 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,25 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,85 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,94 – 4,88 (м, 1H), 4,01 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,39 (с, 2H), 3,27 – 3,13 (м, 4H), 2,89 (с, 3H), 1,95 – 1,88

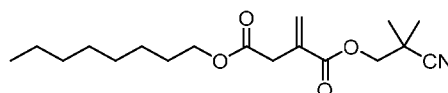
(м, 2H), 1,72 – 1,64 (м, 2H), 1,58 – 1,51 (м, 2H), 1,33 – 1,21 (м, 10H), 0,89 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 426,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 29 – 1-(2-метоксиэтил)-4-октил-2-метиленсукцинат



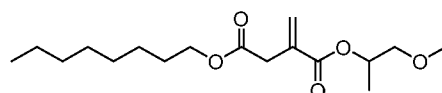
Пример 29 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-метоксиэтан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,20 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,85 (к, J = 1,2 Гц, 1H), 4,22 – 4,18 (м, 2H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,57 – 3,52 (м, 2H), 3,38 – 3,34 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 1,57 – 1,51 (м, 2H), 1,32 – 1,21 (м, 10H), 0,90 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 323,1 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 30 – 1-(2-циано-2-метилпропил)-4-октил-2-метиленсукцинат



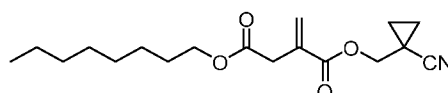
Пример 30 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 3-гидрокси-2,2-диметилпропаннитрил в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,29 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,91 (к, J = 1,2 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 4,01 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,41 (с, 2H), 1,55 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 1,35 (с, 6H), 1,31 – 1,22 (м, 10H), 0,89 – 0,85 (м, 3H). ЖХМС m/z 346,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 31 – 1-(1-метоксипропан-2-ил)-4-октил-2-метиленсукцинат



Пример 31 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-метоксипропан-2-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,18 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,83 – 5,81 (м, 1H), 5,02 – 4,96 (м, 1H), 4,05 – 3,96 (м, 2H), 3,45 – 3,35 (м, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 1,58 – 1,51 (м, 2H), 1,33 – 1,22 (м, 10H), 1,16 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,89 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 337,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

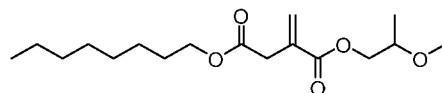
Пример 32 – 1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-октил-2-метиленсукцинат



Пример 32 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбонитрил в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,46 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,82 (к, J = 1,1 Гц, 1H),

4,18 (с, 2H), 4,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,39 (с, 2H), 1,69 – 1,61 (м, 2H), 1,40 – 1,37 (м, 2H), 1,36 – 1,27 (м, 10H), 1,13 – 1,09 (м, 2H), 0,93 – 0,88 (м, 3H). ЖХМС m/z 344,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 33 – 1-(2-метоксипропил)-4-октил-2-метиленсукцинат

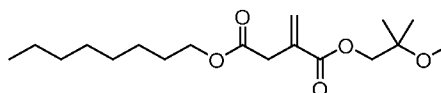


5

Пример 33 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-метоксипропан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,38 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,74 (к, J = 1,1 Гц, 1H), 4,19 (дд, J = 11,5, 4,4 Гц, 1H), 4,14 (дд, J = 11,5, 5,8 Гц, 1H), 4,10 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,64 – 3,58 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 3,37 (с, 2H), 1,68 – 1,61 (м, 2H), 1,38 – 1,26 (м, 10H), 1,21 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,92 – 0,89 (м, 3H). ЖХМС m/z 337,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

10

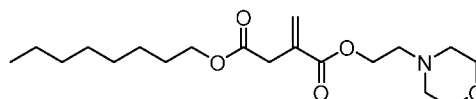
Пример 34 – 1-(2-метокси-2-метилпропил)-4-октил-2-метиленсукцинат



Пример 34 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-метокси-2-метилпропан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 6,23 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,84 (к, J = 1,2 Гц, 1H), 4,01 – 3,98 (м, 4H), 3,38 (с, 2H), 3,12 (с, 3H), 1,57 – 1,51 (м, 2H), 1,30 – 1,23 (м, 10H), 1,12 (с, 6H), 0,89 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 351,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

20

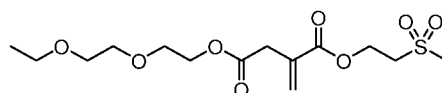
Пример 35 – 1-(2-морфолиноэтил)-4-октил-2-метиленсукцинат



Пример 35 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-морфолиноэтан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 6,20 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,83 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,20 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 4,01 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,57 – 3,53 (м, 4H), 3,36 (с, 2H), 2,57 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,43 – 2,39 (м, 4H), 1,58 – 1,51 (м, 2H), 1,26 (д, J = 5,5 Гц, 10H), 0,89 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 356,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

25

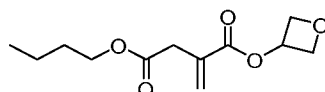
Пример 36 – 4-(2-(2-этоксиэтокси)этил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцинат



30

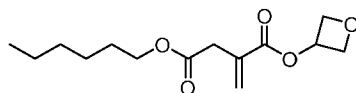
Пример 36 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(2-(2-этоксизетокси)этоксиз)-2-метилтен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 5) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-(метилсульфонил)этан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,49 – 4,43 (м, 2H), 4,16 – 4,12 (м, 2H), 3,62 – 3,58 (м, 2H), 3,56 – 3,51 (м, 4H), 3,49 – 3,46 (м, 2H), 3,43 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,11 (т, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС m/z 375,1 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 37 – 4-бутил-1-(оксетан-3-ил)-2-метилтенсукцинат



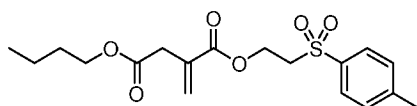
Пример 37 получали в соответствии с общим способом 3, используя 4-бутилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и оксетан-3-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,30 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,44 (тт, J = 6,3, 5,0 Гц, 1H), 4,82 (ддд, J = 7,4, 6,3, 1,0 Гц, 2H), 4,49 (ддд, J = 7,6, 5,0, 1,0 Гц, 2H), 4,04 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,40 (с, 2H), 1,58 – 1,50 (м, 2H), 1,36 – 1,27 (м, 2H), 0,88 (т, J = 7,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 243,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 38 – 4-гексил-1-(оксетан-3-ил)-2-метилтенсукцинат

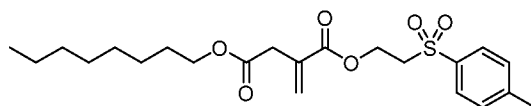


Пример 38 получали в соответствии с общим способом 3, используя 4-(гексилокси)-2-метилтен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 3) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и оксетан-3-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,30 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,43 (тт, J = 6,3, 5,0 Гц, 1H), 4,82 (ддд, J = 7,4, 6,2, 1,0 Гц, 2H), 4,49 (ддд, J = 7,5, 5,0, 1,0 Гц, 2H), 4,02 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,40 (с, 2H), 1,59 – 1,51 (м, 2H), 1,33 – 1,22 (м, 6H), 0,91 – 0,83 (м, 3H). ЖХМС m/z 271,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

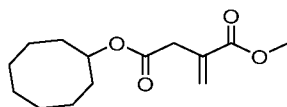
Пример 39 – 4-бутил-1-(2-тозилэтил)-2-метилтенсукцинат



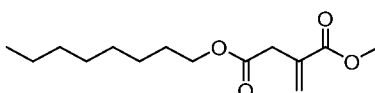
Пример 39 получали в соответствии с общим способом 3, используя 4-бутилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-тозилэтан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,81 – 7,75 (м, 2H), 7,48 – 7,43 (м, 2H), 5,76 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,71 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,35 – 4,31 (м, 2H), 4,00 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,73 (дд, J = 6,1, 5,1 Гц, 2H), 3,19 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,55 – 1,48 (м, 2H), 1,35 – 1,25 (м, 2H), 0,90 – 0,85 (м, 3H). ЖХМС m/z 391,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 40 – 4-октил-1-(2-тозилэтил)-2-метиленсукцинат

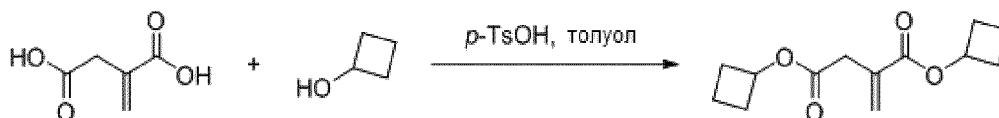
Пример 40 получали в соответствии с общим способом 3, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-тозилэтан-1-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,78 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,77 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,33 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,99 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,73 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,18 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,60 – 1,47 (м, 2H), 1,25 (с, 10H), 0,86 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 447,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 41 – 4-циклооктил-1-метил-2-метиленсукцинат

Пример 41 получали в соответствии с общим способом 4, используя 4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 1) в качестве моноэфира итаконовой кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,32 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,72 – 5,70 (м, 1H), 4,98 (тт, J = 8,3, 3,9 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,32 (с, 2H), 1,87 – 1,46 (м, 14H). ЖХМС m/z 277,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 42 – 1-метил-4-октил-2-метиленсукцинат

Пример 42 получали в соответствии с общим способом 4, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,32 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,70 (к, J = 1,2 Гц, 1H), 4,08 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,33 (с, 2H), 1,66 – 1,56 (м, 2H), 1,33 – 1,23 (м, 10H), 0,90 – 0,85 (м, 3H). ЖХМС m/z 279,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

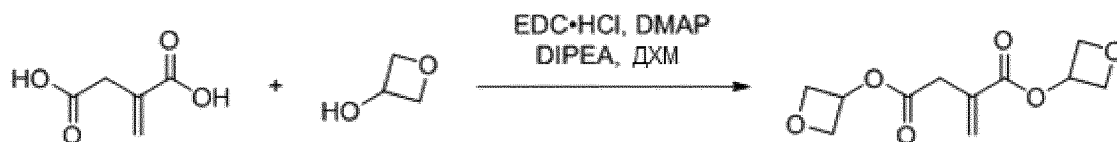
Пример 43 – дициклобутил-2-метиленсукцинат

Смесь итаконовой кислоты (0,10 г, 0,78 ммоль), циклобутанола (0,186 г, 2,58 ммоль) и *p*-TsOH·H₂O (2 мг, 0,008 ммоль) в толуолеперемешивали при 110 °С в течение 18 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc/изогексан), затем повторно очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с

получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,33 (д, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,70 (к, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,14 – 4,97 (м, 2H), 3,31 (д, $J = 1,1$ Гц, 2H), 2,45 – 2,32 (м, 4H), 2,18 – 2,03 (м, 4H), 1,89 – 1,75 (м, 2H), 1,71 – 1,57 (м, 2H). ЖХМС m/z 261,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

5

Пример 44 – ди(оксетан-3-ил)-2-метиленсукцинат



Раствор итаконовой кислоты (200 мг, 1,54 ммоль) в ДХМ обрабатывали EDC.HCl (590 мг, 3,10 ммоль) и DMAP (38 мг, 0,31 ммоль). Добавляли раствор оксетан-3-ола (0,2 мл, 3,1 ммоль) в ДХМ, затем DIPEA (0,8 мл, 4,6 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 24 часов, затем разбавляли ДХМ (10 мл). Промывали раствор 1 н. раствором HCl (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили (MgSO_4) и концентрировали.

Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters, кислотная (0,1% муравьиная кислота), кислотная, колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19x50 мм, 5-95% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 6,42 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 5,91 (к, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,51 (тт, $J = 6,3, 5,0$ Гц, 1H), 5,45 (тт, $J = 6,4, 5,0$ Гц, 1H), 4,94 (ddd, $J = 7,4, 6,3, 1,0$ Гц, 2H), 4,90 (ddd, $J = 7,4, 6,3, 1,0$ Гц, 2H), 4,65 (ddd, $J = 7,7, 5,0, 1,0$ Гц, 2H), 4,61 (ddd, $J = 7,6, 5,0, 1,0$ Гц, 2H), 3,49 (с, 2H). ЖХМС m/z 243,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ЭР^+).

20

Пример 45 – 1-циклобутил-4-октил-2-метиленсукцинат

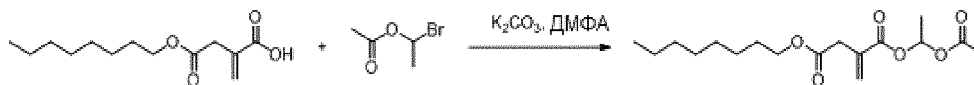


Оксалилхлорид (0,11 мл, 1,2 ммоль) по каплям добавляли к раствору 4-октилитаконата (0,15 г, 0,62 ммоль), циклобутанола (0,1 мл, 1,2 ммоль) и диметилформамида (0,1 мл, 1,2 ммоль) в ДХМ. Перемешивали смесь в течение 16 часов. Добавляли воду (10 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2 × 10 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 6,19 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 5,80 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,92 – 4,85 (м, 1H), 4,08 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,33 (с, 2H), 2,29 –

30

2,22 (м, 2H), 2,02 – 1,93 (м, 2H), 1,78 – 1,69 (м, 1H), 1,63 – 1,52 (м, 3H), 1,35 – 1,22 (м, 10H), 0,90 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 319,3 ($M+Na$)⁺ (ЭР^+).

Пример 46 – 1-(1-ацетоксиэтил)-4-октил-2-метиленсукцинат



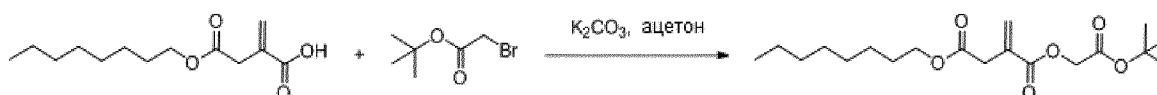
1-Бромэтилацетат (0,103 г, 0,62 ммоль) по каплям добавляли к суспензии 4-октилитаконата (0,15 г, 0,62 ммоль) и карбоната калия (0,171 г, 1,24 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 16 часов, затем добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% $MeOH/ДХМ$) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 6,78 (к, $J = 5,4$ Гц, 1H), 6,24 (д, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,92 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,01 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,36 (с, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,58 – 1,51 (м, 2H), 1,44 (д, $J = 5,4$ Гц, 3H), 1,33 – 1,21 (м, 10H), 0,90 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 351,3 ($M+Na$)⁺ (ЭР^+).

Пример 47 – 1-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)-4-октил-2-метиленсукцинат



EDC (0,13 мл, 0,74 ммоль) добавляли к раствору 4-октилитаконата (0,15 г, 0,62 ммоль), DMAP (4 мг, 0,03 ммоль) и 3-гидрокситиетан-1,1-диоксида (0,11 г, 0,93 ммоль) в диметилформамиде (2 мл). Перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли $EtOAc$ (10 мл) и водой (10 мл). Разделяли фазы и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% $MeOH/ДХМ$) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 6,78 (к, $J = 5,4$ Гц, 1H), 6,24 (д, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,92 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,01 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,36 (с, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,58 – 1,51 (м, 2H), 1,44 (д, $J = 5,4$ Гц, 3H), 1,33 – 1,21 (м, 10H), 0,90 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 369,2 ($M+Na$)⁺ (ЭР^+).

Пример 48 – 1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-4-октил-2-метиленсукцинат



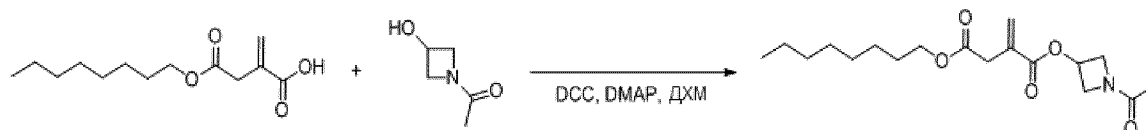
трет-Бутилбромацетат (0,37 мл, 2,5 ммоль) добавляли к смеси 4-октилитаконата (0,50 г, 2,1 ммоль) и карбоната калия (0,35 г, 2,5 ммоль) в ацетоне (10 мл). Перемешивали смесь в течение 16 часов при комнатной температуре. Разбавляли смесь EtOAc (20 мл), фильтровали и концентрировали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,29 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,95 - 5,92 (м, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,01 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 1,60 - 1,50 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,34 - 1,21 (м, 10H), 0,90 - 0,83 (м, 3H). ЖХМС m/z 379,3 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 49 – 2-((2-метил-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота



ТФК (5 мл, 65 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-4-октил-2-метил-енсукцината (пример 48, 0,65 г, 1,82 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, разбавляли толуолом (10 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-4% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,08 (с, 1H), 6,29 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,93 (к, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,01 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 1,60 - 1,48 (м, 2H), 1,32 - 1,20 (м, 10H), 0,92 - 0,82 (м, 3H). ЖХМС m/z 323,2 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

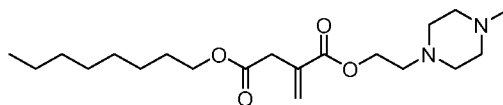
Пример 50 – 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-октил-2-метил-енсукцинат



DCC (0,224 г, 1,08 ммоль) добавляли к смеси 4-октилитаконата (0,25 г, 1,03 ммоль), DMAP (6 мг, 0,05 ммоль) и 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона (0,143 г, 1,24 ммоль) в ДХМ (3 мл). Перемешивали смесь в течение 16 часов при комнатной температуре, затем удаляли твердое вещество фильтрованием. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением бесцветного маслянистого вещества. Маслянистое вещество помещали в смесь ДХМ/гексан (1:5, 3 мл) и удаляли полученное твердое вещество фильтрованием. Концентрировали фильтрат и очищали остаток хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,29 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,93 - 5,90 (м, 1H), 5,21 - 5,15 (м, 1H), 4,47 (ддд, $J = 9,8, 6,7, 1,4$ Гц, 1H), 4,17 (ддд, $J = 10,7, 6,9, 1,4$ Гц, 1H), 4,05 - 3,99 (м, 3H), 3,74 (дд,

$J = 10,8, 4,0$ Гц, 1H), 3,40 (с, 2H), 1,77 (с, 3H), 1,58 – 1,50 (м, 2H), 1,32 – 1,21 (м, 10H), 0,90 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 340,1 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 51 – 1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-4-октил-2-метиленсукцинат

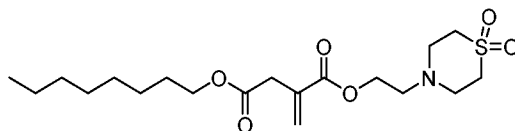


5

Пример 51 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,31 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,70 (к, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,29 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 4,08 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,33 (с, 2H), 2,68 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,65 – 2,31 (м, 8H), 2,29 (с, 3H), 1,67 – 1,56 (м, 2H), 1,32 – 1,23 (м, 10H), 0,88 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 369,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

10

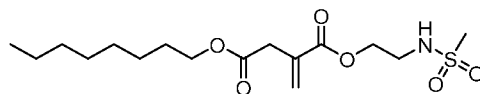
Пример 52 – 1-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)-4-октил-2-метиленсукцинат



Пример 52 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 4-(2-гидроксиэтил)тиоморфолин-1,1-диоксид в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 6,21 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,85 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,19 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,01 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 3,09 - 3,03 (м, 4H), 2,97 (дд, $J = 6,9, 3,5$ Гц, 4H), 2,80 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 1,54 (к, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,32 - 1,23 (м, 10H), 0,90 - 0,83 (м, 3H). ЖХМС m/z 404,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

20

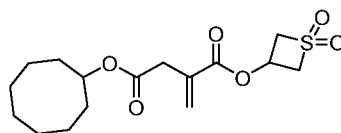
Пример 53 – 1-(2-(метилсульфонамидо)этил)-4-октил-2-метиленсукцинат



Пример 53 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и N-(2-гидроксиэтил)метансульфонамид в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,26 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,87 (к, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,12 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 4,01 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,23 (к, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,92 (с, 3H), 1,54 (к, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,32 - 1,23 (м, 10H), 0,90 - 0,83 (м, 3H). ЖХМС m/z 386,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

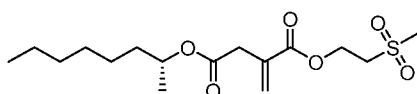
30

Пример 54 – 4-циклооктил-1-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-метиленсукцинат



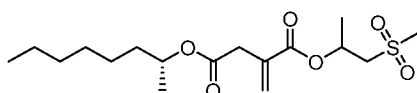
Пример 54 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(циклооктилокси)-2-метил-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 1) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 3-гидрокситиетан-1,1-диоксид в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,28 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,92 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,32 (тт, J = 7,7, 2,8 Гц, 1H), 4,84 (тт, J = 8,2, 3,9 Гц, 1H), 4,79 - 4,69 (м, 2H), 4,25 - 4,16 (м, 2H), 3,36 (с, 2H), 1,78 - 1,39 (м, 14H). ЖХМС m/z 367,5 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 55 – (R)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(октан-2-ил)-2-метил-4-оксобутановая кислота



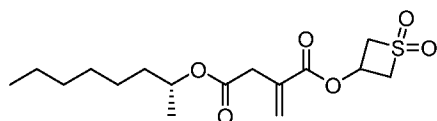
Пример 55 получали в соответствии с общим способом 2, используя (R)-2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 8) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-(метилсульфонил)этанол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,24 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,88 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,84 - 4,63 (м, 1H), 4,44 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 1,54-1,38 (м, 2H), 1,31 - 1,20 (м, 8H), 1,14 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,86 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 371,5 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 56 – 1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-4-((R)-октан-2-ил)-2-метил-4-оксобутановая кислота



Пример 56 получали в соответствии с общим способом 2, используя (R)-2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 8) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(метилсульфонил)пропан-2-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,23 (с, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,34 - 5,21 (м, 1H), 4,84 - 4,69 (м, 1H), 3,63 - 3,54 (м, 1H), 3,50 - 3,42 (м, 1H), 3,34 - 3,32 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 1,52 - 1,38 (м, 2H), 1,35 - 1,19 (м, 11H), 1,16 - 1,10 (м, 3H), 0,85 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 385,6 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

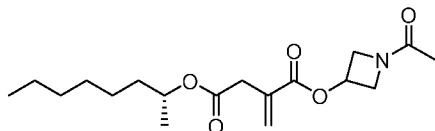
Пример 57 – (R)-1-(1,1-диокситиетан-3-ил)-4-(октан-2-ил)-2-метил-4-оксобутановая кислота



Пример 57 получали в соответствии с общим способом 2, используя (R)-2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 8) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 3-гидрокситиетан-1,1-диоксид в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР

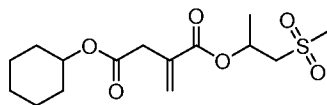
(500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,28 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,36 - 5,22 (м, 1H), 4,83 - 4,66 (м, 3H), 4,23 - 4,05 (м, 2H), 3,36 (с, 2H), 1,53 - 1,41 (м, 2H), 1,30 - 1,20 (м, 8H), 1,14 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,86 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 369,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

5 **Пример 58 – (R)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцинат**



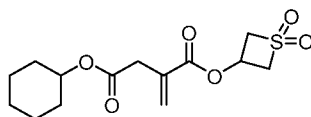
Пример 58 получали в соответствии с общим способом 2, используя (R)-2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 8) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанон в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,21 - 5,11 (м, 1H), 4,85 - 4,73 (м, 1H), 4,53 - 4,41 (м, 1H), 4,19 - 4,13 (м, 1H), 4,06 - 3,98 (м, 1H), 3,77 - 3,67 (м, 1H), 3,37 (с, 2H), 1,77 (с, 3H), 1,52 - 1,39 (м, 2H), 1,30 - 1,18 (м, 8H), 1,14 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,86 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 362,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

15 **Пример 59 – 4-циклогексил-1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-2-метиленсукцинат**



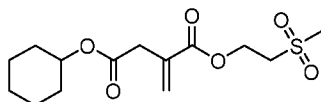
Пример 59 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 6) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(метилсульфонил)пропан-2-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,24 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,86 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,36 - 5,16 (м, 1H), 4,68 - 4,58 (м, 1H), 3,70 - 3,55 (м, 1H), 3,51 - 3,42 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 2,99 (с, 3H), 1,78 - 1,69 (м, 2H), 1,66 - 1,54 (м, 2H), 1,51 - 1,43 (м, 1H), 1,41 - 1,13 (м, 8H). ЖХМС m/z 355,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 60 – 4-циклогексил-1-(1,1-диоксидиетан-3-ил)-2-метиленсукцинат



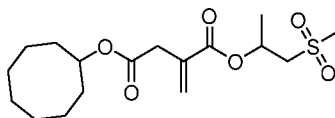
Пример 60 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 6) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 3-гидроксидиетан-1,1-диоксид в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,29 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,93 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,32 (тт, J = 7,7, 2,8 Гц, 1H), 4,80 - 4,69 (м, 2H), 4,71 - 4,58 (м, 1H), 4,26 - 4,16 (м, 2H), 3,38 (с, 2H), 1,80 - 1,72 (м, 2H), 1,70 - 1,59 (м, 2H), 1,54 - 1,44 (м, 0H), 1,44 - 1,19 (м, 6H). ЖХМС m/z 339,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 61 – 4-циклогексил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцинат



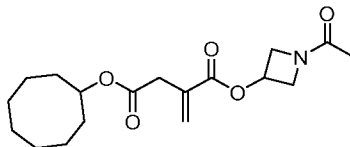
Пример 61 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(циклогексилокси)-2-метилден-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 6) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-(метилсульфонил)этанол в качестве R²-ОН. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,23 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,87 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 4,69 - 4,61 (м, 1Н), 4,44 (т, J = 5,8 Гц, 2Н), 3,52 (т, J = 5,8 Гц, 2Н), 3,35 (с, 2Н), 3,02 (с, 3Н), 1,78 - 1,69 (м, 2Н), 1,65 - 1,56 (м, 2Н), 1,50 - 1,41 (м, 1Н), 1,38 - 1,12 (м, 5Н). ЖХМС m/z 341,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 62 – 4-циклооктил-1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-2-метиленсукцинат



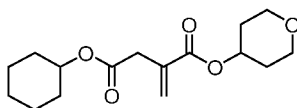
Пример 62 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(циклооктилокси)-2-метилден-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 1) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(метилсульфонил)пропан-2-ол в качестве R²-ОН. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,32 (с, 1Н), 5,76 (д, J = 1,1 Гц, 1Н), 5,49 – 5,41 (м, 1Н), 5,00 – 4,94 (м, 1Н), 3,47 (дд, J = 14,8, 6,6 Гц, 1Н), 3,39 – 3,29 (м, 2Н), 3,24 – 3,14 (м, 1Н), 3,00 (с, 3Н), 1,87 – 1,66 (м, 6Н), 1,66 – 1,46 (м, 11Н). ЖХМС m/z 383,5 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 63 – 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-циклооктил-2-метиленсукцинат



Пример 63 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(циклооктилокси)-2-метилден-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 1) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанон в качестве R²-ОН. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,39 (с, 1Н), 5,80 (с, 1Н), 5,28 (ддд, J = 11,1, 6,9, 4,1 Гц, 1Н), 4,98 (тт, J = 8,3, 3,9 Гц, 1Н), 4,54 - 4,45 (м, 1Н), 4,36 (дд, J = 11,2, 6,9 Гц, 1Н), 4,12 (дд, J = 9,8, 4,1 Гц, 1Н), 4,04 (дд, J = 11,2, 4,3 Гц, 1Н), 3,34 (с, 2Н), 1,91 (с, 3Н), 1,85 - 1,66 (м, 6Н), 1,60 - 1,52 (м, 8Н). ЖХМС m/z 360,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 64 – 4-циклогексил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-метиленсукцинат

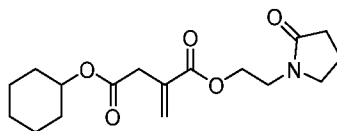


Пример 64 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(циклогексилокси)-2-метилден-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 6) в качестве моноэфира

итаконной кислоты и тетрагидро-2H-пиран-4-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,21 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,95 - 4,88 (м, 1H), 4,72 - 4,50 (м, 1H), 3,79 - 3,70 (м, 2H), 3,53 - 3,45 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 1,88 - 1,80 (м, 2H), 1,76 - 1,68 (м, 2H), 1,66 - 1,59 (м, 2H), 1,57 - 1,18 (м, 8H). ЖХМС m/z 319,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

5

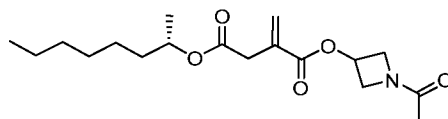
Пример 65 – 4-циклогексил-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцинат



Пример 65 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 6) в качестве моноэфира итаконной кислоты и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-он в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,18 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,69 - 4,53 (м, 1H), 4,18 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,44 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,37 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,32 (с, 2H), 2,19 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 1,93 - 1,83 (м, 2H), 1,77 - 1,68 (м, 2H), 1,65 - 1,54 (м, 2H), 1,49 - 1,42 (м, 1H), 1,39 - 1,15 (м, 5H). ЖХМС m/z 346,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

15

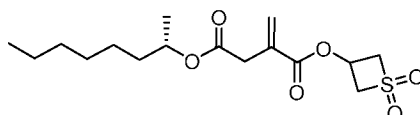
Пример 66 – (S)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцинат



Пример 66 получали в соответствии с общим способом 2, используя (S)-2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 9) в качестве моноэфира итаконной кислоты и 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанон в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,21 - 5,14 (м, 1H), 4,83 - 4,76 (м, 1H), 4,47 (ддд, J = 9,8, 6,7, 1,4 Гц, 1H), 4,20 - 4,14 (м, 1H), 4,05 - 4,01 (м, 1H), 3,77 - 3,69 (м, 1H), 3,37 (с, 2H), 1,77 (с, 3H), 1,48 (дддт, J = 13,7, 10,5, 7,6, 5,1 Гц, 2H), 1,31 - 1,20 (м, 8H), 1,14 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,86 (т, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС m/z 340,5 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

25

Пример 67 – (S)-1-(1,1-диокситиетан-3-ил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцинат

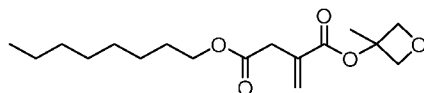


Пример 67 получали в соответствии с общим способом 2, используя (S)-2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 9) в качестве моноэфира итаконной кислоты и 3-гидрокси-1,1-диокситиетан в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,29 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,31 (тт, J = 7,7, 2,8 Гц, 1H), 4,83 - 4,70 (м, 3H), 4,24 - 4,17 (м, 2H), 3,37 (с, 2H), 1,49 (дддд, J = 19,5, 14,0, 7,8, 4,7 Гц,

30

2H), 1,31 - 1,19 (м, 8H), 1,15 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,86 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 369,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 68 – 1-(3-метилоксетан-3-ил)-4-октил-2-метиленсукцинат

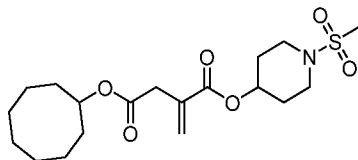


5

Пример 68 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 3-метилоксетан-3-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,23 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,87 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 4,51 - 4,41 (м, 2H), 4,02 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 1,63 (с, 3H), 1,59 - 1,50 (м, 2H), 1,31 - 1,22 (м, 10H), 0,92 - 0,83 (м, 3H). ЖХМС m/z 313,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

10

Пример 69 – 4-циклооктил-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-метиленсукцинат

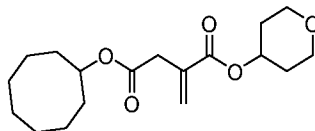


Пример 69 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 1) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,24 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,83 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,91 (тт, J = 7,2, 3,6 Гц, 1H), 4,83 (тт, J = 8,1, 3,9 Гц, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,25 (ддд, J = 11,7, 7,7, 3,7 Гц, 2H), 3,17 (ддд, J = 11,8, 7,4, 3,9 Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 1,97 - 1,88 (м, 2H), 1,76 - 1,43 (м, 16H). ЖХМС m/z 424,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

15

20

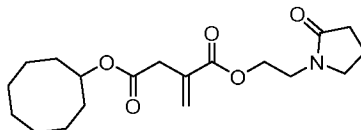
Пример 70 – 4-циклооктил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метиленсукцинат



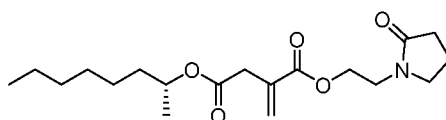
Пример 70 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 1) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и тетрагидро-2H-пиран-4-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,21 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,81 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,94 (тт, J = 8,0, 4,0 Гц, 1H), 4,83 (тт, J = 8,1, 3,9 Гц, 1H), 3,76 (ддд, J = 10,7, 6,2, 3,9 Гц, 2H), 3,50 (ддд, J = 11,6, 8,2, 3,3 Гц, 2H), 3,34 (с, 2H), 1,89 - 1,81 (м, 2H), 1,76 - 1,60 (м, 6H), 1,58 - 1,42 (м, 10H). ЖХМС m/z 347,5 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

25

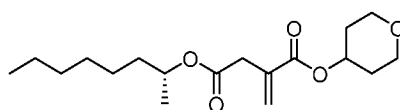
30

Пример 71 – 4-циклооктил-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцинат

Пример 71 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 1) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-он в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,18 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,82 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,83 (тт, J = 8,2, 3,9 Гц, 1H), 4,19 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,45 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,38 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,20 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 1,91 (ддд, J = 15,2, 8,1, 6,8 Гц, 2H), 1,77 - 1,43 (м, 14H). ЖХМС m/z 374,4 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

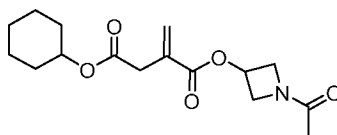
Пример 72 – (R)-4-(октан-2-ил)-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцинат

Пример 72 получали в соответствии с общим способом 2, используя (R)-4-(октан-2-ил)-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцинат (промежуточное соединение 8) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-он в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,17 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,82 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,81 - 4,66 (м, 1H), 4,23 - 4,11 (м, 2H), 3,44 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,37 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,19 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 1,95 - 1,84 (м, 2H), 1,52 - 1,40 (м, 2H), 1,27 - 1,18 (м, 8H), 1,13 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,85 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 354,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 73 – (R)-4-(октан-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метиленсукцинат

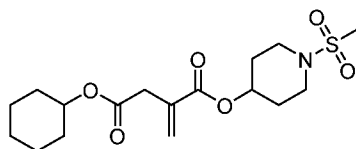
Пример 73 получали в соответствии с общим способом 2, используя (R)-4-(октан-2-ил)-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцинат (промежуточное соединение 8) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и тетрагидро-2H-пиран-4-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,21 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,81 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,96 - 4,88 (м, 1H), 4,81 - 4,72 (м, 1H), 3,79 - 3,72 (м, 2H), 3,52 - 3,44 (м, 2H), 3,35 - 3,33 (м, 2H), 1,87 - 1,78 (м, 2H), 1,59 - 1,39 (м, 4H), 1,29 - 1,19 (м, 8H), 1,13 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,85 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 349,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 74 – 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-циклогексил-2-метиленсукцинат



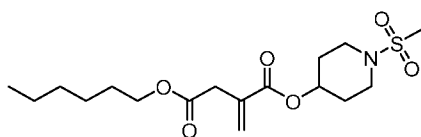
Пример 74 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(циклогексилокси)-2-метилден-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 6) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанон в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,20 - 5,11 (м, 1H), 4,70 - 4,62 (м, 1H), 4,52 - 4,41 (м, 1H), 4,20 - 4,09 (м, 1H), 4,06 - 3,93 (м, 1H), 3,79 - 3,68 (м, 1H), 3,38 (с, 2H), 1,80 - 1,70 (м, 5H), 1,65 - 1,58 (м, 2H), 1,49 - 1,12 (м, 6H). ЖХМС m/z 310,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

10 **Пример 75 – 4-циклогексил-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-метилденсукцинат**



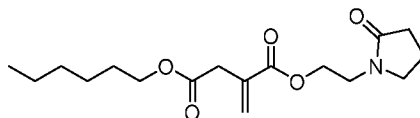
15 Пример 75 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(циклогексилокси)-2-метилден-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 6) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,24 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,84 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,95 - 4,86 (м, 1H), 4,69 - 4,58 (м, 1H), 3,37 (с, 2H), 3,28 - 3,21 (м, 2H), 3,19 - 3,08 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 1,96 - 1,82 (м, 2H), 1,78 - 1,57 (м, 6H), 1,49 - 1,19 (м, 6H). ЖХМС m/z 395,9 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

20 **Пример 76 – 4-гексил-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-метилденсукцинат**



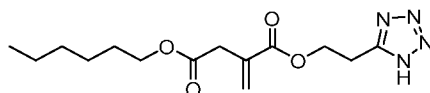
25 Пример 76 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(гексилокси)-2-метилден-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 3) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,24 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,84 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,95 - 4,79 (м, 1H), 4,01 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,27 - 3,10 (м, 4H), 2,88 (с, 3H), 1,97 - 1,84 (м, 2H), 1,73 - 1,60 (м, 2H), 1,58 - 1,44 (м, 2H), 1,37 - 1,17 (м, 6H), 0,86 (т, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХМС m/z 398,4 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

30 **Пример 77 – 4-гексил-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метилденсукцинат**



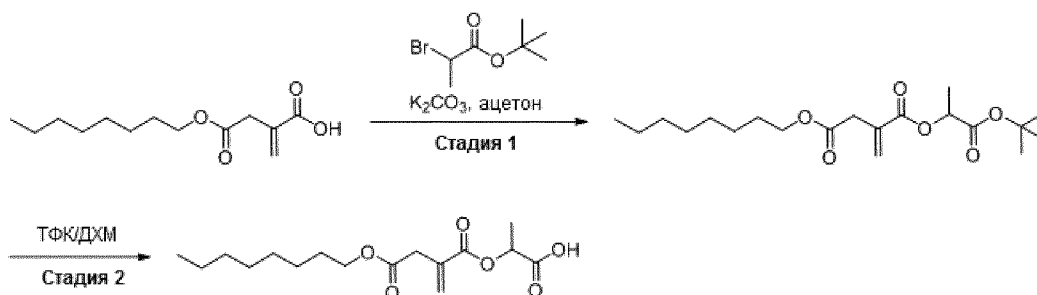
Пример 77 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(гексилокси)-2-метилден-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 3) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-он в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,19 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,84 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,18 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,44 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,39 - 3,34 (м, 4H), 2,19 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 1,97 - 1,81 (м, 2H), 1,60 - 1,47 (м, 2H), 1,37 - 1,19 (м, 6H), 0,93 - 0,71 (м, 3H). ЖХМС m/z 348,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

10 Пример 78 – 1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-гексил-2-метилденсукцинат



Пример 78 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-(гексилокси)-2-метилден-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 3) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-(1H-тетразол-5-ил)этанол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,13 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,81 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,45 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,94 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 3,27 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,59 - 1,47 (м, 2H), 1,30 - 1,21 (м, 6H), 0,90 - 0,83 (м, 3H) (1 способный к обмену протон не виден). ЖХМС m/z 311,0 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 79 – 2-((2-метилден-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановая кислота



Стадия 1

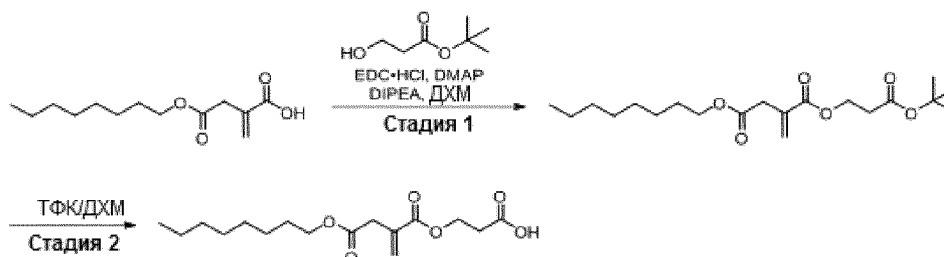
трет-Бутил-2-бромпропаноат (1,03 г, 4,95 ммоль) добавляли к суспензии 4-октилитаконата (1,00 г, 4,13 ммоль) и карбоната калия (0,696 г, 5,03 ммоль) в ацетоне (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем нагревали до 50 °С и перемешивали еще 5 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл), фильтровали и концентрировали с получением 1-(1-(трет-бутокс)-1-оксопропан-2-ил)-4-октил-2-метилденсукцината (1,7 г, 3,07 ммоль). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,27 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,95 - 5,88 (м, 1H), 4,88 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,41 - 3,32 (м, 2H),

1,59 - 1,51 (м, 2H), 1,43 - 1,35 (м, 12H), 1,32 - 1,18 (м, 10H), 0,89 - 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 393,2 ($M+Na$)⁺ ($\mathcal{E}P^+$).

Стадия 2

- 5 ТФК (11 мл) добавляли к раствору 1-(1-(трет-бутоксипропан-2-ил)-4-октил-2-метиленсукцината (1,53 г, 4,13 ммоль) в ДХМ (11 мл) и перемешивали смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли толуолом (20 мл) и концентрировали. Растворяли остаток в этилацетате (40 мл) и промывали водой (10 x 25 мл). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением указанного в
- 10 заголовке соединения (1,00 г, 3,15 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,06 (с, 1H), 6,27 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,90 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,96 (к, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,00 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,36 (с, 2H), 1,59 - 1,50 (м, 2H), 1,42 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,31 - 1,22 (м, 10H), 0,86 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 337,2 ($M+Na$)⁺ ($\mathcal{E}P^+$).

- 15 **Пример 80 – 3-((2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановая кислота**



Стадия 1

- Раствор 4-октилитаконата (2,00 г, 8,25 ммоль), трет-бутил-3-гидроксипропаноата (1,49 мл, 9,90 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида (3,16 г, 16,5 ммоль) и DMAP (0,101 г, 0,83 ммоль) в ДХМ (60 мл) обрабатывали DIPEA (2,88 мл, 16,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали на силикагеле и очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc/ДХМ или 0-20% EtOAc/ДХМ) с
- 20 получением 1-(3-(трет-бутоксипропан-2-ил)-4-октил-2-метиленсукцината (1,56 г, 4,13 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 6,30 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,70 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,39 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 4,08 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,32 (с, 2H), 2,59 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,63 - 1,51 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,32 - 1,13 (м, 10H), 0,88 (т, $J = 6,9$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 392,9 ($M+Na$)⁺ ($\mathcal{E}P^+$).

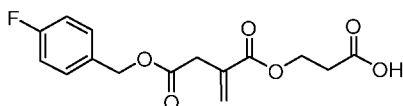
- 30 **Стадия 2**

ТФК (15 мл) добавляли к раствору 1-(3-(трет-бутоксипропан-2-ил)-4-октил-2-метиленсукцината (1,56 г, 4,21 ммоль) в ДХМ (15 мл) и перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли толуолом (50 мл) и концентрировали. Остаток выпаривали совместно с толуолом (2 x 20 мл) и сушили в

вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,546 г, 4,87 ммоль) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 6,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,82 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,25 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,32 (с, 2H), 2,59 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,58 - 1,47 (м, 2H), 1,36 - 1,16 (м, 10H), 0,86 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

5 ЖХМС m/z 337,2 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

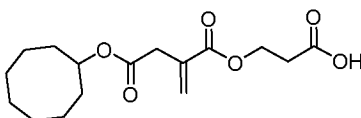
Пример 81 – 3-((4-((4-фторбензил)окси)-2-метилтен-4-оксобутаноил)окси)пропановая кислота



10 Пример 81 получали в соответствии со способом, описанным в примере 80, но используя 4-изопропокси-2-метилтен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 7) вместо 4-октилитаконата. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,39 (шс, 1H), 7,44 - 7,38 (м, 2H), 7,25 - 7,17 (м, 2H), 6,18 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,85 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,24 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,41 (с, 2H), 2,57 (т, J = 6,2 Гц, 2H). ЖХМС m/z 333,3 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

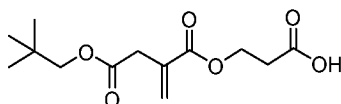
15

Пример 82 – 3-((4-(циклооктилокси)-2-метилтен-4-оксобутаноил)окси)пропановая кислота



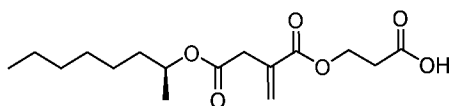
20 Пример 82 получали в соответствии со способом, описанным в примере 80, но используя 4-(циклооктилокси)-2-метилтен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 1) вместо 4-октилитаконата. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,39 (с, 1H), 6,15 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,85 - 5,74 (м, 1H), 4,83 (тт, J = 8,1, 3,9 Гц, 1H), 4,26 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,30 (с, 2H), 2,60 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,77 - 1,41 (м, 14H). ЖХМС m/z 335,3 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 83 – 3-((2-метилтен-4-(неопентилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановая кислота



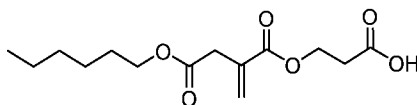
30 Пример 83 получали в соответствии со способом, описанным в примере 80, но используя 2-метилтен-4-(неопентилокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 10) вместо 4-октилитаконата. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,38 (с, 1H), 6,18 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,88 - 5,82 (м, 1H), 4,26 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 2,59 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 0,88 (с, 9H). ЖХМС m/z 295,7 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 84 – (S)-3-((2-метилтен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановая кислота



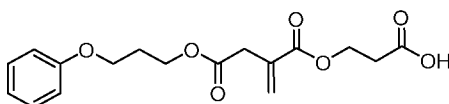
Пример 84 получали в соответствии со способом, описанным в примере 80, но используя S)-2-метилтен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 9) вместо 4-октилитаконата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,39 (с, 1H), 6,15 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,81 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,84 - 4,70 (м, 1H), 4,25 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,30 (с, 2H), 2,59 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 1,54 - 1,37 (м, 2H), 1,25 (дд, $J = 10,7, 5,2$ Гц, 8H), 1,13 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0,85 (т, $J = 6,4$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 336,9 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 85 – 3-((4-(гексилокси)-2-метилтен-4-оксобутаноил)окси)пропановая кислота



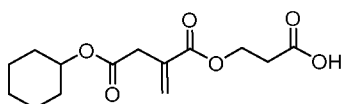
Пример 85 получали в соответствии со способом, описанным в примере 80, но используя 4-(гексилокси)-2-метилтен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 3) вместо 4-октилитаконата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,39 (с, 1H), 6,16 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 5,82 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,25 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,00 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,33 (с, 2H), 2,59 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 1,61 - 1,47 (м, 2H), 1,32 - 1,19 (м, 6H), 0,93 - 0,78 (м, 3H). ЖХМС m/z 309,7 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 86 – 3-((2-метилтен-4-оксо-4-(3-феноксипропокси)бутаноил)окси)пропановая кислота



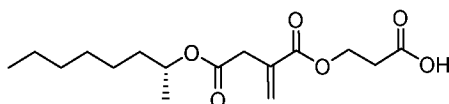
Пример 86 получали в соответствии со способом, описанным в примере 80, но используя 2-метилтен-4-оксо-4-(3-феноксипропокси)бутановую кислоту (промежуточное соединение 2) вместо 4-октилитаконата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,41 (с, 1H), 7,35 - 7,24 (м, 2H), 6,99 - 6,88 (м, 3H), 6,17 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,83 (к, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,24 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,19 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,01 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 2,58 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,06 - 1,97 (м, 2H). ЖХМС m/z 359,3 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 87 – 3-((4-(циклогексилокси)-2-метилтен-4-оксобутаноил)окси)пропановая кислота



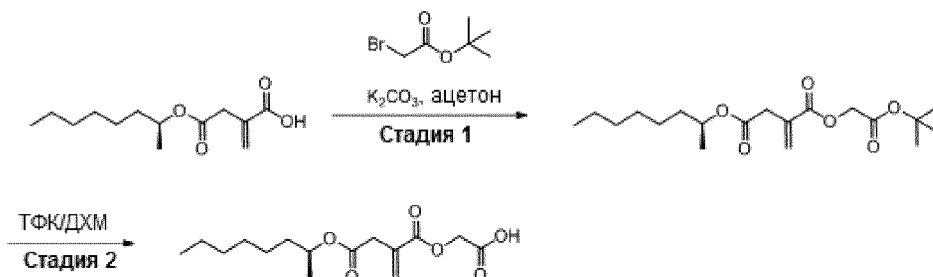
Пример 87 получали в соответствии со способом, описанным в примере 80, но используя 4-(циклогексилокси)-2-метил-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 6) вместо 4-октилитаконата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,40 (с, 1H), 6,15 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 5,81 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,70 - 4,59 (м, 1H), 4,25 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,59 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 1,77 - 1,70 (м, 2H), 1,65 - 1,55 (м, 2H), 1,49 - 1,16 (м, 6H). ЖХМС m/z 307,4 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (ЭР $^+$).

Пример 88 – (R)-3-((2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановая кислота



Пример 88 получали в соответствии со способом, описанным в примере 80, но используя (R)-2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 8) вместо 4-октилитаконата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,38 (с, 1H), 6,15 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 5,81 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 4,83 - 4,72 (м, 1H), 4,25 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,30 (с, 2H), 2,59 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 1,54 - 1,39 (м, 2H), 1,29 - 1,16 (м, 8H), 1,13 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H), 0,85 (т, $J = 6,4$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 337,4 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (ЭР $^+$).

Пример 89 – (S)-2-((2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота



Стадия 1

Смесь (S)-2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановой кислоты (промежуточное соединение 9, 1 г, 4,13 ммоль), трет-бутил-бромацетата (0,64 мл, 4,3 ммоль) и карбоната калия (0,684 г, 4,95 ммоль) в ацетоне (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь и разделяли остаток между водой (20 мл) и EtOAc (10 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением (S)-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-4-октан-2-ил-2-метил-4-оксобутановой кислоты (1,56 г, 4,07 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 6,28 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,82 - 4,75 (м, 1H), 4,60

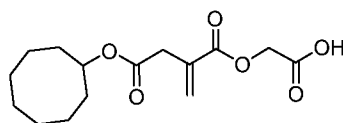
(с, 2H), 3,35 (с, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,31 – 1,20 (м, 10H), 1,14 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,88 – 0,84 (м, 3H).

Стадия 2

- 5 ТФК (7,5 мл) добавляли к раствору (S)-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-4-октан-2-ил-2-метилсукцината (1,5 г, 3,79 ммоль) в ДХМ (7,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл) и разделяли фазы. Органическую фазу промывали водой (2 x 20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток снова растворяли в ДХМ (10 мл),
10 промывали водой (2 x 10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,922 г, 3,04 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,08 (шс, 1H), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,92 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,83 - 4,74 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,35 (с, 2H), 1,55 - 1,40 (м, 2H), 1,31 - 1,18 (м, 8H), 1,14 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,86 (т, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС m/z 323,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

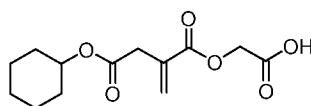
15

Пример 90 – 2-((4-(циклооктилокси)-2-метил-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота



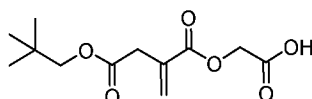
- Пример 90 получали в соответствии со способом, описанным в примере 89, но используя
20 4-(циклооктилокси)-2-метил-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 1) вместо (S)-2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановой кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,11 (с, 1H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,82 (тт, J = 8,1, 3,9 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,33 (с, 2H), 1,75 - 1,42 (м, 14H). ЖХМС m/z 321,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

- 25 **Пример 91 – 2-((4-(циклогексилокси)-2-метил-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота**



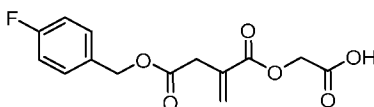
- Пример 91 получали в соответствии со способом, описанным в примере 89, но используя
30 4-(циклогексилокси)-2-метил-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 6) вместо (S)-2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановой кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,09 (с, 1H), 6,27 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,68 - 4,59 (м, 3H), 3,35 (с, 2H), 1,77 - 1,70 (м, 2H), 1,65 - 1,58 (м, 2H), 1,50 - 1,17 (м, 6H). ЖХМС m/z 293,6 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

- 35 **Пример 92 – 2-((2-метил-4-(неопентилокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота**



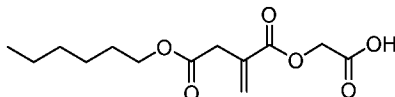
Пример 92 получали в соответствии со способом, описанным в примере 89, но используя 2-метил-4-(неопентилокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 10) вместо (S)-2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановой кислоты. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,08 (с, 1H), 6,30 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 0,88 (с, 9H). ЖХМС m/z 280,7 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 93 – 2-((4-((4-фторбензил)окси)-2-метил-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота



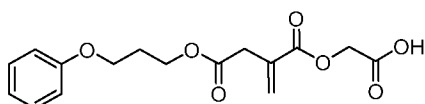
Пример 93 получали в соответствии со способом, описанным в примере 89, но используя 4-изопропокси-2-метил-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 7) вместо (S)-2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановой кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,10 (шс, 1H), 7,44 - 7,37 (м, 2H), 7,25 - 7,17 (м, 2H), 6,30 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 3,45 (с, 2H). ЖХМС m/z 297,3 ($M+\text{H}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 94 – 2-((4-(гексилокси)-2-метил-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота



Пример 94 получали в соответствии со способом, описанным в примере 89, но используя 4-(гексилокси)-2-метил-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 3) вместо (S)-2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановой кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,10 (с, 1H), 6,28 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,92 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,00 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 1,58 - 1,42 (м, 2H), 1,31 - 1,11 (м, 6H), 0,86 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 295,3 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

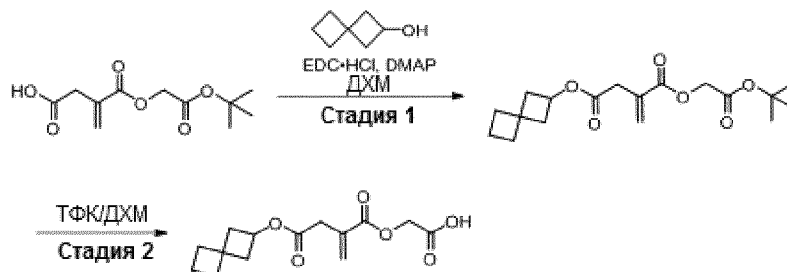
Пример 95 – 2-((2-метил-4-оксо-4-(3-феноксипропокси)бутаноил)окси)уксусная кислота



Пример 95 получали в соответствии со способом, описанным в примере 89, но используя 2-метил-4-оксо-4-(3-феноксипропокси)бутановую кислоту (промежуточное соединение 2) вместо (S)-2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановой кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,09 (с, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 2H), 6,98 - 6,90 (м, 3H), 6,29 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,97

- 5,90 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,19 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,01 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,41 (с, 2H), 2,07 - 1,97 (м, 2H). ЖХМС m/z 345,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 96 – 2-((2-метилтен-4-оксо-4-(спиро[3.3]гептан-2-илокси)бутаноил)окси)уксусная кислота



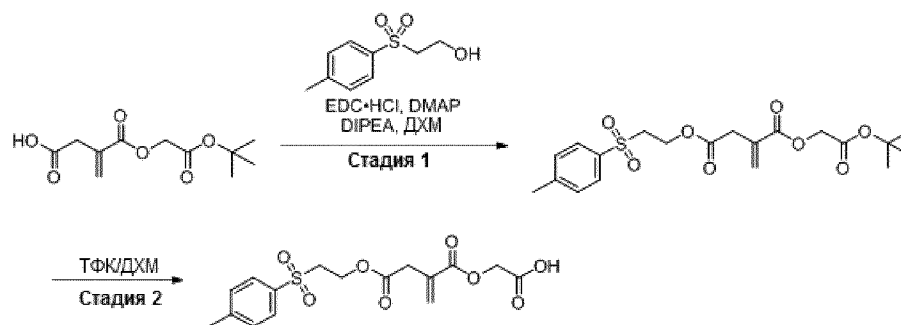
Стадия 1

Гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (0,471 г, 2,46 ммоль) добавляли к раствору 3-((2-(трет-бутокс)-2-оксоэтокс)карбонил)бут-3-еновой кислоты (промежуточное соединение 11, 0,400 г, 1,64 ммоль), спиро[3.3]гептан-2-ола (0,220 г, 1,97 ммоль) и DMAP (0,300 г, 2,46 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Концентрировали реакционную смесь и очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/ДХМ) с получением продукта с примесями. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением 1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-4-спиро[3.3]гептан-2-ил-2-метилтенсукцината (146 мг, 0,41 ммоль) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

Стадия 2

ТФК (1 мл) добавляли к раствору 1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-4-спиро[3.3]гептан-2-ил-2-метилтенсукцината (146 мг, 0,41 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, разбавляли толуолом (5 мл) и концентрировали. Остаток помещали в EtOAc (10 мл), промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,316 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,08 (шс, 1H), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,82 - 4,73 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,43 - 2,34 (м, 2H), 2,02 - 1,90 (м, 6H), 1,85 - 1,74 (м, 2H). ЖХМС m/z 305,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 97 – 2-((2-метилтен-4-оксо-4-(2-тозилэтокс)бутаноил)окси)уксусная кислота

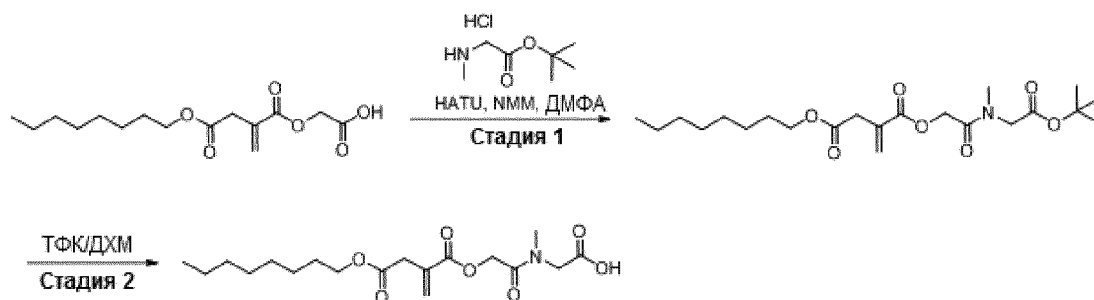


Стадия 1

Гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (0,447 г, 2,33 ммоль) добавляли к раствору 3-((2-(трет-бутоксикарбонил)бут-3-еновой кислоты (промежуточное соединение 11, 0,475 г, 1,95 ммоль) в ДХМ (8 мл), 2-тозилэтанол (0,47 г, 2,33 ммоль), DMAP (0,024 г, 0,19 ммоль), затем DIPEA (0,41 мл, 2,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc: ДХМ) с получением продукта с примесями. Неочищенный материал очищали хроматографией на колонке RP Flash C18 (0-100% MeCN/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением 1-(2-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2-тозилэтил)-2-метиленсукцината (0,116 г, 0,26 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,82 - 7,76 (м, 2H), 7,50 - 7,44 (м, 2H), 6,26 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,84 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,26 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,67 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,41 (с, 9H). ЖХМС m/z 449,3 (M+Na) $^+$ (ЭР $^+$).

Стадия 2

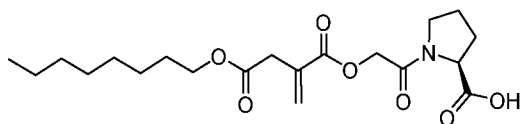
ТФК (0,75 мл) добавляли к раствору 1-(2-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2-тозилэтил)-2-метиленсукцината (0,116 г, 0,27 ммоль) в ДХМ (0,75 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, разбавляли толуолом (10 мл) и концентрировали. Остаток выпаривали совместно с толуолом (2 x 10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (0,054 г, 0,14 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,10 (с, 1H), 7,82 - 7,75 (м, 2H), 7,50 - 7,45 (м, 2H), 6,25 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,83 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,26 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,68 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,43 (с, 3H). ЖХМС m/z 393,3 (M+Na) $^+$ (ЭР $^+$).



5 НАТУ (0,209 г, 0,55 ммоль) добавляли к смеси 2-((2-метилен-4-(октилокси)-4-
оксобутаноил)окси)уксусной кислоты (пример 49, 0,15 г, 0,50 ммоль), гидрохлорида трет-
бутил-2-(метиламино)ацетата (0,100 г, 0,549 ммоль) и N-метилморфолина (0,15 мл, 1,36
ммоль) в диметилформаиде (2,5 мл). Перемешивали смесь в течение 2 часов, затем
добавляли 1 М HCl (10 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные
10 органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (2 x 20 мл), сушили
(MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на
силикагеле (0-5% MeOH/ДХМ) с получением 1-(2-((2-(трет-бутоксид)-2-
оксоэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил)-4-октил-2-метиленсукцината (184 мг, 0,43 ммоль) в
виде бледно-желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 6,29 (д, J =
15 1,2 Гц, 1H), 5,93 – 5,90 (м, 1H), 5,21 – 5,15 (м, 1H), 4,47 (ддд, J = 9,8, 6,7, 1,4 Гц, 1H), 4,17
(ддд, J = 10,7, 6,9, 1,4 Гц, 1H), 4,05 – 3,99 (м, 3H), 3,74 (дд, J = 10,8, 4,0 Гц, 1H), 3,40 (с, 2H),
1,77 (с, 3H), 1,58 – 1,50 (м, 2H), 1,32 – 1,21 (м, 10H), 0,90 – 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 450,1
(M+Na)⁺ (ЭР⁺).

ТФК (1 мл, 13 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил)-4-октил-2-метиленсукцината (184 мг, 0,43 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, разбавляли толуолом (10 мл) и концентрировали. Остаток выпаривали совместно с толуолом (2 x 5 мл) и сушили в вакууме с получением 2-(N-метил-2-((2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)ацетамидо)уксусной кислоты (123 мг, 0,33 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6 , 373 К) δ 12,37 (шс, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,86 (т, J = 1,2 Гц, 1H), 4,86 (шм, 2H), 4,12 - 3,96 (м, 4H), 3,36 (с, 2H), 3,01 (шм, 3H), 1,65 - 1,53 (м, 2H), 1,38 - 1,23 (м, 10H), 0,89 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 372,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

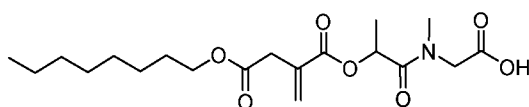
Пример 99 – (2-((2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)ацетил)-L-пролин



Пример 99 получали в соответствии со способом, описанным в примере 98, но используя трет-бутиловый эфир L-пролина вместо гидрохлорида трет-бутил-2-(метиламино)ацетата.

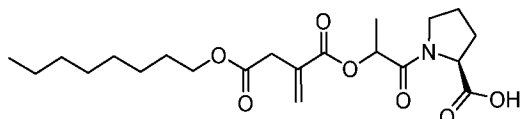
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,55 (шс, 1H), 6,29 - 6,25 (м, 1H), 5,93 - 5,87 (м, 1H), 4,90 - 4,76 (м, 2H), 4,58 - 4,20 (м, 1H), 4,01 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,58 - 3,36 (м, 4H), 2,27 - 2,08 (м, 1H), 1,97 - 1,65 (м, 3H), 1,60 - 1,50 (м, 2H), 1,34 - 1,21 (м, 10H), 0,91 - 0,81 (м, 3H). ЖХМС m/z 398,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 100 – N-метил-N-(2-((2-метил-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропаноил)глицин



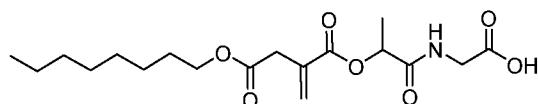
Пример 100 получали таким же способом, как описан в примере 98, но используя 2-((2-метил-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановую кислоту (пример 79) вместо 2-((2-метил-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6 , 363 К) δ 12,30 (шс, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,88 - 5,80 (м, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,18 - 3,80 (м, 4H), 2,89 (с, 5H), 1,65 - 1,52 (м, 2H), 1,40 - 1,27 (м, 13H), 0,92 - 0,85 (м, 3H). ЖХМС m/z 386,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 101 – (2-((2-метил-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропаноил)-L-пролин



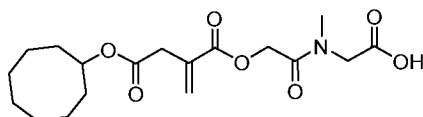
Пример 101 получали таким же способом, как описан в примере 98, но используя 2-((2-метил-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановую кислоту (пример 79) вместо 2-((2-метил-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты, и используя трет-бутиловый эфир L-пролина вместо гидрохлорида трет-бутил-2-(метиламино)ацетата. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,42 (шс, 1H), 6,28 - 6,22 (м, 1H), 5,92 - 5,86 (м, 1H), 5,37 - 4,61 (м, 1H), 4,27 - 4,17 (м, 1H), 4,05 - 3,96 (м, 2H), 3,67 - 3,39 (м, 2H), 3,36 (с, 1H), 2,24 - 2,06 (м, 1H), 2,05 - 1,66 (м, 3H), 1,60 - 1,48 (м, 2H), 1,37 - 1,21 (м, 14H), 0,92 - 0,82 (м, 3H). ЖХМС m/z 412,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 102 – (2-((2-метил-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропаноил)глицин



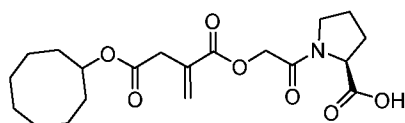
Пример 102 получали таким же способом, как описан в примере 98, но используя 2-((2-метилден-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановую кислоту (пример 79) вместо 2-((2-метилден-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты, и используя трет-бутиловый эфир глицина вместо гидрохлорида трет-бутил-2-(метиламино)ацетата. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,57 (с, 1H), 8,25 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 6,32 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,07 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 4,01 (тд, J = 6,6, 1,6 Гц, 2H), 3,82 - 3,71 (м, 2H), 3,46 - 3,35 (м, 2H), 1,59 - 1,50 (м, 2H), 1,36 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,30 - 1,22 (м, 10H), 0,86 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 372,4 (M+H) $^+$ (ЭР $^+$).

Пример 103 – N-(2-((4-(циклооктилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)ацетил)-N-метилглицин



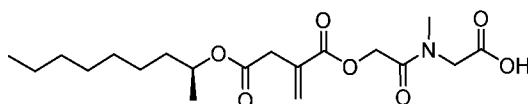
Пример 103 получали таким же способом, как описан в примере 98, но используя 2-((4-(циклооктилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)уксусную кислоту (пример 90) вместо 2-((2-метилден-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , 363 К) δ 12,70 (с, 1H), 6,27 - 6,23 (м, 1H), 5,89 - 5,83 (м, 1H), 4,94 - 4,75 (м, 3H), 4,15 - 3,96 (м, 2H), 3,33 (с, 2H), 3,01 - 2,79 (м, 3H), 1,77 - 1,40 (м, 14H). ЖХМС m/z 392,2 (M+H) $^+$ (ЭР $^+$).

Пример 104 – (2-((4-(циклооктилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)ацетил)-L-пролин



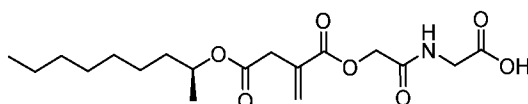
Пример 104 получали таким же способом, как описан в примере 98, но используя 2-((4-(циклооктилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)уксусную кислоту (пример 90) вместо 2-((2-метилден-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты, и используя трет-бутиловый эфир L-пролина вместо гидрохлорида трет-бутил-2-(метиламино)ацетата. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , 363 К) δ 12,47 (с, 1H), 6,27 - 6,23 (м, 1H), 5,91 - 5,84 (м, 1H), 4,91 - 4,57 (м, 3H), 4,54 - 4,17 (м, 1H), 3,57 - 3,36 (м, 3H), 2,23 - 1,80 (м, 5H), 1,76 - 1,43 (м, 14H). ЖХМС m/z 418,2 (M+Na) $^+$ (ЭР $^+$).

Пример 105 – (S)-N-метил-N-(2-((2-метилден-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)ацетил)глицин



Пример 105 получали таким же способом, как описан в примере 98, но используя (S)-2-((2-метил-4-((октил-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусную кислоту (пример 89) вместо 2-((2-метил-4-((октил-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , 363 К) δ 6,28 (с, 1H), 5,85 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,93 - 4,74 (шм, 3H), 4,03 (шс, 2H), 3,33 (с, 2H), 3,08 - 2,83 (шм, 3H), 1,59 - 1,43 (м, 2H), 1,35 - 1,24 (м, 8H), 1,17 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,89 (т, J = 6,7 Гц, 3H), 1 способный к обмену протон не виден. ЖХМС m/z 394,4 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

10 **Пример 106 – (S)-2-((2-метил-4-((октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)ацетил)глицин**



Пример 106 получали таким же способом, как описан в примере 98, но используя (S)-2-((2-метил-4-((октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусную кислоту (пример 89) вместо 2-((2-метил-4-((октил-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты, и используя трет-бутиловый эфир глицина вместо гидрохлорида трет-бутил-2-(метиламино)ацетата. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,30 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 6,34 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,84 - 4,74 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,80 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 1,56 - 1,39 (м, 2H), 1,25 (д, J = 10,8 Гц, 8H), 1,14 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,86 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 1 способный к обмену протон не виден. ЖХМС m/z 380,3 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

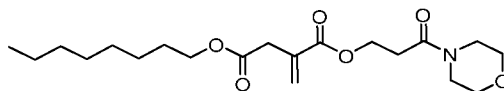
Пример 107 – 1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-октил-2-метиленсукцинат



НATU (0,139 г, 0,37 ммоль) добавляли к смеси 2-((2-метил-4-((октил-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты (пример 49, 0,10 г, 0,33 ммоль), 1-метилпиперазина (0,041 мл, 0,37 ммоль) и N-метилморфолина (0,1 мл, 0,91 ммоль) в диметилформамиде (2,5 мл). Перемешивали смесь в течение 2 часов, затем добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (10 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (2 x 20 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,174 ммоль) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,27 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,90 (к, J = 1,2 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,46 -

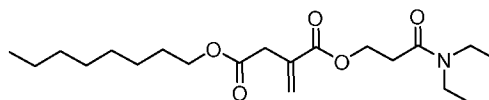
3,34 (м, 6H), 2,34 - 2,24 (м, 4H), 2,19 (с, 3H), 1,59 - 1,51 (м, 2H), 1,26 (м, 10H), 0,89 - 0,83 (м, 3H). ЖХМС m/z 383,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 108 – 1-(3-морфолино-3-оксопропил)-4-октил-2-метиленсукцинат



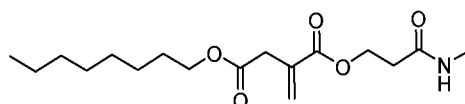
Пример 108 получали таким же способом, как описан в примере 107, но используя морфолин вместо 1-метилпиперазина. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,16 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,82 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,55 (дт, J = 12,8, 4,9 Гц, 4H), 3,46 - 3,40 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 2,73 - 2,67 (м, 2H), 1,57 - 1,49 (м, 2H), 1,31 - 1,22 (м, 10H), 0,86 (т, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС m/z 384,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 109 – 1-(3-(диэтиламино)-3-оксопропил)-4-октил-2-метиленсукцинат



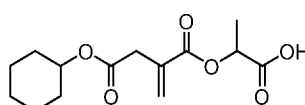
Пример 109 получали таким же способом, как описан в примере 107, но используя диэтиламин вместо 1-метилпиперазина. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,15 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,82 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,30 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,33 (с, 2H), 3,30 - 3,24 (м, 4H), 2,65 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,59 - 1,46 (м, 2H), 1,31 - 1,21 (м, 10H), 1,10 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,01 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 0,86 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 370,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 110 – 1-(3-(метиламино)-3-оксопропил)-4-октил-2-метиленсукцинат



Пример 110 получали таким же способом, как описан в примере 107, но используя метиламин вместо 1-метилпиперазина. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,86 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 6,15 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,81 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,25 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,99 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,32 (с, 2H), 2,57 (д, J = 4,6 Гц, 3H), 2,42 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,57 - 1,47 (м, 2H), 1,31 - 1,18 (м, 10H), 0,86 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 350,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 111 – 2-((4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)пропановая кислота

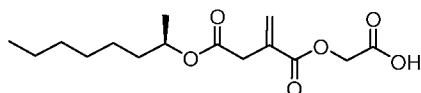


Пример 111 получали таким же способом, как описан в примере 79, но используя 4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 6)

вместо 4-октилитаконата. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,03 (с, 1H), 6,26 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,89 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,96 (к, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,65 (дк, $J = 8,6, 4,0$ Гц, 1H), 3,40 - 3,29 (м, 2H), 1,80 - 1,70 (м, 2H), 1,64 (ddd, $J = 13,0, 6,9, 3,9$ Гц, 2H), 1,42 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,52 - 1,19 (м, 6H). ЖХМС m/z 307,6 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

5

Пример 112 – (R)-2-((2-метилтен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота



10

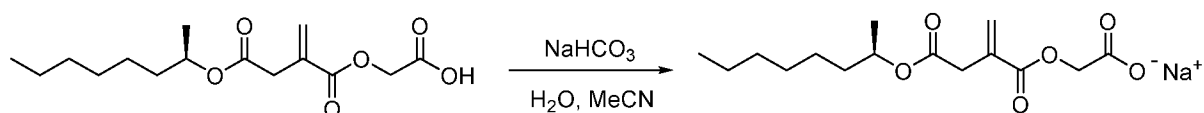
Пример 112 получали в соответствии со способом, описанным в примере 89, но используя (R)-2-метилтен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 8) вместо (S)-2-метилтен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановой кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,09 (с, 1H), 6,28 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,92 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,84 - 4,74 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,35 (с, 2H), 1,58 - 1,39 (м, 2H), 1,31 - 1,18 (м, 8H), 1,14 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H), 0,91 - 0,82 (м, 3H). ЖХМС m/z 323,0 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

15

Натриевую соль примера 112 получали следующим образом:

Пример 112а: (R)-2-((2-метилтен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота, натриевая соль

20

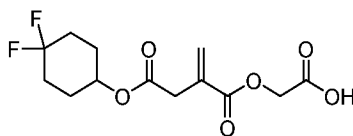


25

К раствору (R)-2-((2-метилтен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты (1,0 г, 3,3 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли раствор NaHCO_3 в воде (0,5 М, 6,27 мл, 3,14 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении при 30 °С для удаления MeCN и промывали оставшийся водный раствор МТБЭ. Затем концентрировали водный раствор при пониженном давлении при 30 °С для удаления остаточного растворенного МТБЭ и окончательно лиофилизировали с получением натриевой соли (R)-2-((2-метилтен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты (1,0 г, 3,1 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 323,2 ($M+\text{H}$) $^+$ (ЭР^+). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 6,18 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 5,75 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 4,82-4,74 (м, 1H), 4,14 (д, $J = 1,2$ Гц, 2H), 3,25 (с, 2H), 1,52-1,38 (м, 2H), 1,27-1,23 (м, 8H), 1,13 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,85 (т, $J = 6,4$ Гц, 3H).

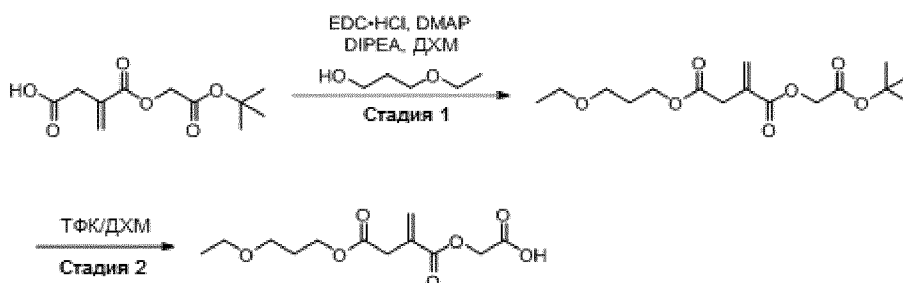
30

Пример 113 – 2-((4-((4,4-дифторциклогексил)метокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота



Пример 113 получали в соответствии со способом, описанным в примере 96, но используя 4,4-дифторциклогексанол вместо спиро[3.3]гептан-2-ола. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,08 (с, 1H), 6,30 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,94 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,92 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,41 (с, 2H), 2,07 - 1,93 (м, 2H), 1,89 - 1,68 (м, 5H), 1,28 - 1,14 (м, 2H). ЖХМС m/z 319,1 $(\text{M-H})^-$ (ЭР^-).

10 Пример 114 – 2-((4-(3-этоксипропокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота



Стадия 1

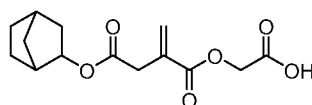
EDC·HCl (0,371 г, 1,935 ммоль) добавляли к раствору 3-((2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтокси)карбонил)бут-3-еновой кислоты (промежуточное соединение 11, 0,35 г, 1,29 ммоль), 3-этоксипропан-1-ола (0,18 мл, 1,56 ммоль), DMAP (0,016 г, 0,13 ммоль) и DIPEA (0,34 мл, 1,95 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Органические слои объединяли и пропускали через разделитель фаз, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/ДХМ) с получением продукта с примесями. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc/ДХМ) с получением 1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-4-(3-этоксипропил)-2-метиленсукцината (260 мг, 0,71 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,30 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,95 - 5,92 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,07 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,43 - 3,35 (м, 6H), 1,82 - 1,71 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,10 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 353,3 $(\text{M}+\text{Na})^+$ (ЭР^+).

Стадия 2

30 ТФК (2,5 мл) добавляли к раствору 1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-4-(3-этоксипропил)-2-метиленсукцината (260 мг, 0,71 ммоль) в ДХМ (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали

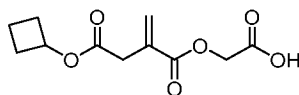
в течение 2 часов, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке RP Flash C18 (5-75% MeCN/вода, 0,1% муравьиной кислоты), затем хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (0,015 г, 0,052 ммоль) в виде прозрачного и бесцветного смолистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,21 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 5,82 - 5,77 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,06 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,45 - 3,36 (м, 4H), 3,34 (с, 2H), 1,82 - 1,71 (м, 2H), 1,10 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 275,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 115 – 2-((4-(бицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)-2-метилтен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота



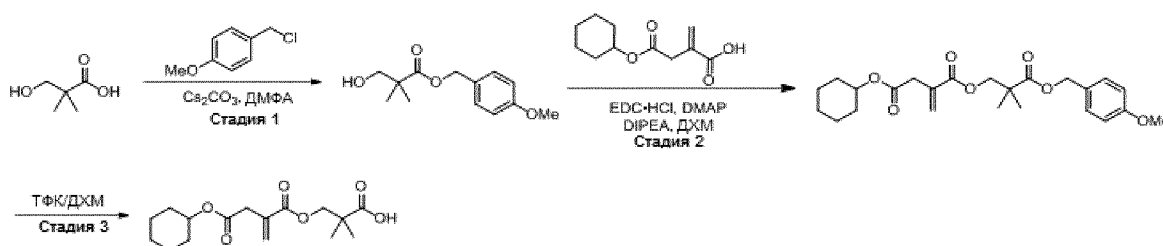
Пример 115 получали в соответствии со способом, описанным в примере 114, но используя бицикло[2.2.1]гептан-2-ол вместо 3-этоксипропан-1-ола. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,10 (с, 1H), 6,27 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,96 - 5,86 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,55 - 4,47 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 2,29 - 2,17 (м, 2H), 1,69 - 1,61 (м, 1H), 1,52 - 1,29 (м, 4H), 1,16 - 1,03 (м, 3H). ЖХМС m/z 305,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 116 – 2-((4-циклобутокси-2-метилтен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота



Пример 116 получали в соответствии со способом, описанным в примере 114, но используя циклобутанол вместо 3-этоксипропан-1-ола. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,08 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,92 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 4,89 (р, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,36 (с, 2H), 2,30 - 2,19 (м, 2H), 2,06 - 1,92 (м, 2H), 1,79 - 1,68 (м, 1H), 1,65 - 1,50 (м, 1H). ЖХМС m/z 265,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 117 – 3-((4-(циклогексилокси)-2-метилтен-4-оксобутаноил)окси)-2,2-диметилпропановая кислота



Стадия 1

1-(Хлорметил)-4-метоксибензол (1 мл, 7,4 ммоль) добавляли к смеси 3-гидрокси-2,2-диметилпропановой кислоты (1,00 г, 8,47 ммоль) и карбоната цезия (2,76 г, 8,47 ммоль) в

диметилформамиде (40 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов, затем нагревали до 70 °С в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Выливали смесь в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 4-метоксибензил-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноата (1,45 г, 5,78 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,32 - 7,27 (м, 2H), 6,97 - 6,90 (м, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,85 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,42 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 1,08 (с, 6H).

Стадия 2

EDC.HCl (0,248 г, 1,30 ммоль) добавляли к раствору 4-(циклогексилокси)-2-метил-4-оксобутановой кислоты (промежуточное соединение 6, 250 мг, 1,18 ммоль), 4-метоксибензил-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноата (337 мг, 1,41 ммоль), DMAP (0,014 г, 0,12 ммоль) и DIPEA (0,31 мл, 1,77 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Разбавляли реакционную смесь, используя 1 М HCl (30 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc/изогексан) с получением 4-циклогексил-1-(3-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметил-3-оксопропил)-2-метил-4-оксобутановой кислоты (213 мг, 0,47 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,31 - 7,24 (м, 2H), 6,94 - 6,89 (м, 2H), 6,08 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,78 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,68 - 4,61 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,28 (с, 2H), 1,78 - 1,70 (м, 2H), 1,66 - 1,57 (м, 2H), 1,51 - 1,41 (м, 1H), 1,40 - 1,21 (м, 5H), 1,17 (с, 6H).

Стадия 3

ТФК (1,5 мл) добавляли к раствору 4-циклогексил-1-(3-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметил-3-оксопропил)-2-метил-4-оксобутановой кислоты (213 мг, 0,47 ммоль) в ДХМ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, разбавляли толуолом (5 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-60% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, 0,28 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,45 (с, 1H), 6,18 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,83 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,65 (тд, J = 8,5, 3,9 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,33 (с, 2H), 1,80 - 1,70 (м, 2H), 1,69 - 1,57 (м, 2H), 1,52 - 1,17 (м, 6H), 1,14 (с, 6H). ЖХМС m/z 335,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 118 – 1-(2-((N,N-диметилсульфамоил)амино)-2-оксоэтил)-4-гексил-2-метиленсукцинат



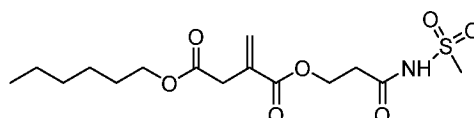
К раствору 2-((4-(гексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты (пример 94, 498 мг, 1,83 ммоль) в ДХМ (13 мл) добавляли HATU (696 мг, 1,83 ммоль), DIPEA (0,64 мл, 3,66 ммоль), затем диметилсульфамид (273 мг, 2,20 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (221 мг, 0,53 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,70 (с, 1H), 6,29 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 2,79 (с, 6H), 1,59 - 1,47 (м, 2H), 1,33 - 1,15 (м, 6H), 0,86 (т, J = 6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 401,4 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 119 – 4-гексил-1-(2-(метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)-2-метиленсукцинат



К раствору 2-((4-(гексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты (пример 94, 477 мг, 1,75 ммоль) в ДХМ (13 мл) добавляли HATU (666 мг, 1,75 ммоль), DIPEA (0,61 мл, 3,50 ммоль), затем метансульфонамид (200 мг, 2,10 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (221 мг, 0,53 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,06 (с, 1H), 6,30 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,01 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,39 (с, 2H), 3,24 (с, 3H), 1,58 - 1,45 (м, 2H), 1,33 - 1,19 (м, 6H), 0,86 (т, J = 6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 372,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 120 – 4-гексил-1-(3-(метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)-2-метиленсукцинат

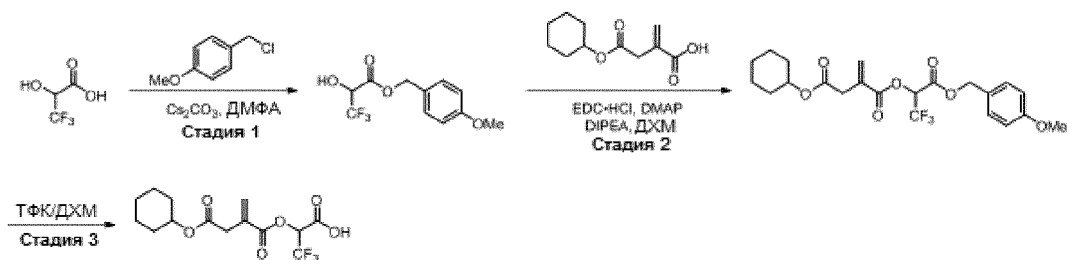


Пример 120 получали в соответствии со способом, описанным в примере 119, но используя 3-((4-(гексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)пропановую кислоту (пример 85) вместо

2-((4-(гексилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,83 (с, 1H), 6,17 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 5,83 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 4,00 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,33 (с, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,65 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 1,58 - 1,49 (м, 2H), 1,34 - 1,18 (м, 6H), 0,86 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 386,3 ($M+H$) $^+$ (ЭР $^+$).

5

Пример 121 – 2-((4-(циклогексилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)-3,3,3-трифторпропановая кислота



Стадия 1

- 10 1-(Хлорметил)-4-метоксибензол (0,90 мл, 6,64 ммоль) добавляли к смеси 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановой кислоты (1,00 г, 6,94 ммоль) и карбоната цезия (2,26 г, 6,94 ммоль) в диметилформамиде (30 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов, затем нагревали до 70 °С в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Выливали смесь в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 4-метоксибензил-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноата (640 мг, 2,30 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,36 – 7,30 (м, 2H), 7,14 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,00 – 6,91 (м, 2H), 5,22 – 5,14 (м, 2H), 4,92 – 4,83 (м, 1H), 3,76 (с, 3H).

Стадия 2

- 25 EDC·HCl (0,348 г, 1,81 ммоль) добавляли к раствору 4-(циклогексилокси)-2-метилден-4-оксобутановой кислоты (промежуточное соединение 6, 0,35 г, 1,65 ммоль), 4-метоксибензил-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноата (0,523 г, 1,98 ммоль), DMAP (0,020 г, 0,17 ммоль) и DIPEA (0,43 мл, 2,47 ммоль) в ДХМ (8 мл) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 72 часов. Реакционную смесь разбавляли 1 М HCl (30 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc/изогексан) с получением 4-циклогексил-1-(1,1,1-трифтор-3-((4-метоксибензил)окси)-3-оксoproпан-2-ил)-2-метилденсукцината (302 мг,

30

0,593 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,34 - 7,29 (м, 2H), 6,98 - 6,92 (м, 2H), 6,36 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 6,15 (к, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,06 (д, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,70 - 4,61 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 1,79 - 1,71 (м, 2H), 1,68 - 1,59 (м, 2H), 1,54 - 1,42 (м, 1H), 1,41 - 1,21 (м, 5H). ЖХМС m/z 481,3 $(\text{M}+\text{Na})^+$ (ЭР^+).

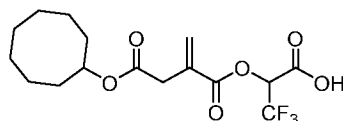
5

Стадия 3

ТФК (1 мл) добавляли к раствору 4-циклогексил-1-(1,1,1-трифтор-3-((4-метоксибензил)окси)-3-оксoproпан-2-ил)-2-метиленсукцината (302 мг, 0,659 ммоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, разбавляли толуолом (5 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-60% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 0,107 ммоль, выход 16,20%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,49 (шс, 1H), 6,35 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,87 (к, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,70 - 4,60 (м, 1H), 3,47 - 3,35 (м, 2H), 1,80 - 1,71 (м, 2H), 1,69 - 1,58 (м, 2H), 1,52 - 1,43 (м, 1H), 1,42 - 1,18 (м, 5H). ЖХМС m/z 337,2 $(\text{M}-\text{H})^-$ (ЭР^-).

15

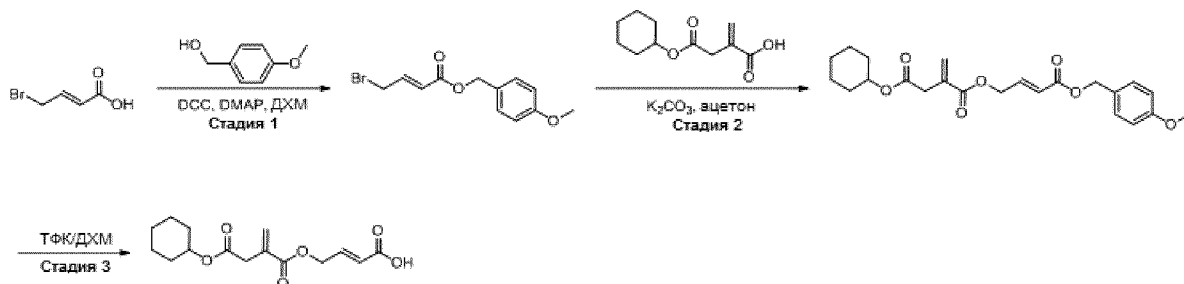
Пример 122 – 2-((4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксobутаноил)окси)-3,3,3-трифторпропановая кислота



Пример 122 получали в соответствии со способом, описанным в примере 121, но используя 4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксobутановую кислоту (промежуточное соединение 1) вместо 4-(циклогексиллокси)-2-метилен-4-оксobутановой кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,47 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,86 (к, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,82 (тт, $J = 8,2, 4,0$ Гц, 1H), 3,37 (д, $J = 2,1$ Гц, 2H), 1,80 - 1,32 (м, 12H). ЖХМС m/z 390,0 $(\text{M}+\text{H})^+$ (ЭР^+).

25

Пример 123 – (E)-4-((4-(циклогексиллокси)-2-метилен-4-оксobутаноил)окси)бут-2-еновая кислота



Стадия 1

DCC (1,87 г, 9,06 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (E)-4-бромбут-2-еновой кислоты (1,00 г, 6,06 ммоль), 4-метоксибензилового спирта (0,90 мл, 7,2 ммоль) и DMAP

30

(0,074 г, 0,61 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0 °С. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Осадок удаляли фильтрованием и концентрировали фильтрат. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% ДХМ/изогексан) с получением (Е)-4-метоксибензил-4-бромбут-2-еноата (1,07 г, 3,49 ммоль) в виде бесцветного смолистого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,37 – 7,30 (м, 2Н), 7,00 – 6,88 (м, 3Н), 6,23 – 6,15 (м, 1Н), 5,10 (с, 2Н), 4,32 – 4,23 (м, 2Н), 3,76 (с, 3Н).

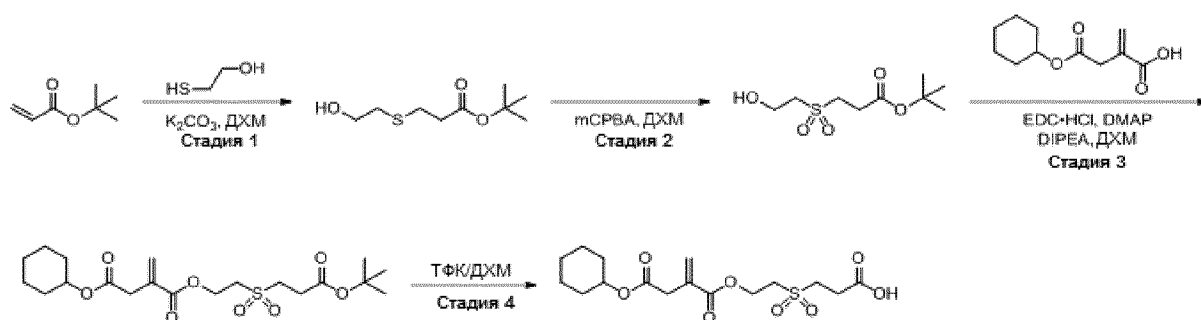
Стадия 2

(Е)-4-метоксибензил-4-бромбут-2-еноат (1,00 г, 3,26 ммоль) добавляли к смеси 4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты (промежуточное соединение 6, 0,923 г, 3,91 ммоль) и карбоната калия (0,586 г, 4,24 ммоль) в ацетоне (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме. Остаток помещали в EtOAc (80 мл), затем промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3 x 50 мл). Органический слой сушили (в разделителе фаз) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением (Е)-4-циклогексил-1-(4-((4-метоксибензил)окси)-4-оксобут-2-ен-1-ил)-2-метиленсукцината (1,57 г, 3,26 ммоль, чистота 85%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,33 (д, J = 8,2 Гц, 2Н), 6,99 - 6,88 (м, 3Н), 6,28 (с, 1Н), 6,06 - 5,97 (м, 1Н), 5,88 (с, 1Н), 5,10 (с, 2Н), 4,87 - 4,81 (м, 2Н), 4,69 - 4,59 (м, 1Н), 3,76 (с, 3Н), 3,39 (с, 2Н), 1,76 - 1,65 (м, 2Н), 1,62 - 1,52 (м, 2Н), 1,48 - 1,39 (м, 1Н), 1,38 - 1,14 (м, 5Н). ЖХМС m/z 439,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 3

ТФК (0,8 мл, 10,4 ммоль) по каплям добавляли к раствору (Е)-4-циклогексил-1-(4-((4-метоксибензил)окси)-4-оксобут-2-ен-1-ил)-2-метиленсукцината (1,57 г, 3,26 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0 °С. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке RP Flash C18 (5-75% MeCN/Вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (0,54 г, 1,73 ммоль) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,47 (шс, 1Н), 6,88 - 6,78 (м, 1Н), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,96 - 5,90 (м, 1Н), 5,90 - 5,88 (м, 1Н), 4,84 - 4,80 (м, 2Н), 4,70 - 4,62 (м, 1Н), 3,39 (с, 2Н), 1,81 - 1,69 (м, 2Н), 1,68 - 1,57 (м, 2Н), 1,51 - 1,42 (м, 1Н), 1,41 - 1,16 (м, 5Н). ЖХМС m/z 297,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 124 – 3-((2-((4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)этил)сульфонил)пропановая кислота



Стадия 1

Трет-бутилакрилат (4,50 мл, 30,7 ммоль) по каплям добавляли к смеси 2-меркаптоэтанола (1,79 мл, 25,6 ммоль) и карбоната калия (0,177 г, 1,28 ммоль) в ДХМ (24 мл) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали водный слой ДХМ (3 x 50 мл). Объединенные органические слои пропускали через гидрофобный разделитель фаз и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением трет-бутил-3-((2-гидроксиэтил)тио)пропаноата (5,80 г, 23,3 ммоль, выход 91%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 4,75 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,56 - 3,46 (м, 2H), 2,68 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,56 (т, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,50 - 2,44 (м, 2H), 1,40 (с, 9H). ЖХМС m/z 229,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ (ЭР^+).

Стадия 2

3-Хлорпероксибензойную кислоту ((mCPBA), 8,15 г, 36,4 ммоль) по частям добавляли к раствору трет-бутил-3-((2-гидроксиэтил)тио)пропаноата (3,00 г, 14,5 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0 °С. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (300 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (3 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (120 мл), пропускали через гидрофобный разделитель фаз и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% $\text{EtOAc}/\text{изогексан}$) с получением трет-бутил-3-((2-гидроксиэтил)сульфонил)пропаноата (1,60 г, 6,18 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 5,13 (т, $J = 5,0$ Гц, 1H), 3,78 (к, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,38 - 3,32 (м, 2H), 3,24 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,65 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,41 (д, $J = 1,2$ Гц, 9H).

Стадия 3

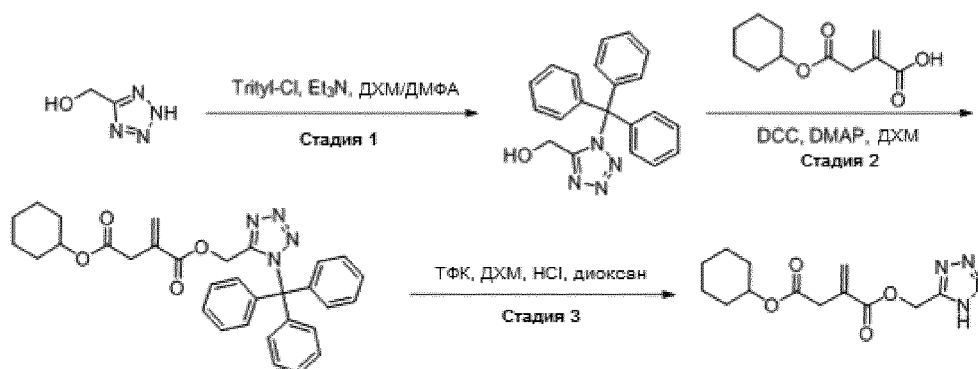
EDC·HCl (1,20 г, 6,3 ммоль) добавляли к раствору 4-(циклогексилокси)-2-метилтен-4-оксобутановой кислоты (промежуточное соединение 6, 663 мг, 3,12 ммоль), трет-бутил-3-((2-гидроксиэтил)сульфонил)пропаноата (809 мг, 3,12 ммоль), DMAP (38 мг, 0,31 ммоль) и

DIPEA (1,1 мл, 6,3 ммоль) в ДХМ (16 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 часов. Концентрировали реакционную смесь на диоксиде кремния и очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc/изо-гексан) с получением 1-(2-((3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)сульфонил)этил)-4-циклогексил-2-метиленсукцината (405 мг, 0,84 ммоль, чистота 90%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,22 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,88 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,71 - 4,56 (м, 1H), 4,44 (т, $J = 6,2, 5,2, 4,4$ Гц, 2H), 3,57 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,41 - 3,32 (м, 4H), 2,67 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,80 - 1,68 (м, 2H), 1,66 - 1,58 (м, 2H), 1,53 - 1,09 (м, 15H). ЖХМС m/z 455,3 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

10 Стадия 4

ТФК (3,0 мл, 39 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-((3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)сульфонил)этил)-4-циклогексил-2-метиленсукцината (405 мг, 0,84 ммоль) в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 1 часа, разбавляли толуолом (20 мл) и концентрировали. Остаток помещали в EtOAc (50 мл), промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (278 мг, 0,716 ммоль) в виде желтого смолистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,23 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,87 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,69 - 4,61 (м, 1H), 4,44 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,58 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,45 - 3,32 (м, 4H), 2,68 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,79 - 1,71 (м, 2H), 1,66 - 1,55 (м, 2H), 1,50 - 1,16 (м, 6H) (1 способный к обмену протон не виден). ЖХМС m/z 375,3 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 125 – 1-((2H-тетразол-5-ил)метил)-4-циклогексил-2-метиленсукцинат



Стадия 1

К раствору (2H-тетразол-5-ил)метанола (0,50 г, 5,0 ммоль) в ДХМ (10 мл) и ДМФА (2,5 мл) добавляли триэтиламин (0,78 мл, 5,6 ммоль) и тритилхлорид (1,39 г, 5,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, разбавляли водой (50 мл), и экстрагировали ДХМ (3 x 40 мл). Объединенные органические фазы сушили (в разделителе фаз) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением (2-третил-2H-тетразол-5-ил)метанола (1,40 г, 3,76 ммоль) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400

МГц, ДМСО-d₆) δ 7,48 – 7,33 (м, 10H), 7,09 – 6,95 (м, 5H), 5,66 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,71 (д, J = 5,9 Гц, 2H).

Стадия 2

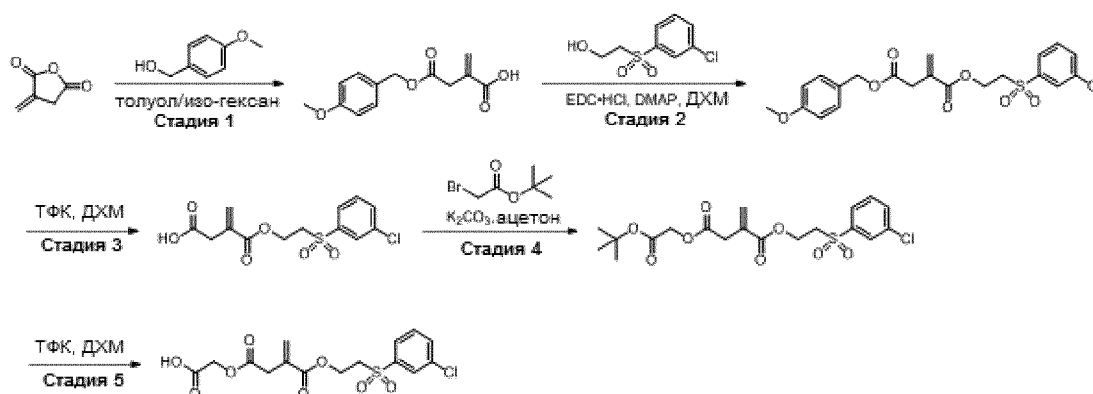
- 5 DCC (0,583 г, 2,83 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-(циклогексилокси)-2-метил-4-оксобутановой кислоты (промежуточное соединение 6, 0,400 г, 1,88 ммоль), (2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)метанола (0,772 г, 2,07 ммоль) и DMAP (0,023 г, 0,19 ммоль) в ДХМ (12 мл) при 0 °С. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Осадок удаляли фильтрованием и концентрировали фильтрат.
- 10 Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 4-циклогексил-1-((2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метил-4-оксобутановой кислоты (0,16 г, 0,27 ммоль) в виде бесцветного смолистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,41 (м, 10H), 7,04 - 6,98 (м, 5H), 6,22 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 - 5,86 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,58 (м, 1H), 3,32 (с, 2H), 1,60 (м, 5H), 1,48 - 1,35 (м, 1H), 1,32 - 1,08 (м, 4H). ЖХМС m/z 559,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).
- 15

Стадия 3

- ТФК (0,55 мл, 7,1 ммоль) по каплям добавляли к раствору 4-циклогексил-1-((2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метил-4-оксобутановой кислоты (0,16 г, 0,27 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0 °С.
- 20 Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 часов, затем добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (0,2 мл, 0,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 18 часов, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке RP Flash C18 (5-75% MeCN/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного смолистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,31 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,95 - 5,90 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,70 - 4,53 (м, 1H), 3,38 (с, 2H), 1,74 - 1,52 (м, 4H), 1,51 - 1,39 (м, 1H), 1,35 - 1,16 (м, 5H) (1 способный к обмену протон не виден). ЖХМС m/z 295,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺).
- 25

Пример 126 – 2-((3-((2-((3-хлорфенил)сульфонил)этокси)карбонил)бут-3-еноил)окси)уксусная кислота

30



Стадия 1

Смесь (4-метоксифенил)метанола (17,3 г, 125 ммоль) и итаконового ангидрида (16,8 г, 150 ммоль) в смеси толуол/изо-гексан (1:1, 300 мл) нагревали при 70 °С в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали осадок. Твердое
 5 вещество помещали в EtOAc (200 мл) и промывали водой (3 x 100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт перекристаллизовали из смеси толуол/изо-гексан (200 мл/200 мл) с получением 4-((4-метоксибензил)окси)-2-метилена-4-оксобутановой кислоты (19,1 г, 73,4 ммоль) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,63 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,92 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,16 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,77 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,34 (с, 2H). ЖХМС m/z 272,9 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 2

Суспензию EDC.HCl (0,920 г, 4,80 ммоль) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли к раствору 4-
 15 ((4-метоксибензил)окси)-2-метилена-4-оксобутановой кислоты (1,00 г, 4,00 ммоль), 2-((3-хлорфенил)сульфонил)этанола (1,06 г, 4,80 ммоль) и DMAP (0,586 г, 4,80 ммоль) в ДХМ (6 мл) при 0 °С. Смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в 1 М HCl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали
 20 насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/ДХМ) с получением 1-(2-((3-хлорфенил)сульфонил)этил)-4-(4-метоксибензил)-2-метилена-4-оксобутановой кислоты (0,439 г, 0,960 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 475,1 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 3

ТФК (0,22 мл, 2,9 ммоль) по каплям добавляли к раствору 1-(2-((3-хлорфенил)сульфонил)этил)-4-(4-метоксибензил)-2-метилена-4-оксобутановой кислоты (0,439 г, 0,97 ммоль) в ДХМ (11 мл) при 0 °С. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и
 30 перемешивали в течение 16 часов. Удаляли растворитель и выпаривали остаток совместно с толуолом (2 x 10 мл). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением 3-((2-((3-хлорфенил)сульфонил)этокси)карбонил)бут-3-еновой кислоты (0,274 г, 0,81 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,33 (с, 1H), 7,96 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,88 (дт, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,83 (ддд, J = 8,1, 2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,68 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 5,71 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,67 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,42 - 4,35 (м, 2H), 3,93 - 3,86 (м, 2H), 3,13 - 3,08 (м, 2H). ЖХМС m/z 355,1 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

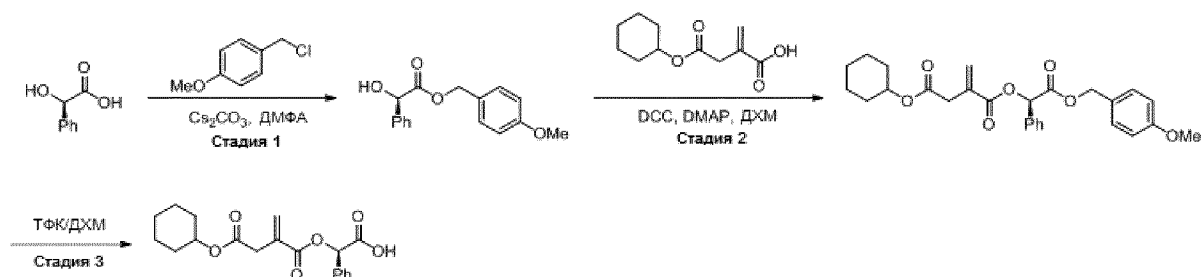
Стадия 4

Трет-бутилбромацетат (0,13 мл, 0,87 ммоль) по каплям добавляли к смеси 3-((2-((3-хлорфенил)сульфонил)этокси)карбонил)бут-3-еновой кислоты (0,274 г, 0,82 ммоль) и карбоната калия (0,12 г, 0,87 ммоль) в ацетоне (3,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1-(2-((3-хлорфенил)сульфонил)этил)-2-метиленсукцината (0,294 г, 0,65 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (т, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,88 (ддд, $J = 7,8, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,83 (ддд, $J = 8,1, 2,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,83 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,81 - 5,76 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,42 - 4,36 (м, 2H), 3,94 - 3,87 (м, 2H), 3,27 (с, 2H), 1,41 (с, 9H). ЖХМС m/z 469,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

Стадия 5

ТФК (1,8 мл) добавляли к раствору 4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1-(2-((3-хлорфенил)сульфонил)этил)-2-метиленсукцината (0,294 г, 0,65 ммоль) в ДХМ (1,8 мл). Перемешивали смесь в течение 30 минут. Удаляли растворитель и выпаривали остаток совместно с толуолом (2 x 10 мл). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (0,132 г, 0,33 ммоль) в виде бесцветного смолистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,07 (с, 1H), 7,96 (т, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,88 (ддд, $J = 7,8, 1,7, 1,0$ Гц, 1H), 7,83 (ддд, $J = 8,1, 2,2, 1,0$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,83 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,81 - 5,77 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,41 - 4,35 (м, 2H), 3,93 - 3,87 (м, 2H), 3,25 (с, 2H). ЖХМС m/z 389,0 ($\text{M}-\text{Na}$) $^-$ (ЭР^-).

Пример 127 – (R)-2-((4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)-2-фенилуксусная кислота

Стадия 1

Карбонат цезия (1,07 г, 3,29 ммоль) добавляли к раствору (R)-миндальной кислоты (1,00 г, 6,57 ммоль) в метаноле (8 мл) при 0 °С. Перемешивали суспензию в течение 1 часа при 0 °С, затем концентрировали. Добавляли диметилформамид (4 мл) и охлаждали смесь до 0 °С, по каплям добавляли 4-метоксибензилхлорид (1,1 мл, 8,1 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Добавляли EtOAc (100 мл) и

промывали органический слой насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 x 100 мл), затем насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл). Сушили органический слой (в разделителе фаз) и концентрировали. Полученное маслянистое вещество охлаждали на ледяной бане, в результате чего начал образовываться осадок белого твердого вещества.

- 5 Добавляли изогексан (50 мл) и фильтровали полученную суспензию. Промывали твердое вещество изогексаном (3 x 20 мл) и сушили с получением (R)-4-метоксибензил-2-гидрокси-2-фенилацетата (1,61 г, 5,32 ммоль) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,45 – 7,26 (м, 5H), 7,25 – 7,15 (м, 2H), 6,92 – 6,85 (м, 2H), 6,11 – 6,04 (м, 1H), 5,16 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 5,04 (к, J = 12,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H).

10

Стадия 2

- DCC (0,583 г, 2,83 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (R)-4-метоксибензил-2-гидрокси-2-фенилацетата (0,570 г, 1,89 ммоль), 4-(циклогексилокси)-2-метиле-4-оксобутановой кислоты (промежуточное соединение 6, 0,40 г, 1,89 ммоль) и DMAP (0,023 г, 0,19 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Фильтровали смесь, промывая толуолом (3 x 5 мл), и концентрировали фильтрат. Остаток суспендировали в толуоле (20 мл) и фильтровали, промывая толуолом (3 x 5 мл), и концентрировали фильтрат. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан), затем хроматографией на колонке RP Flash C18 (5-75% MeCN/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением (R)-4-циклогексил-1-(2-((4-метоксибензил)окси)-2-оксо-1-фенилэтил)-2-метиленсукцината (0,47 г, 0,85 ммоль, чистота 84%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,50 - 7,45 (м, 2H), 7,44 - 7,38 (м, 3H), 7,21 - 7,14 (м, 2H), 6,90 - 6,84 (м, 2H), 6,34 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,97 - 5,92 (м, 1H), 5,15 - 5,01 (м, 2H), 4,63 - 4,53 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,39 (с, 2H), 1,73 - 1,51 (м, 3H), 1,49 - 1,37 (м, 1H), 1,34 - 1,13 (м, 6H). ЖХМС m/z 489,1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ (ЭР^+).

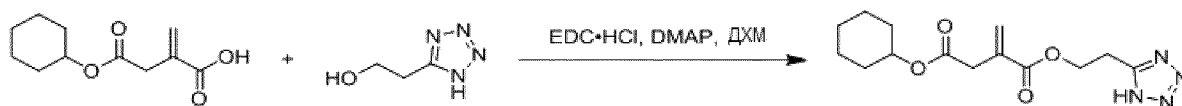
25

Стадия 3

- ТФК (0,15 мл, 1,9 ммоль) по каплям добавляли к раствору (R)-4-циклогексил-1-(2-((4-метоксибензил)окси)-2-оксо-1-фенилэтил)-2-метиленсукцината (0,47 г, 0,85 ммоль) в ДХМ (8 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 часов, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке RP Flash C18 (5-75% MeCN/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (0,209 г, 0,54 ммоль) в виде бесцветного смолистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,29 (с, 1H), 7,53 - 7,46 (м, 2H), 7,46 - 7,39 (м, 3H), 6,33 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,95 - 5,91 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,64 - 4,52 (м, 1H), 3,39 (с, 2H), 1,74 - 1,51 (м, 4H), 1,51 - 1,38 (м, 1H), 1,34 - 1,13 (м, 5H). ЖХМС m/z 369,1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ (ЭР^+).

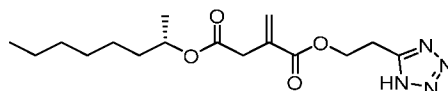
35

Пример 128 – 1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-циклогексил-2-метиленсукцинат



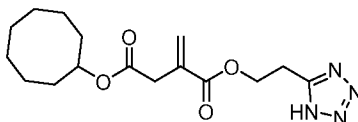
Суспензию EDC·HCl (297 мг, 1,55 ммоль) в ДХМ (3 мл) медленно добавляли к раствору 4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты (промежуточное соединение 6, 219 мг, 1,03 ммоль), 2-(1H-тетразол-5-ил)этанола (141 мг, 1,24 ммоль) и DMAP (189 мг, 1,55 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0 °С. Оставляли смесь медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли 1 М HCl (5 мл) и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (77 мг, 0,25 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,13 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,81 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,64 - 4,56 (м, 1H), 4,45 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,27 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,77 - 1,57 (м, 4H), 1,51 - 1,42 (м, 1H), 1,38 - 1,19 (м, 5H) (1 способный к обмену протон не виден). ЖХМС m/z 309,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 129 – (S)-1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-октан-2-ил-2-метиленсукцинат



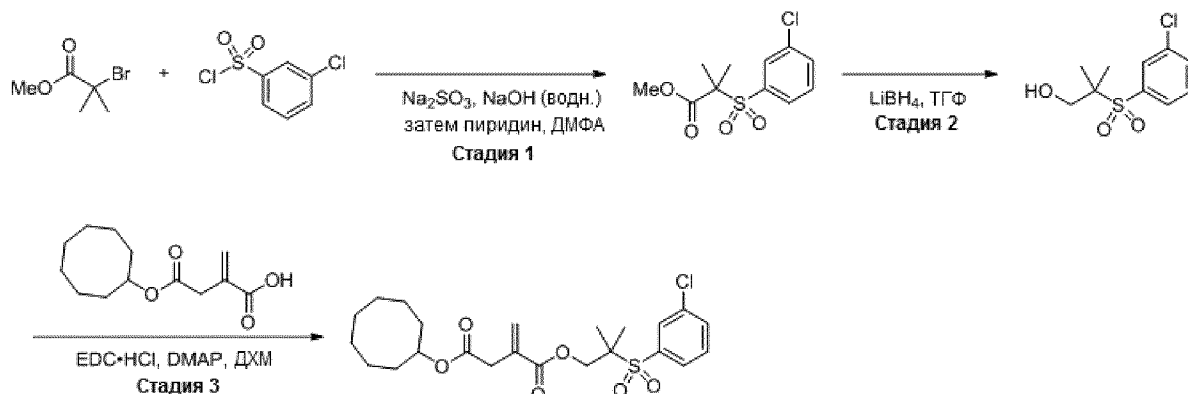
Пример 129 получали в соответствии со способом, описанным в примере 128, но используя (S)-2-метилен-(4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 9) вместо 4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,12 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,80 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,78 - 4,68 (м, 1H), 4,44 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,30 - 3,24 (м, 4H), 1,52 - 1,37 (м, 2H), 1,30 - 1,15 (м, 8H), 1,10 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,89 - 0,81 (м, 3H) (1 способный к обмену протон не виден). ЖХМС m/z 339,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 130 – 1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-циклооктил-2-метиленсукцинат



Пример 130 получали в соответствии со способом, описанным в примере 128, но используя 4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 1) вместо 4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,12 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,80 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,80 - 4,73 (м, 1H), 4,45 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,30 - 3,25 (м, 4H), 1,73 - 1,38 (м, 14H) (1 способный к обмену протон не виден). ЖХМС m/z 337,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Пример 131 – 1-(2-((3-хлорфенил)сульфонил)-2-метилпропил)-4-циклооктил-2-метиленсукцинат



5 Стадия 1

3-Хлорбензол-1-сульфонилхлорид (0,67 мл, 4,76 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору сульфита натрия (1,237 г, 9,52 ммоль) и 2 М NaOH (водн.) (4,8 мл, 9,6 ммоль) в воде (25 мл). Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 30 минут, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток суспендировали в ДМФА (10 мл) и пиридине (0,85 мл, 10,5 ммоль) и добавляли метил-2-бром-2-метилпропаноат (2,5 мл, 19,3 ммоль). Перемешивали смесь при 40 °С в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным солевым раствором (100 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 x 80 мл), сушили (в разделителе фаз) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением метил-2-((3-хлорфенил)сульфонил)-2-метилпропаноата (0,70 г, 2,28 ммоль) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,96 - 7,89 (м, 1H), 7,81 - 7,77 (м, 2H), 7,76 - 7,69 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 1,53 (с, 6H). ЖХМС m/z 299,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ (ЭР⁺).

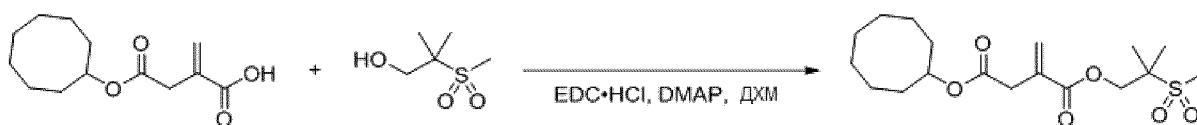
20 Стадия 2

Боргидрид лития (4 М в ТГФ, 1 мл, 4 ммоль) добавляли к раствору метил-2-((3-хлорфенил)сульфонил)-2-метилпропаноата (0,60 г, 1,95 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °С. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили уксусной кислотой (20 мл) и концентрировали. Разделяли остаток между ДХМ (50 мл) и водой (50 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (3 x 50 мл). Объединенные органические фазы сушили (в разделителе фаз) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-хлорфенил)сульфонил)-2-метилпропан-1-ола (0,57 г, 2,11 ммоль) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,87 - 7,79 (м, 3H), 7,71 - 7,65 (м, 1H), 5,10 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,55 - 3,50 (м, 2H), 1,22 (с, 6H). ЖХМС m/z 249,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 3

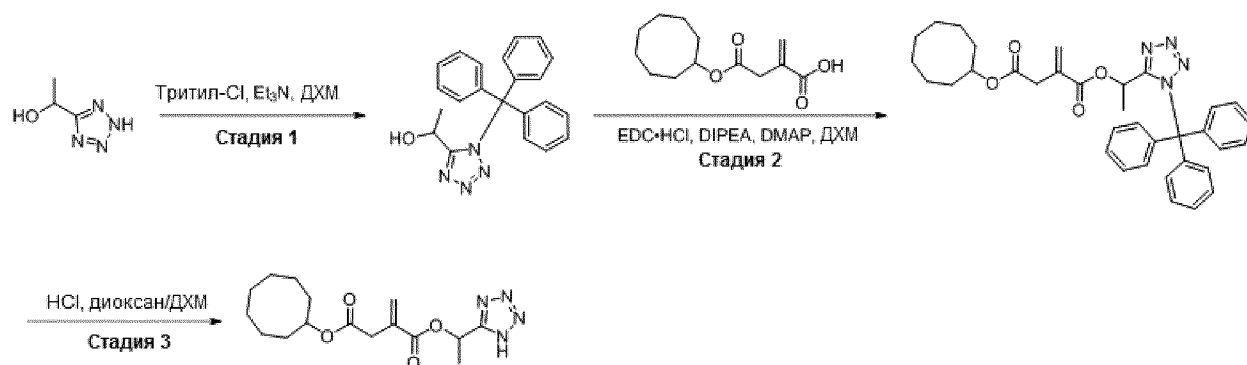
EDC.HCl (0,106 г, 0,555 ммоль) добавляли к раствору 4-(циклооктилокси)-2-метилтен-4-оксобутановой кислоты (промежуточное соединение 1, 0,089 г, 0,37 ммоль), 2-((3-хлорфенил)сульфонил)-2-метилпропан-1-ола (0,1 г, 0,37 ммоль) и DMAP (0,068 г, 0,56 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Разбавляли смесь 1 М HCl (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные органические фазы сушили (в разделителе фаз) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,046 г, 0,093 ммоль) в виде бесцветного смолистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92 - 7,86 (м, 1H), 7,84 - 7,79 (м, 2H), 7,75 - 7,67 (м, 1H), 5,91 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,77 - 5,73 (м, 1H), 4,85 - 4,75 (м, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,18 (с, 2H), 1,76 - 1,37 (м, 14H), 1,34 (с, 6H). ЖХМС m/z 493,2/495,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 132 – 4-циклооктил-1-(2-метил-2-(метилсульфонил)пропил)-2-метилтенсукцинат



EDC.HCl (0,156 г, 0,812 ммоль) в ДХМ (1,1 мл) добавляли к раствору 4-(циклооктилокси)-2-метилтен-4-оксобутановой кислоты (промежуточное соединение 1, 0,13 г, 0,54 ммоль), 2-метил-2-(метилсульфонил)пропан-1-ола (0,099 г, 0,65 ммоль) и DMAP (0,099 г, 0,81 ммоль) в ДХМ (1,1 мл) при 0 °С. Оставляли смесь медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Выливали смесь в 1 М HCl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,048 г, 0,13 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,88 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,83 (тт, J = 8,1, 4,0 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,36 (с, 2H), 2,97 (с, 3H), 1,79 - 1,36 (м, 10H), 1,33 (с, 6H). ЖХМС m/z 397,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 133 – 1-(1-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-циклооктил-2-метилтенсукцинат



Стадия 1

Тритил-Cl (0,641 г, 2,30 ммоль) добавляли к раствору 1-(1H-тетразол-5-ил)этанола (0,25 г, 2,19 ммоль) и триэтиламина (0,35 мл, 2,5 ммоль) в ДХМ (5 мл). Перемешивали смесь в течение 2 часов, затем разбавляли водой (10 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 1-(1-тритил-1H-тетразол-5-ил)этанола (746 мг, 1,67 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое затвердевало при стоянии. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,46 - 7,35 (м, 9H), 7,08 - 6,98 (м, 6H), 5,69 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 5,02 (кд, $J = 6,6$, 5,3 Гц, 1H), 1,48 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 243,2 (тритил) $^+$ (ЭР $^+$).

Стадия 2

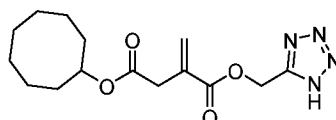
Суспензию $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ (0,50 г, 2,6 ммоль) в ДХМ (3 мл) медленно добавляли к раствору 4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты (промежуточное соединение 1, 0,419 г, 1,74 ммоль), 1-(1-тритил-1H-тетразол-5-ил)этанола (0,746 г, 2,09 ммоль), DIPEA (0,46 мл, 2,6 ммоль) и DMAP (0,021 г, 0,17 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0 °C. Смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 дней. Разбавляли смесь водой (5 мл) и разделяли фазы. Экстрагировали водную фазу ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 4-циклооктил-1-(1-(1-тритил-1H-тетразол-5-ил)этил)-2-метиленсукцината (402 мг, 0,59 ммоль, чистота 85%) в виде бесцветного смолистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,45 - 7,36 (м, 9H), 7,03 - 6,97 (м, 6H), 6,20 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,16 (к, $J = 6,7$ Гц, 1H), 5,85 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,76 (тт, $J = 8,0$, 3,9 Гц, 1H), 3,31 (с, 2H), 1,64 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,62 - 1,31 (м, 14H). ЖХМС m/z 601,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (ЭР $^+$).

Стадия 3

HCl (4 М в 1,4-диоксане, 1,5 мл, 6,00 ммоль) добавляли к раствору 4-циклооктил-1-(1-(1-тритил-1H-тетразол-5-ил)этил)-2-метиленсукцината (402 мг, 0,59 ммоль, чистота 85%) в

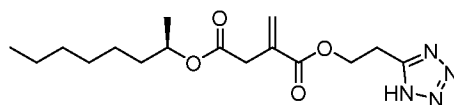
ДХМ (3,5 мл). Перемешивали смесь в течение 18 часов при комнатной температуре. Концентрировали смесь. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (152 мг, 0,45 ммоль) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,29 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,20 (к, $J = 6,7$ Гц, 1H), 5,90 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,78 (тт, $J = 7,8, 3,8$ Гц, 1H), 3,35 (с, 2H), 1,64 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,63 - 1,30 (м, 14H) (1 способный к обмену протон не виден). ЖХМС m/z 359,3 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 134 – 1-((1H-тетразол-5-ил)метил)-4-циклооктил-2-метиленсукцинат



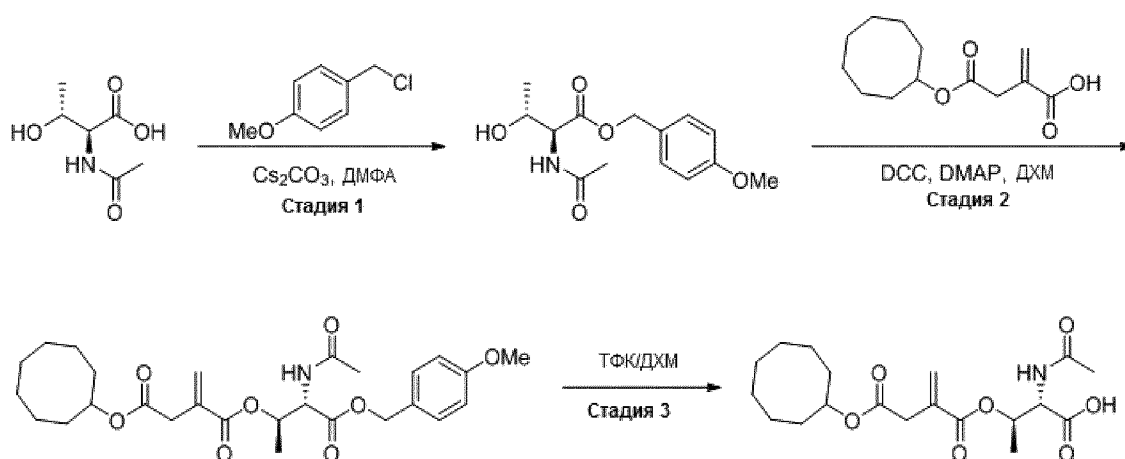
Пример 134 получали в соответствии со способом, описанным в примере 133, но используя (1-третил-1H-тетразол-5-ил)метанол вместо 1-(1-третил-1H-тетразол-5-ил)этанола на стадии 2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,31 (д, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,92 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,83 - 4,74 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 1,72 - 1,36 (м, 14H) (1 способный к обмену протон не виден). ЖХМС m/z 345,3 ($M+\text{Na}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 135 – (R)-1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-октан-2-ил-2-метиленсукцинат



Пример 135 получали в соответствии со способом, описанным в примере 133, но используя 2-(1-третил-1H-тетразол-5-ил)этанол вместо 1-(1-третил-1H-тетразол-5-ил)этанола и (R)-2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 8) вместо 4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты на стадии 2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,12 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,81 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,78 - 4,69 (м, 1H), 4,44 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,29 (с, 2H), 3,27 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,52 - 1,38 (м, 2H), 1,30 - 1,16 (м, 8H), 1,11 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0,89 - 0,82 (м, 3H) (1 способный к обмену протон не виден). ЖХМС m/z 339,2 ($M+\text{H}$) $^+$ (ЭР^+).

Пример 136 – (2R,3S)-2-ацетиамидо-3-((4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)бутановая кислота



Стадия 1

1-(Хлорметил)-4-метоксибензол (0,85 мл, 6,24 ммоль) добавляли к смеси (2S,3R)-2-ацетамидо-3-гидроксипропановой кислоты (1,00 г, 6,21 ммоль) и карбоната цезия (2,22 г, 6,81 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 42 часов. Выливали смесь в воду (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Объединенные органические фазы сушили (в разделителе фаз) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением (2S,3R)-4-метоксибензил-2-ацетамидо-3-гидроксипропаноата (0,95 г, 3,21 ммоль) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,35 - 7,26 (м, 2H), 6,97 - 6,89 (м, 2H), 5,11 - 4,99 (м, 2H), 4,95 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 4,34 - 4,23 (м, 1H), 4,16 - 4,05 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 1,91 (с, 3H), 1,05 (д, J = 6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 304,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 2

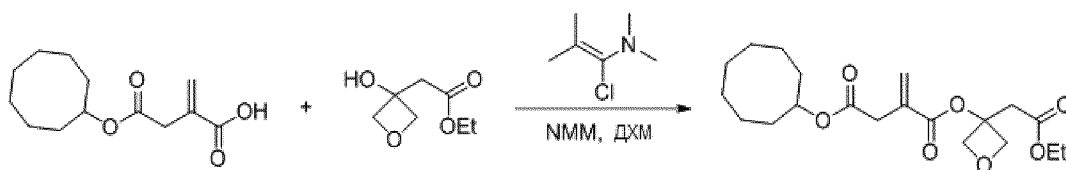
DCC (0,475 г, 2,30 ммоль) добавляли к раствору 4-(циклооктилокси)-2-метил-4-оксипропановой кислоты (0,369 г, 1,536 ммоль), (2S,3R)-4-метоксибензил-2-ацетамидо-3-гидроксипропаноата (0,48 г, 1,54 ммоль), DMAP (0,019 г, 0,15 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали, промывая толуолом (3 x 5 мл), и концентрировали фильтрат. Остаток суспендировали в толуоле (20 мл) и фильтровали, промывая толуолом (3 x 5 мл), и концентрировали фильтрат. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке RP Flash C18 (5-100% MeCN/вода, 0,1% муравьиной кислоты, элюируя при 100%) с получением остатка, который обрабатывали толуолом (20 мл). Твердое вещество удаляли фильтрованием и концентрировали фильтрат с получением 1-((2S,3R)-3-ацетамидо-4-((4-метоксибензил)окси)-4-оксипропан-2-ил)-4-циклооктил-2-метил-4-оксипропановой кислоты (0,23 г, 0,41 ммоль) в виде бесцветного смолистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,30 - 7,23 (м, 2H), 6,94 - 6,86 (м, 2H), 6,24 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,81 - 5,77 (м, 1H), 5,32 - 5,23 (м, 1H), 5,07 - 4,96 (м, 2H),

4,87 - 4,77 (м, 1H), 4,75 - 4,68 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,28 (с, 2H), 1,96 (с, 3H), 1,80 - 1,34 (м, 14H), 1,15 (д, J = 6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 526,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 3

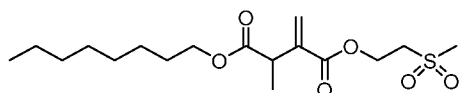
- 5 ТФК (0,2 мл) добавляли к раствору 1-((2S,3R)-3-ацетамидо-4-((4-метоксибензил)окси)-4-оксобутан-2-ил)-4-циклооктил-2-метиленсукцината (0,23 г, 0,41 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением
- 10 указанного в заголовке соединения (0,044 г, 0,11 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,91 (шс, 1H), 8,18 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,86 - 5,77 (м, 1H), 5,34 - 5,20 (м, 1H), 4,88 - 4,76 (м, 1H), 4,64 - 4,53 (м, 1H), 3,31 (с, 2H), 1,95 (с, 3H), 1,79 - 1,35 (м, 14H), 1,15 (д, J = 6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 406,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

- 15 **Пример 137 – 4-циклооктил-1-(3-(2-этокси-2-оксоэтил)оксетан-3-ил)-2-метиленсукцинат**



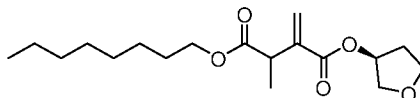
- 1-Хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0,27 мл, 2,01 ммоль) добавляли к раствору 4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты (промежуточное соединение 1, 0,44 г, 1,83 ммоль) в ДХМ (5 мл). Перемешивали смесь в течение 2 часов и концентрировали. Растворяли остаток в ДХМ (2 мл) и по каплям добавляли к раствору этил-2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)ацетата (0,323 г, 2,01 ммоль) и NMM (0,28 мл, 2,6 ммоль) в ДХМ (3 мл). Перемешивали смесь в течение 16 часов при комнатной температуре, затем выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты
- 25 промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,072 г, 0,19 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,20 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,87 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,84 (тт, J = 8,2, 3,9 Гц, 1H), 4,71 - 4,65 (м, 2H), 4,64 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 4,06 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,32 (с, 2H), 3,20 (с, 2H), 1,79 - 1,42 (м, 14H), 1,16 (т, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХМС m/z 383,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).
- 30

Пример 138 – 4-(2-(метилсульфонил)этил)-1-октил-2-метил-3-метиленсукцинат



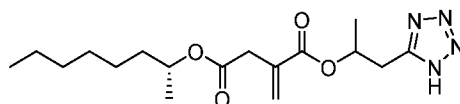
Пример 138 получали в соответствии с общим способом 2, используя 3-метил-2-метил-4-(октилокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 12) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 2-(метилсульфонил)этанол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,28 (с, 1H), 5,85 (с, 1H), 4,45 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 4,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,61 - 3,52 (м, 3H), 3,03 (с, 3H), 1,55 - 1,49 (м, 2H), 1,30 - 1,23 (м, 13H), 0,86 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 385,5 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 139 – 1-октил-4-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2-метил-3-метиленсукцинат



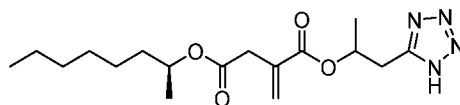
Пример 139 получали в соответствии с общим способом 2, используя 3-метил-2-метил-4-(октилокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 12) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и (S)-тетрагидрофуран-3-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,23 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,29 - 5,25 (м, 1H), 3,98 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,84 - 3,72 (м, 3H), 3,65 (дд, J = 10,5, 3,7 Гц, 1H), 3,56 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 2,20 - 2,08 (м, 1H), 1,93 - 1,84 (м, 1H), 1,57 - 1,48 (м, 2H), 1,29 - 1,23 (м, 13H), 0,86 (т, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 349,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 140 – 1-(1-(1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-4-((R)-октан-2-ил)-2-метиленсукцинат



Пример 140 получали в соответствии с общим способом 2, используя промежуточное соединение 8 в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,11 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,78 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,30 - 5,13 (м, 1H), 4,75 (г, J = 6,2 Гц, 1H), 3,37 - 3,13 (м, 4H), 1,54 - 1,35 (м, 2H), 1,34 - 1,16 (м, 11H), 1,11 (дд, J = 6,3, 2,4 Гц, 3H), 0,85 (т, J = 6,6 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не виден). ЖХМС m/z 353,4 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

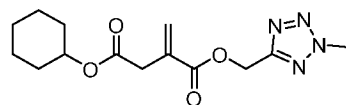
Пример 141 – 1-(1-(1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-4-((S)-октан-2-ил)-2-метиленсукцинат



Пример 141 получали в соответствии с общим способом 2, используя промежуточное соединение 9 в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 1-(1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ол в качестве R²-ОН. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,11 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,78 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,21 (г, J = 6,7 Гц, 1H), 4,75 (г, J = 6,3 Гц, 1H), 3,40 - 3,13 (м, 4H), 1,53 - 1,35 (м, 2H),

1,33 – 1,16 (м, 11H), 1,11 (дд, J = 6,2, 2,4 Гц, 3H), 0,85 (т, J = 6,6 Гц, 3H) (1 способный к обмену протон не виден). ЖХМС m/z 375,4 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Пример 142 – 4-циклогексил-1-((2-метил-2Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метиленсукцинат

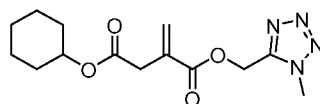


5

Пример 142 получали в соответствии со способом, описанным в примере 130, но используя промежуточное соединение 6 вместо 4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты (промежуточное соединение 1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,23 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 - 5,87 (м, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,69 - 4,57 (м, 1H), 4,38 (с, 3H), 3,36 (с, 2H), 1,76 - 1,55 (м, 4H), 1,52 - 1,40 (м, 1H), 1,38 - 1,14 (м, 5H). ЖХМС m/z 309 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

10

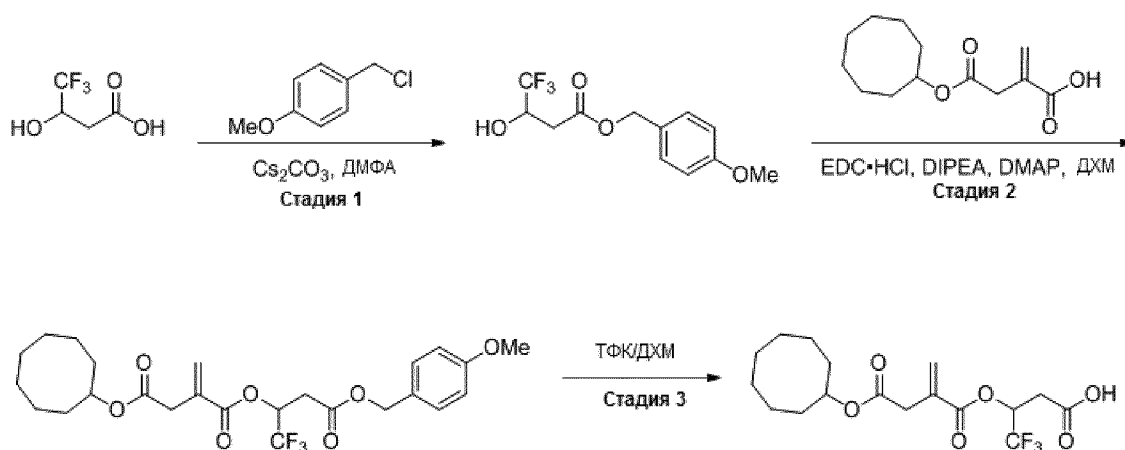
Пример 143 – 4-циклогексил-1-((1-метил-1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метиленсукцинат



Пример 143 получали в соответствии со способом, описанным в примере 130, но используя промежуточное соединение 6 вместо 4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты (промежуточное соединение 1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,30 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,95 - 5,90 (м, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,66 - 4,54 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,38 (с, 2H), 1,73 - 1,40 (м, 5H), 1,37 - 1,12 (м, 5H). ЖХМС m/z 309 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

15

Пример 144 – 3-((4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)-4,4,4-трифторбутановая кислота



Стадия 1

1-(Хлорметил)-4-метоксибензол (0,86 мл, 6,3 ммоль) добавляли к смеси 4,4,4-трифтор-3-гидроксипутановой кислоты (1,00 г, 6,33 ммоль) и карбоната цезия (2,06 г, 6,33 ммоль) в ДМФА (27 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем нагревали до 70 °С в течение 2 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и

25

перемешивали в течение 18 часов. Выливали смесь в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 4-метоксибензил-4,4,4-трифтор-3-гидроксипропаноата (0,283 г, 0,97 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,37 - 7,26 (м, 2H), 6,98 - 6,87 (м, 2H), 6,58 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 5,08 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 5,05 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,35 (дтт, J = 17,3, 7,2, 3,3 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,77 (дд, J = 15,8, 3,3 Гц, 1H), 2,57 - 2,52 (м, 1H).

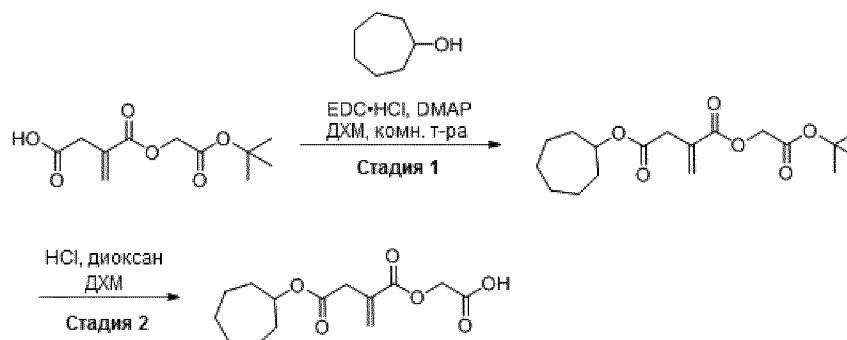
10 Стадия 2

Суспензию гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (0,28 г, 1,5 ммоль) в ДХМ (1,6 мл) медленно добавляли к раствору 4-(циклооктилокси)-2-метил-4-оксипропановой кислоты (0,233 г, 0,97 ммоль), 4-метоксибензил-4,4,4-трифтор-3-гидроксипропаноата (0,283 г, 0,97 ммоль), DIPEA (0,25 мл, 1,5 ммоль) и DMAP (0,012 г, 0,097 ммоль) в ДХМ (1,6 мл) при 0 °С. Оставляли смесь медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Разбавляли смесь 1 М HCl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 4-циклооктил-1-(1,1,1-трифтор-4-((4-метоксибензил)окси)-4-оксипропан-2-ил)-2-метилсукцината (0,304 г, 0,56 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 523,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,34 - 7,22 (м, 2H), 6,96 - 6,85 (м, 2H), 6,23 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,81 (дкд, J = 10,3, 6,7, 3,6 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,80 (тт, J = 8,2, 4,0 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,31 (с, 2H), 3,10 (дд, J = 16,8, 3,6 Гц, 1H), 2,87 (дд, J = 16,8, 9,5 Гц, 1H), 1,78 - 1,33 (м, 14H).

Стадия 3

Трифторуксусную кислоту (1,4 мл) добавляли к раствору 4-циклооктил-1-(1,1,1-трифтор-4-((4-метоксибензил)окси)-4-оксипропан-2-ил)-2-метилсукцината (0,304 г, 0,56 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °С. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение 30 минут и концентрировали. Остаток выпаривали совместно с толуолом (2x10 мл). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/ДХМ) с получением 3-((4-(циклооктилокси)-2-метил-4-оксипропаной)окси)-4,4,4-трифторпропановой кислоты (0,127 г, 0,32 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 403,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,84 (с, 1H), 6,29 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,96 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,83 - 5,71 (м, 1H), 4,82 (тт, J = 8,1, 3,9 Гц, 1H), 3,35 (с, 2H), 2,96 (дд, J = 16,9, 3,8 Гц, 1H), 2,74 (дд, J = 16,9, 9,2 Гц, 1H), 1,79 - 1,34 (м, 14H).

Пример 145 – 2-(4-(циклогептилокси)-2-метилтен-4-оксобутаноилокси)уксусная кислота



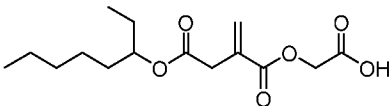
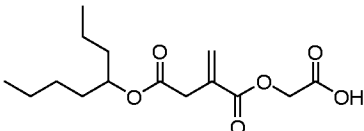
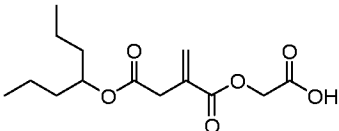
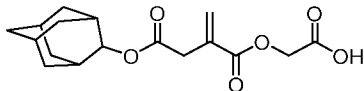
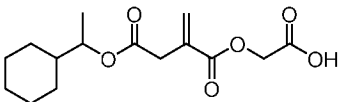
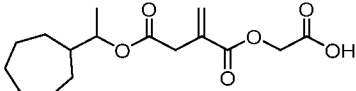
5 Стадия 1

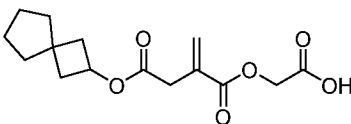
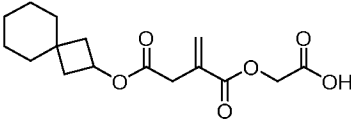
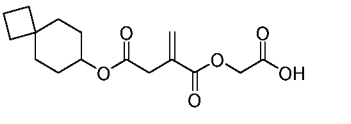
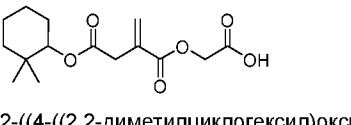
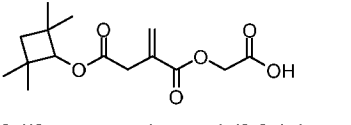
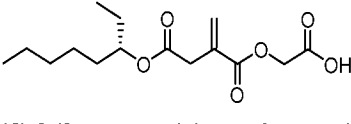
К раствору 3-((2-*tert*-бутоксиг-2-оксоэтокси)карбонил)бут-3-еновой кислоты (234 мг, 0,96 ммоль), циклогептанола (110 мг, 0,96 ммоль) и DMAP (117 мг, 0,96 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли EDC·HCl (276 мг, 1,44 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь гасили водным раствором NH₄Cl (2 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (2 x 3 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °С и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(2-*tert*-бутоксиг-2-оксоэтил)-4-циклогептил-2-метилтенсукцината (130 мг, 0,38 ммоль, 40%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 363,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

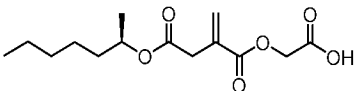
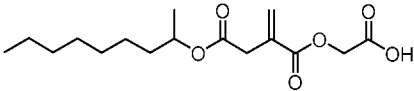
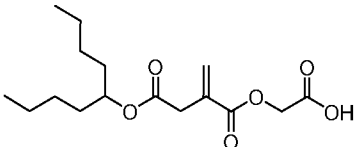
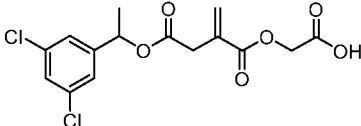
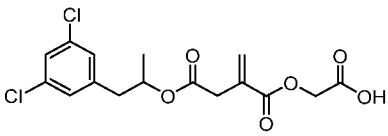
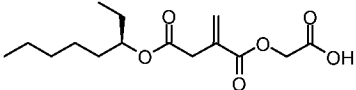
Стадия 2

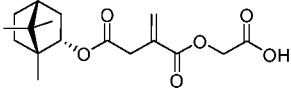
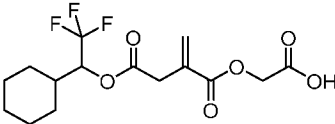
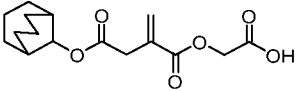
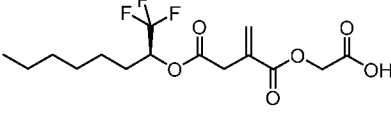
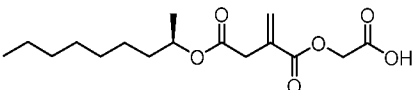
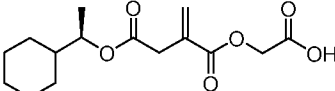
Смесь 1-(2-*tert*-бутоксиг-2-оксоэтил)-4-циклогептил-2-метилтенсукцината (130 мг, 0,38 ммоль) и раствора HCl в 1,4-диоксане (4 М, 3 мл, 12 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении при 40 °С и очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода); градиент: 15-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Собранные фракции концентрировали при 40 °С при пониженном давлении для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-(4-(циклогептилокси)-2-метилтен-4-оксобутаноилокси)уксусной кислоты (76 мг, 0,27 ммоль, 70%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 307,1 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,06 (ш, 1H), 6,27 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,83-4,78 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,33 (с, 2H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,62-1,51 (м, 4H), 1,50-1,48 (м, 4H), 1,42-1,37 (м, 2H).

Таким же способом получали следующие соединения:

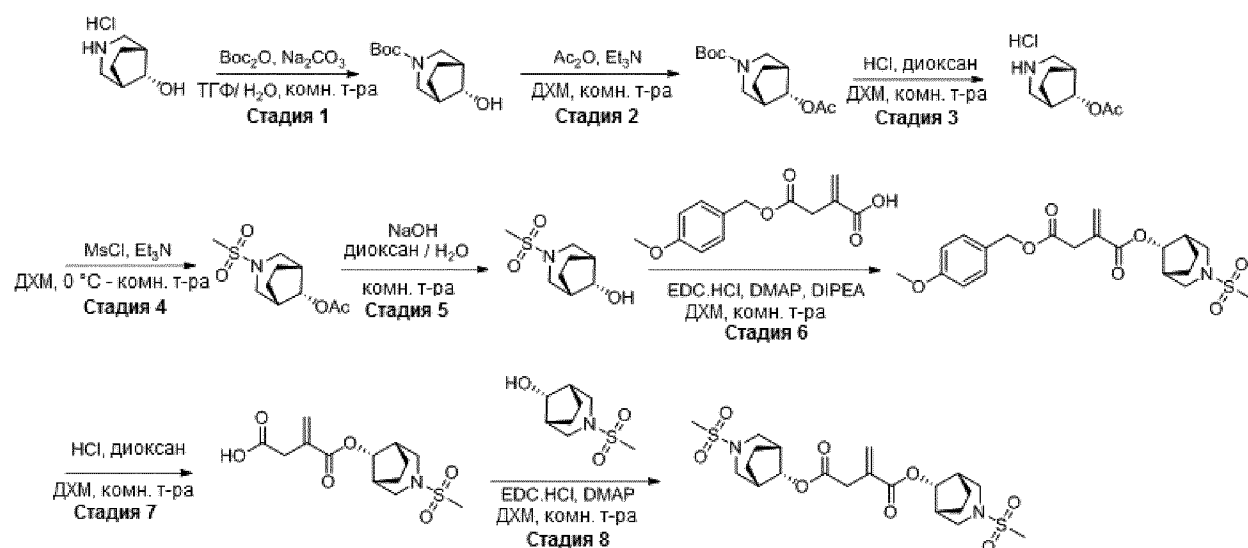
№ примера	Промежуточный спирт / Структура примера / Название	Данные ЖХМС / ¹ H ЯМР
146	октан-3-ол  2-((2-метилен-4-(октан-3-илокси)-4-оксобутаноилокси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 323,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,09 (ш, 1H), 6,28 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,93 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,73-4,66 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,37 (с, 2H), 1,56-1,40 (м, 4H), 1,25-1,14 (м, 6H), 0,84 (т, J = 6,4 Гц, 3H), 0,80 (д, J = 7,2 Гц, 3H).
147	октан-4-ол  2-((2-метилен-4-(октан-4-илокси)-4-оксобутаноилокси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 323,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,09 (ш, 1H), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,81-4,74 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,36 (с, 2H), 1,49-1,42 (м, 4H), 1,32-1,14 (м, 6H), 0,84 (т, J = 7,2 Гц, 6H).
148	гептан-4-ол  2-(((4-(гептан-4-илокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 309,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,09 (ш, 1H), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,93 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,82-4,77 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,37 (с, 2H), 1,48-1,42 (м, 4H), 1,32-1,16 (м, 4H), 0,85 (т, J = 7,2 Гц, 6H).
149	адамантан-2-ол  2-(((4-(адамантан-2-ил)окси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 323,2 (M+H)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,01 (ш, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,41 (с, 2H), 1,89-1,86 (м, 4H), 1,80-1,78 (м, 4H), 1,72-1,68 (м, 4H), 1,49 (д, J = 12,4 Гц, 2H).
150	1-циклогексилэтан-1-ол  2-(((4-(1-циклогексилэтокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 321,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,11 (ш, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,64-4,58 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,40 (с, 2H), 1,68 (д, J = 10,0 Гц, 3H), 1,59 (т, J = 10,8 Гц, 2H), 1,42-1,35 (м, 1H), 1,21-1,12 (м, 3H), 1,09 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 1,06-0,84 (м, 2H).
151	1-циклогептилэтан-1-ол  2-(((4-(1-циклогептилэтокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 335,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,08 (ш, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,70-4,65 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,34 (с, 2H), 1,63-1,61 (м, 5H), 1,57-1,33 (м, 6H), 1,22-1,14 (м, 2H), 1,07 (д, J = 6,0 Гц, 3H).

152	спиро[3.4]октан-2-ол  2-(2-метилен-4-оксо-4-(спиро[3.4]октан-2-илокси)бутаноилокси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 319,1 ($M+Na$) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,08 (ш, 1H), 6,28 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,90-4,83 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,35 (с, 2H), 2,23-2,18 (м, 2H), 1,92-1,87 (м, 2H), 1,57-1,47 (м, 8H).
153	спиро[3.5]нонан-2-ол  2-(2-метилен-4-оксо-4-(спиро[3.5]нонан-2-илокси)бутаноилокси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 333,3 ($M+Na$) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,08 (ш, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,91-4,83 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,35 (с, 2H), 2,19-2,14 (м, 2H), 1,68-1,63 (м, 2H), 1,40-1,30 (м, 10H).
154	спиро[3.5]нонан-7-ол  2-(2-метилен-4-оксо-4-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)бутаноилокси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 333,3 ($M+Na$) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,10 (ш, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,62 (с, 3H), 3,34 (с, 2H), 1,83-1,77 (м, 2H), 1,70-1,61 (м, 8H), 1,37-1,34 (м, 4H).
155	2,2-диметилциклогексан-1-ол  2-((4-((2,2-диметилциклогексил)окси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 321,3 ($M+Na$) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,09 (ш, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,47-4,44 (м, 1H), 3,38 (с, 2H), 1,62-1,58 (м, 2H), 1,42-1,34 (м, 4H), 1,29-1,18 (м, 2H), 0,84 (с, 6H).
169	2,2,4,4-тетраметилциклобутан-1-ол  2-((2-метилен-4-оксо-4-(2,2,4,4-тетраметилциклобутокси)бутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 321,2 ($M+Na$) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,11 (ш, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,35 (с, 1H), 3,43 (с, 2H), 1,51 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,41 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,10 (с, 6H), 1,00 (с, 6H).
170	(S)-октан-3-ол  (S)-2-(2-метилен-4-(октан-3-илокси)-4-оксобутаноилокси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 323,2 ($M+Na$) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,09 (ш, 1H), 6,28 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,93 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,73-4,66 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,37 (с, 2H), 1,56-1,40 (м, 4H), 1,25-1,14 (м, 6H), 0,84 (т, J = 6,4 Гц, 3H), 0,80 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

173	(<i>R</i>)-гептан-2-ол  (<i>R</i>)-2-((4-(гептан-2-илокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 309,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,14 (ш, 1H), 6,27 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,34 (с, 2H), 1,49-1,43 (м, 2H), 1,29-1,23 (м, 6H), 1,13 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,85 (т, J = 6,4 Гц, 3H).
174	нонан-2-ол  2-((2-метилен-4-(нонан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 337,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,09 (ш, 1H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,82-4,74 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 1,48-1,43 (м, 2H), 1,29-1,23 (м, 10H), 1,13 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,86 (т, J = 6,8 Гц, 3H).
175	нонан-5-ол  2-((2-метилен-4-(нонан-5-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 337,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,14 (ш, 1H), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,92 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,79-4,74 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,37 (с, 2H), 1,52-1,42 (м, 4H), 1,31-1,14 (м, 8H), 0,85 (т, J = 6,8 Гц, 6H).
176	1-(3,5-дихлорфенил)этан-1-ол  2-((4-(1-(3,5-дихлорфенил)этокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 383,0 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,12 (ш, 1H), 7,54 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 6,31 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,96 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,77 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 1,44 (д, J = 6,4 Гц, 3H).
177	1-(3,5-дихлорфенил)пропан-2-ол  2-((4-(1-(3,5-дихлорфенил)пропан-2-ил)окси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 397,1 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,07 (ш, 1H), 7,46 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 6,27 (с, 1H), 5,87 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,99 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,88-2,78 (м, 2H), 1,14 (д, J = 6,4 Гц, 3H).
178	(<i>R</i>)-октан-3-ол  (<i>R</i>)-2-(2-метилен-4-(октан-3-илокси)-4-оксобутаноилокси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 323,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,11 (ш, 1H), 6,28 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,93 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,73-4,66 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,37 (с, 2H), 1,56-1,40 (м, 4H), 1,25-1,14 (м, 6H), 0,84 (т, J = 6,4 Гц, 3H), 0,80 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

179	(1<i>R</i>,2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ол (CAS № 464-43-7)  2-((2-метилен-4-оксо-4-(((1<i>R</i>,2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)бутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 347,2 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 13,13 (ш, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,94 (д, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 4,79-4,77 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,40 (с, 2H), 2,27-2,20 (м, 1H), 1,84-1,77 (м, 1H), 1,72-1,63 (м, 2H), 1,27-1,12 (м, 2H), 0,91 (дд, <i>J</i> = 13,6, 3,6 Гц, 1H), 0,84 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 6H), 0,76 (с, 3H).
180	1-циклогексил-2,2,2-трифторэтан-1-ол  2-((4-(1-циклогексил-2,2,2-трифторэтокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 375,3 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 13,08 (ш, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,27-5,18 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,88-1,75 (м, 1H), 1,71-1,51 (м, 5H), 1,29-0,96 (м, 5H).
181	бицикло[3.3.1]нонан-9-ол  2-((4-(бицикло[3.3.1]нонан-9-илокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 333,2 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 13,08 (ш, 1H), 6,29 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 5,94 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,41 (с, 2H), 1,83-1,75 (м, 6H), 1,73 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 4H), 1,45 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 4H).
182	(<i>S</i>)-1,1,1-трифтороктан-2-ол  (<i>S</i>)-2-((2-метилен-4-оксо-4-((1,1,1-трифтороктан-2-ил)окси)бутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 377,1 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 13,10 (ш, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,41-5,36 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,75-1,62 (м, 2H), 1,26-1,24 (м, 8H), 0,86 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3H).
183	(<i>R</i>)-нонан-2-ол  (<i>R</i>)-2-((2-метилен-4-(нонан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 337,3 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 13,06 (ш, 1H), 6,27 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 4,82-4,74 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 1,48-1,43 (м, 2H), 1,29-1,23 (м, 10H), 1,13 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3H), 0,86 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H).
184	(<i>R</i>)-1-циклогексилэтан-1-ол  (<i>R</i>)-2-((4-(1-циклогексилэтокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 321,3 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 13,14 (ш, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,66-4,58 (м, 1H), 3,26 (с, 2H), 1,69-1,67 (м, 3H), 1,62-1,53 (м, 2H), 1,42-1,35 (м, 1H), 1,25-1,08 (м, 3H), 1,15 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3H), 1,04-0,82 (м, 2H).

Пример 156 – бис((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метиленсукцинат



Стадия 1

- 5 К раствору гидрохлорида (эндо)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ола (3,8 г, 23,2 ммоль) в смеси ТГФ (40 мл) и H₂O (10 мл) добавляли Na₂CO₃ (7,38 г, 69,7 ммоль), затем по частям добавляли Вос₂O (10,1 г, 46,4 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали МТБЭ. Отделенные органические слои промывали насыщенным соевым
- 10 раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 30 °С и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (120 г, диоксид кремния, 0-50% этилацетат/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-(эндо)-8-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (4,7 г, 20,7 ммоль, 89%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,03 (т, *d* = 5,2 Гц, 1H), 3,67 (д, *d* = 12,0 Гц, 1H), 3,54 (д, *d* = 12,0 Гц, 1H), 3,33(дд, *d* = 32,8, 12,4 Гц, 2H), 2,01 (д, *d* = 20,0 Гц, 1H), 1,70-1,54 (м, 4H), 1,43 (с, 9H).
- 15

Стадия 2

- К раствору *трет*-бутил-(эндо)-8-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (4,7 г, 20,7 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли триэтиламин (6,3 г, 62,1 ммоль) и уксусный ангидрид (6,3 г, 62,1 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем промывали водой (2 x 50 мл) и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 30 °С с получением *трет*-бутил-(эндо)-8-ацетокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5,5 г, 20,4 ммоль, 99%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.
- 25 ЖХМС (система 2, метод С) *m/z* 214,4 (M-56+H)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,77 (т, *d* = 4,8 Гц, 1H), 3,70 (д, *d* = 12,8 Гц, 1H), 3,56 (д, *d* = 12,0 Гц, 1H), 3,15 (дд, *d* = 29,2, 12,8 Гц, 2H), 2,20 (д, *d* = 20,0 Гц, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,73-1,70 (м, 2H), 1,62-1,56 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 3

К раствору *трет*-бутил-(эндо)-8-ацетокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5,5 г, 20,4 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (3 М, 20,4 мл, 61,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении при 40 °С с получением гидрохлорида (эндо)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-илацетата (4,2 г, 20,4 ммоль, 98%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 170,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 4

К смеси гидрохлорида (эндо)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-илацетата (4,2 г, 20,4 ммоль) и триэтиламина (6,2 г, 61,2 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли метансульфонилхлорид (4,7 г, 40,8 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь промывали водой (2 x 50 мл) и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 30 °С с получением (эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-илацетата (4,8 г, 19,4 ммоль, 95%) в виде бледно-коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 248,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,82 (т, d = 5,2 Гц, 1H), 3,65 (дд, d = 11,6, 3,6 Гц, 2H), 3,13 (д, d = 11,2 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,33 (с, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,78 (д, d = 1,6 Гц, 4H).

Стадия 5

К смеси (эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-илацетата (4,8 г, 19,4 ммоль) и 1,4-диоксана (50 мл) добавляли водный раствор NaOH (2,5 М, 19,4 мл, 48,5 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем реакционную смесь подкисляли концентрированным водным раствором HCl до pH ~ 7 и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С с получением (эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ола (4 г, 19,5 ммоль, 100%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХМС (система 1, метод А) m/z 206,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,07 (т, d = 5,2 Гц, 1H), 3,31 (д, d = 2,4 Гц, 4H), 2,79 (с, 3H), 2,33 (с, 2H), 2,11 (к, d = 2,4 Гц, 3H), 1,79-1,71 (м, 4H).

Стадия 6

К раствору 4-(4-метоксибензилокси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты (1,70 г, 6,82 ммоль), (эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ола (1,40 г, 6,82 ммоль), DMAP (832 мг, 6,82 ммоль) и DIPEA (2,64 г, 20,46 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли EDC.HCl (1,96 г, 10,23 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную бледно-желтую смесь при

комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь гасили разбавленным водным раствором HCl (0,5 M, 10 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г, диоксид кремния, 30-60% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 4-(4-метоксибензил)-1-((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метиленсукцината (2,40 г, 5,49 ммоль, 80%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 460,1 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 7

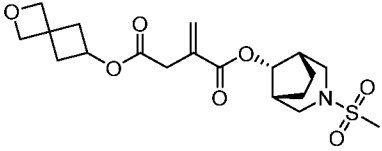
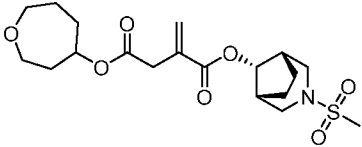
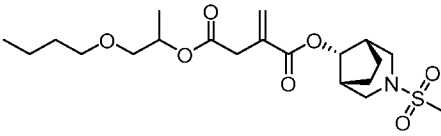
Смесь 4-(4-метоксибензил)-1-((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метиленсукцината (2,40 г, 5,49 ммоль), раствора HCl в 1,4-диоксане (4 M, 5 мл, 20 ммоль) и ДХМ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток обращенно-фазовой колоночной хроматографией (120 г, диоксид кремния C18; скорость потока: 40 мл/мин; 40-75% MeCN/(10 mM HCl/вода); длина волны сбора: 214 нм). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении при 40 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 3-(((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-илокси)карбонил)бут-3-еновой кислоты (1,00 г, 3,15 ммоль, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 318,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 8

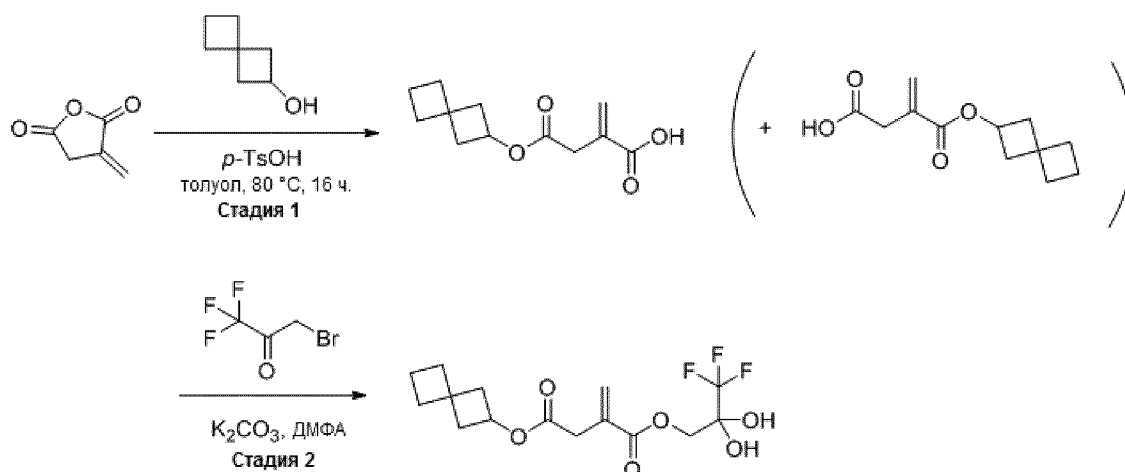
К раствору 3-(((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-илокси)карбонил)бут-3-еновой кислоты (200 мг, 0,63 ммоль), (эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ола (129 мг, 0,63 ммоль) и DMAP (76 мг, 0,63 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли EDC.HCl (182 мг, 0,94 ммоль) при 0 °C и перемешивали полученную прозрачную бесцветную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь гасили разбавленным водным раствором HCl (0,5 M, 1 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (2 x 2 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода); градиент: 50-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении при 40 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением бис((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метиленсукцината (145 мг, 0,29 ммоль, 45%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z

505,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 6,36 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,82 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 4,72 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,17-3,09 (м, 6H), 3,01 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,29-2,26 (м, 4H), 1,76-1,70 (м, 4H), 1,61-1,54 (м, 4H).

5 Таким же способом получали следующие соединения:

№ примера	Спирт, использованный на стадии 8 / Структура примера / Название	Данные ЖХМС / ¹ H ЯМР
157	2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ол  1-((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-метиленсукцинат	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 414,3 (M+H) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 6,32 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,81-4,75 (м, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,40 (с, 2H), 3,18-3,15 (м, 2H), 3,08-3,06 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,64-2,59 (м, 2H), 2,29 (м, 2H), 2,17-2,11 (м, 2H), 1,76-1,73 (м, 2H), 1,62-1,57 (м, 2H).
158	оксепан-4-ол  1-((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-(оксепан-4-ил)-2-метиленсукцинат	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 438,2 (M+Na) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 6,33 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,94-4,88 (м, 1H), 4,80 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 3,65-3,52 (м, 4H), 3,38 (с, 2H), 3,17 (дд, J = 11,2, 2,8 Гц, 2H), 3,09 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 1,94-1,89 (м, 1H), 1,84-1,80 (м, 1H), 1,76-1,62 (м, 5H), 1,60-1,55 (м, 3H).
159	1-бутоксипропан-2-ол  4-(1-бутоксипропан-2-ил)-1-((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метиленсукцинат	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 432,3 (M+H) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 6,32 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,94-4,90 (м, 1H), 4,79 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,40-3,39 (м, 2H), 3,36-3,32 (м, 2H), 3,18-3,15 (м, 2H), 3,11-3,08 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 1,76-1,73 (м, 2H), 1,62-1,57 (м, 2H), 1,49-1,42 (м, 2H), 1,34-1,25 (м, 2H), 1,12 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,87 (т, J = 7,6 Гц, 3H).

Пример 160 – 4-спиро[3.3]гептан-2-ил-1-(3,3,3-трифтор-2,2-дигидроксипропил)-2-метиленсукцинат, гидрат



Стадия 1

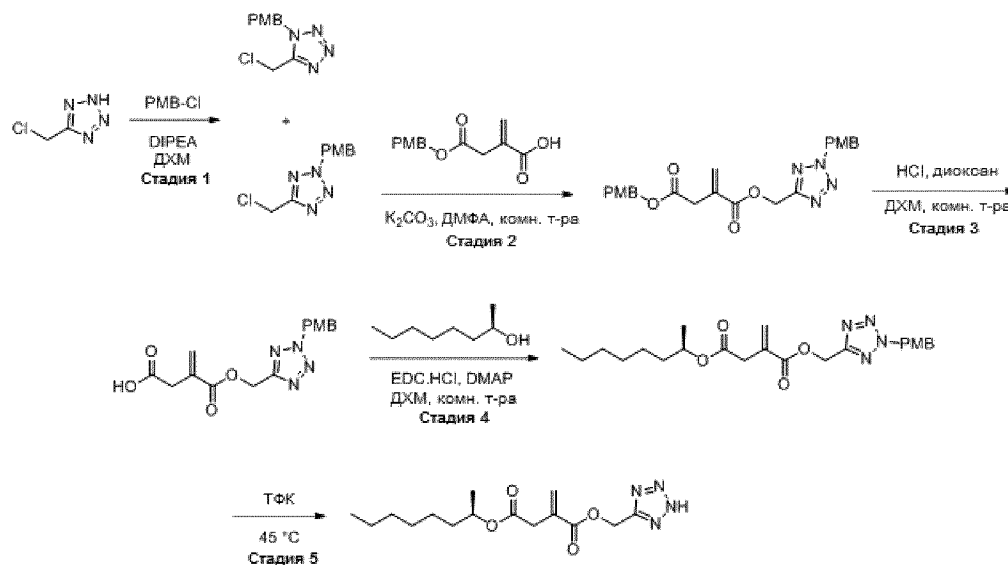
Смесь 3-метилендигидрофуран-2,5-диона (300 мг, 2,68 ммоль), спиро[3.3]гептан-2-ола (250 мг, 2,23 ммоль) и моногидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты (26 мг, 0,13 ммоль) в толуоле (90 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении при 50 °С. Очищали остаток обращенно-фазовой колоночной хроматографией (120 г, диоксид кремния C18; скорость потока: 40 мл/мин; 50-80% MeCN/(10 mM HCl/вода); длина волны сбора: 214 нм). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-метилен-4-оксо-4-(спиро[3.3]гептан-2-илокси)бутановой кислоты (450 мг, 90%) в виде белого твердого вещества, которая содержала 8% региоизомерной 3-((спиро[3.3]гептан-2-илокси)карбонил)бут-3-еновой кислоты, по результатам измерения с помощью ¹H ЯМР. Твердое вещество перемешивали в смеси *n*-гексана (5 мл) и МТБЭ (0,5 мл) при комнатной температуре в течение ночи, затем фильтровали и сушили влажный осадок на фильтре при пониженном давлении при 40 °С с получением чистой 2-метилен-4-оксо-4-(спиро[3.3]гептан-2-илокси)бутановой кислоты (400 мг, 1,78 ммоль, 80%). ЖХМС (система 2, метод С) *m/z* 247,4 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 12,60 (ш, 1H), 6,14 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,79-4,72 (м, 1H), 3,25 (с, 2H), 2,40-2,35 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 6H), 1,81-1,74 (м, 2H).

Стадия 2

К раствору 2-метилен-4-оксо-4-(спиро[3.3]гептан-2-илокси)бутановой кислоты (200 мг, 0,89 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (110 мг, 0,89 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-он (171 мг, 0,89 ммоль) и перемешивали полученную желтую суспензию при комнатной температуре в течение 6 часов. Добавляли дополнительное количество карбоната калия (55 мг, 0,45 ммоль) и 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-она (86 мг, 0,45 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем

смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (10 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (2 x 5 мл). Отделенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода); градиент: 45-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении при 40 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением гидрата 4-спиро[3.3]гептан-2-ил-1-(3,3,3-трифтор-2,2-дигидроксипропил)-2-метиленсукцината (131 мг, 0,37 ммоль, 41%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 375,1 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,37 (д, J = 3,2 Гц, 2H), 6,25 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,79-4,72 (м, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,32 (с, 2H), 2,39-2,33 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 6H), 1,81-1,73 (м, 2H).

Пример 161 – (R)-1-((2H-тетразол-5-ил)метил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцинат



Стадия 1

Раствор 5-(хлорметил)-2H-тетразола (5,5 г, 46,6 ммоль) и DIPEA (1,8 г, 139,8 ммоль) в сухом ДХМ (80 мл) перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и затем добавляли 1-(хлорметил)-4-метокси бензол (7,3 г, 46,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 16 часов, затем экстрагировали ДХМ (4 x 30 мл) и насыщенным солевым раствором (45 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (120 г, диоксид кремния, 0-60% этилацетат/петролейный эфир) с получением 5-(хлорметил)-2-(4-метоксибензил)-2H-тетразола (1,25 г, 5,2 ммоль, 11%) в виде желтого твердого вещества и

5-(хлорметил)-1-(4-метоксибензил)-1Н-тетразола (1,0 г, 4,2 ммоль, 9%) в виде желтого твердого вещества.

5-(хлорметил)-2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 7,33 (д, $J = 8,4$ Гц, 2Н), 6,93 (д, $J = 8,8$ Гц, 2Н), 5,84 (с, 2Н), 4,97 (с, 2Н) 3,72 (с, 3Н).

5-(хлорметил)-1-(4-метоксибензил)-1Н-тетразол: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 7,31 (д, $J = 8,8$ Гц, 2Н), 6,93 (д, $J = 8,8$ Гц, 2Н), 5,63 (с, 2Н), 5,20 (с, 2Н), 3,72 (с, 3Н).

10 Стадия 2

Раствор 4-(4-метоксибензилокси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты (1,33 г, 5,3 ммоль) и карбоната калия (731 мг, 5,3 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и затем добавляли 5-(хлорметил)-2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол (1,25 г, 5,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 часов, затем гасили водой (45 мл) и экстрагировали EtOAc (4 x 30 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (80 г, диоксид кремния, 0-60% этилацетат/петролейный эфир) с получением 4-(4-метоксибензил)-1-(2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил)метил-2-метиленсукцината (1,9 г, 4,2 ммоль, 81%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 453,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ЭР^+). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 7,31 (д, $J = 8,4$ Гц, 2Н), 7,21 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 6,90 (м, 4Н), 6,20 (с, 1Н), 5,87(с, 1Н), 5,83 (м, 2Н), 5,36 (с, 2Н), 4,93 (с, 2Н), 3,73 (с, 3Н), 3,71 (с, 3Н), 3,38 (с, 2Н).

25 Стадия 3

К раствору 4-(4-метоксибензил)-1-(2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил)метил-2-метиленсукцината (1,9 г, 4,2 ммоль) в сухом ДХМ (20 мл) добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 М, 42 мл, 168 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении при 40 °С и очищали остаток обращенно-фазовой колоночной хроматографией (120 г, диоксид кремния C18 ; скорость потока: 40 мл/мин; 0-60% $\text{MeCN}/(10 \text{ mM HCl}/\text{вода})$; длина волны сбора: 214 нм). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 3-(((2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил)метокси)-карбонил)бут-3-еновой кислоты (1,0 г, 3,0 ммоль, 75%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 333,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ЭР^+). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 12,48 (с, 1Н), 7,34 (д, $J = 8,8$ Гц, 2Н), 6,93 (д, $J = 8,8$ Гц, 2Н), 6,17 (д, $J=1,2$ Гц, 1Н), 5,84 (с, 3Н), 5,39 (с, 2Н), 3,73 (с, 3Н), 3,29 (с, 2Н).

Стадия 4

К раствору 3-(((2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил)метокси)карбонил)бут-3-еновой кислоты (180 мг, 0,54 ммоль), (R)-октан-2-ола (70 мг, 0,54 ммоль) и DMAP (66 мг, 0,54 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0 °С добавляли EDC.HCl (156 мг, 0,81 ммоль) и перемешивали

5 полученную бесцветную прозрачную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь гасили разбавленным водным раствором HCl (0,5 М, 1 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (2 x 2 мл). Отделенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрировали

10 фильтрат при пониженном давлении при 40 °С и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-27% МТБЭ/петролейный эфир) с получением (R)-1-((2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил)метил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцината (130 мг, 0,29 ммоль, 54%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 445,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

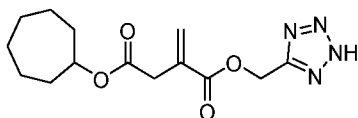
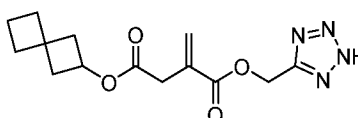
15 Стадия 5

Раствор (R)-1-((2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил)метил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцината (130 мг, 0,29 ммоль) в ТФК (4 мл) перемешивали при 45 °С в течение 2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Очищали остаток

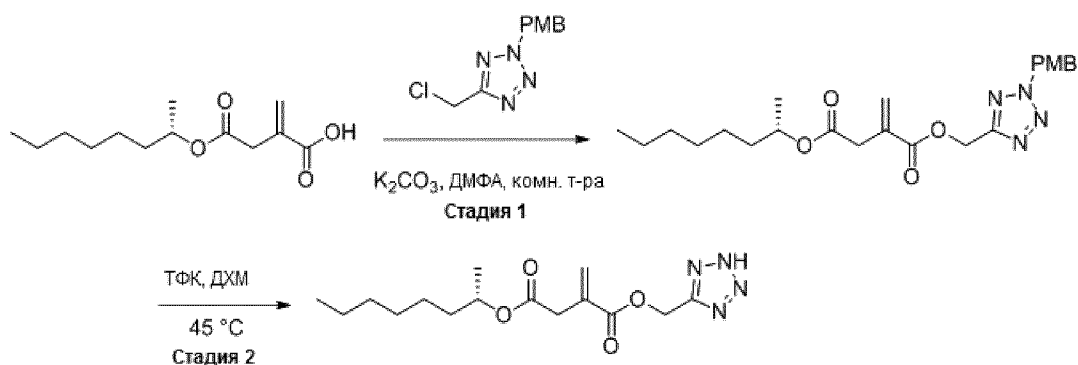
20 препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкмЮ 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода); градиент: 50-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением (R)-1-((2H-тетразол-5-ил)метил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцината (65 мг, 0,20 ммоль, 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 325,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺). ¹H

25 ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 16,75 (ш, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,74-4,69 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 1,43-1,37 (м, 2H), 1,25-1,19 (м, 8H), 1,05 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,83 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

Таким же способом получали следующие соединения:

№ примера	Спирт, использованный на стадии 4 / Структура примера / Название	Данные ЖХМС / ^1H ЯМР
162	циклогептанол  1-(2H-тетразол-5-ил)метил-4-циклогептил-2-метиленсукцинат	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 309,3 $(\text{M}+\text{H})^+$ (ЭР+). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 16,78 (ш, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,78-4,71 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 1,74-1,67 (м, 2H), 1,51-1,44 (м, 8H), 1,5-1,31 (м, 2H).
163	спиро[3.3]гептан-2-ол  1-(2H-тетразол-5-ил)метил-4-спиро[3.3]гептан-2-ил-2-метиленсукцинат	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 307,1 $(\text{M}+\text{H})^+$ (ЭР+). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 16,80 (ш, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,73-4,65 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 2,33-2,29 (м, 2H), 1,94-1,87 (м, 4H), 1,85-1,80 (м, 2H), 1,76-1,73 (м, 2H).

Пример 164 – (S)-1-(2H-тетразол-5-ил)метил-4-октан-2-ил-2-метиленсукцинат



Стадия 1

К раствору (S)-2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановой кислоты (150 мг, 0,62 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли карбонат калия (86 мг, 0,62 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли 5-(хлорметил)-2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол (148 мг, 0,62 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли EtOAc (2 мл) и водой (2 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (2 x 2 мл). Объединенные органические фазы

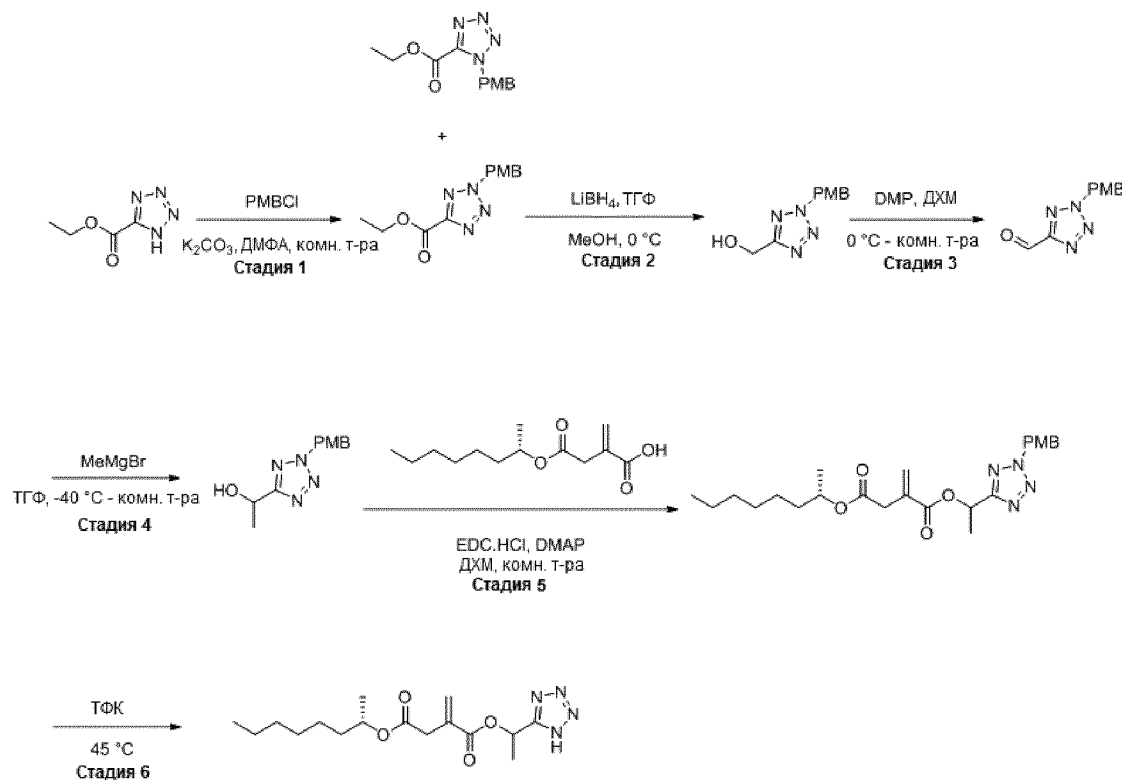
промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °С и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-40% МТБЭ/петролейный эфир) с получением (S)-1-(2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил)метил-4-октан-2-ил-2-метиленсукцината (220 мг, 0,49 ммоль, 80%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (система 2, метод В) m/z 445,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ЭР^+).

Стадия 2

Смесь (S)-1-(2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил)метил-4-октан-2-ил-2-метиленсукцината (220 мг, 0,49 ммоль) в ТФК (1 мл) и ДХМ (1 мл) перемешивали при 45 °С в течение 4 часов, затем концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (120 г, диоксид кремния C18; скорость потока: 40 мл/мин; 50-80% MeCN/(10 mM HCl/вода); длина волны сбора: 214 нм). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением твердого вещества (116 мг), которое дважды растирали в смеси *n*-гексана (4 мл) и МТБЭ (0,5 мл) с получением (S)-1-(2H-тетразол-5-ил)метил-4-октан-2-ил-2-метиленсукцината (90 мг, 0,28 ммоль, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 325,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ЭР^+). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 16,75 (ш, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,74-4,69 (м, 1H), 3,34 (с, 2H), 1,43-1,38 (м, 2H), 1,25-1,19 (м, 8H), 1,05 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,83 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 165 – 1-(1-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-((S)-октан-2-ил)-2-метиленсукцинат



Стадия 1

Смесь этил-1Н-тетразол-5-карбоксилата (4,6 г, 32,4 ммоль), 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (5,1 г, 32,4 ммоль) и карбоната калия (4,5 г, 32,4 ммоль) в ДМФА (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли H₂O (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (120 г, диоксид кремния, 0-40% этилацетат/петролейный эфир) с получением этил-2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-карбоксилата (2,1 г, 8,0 ммоль, 25%) в виде белого твердого вещества и смеси этил-2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-карбоксилата и этил-1-(4-метоксибензил)-1Н-тетразол-5-карбоксилата (2,2 г, 8,4 ммоль, 26%) в виде белого твердого вещества.

Этил-2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-карбоксилат: ЖХМС (система 2, метод В) m/z 285,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,36 (д, J = 8,8 Гц, 2Н), 6,93 (д, J = 8,8 Гц, 2Н), 5,93 (с, 2Н), 4,37 (к, J = 7,2 Гц, 2Н), 3,71 (с, 3Н), 1,30 (т, J = 7,2 Гц, 3Н).

Стадия 2

К раствору этил-2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-карбоксилата (1,4 г, 5,35 ммоль) в метаноле (40 мл) при 0 °С добавляли раствор боргидрида лития в ТГФ (2 М, 5,35 мл, 10,7 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили разбавленным водным раствором HCl (0,5 М, 20 мл) и концентрировали при пониженном давлении при 35 °С для удаления метанола. Водный остаток экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл) и сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (120 г, диоксид кремния, 0-60% этилацетат/петролейный эфир) с получением (2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил)метанола (800 мг, 3,63 ммоль, 68%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 243,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,32 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 6,93 (д, J = 8,4 Гц, 3Н), 5,79 (с, 2Н), 4,61 (с, 2Н), 3,72 (с, 3Н).

Стадия 3

К раствору (2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил)метанола (800 мг, 3,63 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (2,31 г, 5,45 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь гасили, добавляя водную смесь Na₂S₂O₃/NaHCO₃ (20 мл), и затем экстрагировали ДХМ (2 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат с получением неочищенного 2-(4-

метоксибензил)-2H-тетразол-5-карбальдегида (750 мг, 3,44 ммоль, 94%) в виде желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии.

ЖХМС (система 2, метод В) m/z 259,3 2 ($M+H_2O+Na$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,08 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,97 (с, 2H), 3,72 (с, 3H).

5

Стадия 4

К раствору 2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-карбальдегида (400 мг, 1,83 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -40 °С добавляли раствор метилмагнийбромида в ТГФ (1 М, 5,46 мл, 5,46 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов.

10 Затем реакционную смесь гасили разбавленным водным раствором HCl (0,5 М, 10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (120 г, диоксид кремния, 0-50% этилацетат/петролейный эфир) с получением неочищенного 1-(2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил)этан-1-ола (300 мг, 1,28 ммоль, 70%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 235,3 ($M+H$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,34 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,95 (д, J = 8,4 Гц, 3H), 5,81 (с, 2H), 4,96 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 1,45 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

20 Стадия 5

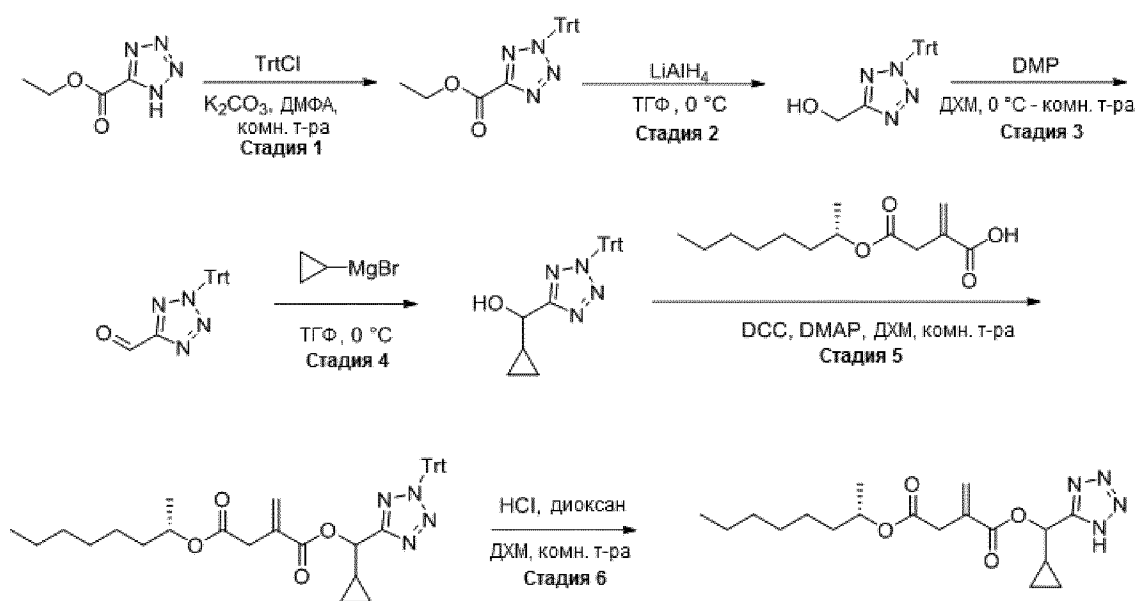
К раствору (S)-2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановой кислоты (300 мг, 1,28 ммоль), 1-(2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил)этан-1-ола (300 мг, 1,28 ммоль) и DMAP (156 мг, 1,28 ммоль) в ДХМ (7 мл) при 0 °С добавляли EDC.HCl (369 мг, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную бесцветную прозрачную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Гасили смесь разбавленным водным раствором HCl (0,5 М, 1 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (2 x 2 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °С и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-40% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(1-(2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил)этил)-4-((S)-октан-2-ил)-2-метилсукцината (400 мг, 0,87 ммоль, 68%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 459,3 ($M+H$)⁺ (ЭР⁺).

30 Стадия 6

35 Раствор 1-(1-(2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил)этил)-4-((S)-октан-2-ил)-2-метилсукцината (400 мг, 0,87 ммоль) в ТФК (8 мл) перемешивали при 45 °С в течение 2 часов, затем концентрировали при 40 °С при пониженном давлении и очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость

потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода); градиент: 30-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 1-(1-(1Н-тетразол-5-ил)этил)-4-((S)-октан-2-ил)-2-метиленсукцината (120 мг, 0,35 ммоль, 40%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 339,3 ($M+H$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 16,75 (ш, 1H), 6,29 (с, 1H), 6,19 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,76-4,71 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 1,63 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,44-1,41 (м, 2H), 1,25-1,19 (м, 8H), 1,08 (т, J = 5,6 Гц, 3H), 0,85 (т, J = 5,6 Гц, 3H).

10 **Пример 166 – 1-(циклопропил(1Н-тетразол-5-ил)метил)-4-((S)-октан-2-ил)-2-метиленсукцинат**



Стадия 1

15 Смесь этил-1Н-тетразол-5-карбоксилата (4,6 г, 32,4 ммоль), трифенилметилхлорида (9,0 г, 32,4 ммоль) и карбоната калия (4,5 г, 32,4 ммоль) в ДМФА (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH₄Cl (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °С. Остаточное твердое вещество очищали, растирая в смеси петролейного эфира (30 мл) и этилацетата (3 мл), с получением этил-2-тритил-2Н-тетразол-5-карбоксилата (6,4 г, 16,6 ммоль, 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 407,4 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺).

25

Стадия 2

К раствору 2-тримитил-2Н-тетразол-5-карбоксилата (2,1 г, 5,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0 °С добавляли алюмогидрид лития (416 мг, 10,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили, по частям добавляя $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (2,1 г, 6,5 ммоль), затем фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 35 °С с получением (2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)метанола (1,4 г, 4,1 ммоль, 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 365,4 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 3

К раствору (2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)метанола (1,4 г, 4,1 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0 °С добавляли периодинан Десс-Мартина (2,6 г, 6,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь гасили, добавляя водную смесь $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$ (20 мл), и затем экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 30 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (120 г, диоксид кремния, 0-5% этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-тримитил-2Н-тетразол-5-карбальдегида (720 мг, 2,1 ммоль, 51%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,15 (с, 1Н), 7,44-7,41 (м, 9Н), 7,08-7,05 (м, 6Н).

Стадия 4

К раствору 2-тримитил-2Н-тетразол-5-карбальдегида (720 мг, 2,12 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С добавляли раствор циклопропилмагнийбромида в ТГФ (1 М, 3,2 мл, 3,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl (30 мл), и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на основном оксиде кремния (0-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением циклопропил(2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)метанола (540 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 405,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ (ЭР⁺). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 7,19-7,15 (м, 9Н), 6,80-6,76 (м, 6Н), 5,52 (ш, 1Н), 4,10 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 1,08-1,05 (м, 1Н), 0,29-0,26 (м, 1Н), 0,18-0,12 (м, 2Н), 0,01-0,00 (м, 1Н).

Стадия 5

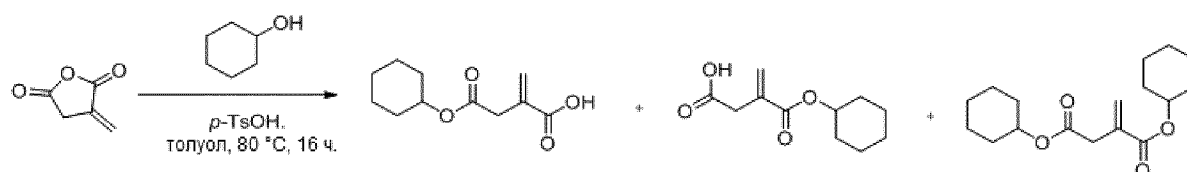
К раствору (S)-2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановой кислоты (126 мг, 0,52 ммоль), циклопропил(2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)метанола (200 мг, 0,52 ммоль) и DMAP (63 мг, 0,52 ммоль) в ДХМ (7 мл) при 0 °С добавляли дициклогексилкарбодиимид (150 мг, 0,78 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов.

Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 30 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г, диоксид кремния, 0-40% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(циклопропил(2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)метил)-4-((S)-октан-2-ил)-2-метиленсукцината (240 мг, 0,40 ммоль, 76%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 629,2 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 6

Смесь 1-(циклопропил(2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)метил)-4-((S)-октан-2-ил)-2-метиленсукцината (200 мг, 0,33 ммоль) и раствора HCl в 1,4-диоксане (4 М, 1 мл, 4 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении при 30 °С и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г, диоксид кремния, 0-40% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта с примесями, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода); градиент: 30-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 1-(циклопропил(1Н-тетразол-5-ил)метил)-4-((S)-октан-2-ил)-2-метиленсукцината (27 мг, 0,074 ммоль, 22%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 365,2 ($M+H$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 6,28 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,58 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,76-4,73 (м, 1H), 3,41 (с, 2H), 1,50-1,41 (м, 3H), 1,26 (м, 9H), 1,09 (дд, J = 9,6, 6,4 Гц, 3H), 0,85 (т, J = 5,6 Гц, 3H), 0,62-0,58 (м, 2H), 0,47(м, 2H).

Пример 167 – дициклогексил-2-метиленсукцинат



Смесь 3-метилендигидрофуран-2,5-диона (3,00 г, 26,8 ммоль), циклогексанола (2,44 г, 24,3 ммоль) и моногидрата *l*-толуолсульфоновой кислоты (255 мг, 1,34 ммоль) в толуоле (30 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении при 50 °С. Остаток очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (120 г, диоксид кремния C18; скорость потока: 40 мл/мин; 50-70%, затем 80-90% MeCN/(10 mM HCl/вода); длина волны сбора: 214 нм).

Первую группу собранных фракций концентрировали при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 4-(циклогексилокси)-2-

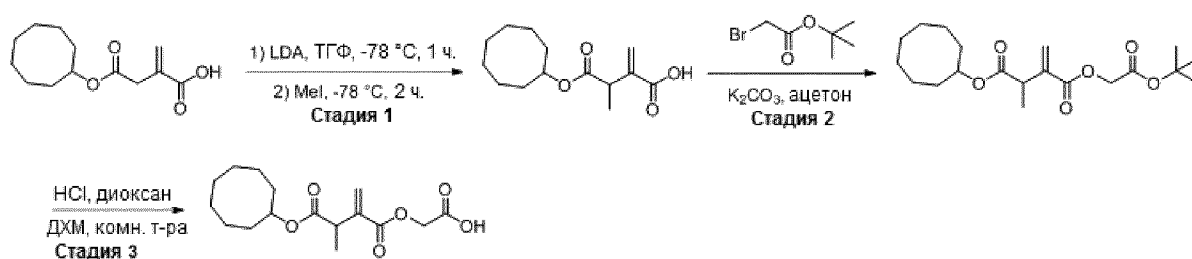
метилен-4-оксобутановой кислоты, которая содержала ~ 5% (по данным ^1H -ЯМР) региоизомерной 3-((циклогексилокси)карбонил)бут-3-еновой кислоты (3,00 г, 14,1 ммоль, 58%), в виде белого твердого вещества.

- 5 Вторую группу собранных фракций концентрировали при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода); градиент: 70-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Собранные фракции
- 10 концентрировали при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением дициклогексил-2-метиленсукцината (82 мг, 0,28 ммоль, 1%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

Дициклогексил-2-метиленсукцинат: ЖХМС (система 2, метод В) m/z 295,4 ($M+H$)⁺ (ЭР⁺).

- 15 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 6,17 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,75-4,70 (м, 1H), 4,67-4,62 (м, 1H), 3,33 (д, $J = 2,8$ Гц, 2H), 1,73-1,68 (м, 4H), 1,63-1,61 (м, 4H), 1,46-1,37 (м, 4H), 1,35-1,22 (м, 8H).

- Пример 168 – 2-((4-(циклооктилокси)-3-метил-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота
- 20



Стадия 1

- К раствору 4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты (570 мг, 2,38 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78 °С добавляли раствор LDA в смеси ТГФ/*n*-гептан/этилбензол (2 М, 2,38
- 25 мл, 4,76 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при -78 °С в течение 1 часа. Затем добавляли йодметан (338 мг, 2,38 ммоль) при -78 °С и перемешивали реакционную смесь при -78 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили разбавленным водным раствором HCl (0,5 М, 20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы
- 30 сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 35 °С с получением неочищенного 4-(циклооктилокси)-3-метил-2-метилен-4-оксобутановой кислоты (550 мг, 2,16 ммоль, 91%) в виде бесцветного маслянистого

вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 277,4 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 2

- 5 К раствору 4-(циклооктилокси)-3-метил-2-метилен-4-оксобутановой кислоты (550 мг, 2,16 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли карбонат калия (329 мг, 2,39 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (464 мг, 2,39 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и
- 10 концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)-4-циклооктил-3-метил-2-метиленсукцината (380 мг, 1,0 ммоль, 48%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 391,3 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺).

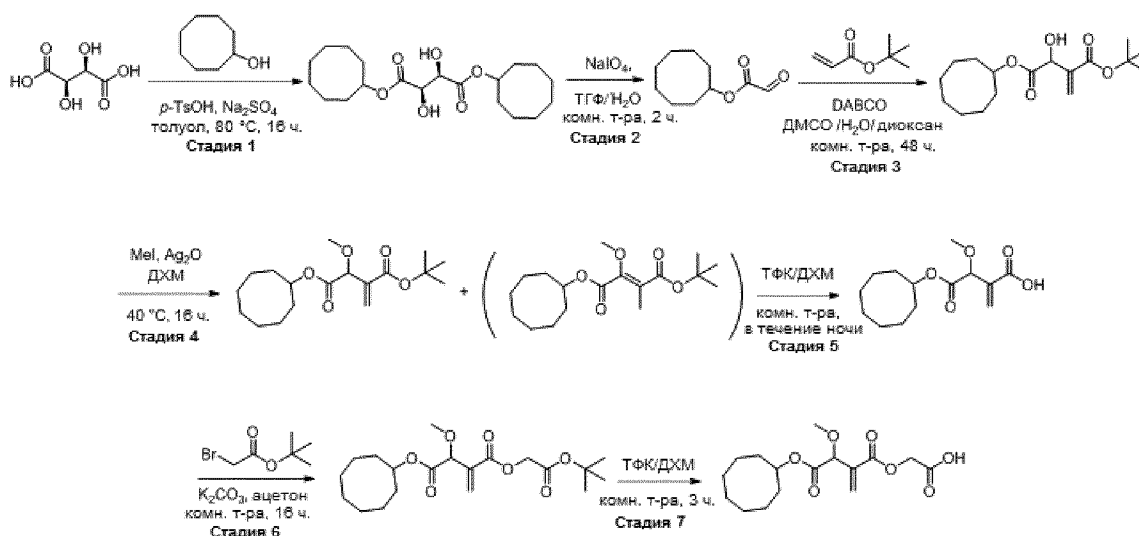
15

Стадия 3

- Смесь 1-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)-4-циклооктил-3-метил-2-метиленсукцината (180 мг, 0,49 ммоль) и раствора HCl в 1,4-диоксане (4 М, 2 мл, 8,0 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем концентрировали при
- 20 пониженном давлении при 40 °С. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода), градиент: 30-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Фракции концентрировали при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((4-(циклооктилокси)-3-метил-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты (117 мг, 0,37 ммоль, 77%) в виде бледно-желтого
- 25 маслянистого вещества.

- ЖХМС (система 2, метод В) m/z 335,2 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,10 (ш, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,85 (с, 1H), 4,82-4,76 (м, 1H), 4,64 (д, $J = 1,6$ Гц, 2H), 3,51 (к, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1,70-1,62 (м, 6H), 1,55-1,41 (м, 8H), 1,27 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H).
- 30

Пример 171 – 2-((4-(циклооктилокси)-3-метокси-2-метилтен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота



Стадия 1

- 5 Смесь (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксиянтарной кислоты (3 г, 20 ммоль), циклооктанола (7,7 г, 60 ммоль), безводной п-толуолсульфоновой кислоты (344 мг, 2 ммоль) и безводного Na₂SO₄ (6 г, 42,2 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и фильтровали. Концентрировали
- 10 фильтрат при пониженном давлении при 45 °С и очищали остаток обращенно-фазовой колоночной хроматографией (120 г, диоксид кремния C18; скорость потока: 40 мл/мин; 50-70% MeCN/(10 mM HCl/вода); длина волны сбора: 214 нм). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и
- 15 лиофилизировали остаток с получением дициклооктил-(2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксисукцината (3,5 г, 9,4 ммоль, 47%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) *m/z* 393,3 (*M*+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 5,38 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,90-4,86 (м, 2H), 4,32 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,77-1,65 (м, 12H), 1,58-1,49 (м, 16H).

Стадия 2

- 20 К раствору дициклооктил-(2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксисукцината (3,5 г, 9,4 ммоль) в ТГФ:H₂O (2:1, 40 мл) добавляли NaIO₄ (2,3 г, 18,8 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь, разбавляли фильтрат EtOAc (30 мл), гасили насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ и разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и
- 25 концентрировали при пониженном давлении при 30 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г, диоксид кремния, 0-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением неочищенного циклооктил-2-оксоацетат (3 г, 16,3 ммоль, 87%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 9,39 (с, 1H), 5,08-5,03 (м, 1H), 1,91-1,68 (м, 6H), 1,60-1,58 (м, 8H).

Стадия 3

- 5 Смесь циклооктил-2-оксоацетата (3 г, 16,3 ммоль), *трет*-бутилакрилата (3,1 г, 24,4 ммоль) и DABCO (914 мг, 8,1 ммоль) в смеси растворителей 1,4-диоксан/ДМСО/ H_2O (20 мл, 8/2/1) перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 50 °С. Остаток очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (120 г, диоксид кремния С18; скорость потока: 40 мл/мин; 50-70% MeCN/ H_2O ; длина волны сбора: 214 нм). Собранные
- 10 фракции концентрировали при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 1-(*трет*-бутил)-4-циклооктил-3-гидрокси-2-метиленсукцината (2,3 г, 7,4 ммоль, 45%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 335,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ (ЭР⁺).

15

Стадия 4

- К смеси 1-(*трет*-бутил)-4-циклооктил-3-гидрокси-2-метиленсукцината (300 мг, 0,96 ммоль) и Ag_2O (445 мг, 1,92 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли метилиодид (818 мг, 5,76 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 40 °С в течение 16 часов. Смесь фильтровали и
- 20 концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 30 °С с получением неочищенного продукта в виде смеси 5:1 1-(*трет*-бутил)-4-циклооктил-3-метокси-2-метиленсукцината и 1-(*трет*-бутил)-4-циклооктил-3-метокси-2-метилфумарата, соответственно. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением чистого 1-(*трет*-бутил)-
- 25 4-циклооктил-3-метокси-2-метиленсукцината (250 мг, 0,77 ммоль, 79%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 349,3 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ (ЭР⁺). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,31 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,02-4,98 (м, 1H), 4,58 (с, 1H), 3,44 (с, 3H), 1,86-1,64 (м, 6H), 1,63-1,52 (м, 8H), 1,48 (с, 9H).

Стадия 5

- 30 Смесь 1-(*трет*-бутил)-4-циклооктил-3-метокси-2-метиленсукцината (230 мг, 0,71 ммоль) и ТФК (2 мл) в ДХМ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали смесь при пониженном давлении при 40 °С с получением неочищенной 4-(циклооктилокси)-3-метокси-2-метилен-4-оксобутановой кислоты (200 мг, 0,71 ммоль,
- 35 >100%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 293,4 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ (ЭР⁺).

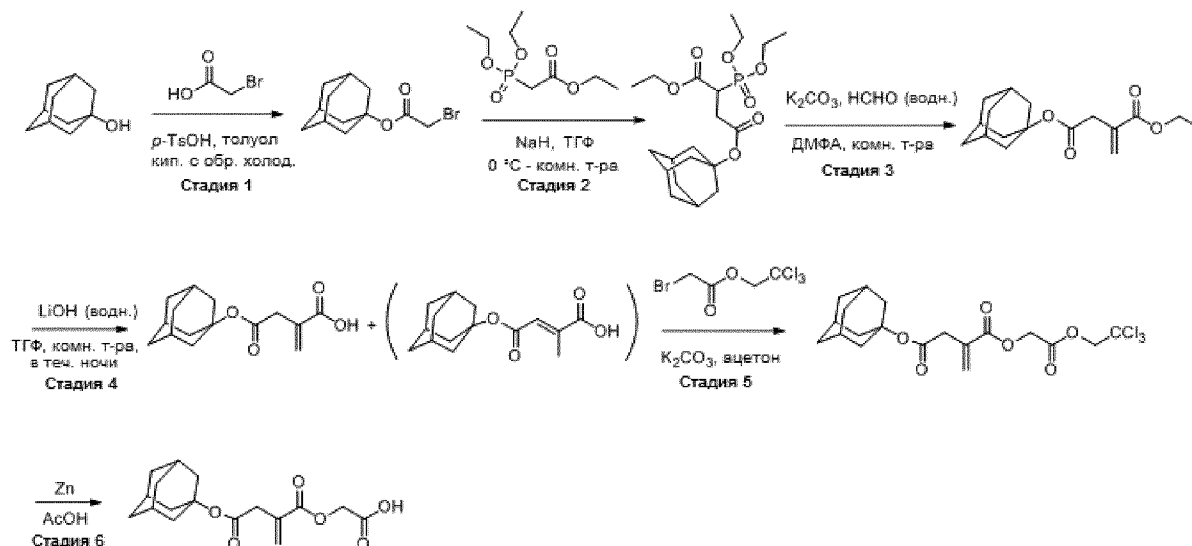
Стадия 6

К раствору неочищенной 4-(циклооктилокси)-3-метокси-2-метилен-4-оксобутановой кислоты (200 мг, 0,71 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляли карбонат калия (110 мг, 0,74 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (171 мг, 0,89 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-4-циклооктил-3-метокси-2-метиленсукцината (200 мг, 0,52 ммоль, 73%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 407,3 ($M+Na$)⁺ (ΔP^+).

Стадия 7

Смесь 1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-4-циклооктил-3-метокси-2-метиленсукцината (200 мг, 0,52 ммоль) и ТФК (2 мл) в ДХМ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении при 40 °С и очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,1% ТФК/вода), градиент: 45-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((4-(циклооктилокси)-3-метокси-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты (144 мг, 0,44 ммоль, 84%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 351,2 ($M+Na$)⁺ (ΔP^+). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ : 12,97 (ш, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,90-4,84 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,60 (с, 1H), 3,33 (с, 3H), 1,77-1,54 (м, 6H), 1,49-1,38 (м, 8H).

Пример 172 – 2-((4-((адамантан-1-ил)окси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота



Стадия 1

Смесь адамантан-1-ола (3,1 г, 20 ммоль), бромуксусной кислоты (5,5 г, 40 ммоль) и безводной *p*-толуолсульфоновой кислоты (172 мг, 1 ммоль) в толуоле (100 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃, разделяли и экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (80 г, диоксид кремния, 0-5% EtOAc/петролейный эфир) с получением адамантан-1-ил-2-бромацетата (4,5 г, 16,5 ммоль, 83%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 4,02 (с, 2H), 2,50 (м, 3H), 2,05 (д, *J* = 3,2 Гц, 6H), 1,62 (т, *J* = 2,8 Гц, 6H).

Стадия 2

К раствору этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (1,2 г, 5,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли суспензию NaN в минеральном масле (60% мас., 236 мг, 5,9 ммоль) при 0 °С, перемешивали реакционную смесь при 0 °С в течение 0,5 часа, затем добавляли адамантан-1-ил-2-бромацетат (1,61 г, 5,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем гасили, добавляя разбавленный водный раствор HCl (0,5 М, 10 мл), доводили до pH = 5 и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г, диоксид кремния, 0-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением неочищенного 4-(адамантан-1-ил)-1-этил-2-(диэтоксифосфорил)сукцината (2 г, 4,8 ммоль, 90%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) *m/z* 417,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 4,13-4,00 (м, 6H), 3,37-3,32 (м, 1H), 2,75-2,72 (м, 1H), 2,63-2,60 (м, 1H), 2,11 (м, 3H), 2,01 (с, 6H), 1,60 (м, 6H), 1,26-1,17 (м, 9H).

Стадия 3

К раствору 4-(адамантан-1-ил)-1-этил-2-(диэтоксифосфорил)сукцината (2 г, 4,8 ммоль) и карбоната калия (1,3 г, 9,6 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли раствор формальдегида в воде (37% мас., 7,8 мл, 96 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (60 мл) и экстрагировали МТБЭ (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 30 °С. Остаток очищали

колоночной флэш-хроматографией (40 г, диоксид кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 4-(адамантан-1-ил)-1-этил-2-метиленсукцината (800 мг, 3,0 ммоль, 57%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 315,3 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 6,14 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,75 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,13 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,26 (с, 2H), 2,11 (м, 3H), 2,01 (д, J = 2,8 Гц, 6H), 1,60 (с, 6H), 1,21 (т, J = 7,8 Гц, 3H).

Стадия 4

К раствору 4-(адамантан-1-ил)-1-этил-2-метиленсукцината (800 мг, 3,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор LiOH в воде (2 М, 4,5 мл, 9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении при 30 °С для удаления ТГФ. Остаток разбавляли H₂O (20 мл) и промывали МТБЭ (2 x 10 мл). Водный слой доводили до pH = 3 с помощью разбавленного водного раствора HCl (0,5 М) и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные EtOAc слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С с получением смеси 1:1 4-((адамантан-1-ил)окси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты и 4-((адамантан-1-ил)окси)-2-метил-4-оксобут-2-еновой кислоты (300 мг, 1,1 ммоль, 38%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 287,2 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 5

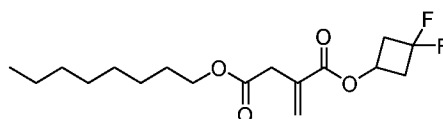
К раствору смеси 1:1 4-((адамантан-1-ил)окси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты и 4-((адамантан-1-ил)окси)-2-метил-4-оксобут-2-еновой кислоты (300 мг, 1,1 ммоль), и карбоната калия (157 мг, 1,1 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли 2,2,2-трихлорэтил-2-бромацетат (354 мг, 1,3 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 30 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г, диоксид кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 4-(адамантан-1-ил)-1-(2-оксо-2-(2,2,2-трихлорэтокси)этил)-2-метиленсукцината (270 мг, 0,60 ммоль, 54%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 475,3 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 6

К раствору 4-(адамантан-1-ил)-1-(2-оксо-2-(2,2,2-трихлорэтокси)этил)-2-метиленсукцината (270 мг, 0,60 ммоль) в AcOH (5 мл) добавляли цинковый порошок (195 мг, 3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении

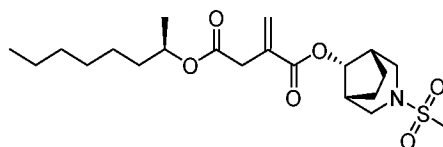
при 45 °С. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19х250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода), градиент: 50-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((4-((-адамантан-1-ил)окси)-2-метил-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты (72 мг, 37%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 345,3 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,07 (ш, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,27 (с, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,01 (д, J = 2,4 Гц, 6H), 1,60 (м, 6H).

Пример 185 – 1-(3,3-дифторциклобутил)-4-октил-2-метиленсукцинат



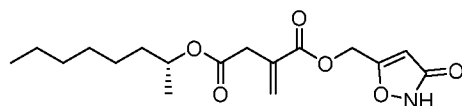
Пример 185 получали в соответствии с общим способом 2, используя 4-октилитаконат в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 3,3-дифторциклобутанол в качестве R²-ОН. ЖХМС m/z 333,4 ($M+H$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,25 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,95 (дддд, J = 12,3, 7,6, 4,7, 2,8 Гц, 1H), 4,01 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,15 - 3,05 (м, 2H), 2,72 - 2,60 (м, 2H), 1,58 - 1,50 (м, 2H), 1,33 - 1,19 (м, 10H), 0,89 - 0,83 (м, 3H).

Пример 186 – 1-((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-((R)-октан-2-ил)-2-метиленсукцинат



Пример 186 получали в соответствии с общим способом 2, используя (R)-2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 8) в качестве моноэфира итаконовой кислоты и (эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ол в качестве R²-ОН. ЖХМС m/z 452,3 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,31 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,85 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,80-4,75 (м, 2H), 3,40 (с, 2H), 3,17 (дд, J = 11,6, 3,2 Гц, 2H), 3,10 (дд, J = 10,8, 4,4 Гц, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,30 (с, 2H), 1,76-1,74 (м, 2H), 1,62-1,57 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,27-1,23 (м, 8H), 1,13 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,85 (т, J = 6,4 Гц, 3H).

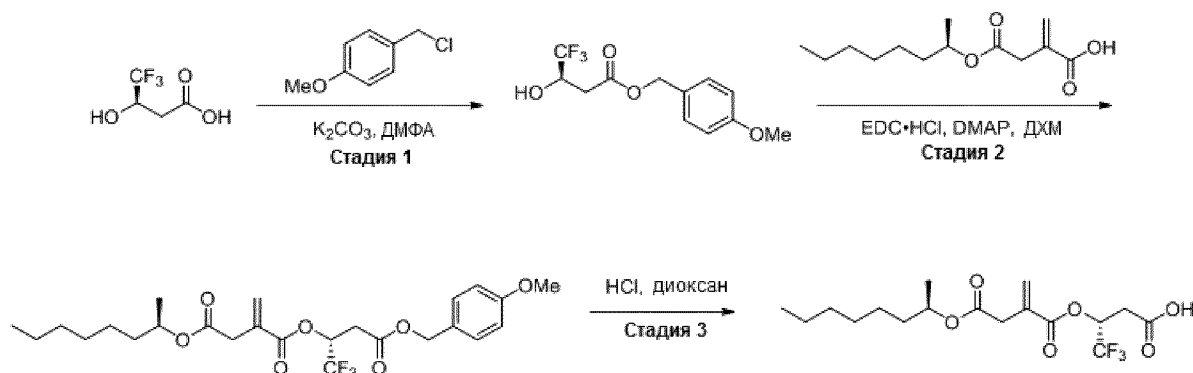
Пример 187 – (R)-4-(октан-2-ил)-1-((3-оксо-2,3-дигидроизоксазол-5-ил)метил)-2-метиленсукцинат



Пример 187 получали в соответствии с общим способом 2, используя (*R*)-2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановую кислоту (промежуточное соединение 8) в качестве моноэфира итаконовой кислоты в качестве моноэфира итаконовой кислоты и 5-(гидроксиметил)изоксазол-3(2H)-он в качестве R²-ОН. ЖХМС *m/z* 362,2 (*M*+*H*)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,42 (ш, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,89 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,80-4,72 (м, 1H), 3,36 (с, 1H), 3,31 (с, 1H) 1,45 (шс, 2H), 1,22 (т, 8H), 1,11 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,85 (т, *J* = 6,4 Гц, 3H).

5-(Гидроксиметил)изоксазол-3(2H)-он получали восстановлением соответствующего метилового эфира с помощью LiAlH₄ в ТГФ. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 5,18 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,16 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,17 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H).

Пример 188 – (*R*)-4,4,4-трифтор-3-((2-метил-4-(((*R*)-октан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)бутановая кислота



Стадия 1

К смеси (*R*)-4,4,4-трифтор-3-гидроксипутановой кислоты (300 мг, 1,90 ммоль) и K₂CO₃ (315 мг, 2,28 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли РМВСI (327 мг, 2,09 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °С и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г, диоксид кремния, 0-20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 4-метоксибензил-(*R*)-4,4,4-трифтор-3-гидроксипутаноата (320 мг, 1,15 ммоль, 61%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) *m/z* 301,1 (*M*+*Na*)⁺ (ЭР⁺).

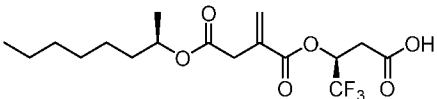
Стадия 2

К раствору (*R*)-2-метил-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановой кислоты (228 мг, 1,15 ммоль), 4-метоксибензил-(*R*)-4,4,4-трифтор-3-гидроксипропаноата (320 мг, 1,15 ммоль) и DMAP (140 мг, 1,15 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли EDC.HCl (331 мг, 1,725 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную бледно-желтую смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили смесь насыщенным водным раствором NH₄Cl (1 мл), разделяли и экстрагировали органическую фазу ДХМ (2 x 2 мл). Отделенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °С и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-15% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 4-((*R*)-октан-2-ил)-1-((*R*)-1,1,1-трифтор-4-((4-метоксибензил)окси)-4-оксобутан-2-ил)-2-метил-сукцината (300 мг, 0,60 ммоль, 52%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод С) *m/z* 525,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

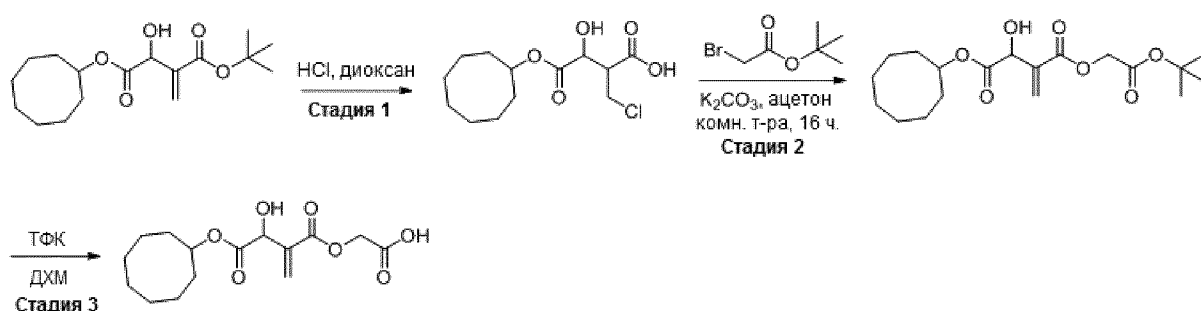
15 Стадия 3

Раствор 4-((*R*)-октан-2-ил)-1-((*R*)-1,1,1-трифтор-4-((4-метоксибензил)окси)-4-оксобутан-2-ил)-2-метил-сукцината (300 мг, 0,60 ммоль) в растворе HCl в 1,4-диоксане (4 М, 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении при 30 °С и очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода), градиент: 60-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением (*R*)-4,4,4-трифтор-3-((2-метил-4-(((*R*)-октан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)бутановой кислоты (134 мг, 0,35 ммоль 59%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) *m/z* 405,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,85 (ш, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,96 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,79-5,73 (м, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 3,40 (с, 2H), 2,95 (дд, J = 22,8, 4,0 Гц, 1H), 2,74 (дд, J = 16,8, 9,2 Гц, 1H), 1,48-1,33 (м, 2H), 1,29-1,23 (м, 8H), 1,12 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,85 (т, J = 6,4 Гц, 3H).

Следующее соединение синтезировали таким же способом, но исходя из (S)-4,4,4-трифтор-3-гидроксипутановой кислоты:

№ примера	Структура примера / Название	Данные ЖХМС / ¹ H ЯМР
205	 (S)-4,4,4-трифтор-3-((2-метилден-4-(((R)-октан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)бутановая кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 405,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,83 (ш, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,80-5,72 (м, 1H), 4,81-4,73 (м, 1H), 3,40 (с, 2H), 2,95 (дд, J = 22,8, 4,0 Гц, 1H), 2,74 (дд, J = 16,8, 9,2 Гц, 1H), 1,51-1,41 (м, 2H), 1,29-1,23 (м, 8H), 1,12 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,85 (т, J = 6,4 Гц, 3H).

5 **Пример 189 – 2-((4-(циклооктилокси)-3-гидрокси-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота**



Стадия 1

Смесь 1-(*трет*-бутил)-4-циклооктил-3-гидрокси-2-метилденсукцината (200 мг, 0,64 ммоль) и раствора HCl в 1,4-диоксане (4 М, 2 мл) в ДХМ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении при 40 °С с получением неочищенной 2-(хлорметил)-4-(циклооктилокси)-3-гидрокси-4-оксобутановой кислоты (200 мг, 0,68 ммоль, >100%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 315,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 2

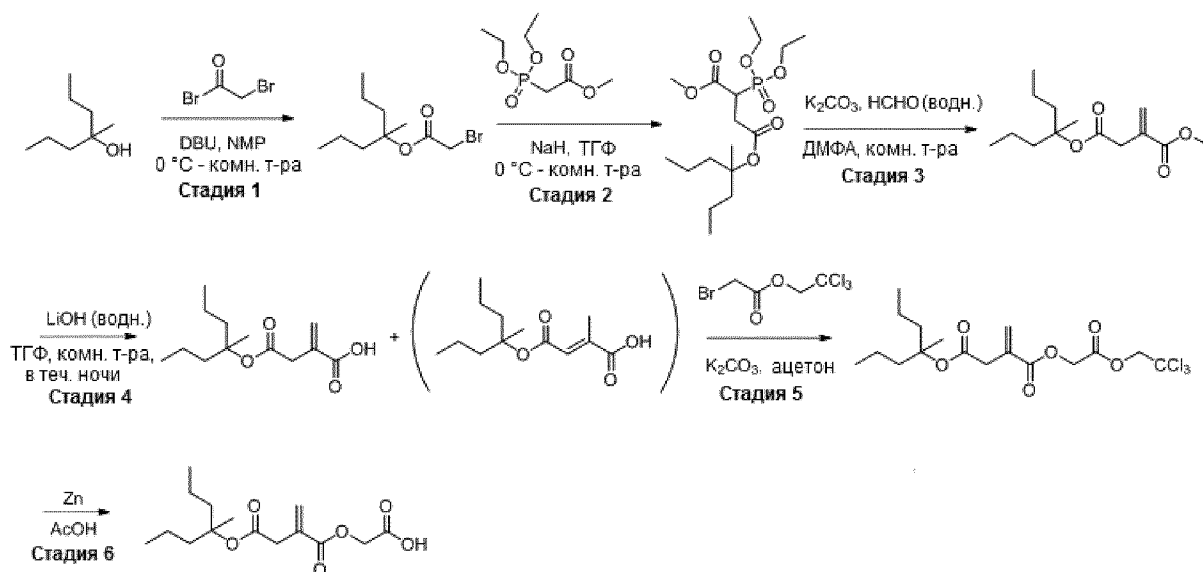
К раствору неочищенной 2-(хлорметил)-4-(циклооктилокси)-3-гидрокси-4-оксобутановой кислоты (200 мг, 0,68 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляли карбонат калия (94 мг, 0,68 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем

добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (158 мг, 0,82 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °С и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-4-циклооктил-3-гидрокси-2-метиленсукцината (200 мг, 0,54 ммоль, 79%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 393,3 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 6,47 (с, 1Н), 6,00 (с, 1Н), 5,30 (м, 1Н), 4,85 (д, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 4,66 (д, $J = 16,0$ Гц, 1Н), 4,52 (д, $J = 16,0$ Гц, 1Н), 3,56 (д, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 1,86-1,65 (м, 6Н), 1,63-1,52 (м, 8Н), 1,42 (с, 9Н).

Стадия 3

Смесь 1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-4-циклооктил-3-гидрокси-2-метиленсукцината (200 мг, 0,54 ммоль) и ТФК (2 мл) в ДХМ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали смесь при пониженном давлении при 40 °С и очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,1% ТФК/вода), градиент: 35-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((4-(циклооктилокси)-3-гидрокси-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты (99 мг, 58%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 337,3 ($M+Na$)⁺ (ЭР⁺). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 13,10 (ш, 1Н), 6,30 (с, 1Н), 6,07 (м, 1Н), 6,03 (с, 1Н), 4,85-4,79 (м, 1Н), 4,83 (с, 1Н), 4,64 (с, 2Н), 1,71-1,53 (м, 6Н), 1,49-1,36 (м, 8Н).

Пример 190 – 2-(3-метилен-5-(4-метилгептан-4-илокси)-5-оксопент-1-ен-2-илокси)уксусная кислота



Стадия 1

К раствору 4-метилгептан-4-ола (1,50 г, 11,52 ммоль) и DBU (2,62 г, 17,28 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (25 мл) медленно, по каплям добавляли 2-бромацетилбромид (3,49 г, 17,28 ммоль) при 0 °С и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и МТБЭ (20 мл), разделяли слои и экстрагировали водный слой МТБЭ (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-3% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 4-метилгептан-4-ил-2-бромацетата (2,00 г, 7,96 ммоль, 69%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,75 (с, 2H), 1,86-1,78 (м, 2H), 1,74-1,67 (м, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,36-1,26 (м, 4H), 0,91 (т, J = 7,6 Гц, 6H).

Стадия 2

К раствору метил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (1,52 г, 7,24 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли суспензию NaN в минеральном масле (60% мас., 290 мг, 7,96 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь при 0 °С в течение 0,5 часа. Добавляли 4-метилгептан-4-ил-2-бромацетат (2,00 г, 7,96 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили разбавленным водным раствором HCl (0,5 М, 10 мл) до pH = 5 и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (25 г, диоксид кремния, 1:4-1:2 EtOAc/петролейный эфир) с получением 1-метил-4-(4-метилгептан-4-ил)-2-(диэтоксифосфорил)сукцината (2,30 г, 6,0 ммоль, 83%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод C) m/z 403,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 3

К раствору 1-метил-4-(4-метилгептан-4-ил)-2-(диэтоксифосфорил)сукцината (1,30 г, 3,42 ммоль) и карбоната калия (945 мг, 6,84 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли раствор формальдегида в воде (37% мас., 5,5 мл, 68,40 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали МТБЭ (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (2 x 15 мл) и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 30 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-метил-4-(4-метилгептан-4-ил)-2-метиленсукцината (600 мг, 2,34 ммоль, 68%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод C) m/z 279,4 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 4

К раствору 1-метил-4-(4-метилгептан-4-ил)-2-метиленсукцината (600 мг, 2,34 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор LiOH в воде (2 М, 4,7 мл, 9,36 ммоль) и перемешивали
 5 реакцию смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли разбавленным водным раствором HCl (0,5 М) до pH = 3 и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Слой EtOAc промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С с получением смеси
 10 5:1 2-метил-4-(4-метилгептан-4-илокси)-4-оксобутановой кислоты и 2-метил-4-(4-метилгептан-4-илокси)-4-оксобут-2-еновой кислоты (500 мг, 2,06 ммоль, 88%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 265,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 5

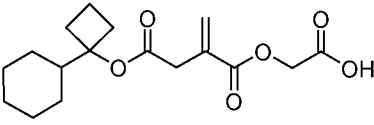
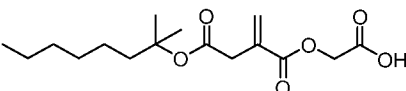
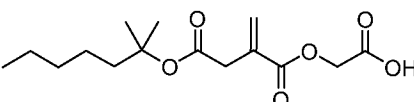
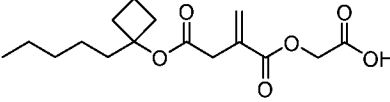
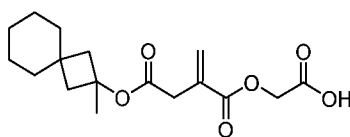
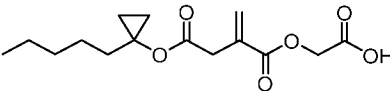
15 К раствору смеси 5:1 2-метил-4-(4-метилгептан-4-илокси)-4-оксобутановой кислоты и 2-метил-4-(4-метилгептан-4-илокси)-4-оксобут-2-еновой кислоты (500 мг, 2,06 ммоль), и карбоната калия (313 мг, 2,26 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли 2,2,2-трихлорэтил-2-бромацетат (558 мг, 2,06 ммоль) и перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали
 20 фильтрат при пониженном давлении при 30 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 4-(4-метилгептан-4-ил)-1-(2-оксо-2-(2,2,2-трихлорэтокси)этил)-2-метиленсукцината (430 мг, 1,00 ммоль, 48%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 455,0 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 6

К раствору 4-(4-метилгептан-4-ил)-1-(2-оксо-2-(2,2,2-трихлорэтокси)этил)-2-метиленсукцината (430 мг, 1,00 ммоль) в AcOH (5 мл) добавляли цинковый порошок (325 мг, 4,98 ммоль) и перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение
 30 ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 30 °С. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,1% ТФК/вода), градиент: 50-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 30 °С для удаления MeCN и лиофилизировали
 35 остаток с получением 2-(3-метил-5-(4-метилгептан-4-илокси)-5-оксопент-1-ен-2-илокси)уксусной кислоты (72 мг, 0,24 ммоль, 24%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 323,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-

d6) δ : 13,09 (ш, 1H), 6,23 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,86 (д, $J = 0,4$ Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,28 (с, 2H), 1,76-1,68 (м, 2H), 1,64-1,56 (м, 2H), 1,30 (с, 3H), 1,28-1,18 (м, 4H), 0,85 (д, $J = 7,2$ Гц, 6H).

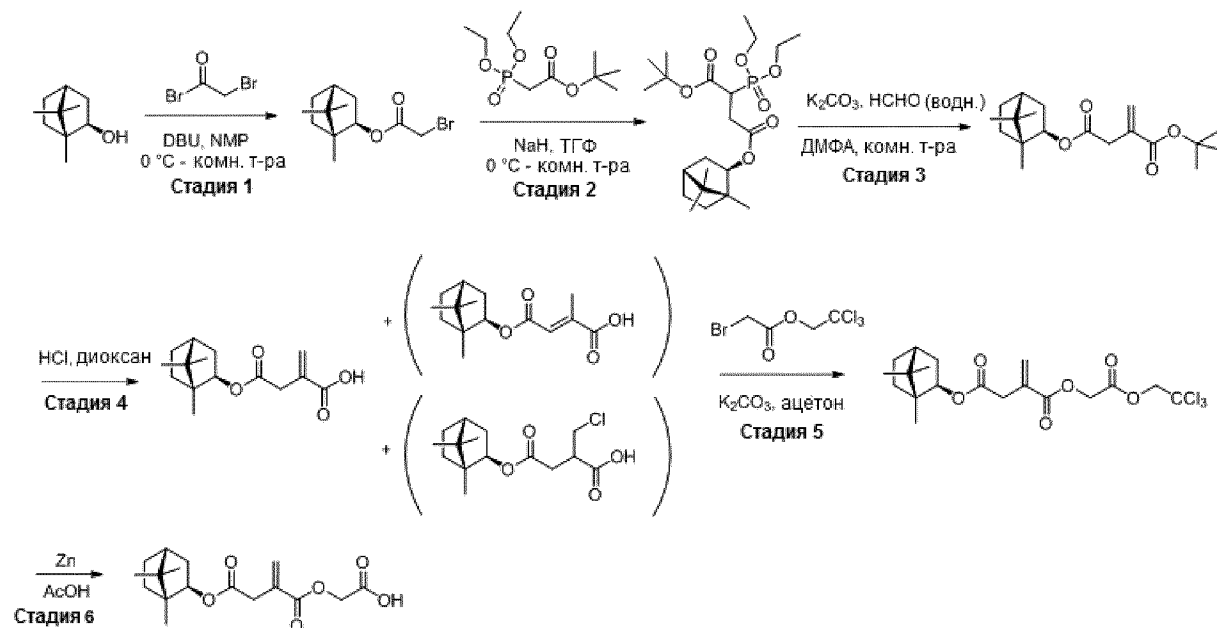
Таким же способом получали следующие соединения:

№ примера	Спирт, использованный на стадии 5 / Структура примера / Название	Данные ЖХМС / ¹ H ЯМР
191	1-циклогексилциклобутан-1-ол  2-((4-(1-циклогексилциклобутокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 347,2 (M+Na) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,09 (ш, 1H), 6,26 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,23 (с, 2H), 2,28-2,15 (м, 4 H), 1,88-1,80 (м, 1H), 1,79-1,68 (м, 6H), 1,63-1,61 (м, 1H), 1,54-1,45 (м, 1H), 1,20-1,06 (м, 2H), 1,02-0,92 (м, 2H).
192	2-метилоктан-2-ол  2-((2-метилен-4-((2-метилоктан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 337,3 (M+Na) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,11 (ш, 1H), 6,24 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,87 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,35 (с, 2H), 1,65-1,63 (м, 2H), 1,34 (с, 6H), 1,27-1,23 (м, 8H), 0,86 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
193	2-метилгептан-2-ол  2-((2-метилен-4-((2-метилгептан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 323,2 (M+Na) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,07 (ш, 1H), 6,24 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,87 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,27 (с, 2H), 1,67-1,63 (м, 2H), 1,34 (с, 6H), 1,29-1,18 (м, 6H), 0,85 (д, J = 6,8 Гц, 3H).
194	1-пентилциклобутан-1-ол  2-((2-метилен-4-оксо-4-(1-пентилциклобутокси)бутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 335,2 (M+Na) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,09 (ш, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,19-2,13 (м, 2H), 2,09-2,05 (м, 2H), 1,82-1,79 (м, 2H), 1,76-1,72 (м, 1H), 1,63-1,53 (м, 1H), 1,30-1,22 (м, 6H), 0,86 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
195	2-метилспиро[3.5]нонан-2-ол  2-((2-метилен-4-((2-метилспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 347,2 (M+Na) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,08 (ш, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,34 (с, 2H), 1,95 (к, J = 12,8 Гц, 4H), 1,46 (с, 3H), 1,40 (м, 4H), 1,31-1,30 (м, 6H).
206	1-пентилциклопропан-1-ол  2-((2-метилен-4-оксо-4-(1-пентилциклопропокси)бутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 299,2 (M+H) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,07 (ш, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,33 (с, 2H), 1,68-1,64 (м, 2H), 1,37-1,24 (м, 6H), 0,86 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 0,73 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 0,61 (т, J = 5,2 Гц, 2H).

2-Метилспиро[3.5]нонан-2-ол получали посредством добавления MeMgBr к соответствующему доступному в продаже кетону в ТГФ. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,92 (д, $J = 14,6$ Гц, 2H), 1,89 (д, $J = 14,4$ Гц, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,53-1,50 (м, 2H), 1,43-1,34 (м, 8H), 1,39 (с, 3H).

5

Пример 196 – 2-((2-метилен-4-оксо-4-(((экзо)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)бутаноил)окси)уксусная кислота



Стадия 1

- 10 К раствору (экзо)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ола (CAS № 124-76-5) (1,00 г, 6,49 ммоль) и DBU (1,48 г, 9,74 ммоль) в 1-метил-2-пирролидинона (20 мл) медленно, по каплям добавляли 2-бромацетилбромид (1,97 г, 9,74 ммоль) при 0 °С и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и МТБЭ (20 мл), разделяли и экстрагировали водный слой МТБЭ (2 x 10 мл). Объединенные
- 15 органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г, диоксид кремния, 0-3% МТБЭ/петролейный эфир) с получением (экзо)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-2-бромацетата (1,5 г, 5,11 ммоль, 79%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,74-
- 20 4,71 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 1,86-1,68 (м, 4H), 1,61-1,54 (м, 1H), 1,18-1,08 (м, 2H), 1,00 (с, 3H), 0,80 (с, 3H), 0,77 (с, 3H).

Стадия 2

- К раствору *трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (1,29 г, 5,11 ммоль) в ТГФ (20 мл)
- 25 добавляли суспензию NaH в минеральном масле (60% мас., 225 мг, 5,62 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь при 0 °С в течение 0,5 часа, затем добавляли (экзо)-

1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-2-бромацетат (1,50 г, 5,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили разбавленным водным раствором HCl (0,5 М) до pH = 5 и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г, диоксид кремния, 1:4-1:2 EtOAc/петролейный эфир) с получением 1-(*трет*-бутил)-4-((*экзо*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)сукцината (1,60 г, 3,59 ммоль, 70%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 469,4 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 3

К смеси 1-(*трет*-бутил)-4-((*экзо*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)сукцината (1,60 г, 3,59 ммоль) и карбоната калия (990 мг, 7,17 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли раствор формальдегида в воде (37% мас., 2,9 мл, 35,9 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (15 мл) и экстрагировали МТБЭ (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (2 x 10 мл) и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 30 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(*трет*-бутил)-4-((*экзо*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-метиленсукцината (850 мг, 2,64 ммоль, 73%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 345,4 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 4

К раствору 1-(*трет*-бутил)-4-((*экзо*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-метиленсукцината (400 мг, 1,24 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 М, 4,0 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении при 40 °С с получением неочищенной смеси 33:20:47 2-метил-4-оксо-4-(((*экзо*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)бутановой кислоты (ЖХМС (система 2, метод С) m/z 289,4 (M+Na)⁺ (ЭР⁺)), 2-метил-4-оксо-4-(((*экзо*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)бут-2-еновой кислоты (ЖХМС (система 2, метод С) m/z 289,4 (M+Na)⁺ (ЭР⁺)) и 2-(хлорметил)-4-оксо-4-(((*экзо*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)бутановой кислоты (ЖХМС (система 2, метод С) m/z 325,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺)) (400 мг) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии.

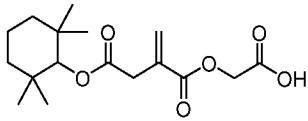
Стадия 5

К неочищенной смеси 33:20:47 2-метил-4-оксо-4-(((эко)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси) бутановой кислоты, (2-метил-4-оксо-4-(((эко)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)бут-2-еновой кислоты и 2-(хлорметил)-4-оксо-4-(((эко)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)бутановой кислоты (400 мг), и карбоната калия (342 мг, 2,48 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (331 мг, 1.24 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 30 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(2-оксо-2-(2,2,2-трихлорэтокси)этил)-4-((эко)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-метиленсукцината (450 мг, 0,99 ммоль, 80% за две стадии) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 477,0 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

15 Стадия 6

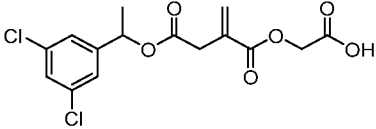
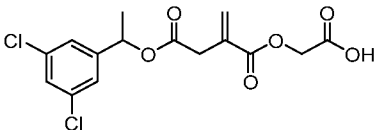
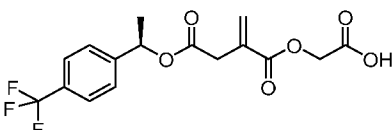
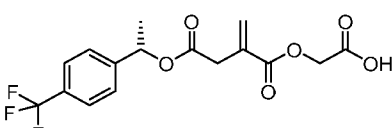
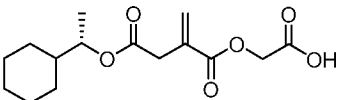
К раствору 1-(2-оксо-2-(2,2,2-трихлорэтокси)этил)-4-((экзо)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-метиленсукцината (450 мг, 0,99 ммоль) в AcOH (5 мл) добавляли цинковый порошок (322 мг, 4,96 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 30 °С. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода), градиент: 40-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 30 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((2-метилен-4-оксо-4-(((экзо)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)бутаноил)окси)уксусной кислоты (77 мг, 0,23 ммоль, 24%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 347,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,06 (ш, 1H), 6,27 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,92 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,54 (дд, J = 8,0, 3,6 Гц, 1H), 3,35 (с, 2H), 1,74-1,60 (м, 4H), 1,53-1,47 (м, 1H), 1,13-1,01 (м, 2H), 0,88 (с, 3H), 0,79 (с, 3H), 0,75 (с, 3H).

Таким же способом получали следующее соединение:

№ примера	Спирт / Структура примера / Название	Данные ЖХМС / ^1H ЯМР
197	2,2,6,6-тетраметилциклогексан-1-ол  2-((2-метилден-4-оксо-4-((2,2,6,6-тетраметилциклогексил)окси)бутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 349,3 ($\text{M}+\text{Na}^+$) (ЭР^+). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 13,09 (ш, 1H), 6,31 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,40 (с, 1H), 3,46 (с, 2H), 1,56-1,44 (1H, м), 1,45-1,37 (2H, м), 1,37-1,29 (м, 1H), 1,27-1,16 (м, 2H), 0,86 (с, 6H), 0,75 (с, 6H).

2,2,6,6-Тетраметилциклогексан-1-ол получали восстановлением соответствующего доступного в продаже кетона с помощью NaBH_4 в MeOH . ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 4,40 (ш, 1H), 2,83 (с, 1H), 1,56-1,48 (1H, м), 1,47-1,38 (м, 2H), 1,36-1,28 (м, 1H), 1,22-1,11 (м, 2H), 0,93 (с, 6H), 0,88 (с, 6H).

Следующие примеры получали в соответствии со способом, описанным в примере 114, но используя спирты, указанные ниже, вместо 3-этоксипропан-1-ола:

№ примера	Спирт / Структура примера / Название	Данные ЖХМС / ¹ Н ЯМР
198	1-(3,5-дихлорфенил)этан-1-ол (изомер 1)  2-((4-(1-(3,5-дихлорфенил)этокси)-2-метилтен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота (изомер 1)	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 383,0 (M+Na) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,12 (ш, 1H), 7,54 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 6,31 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,96 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,77 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 1,44 (д, J = 6,4 Гц, 3H).
199	1-(3,5-дихлорфенил)этан-1-ол (изомер 2)  2-((4-(1-(3,5-дихлорфенил)этокси)-2-метилтен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота (изомер 2)	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 383,0 (M+Na) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,12 (ш, 1H), 7,54 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 6,31 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,96 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,77 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 1,44 (д, J = 6,4 Гц, 3H).
200	(R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-ол  (R)-2-((2-метилтен-4-оксо-4-(1-(4-(трифторметил)фенил)этокси)бутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 383,0 (M+Na) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,13 (ш, 1H), 7,73 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,57 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,30 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,86 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,46 (с, 2H), 1,47 (д, J = 6,4 Гц, 3H).
201	(S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-ол  (S)-2-((2-метилтен-4-оксо-4-(1-(4-(трифторметил)фенил)этокси)бутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 383,0 (M+Na) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,06 (ш, 1H), 7,73 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,57 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,30 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,86 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,46 (с, 2H), 1,47 (д, J = 6,4 Гц, 3H).
203	(S)-1-циклогексилэтан-1-ол  (S)-2-((4-(1-циклогексилэтокси)-2-метилтен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота	ЖХМС (система 2, метод В) m/z 321,3 (M+Na) ⁺ (ЭР ⁺). ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,14 (ш, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,66-4,58 (м, 1H), 3,26 (с, 2H), 1,69-1,67 (м, 3H), 1,62-1,53 (м, 2H), 1,42-1,35 (м, 1H), 1,25-1,08 (м, 3H), 1,15 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,04-0,82 (м, 2H).

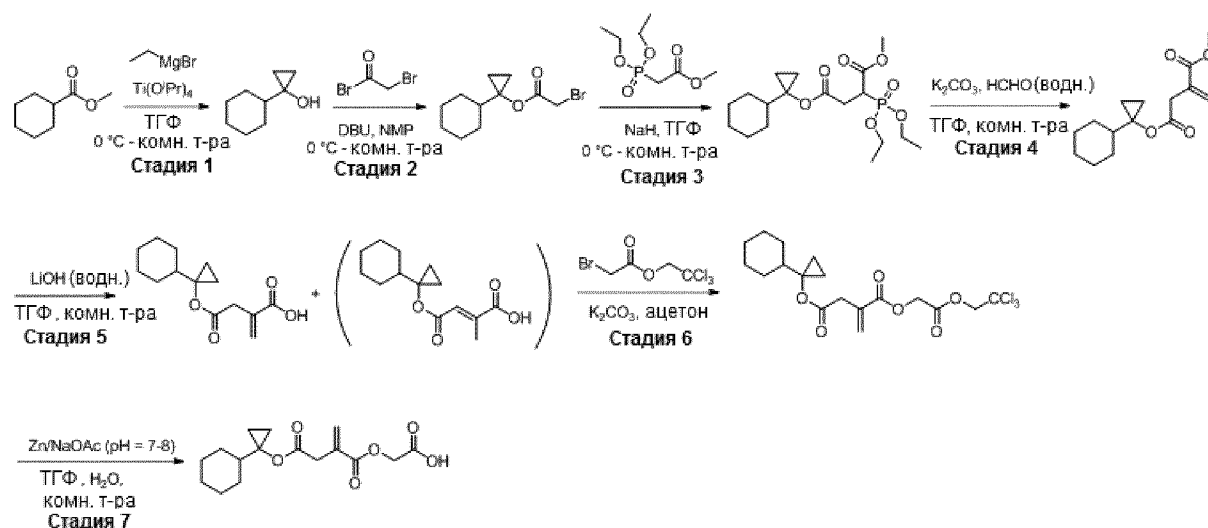
5 1-(3,5-Дихлорфенил)этан-1-ол (изомер 1) получали следующим способом: рацемический 1-(3,5-дихлорфенил)этан-1-ол разделяли с помощью хиральной СЖХ (колонка:

CHIRALPAK AY-3 4,6x100 мм; скорость потока: 2 мл/мин; система растворителя: 10% IPA/CO₂; длина волны сбора: 214 нм). Изомер 1 был первым элюированным пиком при 1,34 мин.

- 5 1-(3,5-Дихлорфенил)этан-1-ол (изомер 2) получали следующим способом: рацемический 1-(3,5-дихлорфенил)этан-1-ол разделяли с помощью хиральной СЖХ (колонка: CHIRALPAK AY-3 4,6x100 мм; скорость потока: 2 мл/мин; система растворителя: 10% IPA/CO₂; длина волны сбора: 214 нм). Изомер 2 был вторым элюированным пиком при 1,53 мин.

10

Пример 202 – 2-((4-(1-циклогексилциклопропокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусная кислота



15 **Стадия 1**

К раствору метилциклогексанкарбоксилата (4,26 г, 30 ммоль) и тетраизопропоксида титана (11,93 г, 42 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0 °С медленно добавляли раствор этилмагнийбромид в диэтиловом эфире (3 М, 30 мл, 90 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (60 мл),
 20 и перемешивали в течение 1 часа до образования серого осадка и затем фильтровали. Фильтрат экстрагировали МТБЭ (3 x 40 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-3% EtOAc/петролейный эфир) с получением 1-циклогексилциклопропан-1-ола (2,50 г,
 25 17,8 ммоль, 60%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,80-1,75 (м, 4H), 1,69-1,66 (м, 1H), 1,26-1,17 (м, 5H), 0,94-0,92 (м, 1H), 0,70-0,67 (м, 2H), 0,45-0,42 (м, 2H). Один способный к обмену протон был не виден.

Стадия 2

К раствору 1-циклогексилциклопропан-1-ола (1,50 г, 10,7 ммоль) и DBU (2,43 г, 16,05 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (20 мл) медленно, по каплям добавляли 2-бромацетилбромид (3,24 г, 16,05 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную смесь при 5 комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и МТБЭ (20 мл), разделяли и экстрагировали водный слой МТБЭ (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-3% МТБЭ/петролейный эфир) 10 с получением 1-циклогексилциклопропил-2-бромацетата (1,70 г, 6,51 ммоль, 61%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,74 (с, 2H), 1,80-1,73 (м, 5H), 1,67-1,64 (м, 1H), 1,24-1,08 (м, 3H), 0,95-0,79 (м, 2H), 0,70-0,67 (м, 4H).

Стадия 3

15 К раствору метил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (1,36 г, 6,51 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли суспензию NaN в минеральном масле (60% мас., 261 мг, 6,51 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь при 0 °С в течение 0,5 часа. Затем добавляли 1-циклогексилциклопропил-2-бромацетат (1,70 г, 6,51 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили 20 разбавленным водным раствором HCl (0,5 М) до pH = 5 и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С с получением 4-(1-циклогексилциклопропил)-1-метил-2-(диэтоксифосфорил)сукцината (2,70 г, 6,92 ммоль, >100%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Неочищенный продукт 25 напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 413,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 4

30 К смеси 4-(1-циклогексилциклопропил)-1-метил-2-(диэтоксифосфорил)сукцината (2,70 г, 6,92 ммоль) и карбоната калия (1,83 г, 13,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли раствор формальдегида в воде (37% мас., 11,2 мл, 138 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали МТБЭ (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (2 x 15 мл) и насыщенным солевым 35 раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 30 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 4-(1-циклогексилциклопропил)-1-

метил-2-метиленсукцината (1,20 г, 4,51 ммоль, 65%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 267,3 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 5

- 5 К раствору 4-(1-циклогексилциклопропил)-1-метил-2-метиленсукцината (600 мг, 2,25 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли раствор LiOH в воде (2 М, 3,4 мл, 6,75 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 7 часов (осталось примерно 24% исходного вещества). Реакционную смесь подкисляли разбавленным водным раствором HCl (0,5 М) до pH = 3 и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл).
- 10 Слои EtOAc промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С с получением смеси 2:1 4-(1-циклогексилциклопропокси)-2-метил-4-оксобутановой кислоты и 4-(1-циклогексилциклопропокси)-2-метил-4-оксобут-2-еновой кислоты (500 мг, 1,98 ммоль, 88%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на
- 15 следующей стадии. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 253,4 (M+H)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 6

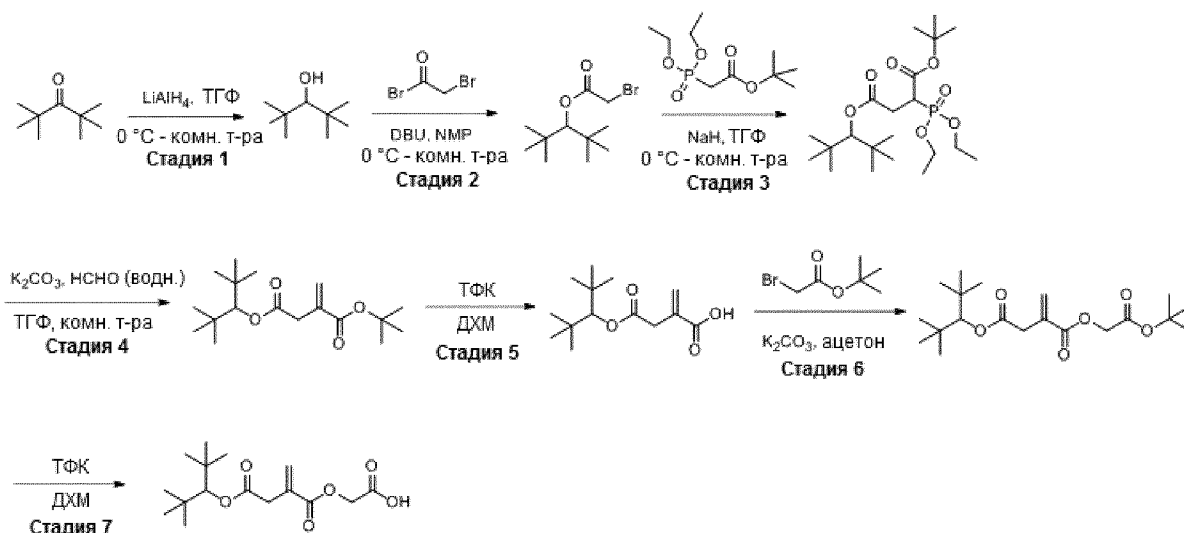
- К раствору смеси 2:1 4-(1-циклогексилциклопропокси)-2-метил-4-оксобутановой кислоты и 4-(1-циклогексилциклопропокси)-2-метил-4-оксобут-2-еновой кислоты (500 мг, 1,98
- 20 ммоль), и карбоната калия (328 мг, 2,38 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли 2,2,2-трихлорэтил-2-бромацетат (530 мг, 1,98 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 30 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный
- 25 эфир) с получением 4-(1-циклогексилциклопропил)-1-(2-оксо-2-(2,2,2-трихлорэтокси)этил)-2-метиленсукцината (300 мг, 0,68 ммоль, 34%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 463,1 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 7

- 30 К раствору 4-(1-циклогексилциклопропил)-1-(2-оксо-2-(2,2,2-трихлорэтокси)этил)-2-метиленсукцината (100 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли цинковый порошок (71 мг, 1,10 ммоль) и ацетат натрия (90 мг, 1,10 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 30 °С. Очищали
- 35 остаток препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода), градиент: 30-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 30 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((4-

(1-циклогексилциклопропокси)-2-метил-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты (6 мг, 0,019 ммоль, 9%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 311,2 ($M+H$)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 6,43 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,31 (с, 2H), 1,79-1,71 (м, 5H), 1,66-1,63 (м, 1H), 1,25-1,15 (м, 2H), 1,11-1,05 (м, 1H), 0,92-0,83 (м, 2H), 0,74 (д, $J = 2,0$ Гц, 4H). Один способный к обмену протон был не виден.

Пример 204 – 2-((2-метил-4-оксо-4-((2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ил)окси)бутаноил)окси)уксусная кислота



Стадия 1

К раствору 2,2,4,4-тетраметилпентан-3-она (1,5 г, 10,6 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл) добавляли LiAlH₄ (802 мг, 21,1 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси последовательно добавляли воду (1 мл), водный раствор NaOH (15% мас., 1 мл), воду (2,5 мл) и Na₂SO₄ (20 г), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 минут, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 35 °С с получением 2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ола (1,4 г, 9,70 ммоль, 90%) в виде бесцветных кристаллов. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,12 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 1,23 (с, 18H). Один способный к обмену протон был не виден.

Стадия 2

К раствору 2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ола (1,3 г, 9,02 ммоль) и DBU (2,74 г, 18,0 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (45 мл) медленно, по каплям добавляли 2-бромацетилбромид (3,64 г, 18,0 ммоль) при 0 °С и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и МТБЭ (20 мл), разделяли и экстрагировали водный слой МТБЭ (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (50 г, диоксид кремния, 0-10% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ил-2-бромацетата (1,50 г, 5,68 ммоль, 62%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,63 (с, 1H), 3,87 (с, 2H), 1,04 (с, 18H).

Стадия 3

К раствору *трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (1,43 г, 5,68 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли суспензию NaN в минеральном масле (60% мас., 227 мг, 5,68 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь при 0 °С с течение 0,5 часа. Затем добавляли 2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ил-2-бромацетат (1,5 г, 5,68 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили разбавленным водным раствором HCl (0,5 M) до pH = 5 и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С с получением неочищенного 1-(*трет*-бутил)-4-(2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ил)-2-(диэтоксифосфорил)сукцината (3,00 г, 6,87 ммоль, >100%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 459,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

Стадия 4

К раствору 1-(*трет*-бутил)-4-(2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ил)-2-(диэтоксифосфорил)сукцината (3,00 г, ~6,87 ммоль, неочищенный) и карбоната калия (1,90 г, 13,8 ммоль) в ТГФ (24 мл) и H₂O (6 мл) добавляли раствор формальдегида в воде (37% мас., 11,15 мл, 138 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (15 мл) и экстрагировали МТБЭ (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (2 x 10 мл) и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(*трет*-бутил)-4-(2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ил)-2-метиленсукцината (1,45 г, 4,64 ммоль, 68%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 335,4 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 6,24 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,63 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 3,35 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 1,48 (с, 9H), 0,98 (с, 18H).

Стадия 5

Раствор 1-(*трет*-бутил)-4-(2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ил)-2-метиленсукцината (450 мг, 1,44 ммоль) в ТФК/ДХМ (2:1, 7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4

часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении при 40 °С с получением 2-метилтен-4-оксо-4-((2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ил)окси)бутановой кислоты (400 мг, 1,56 ммоль, >100%) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 279,4 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

5

Стадия 6

К раствору 2-метилтен-4-оксо-4-((2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ил)окси)бутановой кислоты (400 мг, 1,56 ммоль) и карбоната калия (645 мг, 4,68 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (608 мг, 3,12 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °С. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г, диоксид кремния, 0-20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)-4-(2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ил)-2-метилтенсукцината (430 мг, 1,16 ммоль, 81%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (система 2, метод С) m/z 393,4 (M+Na)⁺ (ЭР⁺).

10

15

Стадия 7

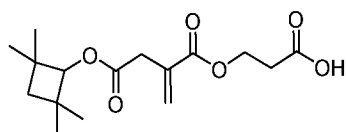
Раствор 1-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)-4-(2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ил)-2-метилтенсукцината (430 мг, 1,16 ммоль) в ТФК/ДХМ (2:1, 6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °С. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода), градиент: 50-95% MeCN; длина волны сбора: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((2-метилтен-4-оксо-4-((2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ил)окси)бутаноил)окси)уксусной кислоты (302 мг, 0,96 ммоль, 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 337,3 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 13,01 (ш, 1H), 6,30 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,97 (с, J = 1,2 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,45 (с, 1H), 3,45 (с, 2H), 0,93 (с, 18H).

20

25

30

Пример 207 – 3-((2-метилтен-4-оксо-4-(2,2,4,4-тетраметилциклобутоксид)бутаноил)окси)пропановая кислота



35

Пример 207 получали в соответствии со способом, описанным в примере 80, но используя 2,2,4,4-тетраметилциклобутан-1-ол вместо 4-октилитаконата. ЖХМС (система 2, метод В) m/z 335,2 (M+Na)⁺ (ЭР⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,41 (ш, 1H), 6,17 (д, J = 1,2 Гц,

1H), 5,85 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,25 (т, J = 2,0 Гц, 2H), 3,39 (с, 2H), 2,59 (т, J = 2,0 Гц, 2H), 1,51 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,41 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,10 (с, 6H), 1,00 (с, 6H).

Биологический пример 1 – Анализ AlphaLISA цитокинов IL-1 β и IL-6 в THP-1

5

Измерение ингибирующего действия на выработку цитокинов IL-1 β и IL-6 в THP-1

Профили ингибирования цитокинов соединениями формулы (IW-1) определяли анализом дифференцированных клеток THP-1. Все анализы проводили в питательной среде RPMI-1640 (Gibco) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS; Gibco), 1% пенициллина-стрептомицина и 1% пирувата натрия, если не указано иное. Анализы ингибирования цитокинов IL-1 β и IL-6 проводили в теновом фенотипе дифференцированных клеток THP-1, как описано ниже. Все описанные реагенты приобретали у компании Sigma-Aldrich, если не указано иное. Соединения получали в виде исходных 10 мМ растворов в ДМСО.

Процедура анализа

Клетки THP-1 выращивали в виде суспензии до конфлюентности 80% в соответствующей питательной среде. Клетки собирали, суспендировали и обрабатывали соответствующей концентрацией форбол-12-миристат-13-ацетата (PMA) в течение 72 часов (37°C/5% CO₂).

После 72-часовой инкубации клеток THP-1 удаляли клеточную среду и заменяли свежей питательной средой, содержащей 1% FBS. Отдельно получали рабочие концентрации соединений в питательной среде, обработанной 10% FBS, и предварительно инкубировали с клетками в течение 30 минут (37°C/5% CO₂). После 30-минутной предварительной инкубации с соединением клетки THP-1 обрабатывали соответствующей концентрацией LPS и затем инкубировали THP-1 в течение 24 часов (37°C/5% CO₂). Затем в планшеты с THP-1 вводили соответствующую конечную концентрацию нигерицина и инкубировали в течение 1 часа (37°C/5% CO₂), затем собирали надосадочный раствор с THP-1 и помещали в отдельные полипропиленовые 96-луночные планшеты для выдержки.

Подготавливали реагенты из коммерческих наборов IL-1 β и IL-6 (Perkin Elmer) и использовали по инструкциям производителя. Затем измеряли флуоресцентный сигнал, обнаруживаемый микропланшетридером (EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer).

Рассчитывали процентное ингибирование каждого цитокина посредством нормализации данных из образцов относительно верхнего и нижнего контрольных образцов,

использованных в каждом планшете (+/- LPS, соответственно). Затем строили график зависимости процентного ингибирования от концентрации соединения и определяли 50% ингибирующую концентрацию (IC_{50}) на основании полученной кривой зависимости ответа от концентрации.

5

Исследовали множество иллюстративных соединений формулы (IW-1), и результаты представлены ниже в таблице 1. В качестве сравнительных соединений включали диметилитаконат и диметилфумарат. Все соединения формулы (IW-1), представленные в таблице 1, демонстрировали сравнимую или более высокую эффективность в отношении снижения цитокинов IL-1 β и/или IL-6, по сравнению с диметилитаконатом и/или диметилфумаратом. Некоторые соединения, представленные в таблице 1, демонстрировали улучшенную эффективность в отношении снижения цитокинов IL-1 β и/или IL-6, по сравнению с диметилитаконатом и/или диметилфумаратом.

10

15 Таблица 1 – Значения IC_{50} IL-1 β и IL-6 в клетках THP-1 (мкМ)

Соединение	IL-1 β (IC_{50})	IL-6 (IC_{50})
диметилфумарат	14,4	9,3
диметилитаконат	>100	100,0
Пример 1	9,3	6,0
Пример 2	5,0	2,9
Пример 3	15,6	56,2
Пример 4	9,3	3,6
Пример 5	6,5	2,0
Пример 6	12,8	12,1
Пример 7	16,7	12,0
Пример 9	4,7	2,2
Пример 10	27,9	7,6
Пример 11	3,7	НТ*
Пример 12	28,2	11,3
Пример 14	1,6	2,1
Пример 15	15,4	8,9
Пример 16	1,7	1,1
Пример 17	1,5	1,4
Пример 19	3,6	1,9
Пример 20	5,6	3,4
Пример 21	2,9	2,4
Пример 22	15,4	7,0

Соединение	IL-1 β (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)
диметилфумарат	14,4	9,3
диметилитаконат	>100	100,0
Пример 23	8,2	4,5
Пример 24	15,0	4,2
Пример 25	1,9	1,9
Пример 26	16,1	НТ*
Пример 27	12,2	6,4
Пример 28	5,2	2,2
Пример 29	18,4	7,9
Пример 30	11,3	4,8
Пример 31	12,9	15,5
Пример 32	18,9	9,5
Пример 33	14,1	11,7
Пример 34	31,8	16,1
Пример 35	6,7	3,7
Пример 36	20,5	8,9
Пример 38	7,4	6,8
Пример 39	5,1	7,3
Пример 40	1,7	3,4
Пример 46	6,7	3,0
Пример 47	3,3	3,0
Пример 48	10,1	5,1
Пример 49	7,2	5,5
Пример 50	2,7	1,7
Пример 51	7,3	4
Пример 52	8,5	2,5
Пример 53	9,3	5,4
Пример 54	3,9	1,5
Пример 55	5,1	3,8
Пример 56	7,9	3,5
Пример 57	4,4	2,6
Пример 58	6,5	3,8
Пример 59	13,3	8,8
Пример 60	1,9	1,4
Пример 61	6,1	5

Соединение	IL-1 β (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)
диметилфумарат	14,4	9,3
диметилитаконат	>100	100,0
Пример 62	3,5	2,8
Пример 63	1,3	2,5
Пример 64	10,2	12,6
Пример 65	22,6	22,4
Пример 66	2,3	2,5
Пример 67	5,7	4,8
Пример 68	24	9,1
Пример 69	1,7	2,2
Пример 70	6,1	9,4
Пример 71	8,7	9,6
Пример 72	11,4	8,2
Пример 73	24,1	23,5
Пример 74	4,2	НТ*
Пример 75	11,2	НТ*
Пример 76	4,1	НТ*
Пример 77	14,5	НТ*
Пример 78	4,2	НТ*
Пример 79	11,9	13,5
Пример 80	9,6	5,3
Пример 81	100	52,1
Пример 82	25,7	18,9
Пример 83	34,2	96,9
Пример 84	14,3	22
Пример 85	22,6	18,6
Пример 86	100	15,7
Пример 87	28,1	100
Пример 88	25,2	20,4
Пример 89	17,5	12,6
Пример 90	16,4	9,8
Пример 91	48,1	33,8
Пример 92	75,3	21,2
Пример 93	73,8	28,1
Пример 94	5,3	НТ*

Соединение	IL-1 β (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)
диметилфумарат	14,4	9,3
диметилитаконат	>100	100,0
Пример 95	80,6	НТ*
Пример 96	15,7	47,1
Пример 97	29,3	30,3
Пример 98	2,1	4,3
Пример 99	1,9	2,5
Пример 100	11	5,1
Пример 101	15,2	4,7
Пример 102	1,5	1,1
Пример 103	55,5	НТ*
Пример 104	14,4	НТ*
Пример 105	27,9	НТ*
Пример 106	15,6	НТ*
Пример 107	10	2,7
Пример 108	11,1	3,1
Пример 109	10,6	6,8
Пример 110	8,5	4,4
Пример 111	100	70,9
Пример 112	14,6	НТ*
Пример 113	100	48,5
Пример 114	100	56,2
Пример 115	59,5	36,3
Пример 116	100	60,4
Пример 117	100	43,9
Пример 118	16,2	14
Пример 119	82,4	47,5
Пример 120	26,9	7,7
Пример 121	54,2	НТ*
Пример 122	13	НТ*
Пример 123	19,5	НТ*
Пример 124	52,4	НТ*
Пример 125	17	НТ*
Пример 126	0,7	НТ*
Пример 127	44,9	НТ*

Соединение	IL-1 β (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)
диметилфумарат	14,4	9,3
диметилитаконат	>100	100,0
Пример 128	32,7	НТ*
Пример 129	5,5	НТ*
Пример 130	16	НТ*
Пример 131	4,4	НТ*
Пример 132	4,3	НТ*
Пример 133	14,8	НТ*
Пример 134	9,8	НТ*
Пример 135	4,2	НТ*
Пример 136	54,2	НТ*
Пример 137	5,7	НТ*
Пример 138	6,8	5,2
Пример 139	21,7	15,1
Пример 140	7,8	НТ
Пример 141	6,5	НТ
Пример 142	6,2	НТ
Пример 143	2,0	НТ
Пример 144	1,7	НТ
Пример 145	19,3	НТ
Пример 146	8,5	НТ
Пример 147	13,4	НТ
Пример 148	29,6	НТ
Пример 149	12,1	НТ
Пример 150	11,7	НТ
Пример 151	10,3	НТ
Пример 152	10,3	НТ
Пример 153	7,0	НТ
Пример 154	8,4	НТ
Пример 155	16,5	НТ
Пример 156	27,9	НТ
Пример 157	41,6	НТ
Пример 158	24,2	НТ
Пример 159	31,9	НТ
Пример 160	8,1	НТ

Соединение	IL-1 β (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)
диметилфумарат	14,4	9,3
диметилитаконат	>100	100,0
Пример 161	6,8	НТ
Пример 162	14,7	НТ
Пример 163	23,9	НТ
Пример 164	2,0	НТ
Пример 165	15,8	НТ
Пример 166	67,4	НТ
Пример 167	29,1	НТ
Пример 168	49,3	НТ
Пример 169	15,6	НТ
Пример 170	14,7	НТ
Пример 171	21,8	НТ
Пример 172	23,8	НТ
Пример 173	27,6	НТ
Пример 174	10,9	НТ
Пример 175	7,6	НТ
Пример 176	12,0	НТ
Пример 177	20,5	НТ
Пример 178	24,6	НТ
Пример 179	11,0	НТ
Пример 180	8,2	НТ
Пример 181	32,8	НТ
Пример 182	6,1	НТ
Пример 183	9,6	НТ
Пример 184	33,9	НТ
Пример 185	21,6	8,8
Пример 186	3,5	НТ
Пример 187	2,9	НТ
Пример 188	3,5	НТ
Пример 189	57,9	НТ
Пример 190	58,4	НТ
Пример 191	26,6	НТ
Пример 192	10,6	НТ
Пример 193	17,6	НТ

Соединение	IL-1 β (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)
диметилфумарат	14,4	9,3
диметилитаконат	>100	100,0
Пример 194	24,8	НТ
Пример 195	24,3	НТ
Пример 196	18,8	НТ
Пример 197	21,4	НТ
Пример 198	22,0	НТ
Пример 199	18,3	НТ
Пример 200	11,5	НТ
Пример 201	24,6	НТ
Пример 202	36,7	НТ
Пример 203	22,0	НТ
Пример 204	41,7	НТ
Пример 205	1,7	НТ
Пример 206	19,1	НТ
Пример 207	100	НТ

НТ* = не тестировали

Биологический пример 2 – анализ активации фермента NQO1

5 Анализ активации фермента NQO1 как показатель активации NRF2 в теневом фенотипе клеток THP-1

Дегидрогеназа НАД(Ф)Г [хинон] 1 (NQO1) представляет собой ген-мишень антиоксиданта, активируемый повышенной активностью NRF2. Индукция указанного гена сопровождается ингибированием транскрипции провоспалительного цитокина и подавлением воспалительного ответа (Kobayashi E. H. *et al.*, 2016). Действие соединений формулы (IW-1) на активацию фермента NQO1 определяли в клеточном анализе активации NQO1 (Abcam). Анализ активации NQO1 проводили в дифференцированных клетках THP-1 (клеточная линия, подобная моноцитам человека), как описано ниже. Все описанные реагенты приобретали у компании Sigma-Aldrich, если не указано иное. Соединения получали в виде исходных 10 мМ растворов в ДМСО.

Процедура анализа

Клетки THP-1 выращивали в виде суспензии до конфлюентности 80% в соответствующей питательной среде. Клетки собирали, суспендировали, обрабатывали форбол-12-миристат-13-ацетатом (PMA) и помещали на планшет в соответствии с плотностью клеток, необходимой для каждого формата планшета, на 72 часа (37°C/5% CO₂).

5

После 72-часовой инкубации клеток THP-1 удаляли клеточную среду и заменяли свежей средой. Получали рабочие концентрации соединений и предварительно инкубировали в течение 30 минут (37°C/5% CO₂). Затем проводили обработку планшета с клетками THP-1, обработанных PMA, с последующей обработкой LPS. В каждый планшет включали «нижний» (только с носителем ДМСО) контроль и «верхний» (указанная концентрация диметилфумарата) контроль в момент обработки соединением. Затем клетки инкубировали в течение 48 часов (37°C/5% CO₂), после чего подготавливали все реагенты для анализа NQO1 по инструкциям производителя. Буфер для экстракции NQO1 вводили в клетки THP-1, промытые PBS, и инкубировали на льду в течение 15 минут с получением лизатов THP-1 для анализа активности NQO1. Лизаты THP-1 разбавляли PBS 1:5 и обрабатывали реакционным буфером NQO1, полученным из набора, 1:1 по объему. Затем на соответствующем ридере проводили кинетическое измерение абсорбции в течение 6 минут.

10

15

20

Для определения активации определяли кратность изменения отклика в каждой лунке, рассчитывая сначала средние данные активации NQO1 для контрольного образца с носителем, а затем производя деление отклика в отдельной лунке на усредненный отклик NQO1 для контрольного образца с носителем, как показано ниже:

25

Кратность изменения = (объем образца)/среднее_{Min}

где «Min» = значение контрольного образца только с носителем

30

По полученной кривой кратности изменения отклика определяли относительную 50% активирующую концентрацию (EC₅₀). Максимальную эффективность (E_{max}) записывали как процентную активацию, рассчитанную при наибольшей концентрации соединения, использованной для титрования. При невозможности построения полной кривой, препятствующем правильной подгонке кривой, значение E_{max} экстраполировали с использованием существующих данных кривой. Все данные процентной активации нормализовали по контрольным образцам с ДМФ и носителем, что означает, что E_{max} отражает процентное ингибирование, достигнутое для определенного соединения при конкретной концентрации, по сравнению со значением, достигнутым для ДМФ

35

(использованного в качестве «верхнего» контроля и, следовательно, отображающего 100% активацию).

Исследовали множество соединений формулы (IW-1), и результаты представлены ниже в
5 таблице 2. В качестве сравнительных соединений включали диметилитаконат и диметилфумарат. Все соединения формулы (IW-1), представленные в таблице 2 (за исключением примера 185), демонстрировали более низкое значение EC_{50} и/или более высокое значение E_{max} по сравнению с диметилитаконатом и/или диметилфумаратом.

Таблица 2 - Активация фермента NQO1

Соединение	EC ₅₀ (мкМ)	E _{max} (%)
диметилитаконат	74,1	144
диметилфумарат	12,9	126
Пример 1	6,9	167
Пример 2	4,6	213
Пример 3	14,7	91
Пример 4	13,6	171
Пример 5	5,9	81
Пример 6	30,6	154
Пример 7	7,3	78
Пример 8	35,4	152
Пример 9	9,8	98
Пример 10	15,2	107
Пример 11	10,4	124
Пример 12	22,7	88
Пример 13	2,8	45
Пример 14	14,4	180
Пример 16	19,8	108
Пример 17	2,6	68
Пример 18	5,4	67
Пример 19	51,0	44
Пример 20	20,0	224
Пример 21	12,1	150
Пример 37	21,0	105
Пример 38	8,5	111
Пример 39	1,3	59
Пример 40	16,6	56
Пример 41	38,1	129
Пример 42	24,3	66
Пример 43	169,8	150
Пример 44	64,6	217
Пример 45	1,6	72

Биологический пример 3 – Анализ AlphaLISA цитокинов IL-1 β и IL-6 в первичных моноцитах человека

Измерение ингибирующего действия на выработку цитокинов IL-1 β и IL-6 в выделенных первичных моноцитах человека

Профили ингибирования цитокинов соединениями формулы (IV-1) определяли клеточным анализом выделенных первичных моноцитов человека CD14⁺. Все анализы проводили в питательной среде RPMI-1640 (Gibco) с добавлением термически инактивированной эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) и 1% пенициллина-стрептомицина, если не указано иное. Анализы ингибирования цитокинов IL-1 β и IL-6 проводили в теневом фенотипе выделенных клеток первичных человеческих моноцитов, как описано ниже. Все описанные реагенты приобретали у компании Sigma-Aldrich, если не указано иное. Соединения получали в виде исходных 100 мМ растворов в ДМСО.

Процедура анализа

Из цельной крови человека выделяли первичные мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC). После выделения PBMC проводили стадию выделения моноцитов CD14⁺, на которой магнитные шарики CD14⁺ (Miltenyi Biotec) инкубировали в течение 15 минут с суспензией PBMC, которую предварительно обрабатывали ледяным буфером для выделения Т-клеток (PBS, 0,5% BSA, 2 мМ ЭДТК). После инкубации с шариками обработанную клеточную суспензию пропускали через магнитную разделительную колонку, выполненную с возможностью позитивного отбора клеток с магнитной меткой. Затем выделенные моноциты CD14⁺ помещали на планшет с соответствующей плотностью клеток для проведения анализа, затем обрабатывали соединением в день засева на планшет. Отдельно получали рабочие концентрации соединений в чистой питательной среде RPMI-1640 и предварительно инкубировали с клетками в течение 30 минут (37°C/5% CO₂). После 30-минутной предварительной инкубации с соединением первичные моноциты обрабатывали соответствующей концентрацией LPS и затем инкубировали в течение 24 часов (37°C/5% CO₂). Затем в планшеты с первичными моноцитами вводили соответствующую конечную концентрацию нигерицина и инкубировали в течение 1 часа (37°C/5% CO₂), затем собирали надосадочный раствор с моноцитов и помещали в отдельные полипропиленовые 96-луночные планшеты, после чего начинали анализ AlphaLISA цитокинов.

Подготавливали реагенты из коммерческих наборов IL-1 β и IL-6 (Perkin Elmer) и использовали по инструкциям производителя. Затем измеряли флуоресцентный сигнал в микропланшете (EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer).

- 5 Рассчитывали процентное ингибирование каждого цитокина посредством нормализации данных из образцов относительно верхнего и нижнего контрольных образцов, использованных в каждом планшете (+/- LPS, соответственно). Затем строили график зависимости процентного ингибирования от концентрации соединения и определяли 50% ингибирующую концентрацию (IC₅₀) на основании полученной кривой зависимости от ответа от концентрации.

Исследовали множество иллюстративных соединений формулы (IW-1), и результаты представлены ниже в таблице 3. В качестве сравнительных соединений включали диметилфумарат и 4-октилитаконат. Примеры 2, 3 и 9 демонстрировали более низкие значения IC₅₀, чем диметилфумарат. Все испытанные соединения демонстрировали более низкие значения IC₅₀, чем 4-октилитаконат.

Таблица 3 – Значения IC₅₀ IL-1 β и IL-6 в первичных моноцитах (мкМ)

Соединение	IL-1 β (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)
диметилфумарат	8,5	15,7
4-октилитаконат	>100	НТ*
Пример 1	8,9	26,9
Пример 2	3,6	13,2
Пример 3	3,9	НТ
Пример 9	3,3	10,7
Пример 88	17,3	НТ
Пример 90	81,3	НТ
Пример 112	13,7	НТ

НТ* = не тестировали

Биологический пример 4 – Анализ AlphaLISA цитокинов IL-1 β в макрофагах, полученных из первичных моноцитов человека (HMDM)

Измерение ингибирующего действия на выработку цитокина IL-1 β в выделенных первичных HMDM

Профили ингибирования цитокинов соединениями формулы (IW-1) определяли клеточным анализом моноцитарных дифференцированных макрофагов. Все анализы проводили в

питательной среде RPMI-1640 (Gibco) с добавлением термически инактивированной эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) и 1% пенициллина-стрептомицина, если не указано иное. Анализ ингибирования цитокина IL-1 β проводили в теневом фенотипе выделенных первичных клеток HMDM, как описано ниже. Все описанные реагенты приобретали у компании Sigma-Aldrich, если не указано иное. Соединения получали в виде исходных 100 мМ растворов в ДМСО.

Процедура анализа

Из цельной крови человека выделяли первичные мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC). После выделения PBMC проводили стадию выделения моноцитов CD14⁺, на которой магнитные шарики CD14⁺ (Miltenyi Biotec) инкубировали в течение 15 минут с суспензией PBMC, которую предварительно обрабатывали ледяным буфером для выделения Т-клеток (PBS, 0,5% BSA, 2 мМ ЭДТК). После инкубации с шариками обработанную клеточную суспензию пропускали через магнитную разделительную колонку, выполненную с возможностью позитивного отбора клеток с магнитной меткой. Затем выделенные моноциты CD14⁺ помещали на планшет с соответствующей плотностью клеток и обрабатывали в течение 7 дней реагентом M-CSF (BioLegend) для обеспечения дифференцировки макрофагов. После периода дифференцировки отдельно получали рабочие концентрации соединений в чистой питательной среде RPMI-1640 и предварительно инкубировали с клетками в течение 30 минут (37°C/5% CO₂). После 30-минутной предварительной инкубации с соединением первичные HMDM обрабатывали соответствующей концентрацией LPS и затем инкубировали в течение 24 часов (37°C/5% CO₂). Добавляли нигерицин и инкубировали в течение 1 часа, затем собирали надосадочные растворы с первичных HMDM и помещали в отдельные полипропиленовые 96-луночные планшеты для выдержки, после чего начинали анализ AlphaLISA цитокина.

Подготавливали реагенты из коммерческого набора IL-1 β (Perkin Elmer) и использовали по инструкциям производителя. Затем измеряли флуоресцентный сигнал в микропланшете (EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer).

Рассчитывали процентное ингибирование каждого цитокина посредством нормализации данных из образцов относительно верхнего и нижнего контрольных образцов, использованных в каждом планшете (+/- LPS, соответственно). Затем строили график зависимости процентного ингибирования от концентрации соединения и определяли 50% ингибирующую концентрацию (IC₅₀) на основании полученной кривой зависимости ответа от концентрации.

Исследовали множество иллюстративных соединений формулы (IW-1), и результаты представлены ниже в таблице 4. В качестве сравнительного соединения включали диметилфумарат. Все соединения формулы (IW-1), представленные в таблице 4, демонстрировали более низкое значение IC_{50} , чем сравнительное соединение.

5

Таблица 4 – Значения IC_{50} IL-1 β в HMDM (мкМ)

Соединение	IL-1 β (IC_{50})
диметилфумарат	2,0
Пример 1	0,4
Пример 2	0,3
Пример 3	0,7
Пример 4	0,4
Пример 9	1,2

Биологический пример 5 – анализ активации NRF2 +/- GSH

10 Измерение активирующего действия соединения в отношении
противовоспалительного фактора транскрипции NRF2 в наборе для транслокации
NRF2 DiscoverX PathHunter

Определяли действенность и эффективность соединений формулы (IW-1) против
 15 представляющей интерес мишени для активации NRF2 (ядерного фактора эритроидного происхождения 2 типа 2) с помощью набора для транслокации NRF2 PathHunter (DiscoverX). Анализ транслокации NRF2 проводили на сконструированной рекомбинантной клеточной линии, используя комплементацию фрагмента фермента для определения активации белкового комплекса Кеар1-NRF2 и последующей транслокации NRF2 в ядро.
 20 Активность фермента количественно определяли с помощью хемилюминесцентного субстрата, расходуемого после образования функционального фермента при транслокации NRF2 с PK-меткой в ядро.

Анализ проводили в условиях +/- GSH (глутатион) для определения ослабляющего
 25 действия GSH на рассматриваемые соединения.

Кроме того, использовали определенную концентрацию диметилфумарата в качестве «верхнего» контроля для нормализации отклика на активацию под действием экспериментального соединения.

30

Процедура анализа

Перед засевом на планшет клетки U2OS PathHunter eXpress оттаивали из замороженного состояния. После засева на планшет клетки U2OS инкубировали в течение 24 часов (37°C/5%CO₂) в клеточной среде, имеющейся в коммерческом наборе.

5

После 24-часовой инкубации U2OS клетки напрямую обрабатывали соответствующей концентрацией соединения для условий -GSH или для условий +GSH, подготавливали промежуточный планшет, содержащий 6х рабочие концентрации исходных растворов соединения, в рабочей концентрации 6 мМ раствора GSH (солюбилизированного в стерильном PBS). После 30-минутной предварительной инкубации соединения-GSH (37°C/5%CO₂) для эксперимента в условиях +GSH инкубировали высеванные клетки U2OS с соответствующей конечной концентрацией соединения и GSH.

10

После обработки соединением (+/-GSH) инкубировали планшеты с U2OS еще 6 часов (37°C/5%CO₂), затем подготавливали реагент для обнаружения NRF2 из коммерческого набора PathHunter и добавляли в экспериментальные планшеты по инструкциям производителя. Затем измеряли люминесцентный сигнал, обнаруживаемый микропланшетридером (PHERAstar®, BMG Labtech).

15

Рассчитывали процентную активацию посредством нормализации данных из образцов относительно верхнего и нижнего контрольных образцов, использованных в каждом планшете (+/- ДМФ). Затем строили график зависимости процентной активации/отклика от концентрации соединения и определяли 50% активирующую концентрацию (EC₅₀) на основании построенной кривой зависимости ответа от концентрации.

20

Исследовали множество соединений формулы (IW-1), и результаты представлены ниже в таблице 5. В качестве сравнительных соединений включали диметилитаконат и диметилфумарат. Некоторые соединения формулы (IW-1), представленные в таблице 5 демонстрировали более низкое или сопоставимое значение EC₅₀ и/или более высокое значение E_{max} по сравнению с диметилитаконатом и/или диметилфумаратом.

25

Таблица 5 – Активация NRF2

Соединение	EC ₅₀ (мкМ)	E _{max} (%)
диметилфумарат	5,6	102
диметилитаконат	21,4	137
Пример 1	8,8	134
Пример 2	5,1	268

Соединение	EC ₅₀ (мкМ)	E _{max} (%)
диметилфумарат	5,6	102
диметилитаконат	21,4	137
Пример 4	8,3	181
Пример 5	5,7	216
Пример 14	8,8	189
Пример 20	13,5	116
Пример 49	15,8	232
Пример 50	3,2	225
Пример 54	2,8	105
Пример 69	14,7	111
Пример 75	17,5	143
Пример 78	17,7	177
Пример 80	21,5	229
Пример 81	24,9	110
Пример 82	26,5	164
Пример 84	6,3	185
Пример 85	25,0	163
Пример 86	21,0	91
Пример 87	34,2	113
Пример 88	3,2	139
Пример 89	22,4	238
Пример 90	29,4	157
Пример 91	10,1	73
Пример 92	37,8	109
Пример 93	36,0	118
Пример 94	22,2	193
Пример 95	36,5	122
Пример 96	21,2	180
Пример 98	14,7	193
Пример 99	37,6	227
Пример 100	48,7	195
Пример 101	37,9	186
Пример 102	6,5	191
Пример 112	8,9	173
Пример 122	17,5	178

Соединение	EC ₅₀ (мкМ)	E _{max} (%)
диметилфумарат	5,6	102
диметилитаконат	21,4	137
Пример 125	38,3	116
Пример 128	38,0	104
Пример 129	5,8	178
Пример 130	29,1	164
Пример 133	33,3	227
Пример 134	20,0	183
Пример 135	11,1	157
Пример 137	4,2	96
Пример 144	2,1	176
Пример 145	>100	7
Пример 156	47,9	63
Пример 157	>100	29
Пример 158	72,8	43
Пример 159	13,8	86
Пример 160	72,6	7
Пример 161	5,0	146
Пример 162	31,3	164
Пример 163	>100	0
Пример 164	4,9	168
Пример 165	10,9	191
Пример 178	14,3	188
Пример 182	5,5	188
Пример 189	18,0	137
Пример 192	11,8	194

Биологический пример 6 – Фармакокинетические исследования на мышах

Фармакокинетические исследования проводили на 6–8-недельных самцах мышей C57BL/6, имеющих свободный доступ к корму и воде. Внутривенное введение дозы 10 мг/кг (5 мл/кг; носитель: 10% ДМСО–90% (25% HP-β-CD в воде)) осуществляли инъекцией в хвостовую вену с отбором образцов через 3 минуты, 8 минут, 15 минут, 30 минут, 1, 2, 4, 6 и 8 часов, т.е., в целом, в 9 точках времени (N=3 в каждый момент времени) с помощью полусерийного кровопускания для получения плазмы. Пероральное введение соединения через зонд осуществляли при концентрации 100 мг/кг (10 мл/кг; носитель: 5% ДМСО-95%

(0,5% ГПМЦ + 0.1% Tween 80 в воде)) с отбором образцов через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 1, 2, 4, 6 и 8 и 24 часа, т.е., в целом, в 9 точках времени (N=3 в каждый момент времени) с помощью полусерийного кровопускания для получения плазмы.

- 5 И в случае внутривенного, и в случае перорального введения мышей вручную фиксировали в указанные моменты времени, собирая около 110 мкл крови в пробирки с K2-ЭДТА из лицевой вены. Образцы крови помещали на лед и центрифугировали с получением образцов плазмы, в которых с помощью ЖХ-МС/МС измеряли концентрацию в каждый момент времени.

10

Исследовали множество соединений формулы (IW-1), и результаты представлены ниже в таблицах 6 и 7. В качестве сравнительного соединения включали диметилитаконат. Все соединения формулы (IW-1) демонстрировали более высокое системное воздействие, чем диметилитаконат, который был количественно обнаруживаемым только в один момент времени после внутривенного введения дозы, и его концентрация была ниже предела количественного обнаружения во всех точках времени после перорального введения.

15

Таблица 6 – Концентрации исходного соединения (нг/мл) после внутривенного введения

Соединение	Время (ч.)								
	0,05	0,133	0,25	0,5	1	2	4	6	8
диметилитако нат	874	<24	<24	<24	<24	<24	<24	<24	<24
Пример 82	17600	8347	2783	752	69	2,2	1,4	1,6	<0,8
Пример 84	5575	—*	1034	217	34	6,5	<2,0	<2,0	—
Пример 88	42500	23533	12367	6253	2513	200	40	11	4,2
Пример 89	27833	12377	7680	2300	430	65	6,8	<4,0	<4,0
Пример 90	19233	7160	2023	1597	89	3,6	2,8	1,7	1,2
Пример 94	18000	6073	2437	550	42	1,9	1,4	<0,8	<0,8
Пример 96	15100	3587	659	169	6,4	3,0	<0,8	<0,8	<0,8
Пример 112	63467	40133	36233	23533	13000	3537	1513	424	154
Пример 118	3053	161	8,0	2,4	<0,8	<0,8	<0,8	<0,8	<0,8
Пример 125	11900	3870	1068	346	38	3,0	<0,8	<0,8	<0,8
Пример 129	2920	872	309	96	7,7	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6
Пример 133	11033	4573	1953	315	33	<8,0	<8,0	<8,0	<8,0
Пример 134	31567	7757	2890	4295	74	12	11	1,4	1,7
Пример 161	8887	2377	846	343	90	5,1	<4,0	<4,0	<4,0
Пример 164	6690	1248	534	211	18	<4,0	<4,0	<4,0	<4,0
Пример 169	15600	6433	2803	516	8,6	2,5	1,3	<0,8	<0,8
Пример 170	37167	21867	8933	1663	476	66	12	<4,0	<4,0
Пример 172	23667	11300	2637	1211	75	9,9	6,1	<4,0	<4,0
Пример 175	27467	11700	6110	1193	181	32	<4,0	<4,0	<4,0
Пример 178	33367	15500	5677	2850	594	61	8,2	<4,0	<4,0
Пример 179	17867	5317	1810	456	13	<4,0	<4,0	<4,0	<4,0
Пример 182	40833	17933	6737	2893	642	88	20	6,0	<4,0
Пример 192	36633	21433	11273	2907	400	86	26	<4,0	<4,0
Пример 193	28833	10677	4040	1450	134	16	4,1	<4,0	<4,0

*Точки времени, в которых образцы не брали, указаны прочерком, «—».

Таблица 7 – Концентрации исходного соединения (нг/мл) после перорального введения

Время (ч.)									
Соединение	0,083	0,25	0,5	1	2	4	6	8	24
Диметилитако нат	<24	<24	<24	<24	<24	<24	<24	<24	<24
Пример 49	—*	536	843	344	111	12	—	4,5	<1,5
Пример 80	—	850	1151	715	173	67	—	<1,5	<1,5
Пример 82	27533	18000	6447	3400	1042	568	112	86	<0,8
Пример 84	—	9089	5116	3314	1005	368	—	217	<31
Пример 86	—	41	943	686	149	19	—	<3,0	<3,0
Пример 87	—	35333	15884	8515	1465	198	—	31	<14
Пример 88	53900	43633	33767	12683	10527	4105	1947	72	5,5
Пример 89	43967	39133	28500	13967	4737	918	582	16	6,8
Пример 90	22867	10637	6200	3373	3473	1645	1048	500	1,1
Пример 91	—	8863	6235	1920	450	33	—	19	13
Пример 94	27833	12563	8217	3113	2137	392	196	90	<0,8
Пример 96	15300	4773	3780	1551	810	856	330	443	<0,8
Пример 112	79833	64567	72333	49500	31433	21267	6783	12187	25
Пример 125	9357	4360	2653	1427	785	427	163	15	<0,8
Пример 129	305	1032	109	255	61	13	16	11	3,5
Пример 133	9363	9940	4267	1104	527	799	146	101	<8,0
Пример 134	17533	3500	7973	1983	856	636	94	62	7,0
Пример 161	7023	4340	1900	1265	727	186	108	16	<4,0
Пример 164	3793	2973	1859	968	585	381	135	181	<4,0
Пример 169	37800	9877	4603	1750	971	215	57	7,7	<0,8
Пример 170	55000	38367	40567	10053	4420	4403	441	25	8,1
Пример 175	39133	19467	18233	5517	1407	2000	784	231	<4,0
Пример 178	67067	27067	27933	11050	3660	1464	2245	639	<4,0
Пример 182	65867	46833	27867	13493	5393	1372	1285	417	5,9
Пример 192	47000	60667	37900	25167	8737	5440	79	41	6,6
Пример 193	52900	45600	31533	8927	2123	920	55	19	5,6

*Точки времени, в которых образцы не брали, указаны прочерком, «—».

Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют более эффективное системное воздействие, по данным концентраций в плазме некоторых соединений формулы (IW-1) в данном анализе. Все соединения формулы (IW-1), представленные в таблице 6, демонстрировали более

высокое системное воздействие, чем диметилитаконат, при **внутривенном** введении, и все соединения формулы (IV-1), представленные в таблице 7, демонстрировали более высокое системное воздействие, чем диметилитаконат, при **пероральном** введении.

5 Биологический пример 7 – Анализ стабильности в гепатоцитах

Для определения метаболической стабильности соединения использовали размороженные криоконсервированные гепатоциты (жизнеспособность >70%) посредством расчета собственного клиренса (Cl_{int} ; мера выведения соединения из печени в отсутствие кровотока и клеточного связывания). Данные клиренса особенно важны для *in vitro* работ, поскольку их можно использовать в комбинации с данными *in vivo* для прогнозирования периода полувыведения и пероральной доступности лекарственного соединения.

Анализ метаболической стабильности в гепатоцитах включает динамическую реакцию с применением положительного и отрицательного контрольных образцов. Клетки необходимо предварительно инкубировать при 37 °C, затем обработать экспериментальным соединением (и положительным контролем); затем с определенными интервалами времени берут образцы и анализируют для отслеживания изменения концентрации исходного лекарственного соединения в течение 60 минут. Реакция инкубации в буфере (без гепатоцитов) служит в качестве отрицательного контроля, а два раствора коктейлей, содержащие соединения с известными высокими и низкими значениями клиренса (верапамил/7-гидроксикумарин и пропанолол/дилтиазем), служат в качестве положительных контролей.

1. Анализ проводят при концентрации клеток $0,5 \times 10^6$ клеток/мл в буфере Лейбовица.
2. Все соединения и контрольные образцы анализируют в двух повторениях.
3. Концентрация соединения составляет 10 мкМ.
4. Все соединения и контрольные образцы инкубируют с клетками и буфером для того чтобы показать, что обмен обусловлен печеночным метаболизмом.
5. Все лунки на инкубационном планшете содержат 326,7 мкл добавленных клеток или буфера.
6. Перед анализом проводят предварительную инкубацию инкубационных планшетов с клетками или только с буфером в течение 10 минут при 37 °C.
7. Анализ инициируют посредством добавления соединений, 3,3 мкл 1 мМ в 10% буфере ДМСО–90%; конечная концентрация ДМСО 0,1%.
8. Образцы берут в определенные моменты времени (0, 5, 10, 20, 40, 60 мин) до 60 минут.

9. Объем образца составляет 40 мкл, и его добавляют к 160 мкл разрушающего растворителя (ацетонитрил с внутренним стандартом) и хранят на льду.

10. В конце анализа центрифугируют планшеты с разрушенными клетками при 3500 об./мин. в течение 20 минут при 4 °C.

5 11. Собирают 80 мкл прозрачного надосадочного раствора и смешивают с 80 мкл деионизированной воды для последующего анализа ЖХ-МС/МС.

Исходные данные ЖХ-МС/МС экспортируют в Microsoft Excel и анализируют для определения собственного клиренса. Процент оставшегося соединения отслеживают, принимая площадь пика при исходной концентрации за 100%. Значения собственного клиренса и периода полувыведения рассчитывают по графику зависимости натурального log процента оставшегося соединения от времени реакции в минутах. Значения периода полувыведения (мин) и собственного клиренса (Cl_{int} в мкл.мин⁻¹.10⁻⁶ клеток) рассчитывают по углу наклона кривой (константа скорости выведения, k) и по уравнениям 1 и 2.

15

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{k} \quad \{\text{Уравнение 1}\}$$

$$Cl_{int} = \left(\frac{\ln 2}{t_{\frac{1}{2}}} \right) \times \left(\frac{350}{0.175} \right) \quad \{\text{Уравнение 2}\}$$

В данном анализе исследовали множество соединений формулы (IW-1), которые испытывали в биологическом примере 6, и результаты представлены ниже в таблице 8. В качестве сравнительного соединения включали 4-октилитаконат.

20

Таблица 8 – стабильность в гепатоцитах

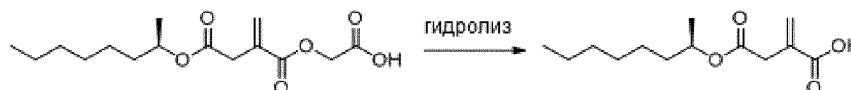
Соединение	Биологический вид	Cl _{int} (мкл.мин ⁻¹ .10 ⁻⁶ клеток)	T _{1/2} (мин)
4-октилитаколат	Человек	401	4
	Мышь	351	4
Пример 49	Человек	109	13
	Мышь	138	10
Пример 80	Человек	243	6
	Мышь	158	9
Пример 82	Человек	15	91
	Мышь	52	27
Пример 84	Человек	86	16
	Мышь	220	6
Пример 86	Человек	44	31
	Мышь	НТ*	НТ
Пример 87	Человек	11	136
	Мышь	21	65
Пример 88	Человек	134	13
	Мышь	297	7
Пример 89	Человек	29	49
	Мышь	198	13
Пример 90	Человек	8	183
	Мышь	47	30
Пример 91	Человек	4	352
	Мышь	29	48
Пример 94	Человек	16	85
	Мышь	60	23
Пример 96	Человек	11	126
	Мышь	112	12
Пример 112	Человек	65	25
	Мышь	255	13
Пример 125	Человек	9	198
	Мышь	101	16
Пример 129	Человек	55	108
	Мышь	378	4
Пример 133	Человек	48	30
	Мышь	107	14

Соединение	Биологический вид	Cl _{int} (мкл.мин ⁻¹ .10 ⁻⁶ клеток)	T _{1/2} (мин)
4-октилитаконат	Человек	401	4
	Мышь	351	4
Пример 134	Человек	27	53
	Мышь	256	7
Пример 161	Человек	55	22
	Мышь	>460	<3
Пример 164	Человек	42	33
	Мышь	259	5
Пример 169	Человек	5	268
	Мышь	38	34
Пример 170	Человек	12	120
	Мышь	64	20
Пример 179	Человек	13	129
	Мышь	129	13
Пример 182	Человек	60	28
	Мышь	187	9
Пример 192	Человек	32	54
	Мышь	350	5
Пример 193	Человек	16	109
	Мышь	79	22

*НТ означает, что в данном анализе тестирование не проводили

Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения согласно настоящему изобретению, по меньшей мере соединения из таблицы 8, предположительно обладают приемлемой или улучшенной метаболической стабильностью, что продемонстрировано их значениями собственного клиренса (Cl_{int}) и периода полувыведения (T_{1/2}) в данном анализе. Все соединения формулы (IW-1), представленные в таблице 8, были более стабильными, т.е. они демонстрировали более низкое значение собственного клиренса (Cl_{int}) и более продолжительный период полувыведения (T_{1/2}) по сравнению с 4-октилитаконатом, по меньшей мере для биологического вида человека или мыши. Предпочтительные соединения демонстрировали более низкое значение собственного клиренса (Cl_{int}) и более продолжительный период полувыведения (T_{1/2}) по сравнению с 4-октилитаконатом для обоих биологических видов человека и мыши.

Биологический пример 8 – Метаболиты соединений формулы (IW-1)



Пример 112 подвергается гидролизу *in vivo* с образованием промежуточного соединения 8, по данным фармакокинетического исследования на мышах, которое проводили в соответствии с протоколом, описанным в биологическом примере 6, и соответствующие данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Концентрации примера 112 и промежуточного соединения 8 (нг/мл) после перорального введения мышам в дозе 100 мг/кг

Соединение	Время (ч.)								
	0,083	0,25	0,5	1	2	4	6	8	24
Пример 112	109300	115667	74200	27900	14000	4883	4024	867	<8
Промежуточное соединение 8	18467	19767	12767	4713	2157	719	614	132	Ниж е ПКО

Промежуточное соединение 8 испытывали в анализе, описанном в биологических примерах 1 и 5, и результаты представлены в таблице 10. Также представлен пример 112, как и диметилфумарат и диметилитаконат, которые использовали в качестве сравнительных соединений.

Таблица 10: Данные биологического анализа промежуточного соединения 8

Соединение	IL-1 β (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)	EC ₅₀ (мкМ)	E _{max} (%)
диметилфумарат	14,4	9,3	5,6	102
диметилитаконат	>100	100,0	21,4	137
Пример 112	14,6	НТ*	8,9	173
Промежуточное соединение 8	56,7	23,7	20,4	165

В таблице 10 показано, что промежуточное соединение 8 (которое является метаболитом примера 112) демонстрирует повышенную активность в отношении снижения цитокинов IL-1 β и IL-6 по сравнению с диметилитаконатом, а также более низкое значение EC₅₀ и более высокое значение E_{max} по сравнению с диметилитаконатом. Промежуточное соединение 8 также демонстрирует более высокое значение E_{max} по сравнению с диметилфумаратом.

Ссылки

Следующие публикации, цитированные в настоящем описании, в полном объеме включены в настоящий документ посредством ссылки.

- Ackermann et al. *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.* **1949**, 72(1), 1-9.
- 5 Andersen J. L. et al. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 4344.
- Angiari S. and O'Neill L. A. *Cell Res.* **2018**, 28, 613–615.
- Bagavant G. et al. *Indian J. Pharm. Sci.* **1994**, 56, 80–85.
- Bambouskova M. et al. *Nature* **2018**, 556, 501–504.
- Blewett M. M. et al. *Sci. Sign.* **2016**, 9 (445), rs10; 6.
- 10 Brennan M. S. et al. *PLoS One* **2015**, 10, e0120254.
- Brück J. et al. *Exp. Dermatol.* **2018**, 27, 611–624.
- Cocco M. et al. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10366–10382.
- Cocco M. et al. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 3656–3671.
- Cordes T. et al. *J. Biol. Chem.* **2016**, 291, 14274–14284.
- 15 Cordes T. et al. *Mol. Metab.* **2020**, 32, 122–135.
- Daly R. et al. *medRxiv* **2019**, 19001594; doi: <https://doi.org/10.1101/19001594>.
- Daniels B. P. et al. *Immunity* **2019**, 50(1), 64–76.e4.
- Dibbert S. et al. *Arch. Dermatol. Res.* **2013**, 305, 447–451.
- ElAzzouny M. et al. *J. Biol. Chem.* **2017**, 292, 4766–4769.
- 20 Gillard G. O. et al. *J. Neuroimmunol.* **2015**, 283, 74–85.
- Gu L. et al. *Immunol. Cell Biol.* **2020** doi:10.1111/imcb.12316.
- Hanke T. et al. *Pharmacol. Therapeut.* **2016**, 157, 163–187.
- Hunt T. et al. *Consortium of Multiple Sclerosis Centers 2015 Annual Meeting*, 27–30 мая **2015**, Индианаполис, штат Индиана, США: Poster DX37.
- 25 Kobayashi E. H. et al. *Nat. Commun.* **2016**, 7, 11624.
- Kornberg M. D. et al. *Science* **2018**, 360, 449–453.
- Kulkarni R. A. et al. *Nat. Chem. Biol.* **2019** 10.1038/s41589-018-0217-y.
- Lampropoulou V. et al. *Cell Metab.* **2016**, 24, 158–166.
- Lehmann J. C. U. et al. *J. Invest. Dermatol.* **2007**, 127, 835–845.
- 30 Liao S.-T. et al. *Nat. Commun.* **2019**, 10(1), 5091.
- Liu H. et al. *Cell Commun. Signal.* **2018**, 16, 81.
- McGuire V. A. et al. *Sci. Rep.* **2016**, 6, 31159.
- Michelucci A. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, 110, 7820–7825.
- Mills E. A. et al. *Front. Neurol.* **2018**, 9, 5.
- 35 Mills E. L. et al. *Cell* **2016**, 167, 457–470.
- Mills E. L. et al. *Nature* **2018**, 556, 113–117.
- Mrowietz U. et al. *Trends Pharmacol. Sci.* **2018**, 39, 1–12.
- Müller S. et al. *J. Dermatol. Sci.* **2017**, 87, 246–251.

- Murphy M. P. and O'Neill L. A. J. *Cell* **2018**, 174, 780–784.
- O'Neill L. A. J. and Artyomov M. N. *Nat. Rev. Immunol.* **2019** 273–281.
- Olagnier D. *et al. Nat. Commun.* **2018**, 9, 3506.
- Schmidt T. J. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 333–342.
- 5 Shan Q. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2019**, 517, 538–544.
- Straub R. H. and Schradin C. *Evol. Med. Public Health* **2016**, 1, 37–51S.
- Straub R. H. and Cutolo M. *Rheumatology* **2016**, 55 (Suppl. 2), ii6–ii14.
- Sun X. *et al., FASEB J.* **2019**, 33, 12929–12940.
- Tang C. *et al. Cell Physiol. Biochem.* **2018**, 51, 979–990.
- 10 Tang C. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2019**, 508, 921–927.
- Tang H. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2008**, 375, 562–565.
- Tian *et al. Eur. J. Pharmacol.* **2020**, 873, 172989.
- van der Reest J. *et al. Nat. Commun.* **2018**, 9, 1581.
- von Glehn F. *et al. Mult. Scler. Relat. Disord.* **2018**, 23, 46–50.
- 15 Yi F. *et al. Hepatology* **2020**, 873, 172989.
- Yu X.-H. *et al. Immunol. Cell Biol.* **2019**, 97, 134–141.
- Zhang S. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 6073–6079.
- Zhang D. *et al. Int. Immunopharmacol.* **2019**, 77, 105924.
- Zhao C. *et al. Microb. Pathogen.* **2019**, 133, 103541.
- 20 Zhao G. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2014**, 448, 303–307.

Прочая информация

- Все ссылки, упомянутые в настоящей заявке, включая патенты и патентные заявки,
- 25 включены в настоящий документ посредством ссылки в максимально полном объеме.

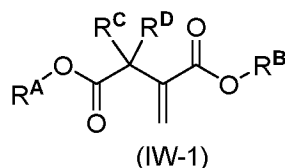
- В тексте настоящего описания и следующей формулы изобретения, если из контекста не следует иное, термин «содержат» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», следует понимать как включение указанного целого числа, стадии, группы целых чисел или
- 30 группы стадий, но не как исключение любого другого целого числа, стадии, группы целых чисел или группы стадий.

- Настоящая заявка, часть которой образует представленное описание и формула изобретения, может быть использована в качестве основания для определения приоритета
- 35 в отношении любой следующей заявки. Формула изобретения последующей заявки может относиться к любому признаку или комбинации признаков, описанных в настоящем документе. Они могут принимать форму пунктов, касающихся продукта, композиции,

способа или применения, и могут включать, например, и без ограничения, следующие пункты формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IW-1):



где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила, 6–10-членного гетероспироциклила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , $NR^{2A}R^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7A} и/или R^{8A} ;

R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо;

R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9A} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

qA равен 0 или 1;

W^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

5 где

R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$,
10 $C(O)NHSO_2R^{9B}$ и $C(O)NHSO_2NR^{2B}R^{3B}$;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из галогена, трифторметила, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

15 R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

20 R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ алкила), циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

25 R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2B} и R^{3B} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

30 или R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, галогена, CO_2H , гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;
 qB равен 0 или 1;

35 W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^C и R^D независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-2} алкила, гидрокси, метокси и фтора;

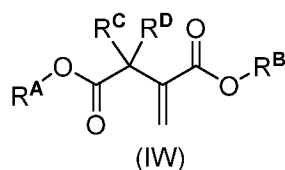
и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в

5 группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

2. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы (IW):



10

где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила, 6–10-членного гетероспироциклила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из

15 группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , $NR^{2A}R^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный

20 гетероарил необязательно замещены R^{7A} и/или R^{8A} ;

R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

25

R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

30

или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;

35

R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9A} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

qA равен 0 или 1;

- 5 W^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

где

- 10 R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$, $C(O)NHSO_2R^{9B}$ и $C(O)NHSO_2NR^{2B}R^{3B}$;

- 15 R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

- 20 R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

- 25 R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ алкила), циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

- 30 R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H , C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2B} и R^{3B} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

или R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;

- 35 R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, галогена, CO_2H , гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

qB равен 0 или 1;

W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

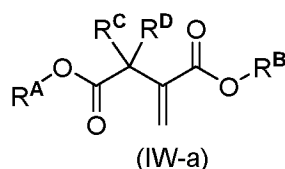
5 R^C и R^D независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-2} алкила, гидроксид, метокси и фтора;

и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

10 или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

3. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы (IW-a):



15 где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила; причем R^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , $NR^{2A}R^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

20 R^{1A} выбран из группы, состоящей из метила, циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7A} и/или R^{8A} ;

25 R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, циано, метансульфонила и галогена;

30 или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_qW^A$;

35

или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;

R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9A} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

где qA равен 0 или 1;

W^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

причем R^A содержит 6 или более атомов углерода;

где

R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$, $C(O)NHSO_2R^{9B}$ и $C(O)NHSO_2NR^{2B}R^{3B}$;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ алкила), циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2B} и R^{3B} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

или R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;

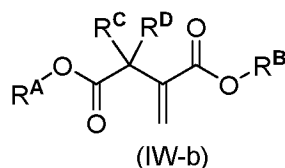
R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, галогена, CO_2H , гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$; qB равен 0 или 1;

5 W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

10 R^C и R^D независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-2} алкила, гидрокси, метокси и фтора; и при этом если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6; или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

15

4. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы (IW-b):



где

20 R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила; причем R^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , $NR^{2A}R^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

25 R^{1A} выбран из группы, состоящей из метила, циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7A} и/или R^{8A} ;

30 R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

35 R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, циано, метансульфонила и галогена; или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;

R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9A} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

qA равен 0 или 1;

W^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

где

R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-6} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$, $C(O)NHSO_2R^{9B}$ и $C(O)NHSO_2NR^{2B}R^{3B}$;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ алкила), циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2B} и R^{3B} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

или R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, галогена, CO_2H , гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

qB равен 0 или 1;

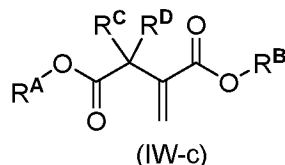
W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонил и галогена;

R^C и R^D независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-2} алкила, гидроксид и фтора; и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6; и

если R^B содержит 2 или более атомов углерода и 4 или более гетероатомов, то R^A должен содержать 6 или более атомов углерода, и количество атомов углерода в R^A должно превышать количество гетероатомов в R^A на по меньшей мере 3 атома; или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

5. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы (IW-c):



где:

R^A выбран из группы, состоящей из C_{6-10} алкила и C_{6-10} циклоалкила;

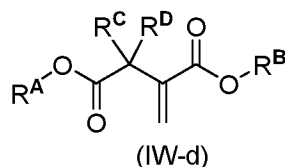
R^B представляет собой C_{1-10} алкил, замещенный R^{1B} ;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из CO_2H и 5-6-членного гетероарила;

R^C и R^D представляют собой H;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

6. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы (IW-d):



где:

R^A выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, н-гексила, н-гептила, н-октила, гептил- $\text{CH}(\text{CH}_3)-$, гексил- $\text{CH}(\text{CH}_3)-$ и C_8 циклоалкила;

5 R^B представляет собой C_{1-10} алкил, замещенный R^{1B} ;

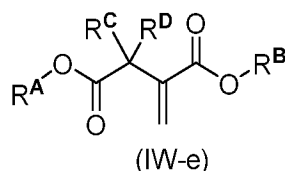
R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила;

R^C и R^D представляют собой H;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

10

7. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы (IW-e):



где

15 R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила и C_{5-10} спироциклоалкила; причем R^A является незамещенным или замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , $\text{NR}^{2A}\text{R}^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $\text{SO}_2\text{NR}^{2A}\text{R}^{3A}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2A}$ и $\text{CONR}^{2A}\text{R}^{3A}$;

20 R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, метила, циано, $\text{SiR}^{4A}\text{R}^{5A}\text{R}^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила и фенила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил и фенил являются незамещенными или замещенными R^{7A} и/или R^{8A} ;

R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила;

25 R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

30 R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

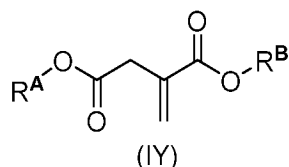
R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; и

R^B представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный группой CO_2H и необязательно дополнительно замещенный трифторметилом или метилом;

35 R^C и R^D независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-2} алкила, гидрокси, метокси и фтора;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

8. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы (IY),



где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , $NR^{2A}R^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7A} и/или R^{8A} ;

R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена; или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой H , C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;

R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9A} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

qA равен 0 или 1;

W^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^A необязательно замещен одним или более

заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

где

R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероцикла; причем R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероцикла, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена; или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H , C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2B} и R^{3B} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

или R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

qB равен 0 или 1;

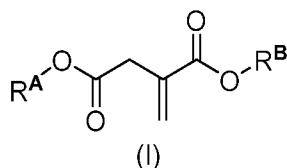
W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

9. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы (I),



где

5 R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , $NR^{2A}R^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

10 R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7A} и/или R^{8A} ;

15 R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

20 R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена; или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой H , C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_qAW^A$;

25 или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо;

30 R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9A} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_qAW^A$;

qA равен 0 или 1;

35 W^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

где

R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} ,
5 SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

10 R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

15 R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена; или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2B} и R^{3B} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

или R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо;

25 R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

qB равен 0 или 1;

30 W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

и при этом

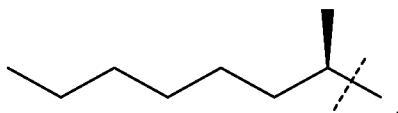
если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R^A выбран из группы,

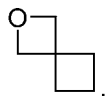
состоящей из C_{1-8} алкила, C_{2-8} алкенила, C_{3-8} циклоалкила, C_{5-8} спироциклоалкила, 6-9-членного гетероспироциклила и 4–7-членного гетероциклила.

11. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{3-8} циклоалкила и 4–7-членного гетероциклила.
12. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила и C_{5-10} спироциклоалкила.
13. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R^A выбран из группы, состоящей из C_{6-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{6-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила.
14. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R^A выбран из группы, состоящей из C_{6-10} алкила и C_{6-10} циклоалкила.
15. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что R^A представляет собой C_{6-10} алкил.
16. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R^A выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, н-гексила, н-гептила, н-октила, гептил- $CH(CH_3)-$, гексил- $CH(CH_3)-$ и C_8 циклоалкила.
17. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R^A представляет собой C_{1-10} алкил, в частности, C_{1-8} алкил.
18. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что R^A выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, н-пентила, н-гексила, н-гептила и н-октила, и, в частности, выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, н-гексила и н-октила.
19. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что R^A выбран из группы, состоящей из н-гексила, н-гептила, н-октила, гептил- $CH(CH_3)-$ и гексил- $CH(CH_3)-$, такого как н-гептил, н-октил, гептил- $CH(CH_3)-$ и гексил- $CH(CH_3)-$, например, гексил- $CH(CH_3)-$.
20. Соединение по п. 19, отличающееся тем, что R^A имеет следующую структуру:



21. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что R^A выбран из группы, состоящей из н-пентил- $C(CH_3)_2$ - и н-гексил- $C(CH_3)_2$ -.
- 5
22. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что R^A выбран из группы, состоящей из н-гексил- $CH(CH_3)$ -, н-пентил- $C(CH_3)_2$ - и н-гексил- $C(CH_3)_2$ -.
23. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R^A представляет собой C_{2-10} алкенил, например, C_{3-10} алкенил, в частности, $CH_2CH=CH_2$ или $CH=CHCH_3$.
- 10
24. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что R^A представляет собой C_{2-8} алкенил.
25. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R^A представляет собой C_{3-10} циклоалкил, в частности, C_{3-8} циклоалкил.
- 15
26. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что R^A выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила и бицикло[2.2.1]гептила; и, в частности, представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклооктил или бицикло[2.2.1]гептил.
- 20
27. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что R^A выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила, и, в частности, представляет собой циклобутил или циклооктил.
- 25
28. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что R^A представляет собой циклооктил.
29. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что R^A представляет собой циклобутил.
- 30
30. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что R^A представляет собой C_{6-10} циклоалкил.
31. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что R^A представляет собой 1-адамантил.
- 35
32. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R^A представляет собой C_{5-10} спироциклоалкил, в частности, спиро[3.3]гептил.

33. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R^A представляет собой 6–10-членный гетероспироциклил, такой как 7-10 или 6-9-членный гетероспироциклил, и, в частности, представляет собой:



5

34. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R^A представляет собой 4–10-членный гетероциклил, в частности, 4–7-членный гетероциклил.

10 35. Соединение по п. 34, отличающееся тем, что R^A выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила и тиеганила.

35. Соединение по любому из пп. 1-35, отличающееся тем, что R^A является незамещенным.

15

36. Соединение по любому из пп. 1-35, отличающееся тем, что R^A является замещенным.

20 37. Соединение по п. 36, отличающееся тем, что R^A замещен оксо-группой, R^{1A} , $NR^{2A}R^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$, например, R^{1A} .

38. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что R^A замещен одним R^{1A} .

39. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что R^A замещен двумя R^{1A} .

25

40. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что R^A замещен тремя R^{1A} .

41. Соединение по п. 37, 39 или 40, отличающееся тем, что все R^{1A} являются одинаковыми.

30

42. Соединение по п. 37, 39 или 40, отличающееся тем, что все R^{1A} являются различными.

35 43. Соединение по любому из пп. 1-42, отличающееся тем, что R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; и, в частности, выбран из группы, состоящей из фтора, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$ и фенила.

44. Соединение по любому из пп. 1-42, отличающееся тем, что R^{1A} выбран из группы, состоящей из метила, циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила.

5

45. Соединение по любому из пп. 1-42, отличающееся тем, что R^A выбран из группы, состоящей из фтора, метила, C_{3-8} циклоалкила и фенила.

10

46. Соединение по любому из пп. 1-45, отличающееся тем, что R^{1A} представляет собой фтор.

47. Соединение по п. 46, отличающееся тем, что R^A замещен тремя группами фтора, причем три группы фтора присоединены к одному и тому же концевому атому углерода с образованием группы CF_3 .

15

48. Соединение по любому из пп. 1-45, отличающееся тем, что R^{1A} представляет собой C_{3-8} циклоалкил.

20

49. Соединение по любому из пп. 1-45, отличающееся тем, что R^{1A} представляет собой фенил.

51. Соединение по любому из пп. 1-38, отличающееся тем, что R^{1A} не замещен R^{7A} и/или R^{8A} , если R^{1A} представляет собой метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил.

25

52. Соединение по любому из пп. 1-38, отличающееся тем, что R^{1A} замещен R^{7A} и/или R^{8A} , если R^{1A} представляет собой метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил.

30

53. Соединение по п. 52, отличающееся тем, что R^{1A} замещен R^{7A} и R^{8A} .

54. Соединение по п. 52, отличающееся тем, что R^{1A} замещен R^{7A} или R^{8A} .

55. Соединение по п. 52, отличающееся тем, что R^{1A} замещен R^{7A} , и R^{8A} отсутствует.

35

56. Соединение по любому из пп. 1-55, отличающееся тем, что R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, метила, этила, метокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена; или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-

членное гетероциклическое кольцо.

57. Соединение по любому из пп. 1-55, отличающееся тем, что R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила (такого как метил и этил), C_{1-4} алкокси (такого как метокси), гидроксигруппы, циано, метансульфонила и галогена (такого как фтор).
58. Соединение по любому из пп. 1-57, отличающееся тем, что R^{7A} представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил.
59. Соединение по любому из пп. 1-57, отличающееся тем, что R^{7A} представляет собой C_{1-4} галогеналкил, такой как CF_3 .
60. Соединение по любому из пп. 1-57, отличающееся тем, что R^{7A} представляет собой C_{1-4} галогеналкокси, такой как OCF_3 .
61. Соединение по любому из пп. 1-57, отличающееся тем, что R^{7A} представляет собой гидроксигруппу.
62. Соединение по любому из пп. 1-57, отличающееся тем, что R^{7A} представляет собой галоген, такой как хлор или фтор, например, хлор.
63. Соединение по любому из пп. 1-62, отличающееся тем, что R^{8A} представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил.
64. Соединение по любому из пп. 1-62, отличающееся тем, что R^{8A} представляет собой галоген, такой как хлор или фтор, например, хлор.
65. Соединение по любому из пп. 1-56, отличающееся тем, что R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо.
66. Соединение по любому из пп. 1-65, отличающееся тем, что R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, трет-бутила и фенила.
67. Соединение по любому из пп. 1-66, отличающееся тем, что R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой H, C_{1-4} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил.
68. Соединение по п. 67, отличающееся тем, что R^{2A} представляет собой метил или

фенил, в частности, фенил.

69. Соединение по п. 67 или п. 68, отличающееся тем, что R^{3A} представляет собой метил.

5

70. Соединение по любому из пп. 1-69, отличающееся тем, что R^{9A} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил и, в частности, представляет собой метил или фенил.

10 71. Соединение по любому из пп. 1-70, отличающееся тем, что R^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила и фенила.

72. Соединение по любому из пп. 1-71, отличающееся тем, что R^A содержит 6 или более атомов углерода.

15

73. Соединение по п. 72, отличающееся тем, что R^A содержит 6 атомов углерода.

74. Соединение по п. 72, отличающееся тем, что R^A содержит 7 атомов углерода.

20 75. Соединение по п. 72, отличающееся тем, что R^A содержит 8 атомов углерода.

76. Соединение по п. 72, отличающееся тем, что R^A содержит 9 атомов углерода.

77. Соединение по п. 72, отличающееся тем, что R^A содержит 10 атомов углерода.

25

78. Соединение по любому из пп. 1-77, отличающееся тем, что R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{2-8} алкенила, C_{3-8} циклоалкила и 4–7-членного гетероциклила.

79. Соединение по любому из пп. 1-77, отличающееся тем, что R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{3-8} циклоалкила и 4–7-членного гетероциклила.

30

80. Соединение по любому из пп. 1-77, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{1-10} алкил, в частности, C_{1-8} алкил или C_{1-4} алкил, например, C_{1-2} алкил.

35 81. Соединение по п. 80, отличающееся тем, что R^B выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, трет-бутила, н-пентила, н-гексила, н-гептила и н-октила, и, в частности, выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила и трет-бутила.

82. Соединение по любому из пп. 1-77, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-10} спироциклоалкил и 4–10-членный гетероцикпил, такой как C_{1-10} алкил, в частности, C_{1-2} алкил.
- 5
83. Соединение по любому из пп. 1-77, отличающееся тем, что R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила, такого как C_{1-10} алкил, в частности, C_{1-2} алкил.
- 10
84. Соединение по любому из пп. 1-77, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{1-10} алкил, в частности, C_{1-8} алкил, такой как C_{1-4} алкил, например, C_{1-3} алкил, например, C_{1-2} алкил.
- 15
85. Соединение по п. 84, отличающееся тем, что алкильная группа представляет собой н-алкил.
86. Соединение по любому из пп. 1-77, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{2-10} алкенил, например, C_{3-10} алкенил, в частности, $CH_2CH=CH_2$ или $CH=CHCH_3$.
- 20
87. Соединение по любому из пп. 1-77, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{3-10} циклоалкил, в частности C_{3-8} циклоалкил, такой как C_{3-8} циклоалкил.
- 25
88. Соединение по п. 87, отличающееся тем, что R^B выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила и бицикло[2.2.1]гептила; и, в частности, представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклооктил или бицикло[2.2.1]гептил.
- 30
89. Соединение по п. 87, отличающееся тем, что R^B выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила, такого как циклобутил и циклогексил, и, в частности, представляет собой циклобутил.
90. Соединение по любому из пп. 1-77, отличающееся тем, что R^B представляет собой 4–10-членный гетероцикпил, в частности, 4–7-членный гетероцикпил.
- 35
91. Соединение по п. 90, отличающееся тем, что R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиридила, пиперидинила, пиперазинила, тиоморфолинила и морфолинила.

92. Соединение по п. 91, отличающееся тем, что R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила.
- 5 93. Соединение по п. 92, отличающееся тем, что тиетанил замещен одной или более оксо-группами.
94. Соединение по любому из пп. 1-93, отличающееся тем, что R^B является незамещенным.
- 10 95. Соединение по любому из пп. 1-93, отличающееся тем, что R^B является замещенным.
96. Соединение по п. 95, отличающееся тем, что R^B замещен R^{1B} .
- 15 97. Соединение по п. 96, отличающееся тем, что R^B замещен одним R^{1B} .
98. Соединение по п. 96, отличающееся тем, что R^B замещен двумя R^{1B} .
- 20 99. Соединение по п. 96, отличающееся тем, что R^B замещен тремя R^{1B} .
100. Соединение по любому из пп. 96, 98 или 99, отличающееся тем, что все R^{1B} являются одинаковыми.
- 25 101. Соединение по любому из пп. 96, 98 или 99, отличающееся тем, что все R^{1B} являются различными.
102. Соединение по любому из пп. 1-101, отличающееся тем, что R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; и, в частности, выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, C_{3-4} циклоалкила и фенила, и, в частности, представляет собой трифторметил, CO_2H , циано или циклопропил.
- 30 103. Соединение по любому из пп. 1-101, отличающееся тем, что R^{1B} представляет собой галоген, например, фтор.
- 35 104. Соединение по п. 102, отличающееся тем, что R^{1B} представляет собой CO_2H .

105. Соединение по п. 104, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный группой CO_2H .
106. Соединение по п. 105, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный группой CO_2H .
107. Соединение по п. 106, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_1 алкил, и R^{1B} представляет собой CO_2H .
108. Соединение по п. 106, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_2 алкил, и R^{1B} представляет собой CO_2H .
109. Соединение по п. 102, отличающееся тем, что R^{1B} представляет собой трифторметил.
110. Соединение по п. 102, отличающееся тем, что R^{1B} представляет собой 4–7-членный гетероциклил.
111. Соединение по п. 102, отличающееся тем, что R^{1B} представляет собой 5-6-членный гетероарил, такой как 5-тетразолил.
112. Соединение по любому из пп. 1-102, отличающееся тем, что R^B замещен группой CO_2H , и по меньшей мере один другой заместитель выбран из группы, состоящей из галогена, трифторметила, метила, циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила, такого как галоген, трифторметил и метил.
113. Соединение по любому из пп. 1-102, отличающееся тем, что R^B замещен группой CO_2H , и один заместитель выбран из группы, состоящей из галогена, трифторметила, метила, циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила, такого как галоген, трифторметил и метил.
114. Соединение по любому из пп. 1-102, отличающееся тем, что R^B замещен группой CO_2H , и два заместителя выбраны из группы, состоящей из галогена, трифторметила, циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила, такого как галоген и трифторметил.
115. Соединение по любому из пп. 78-114, отличающееся тем, что атом углерода в R^B ,

который является смежным со сложноэфирным атомом кислорода, присоединен также к по меньшей мере одному (например, одному) атому водорода.

5 116. Соединение по любому из пп. 95-115, отличающееся тем, что R^B представляет собой $n-C_{1-10}$ алкил, в частности, $n-C_{1-8}$ алкил, такой как $n-C_{1-4}$ алкил, например, $n-C_{1-3}$ алкил, например, $n-C_{1-2}$ алкил, и замещен по меньшей мере одним (например, одним) R^{1B} , причем указанный по меньшей мере один (например, один) R^{1B} присоединен к концевому атому углерода.

10 117. Соединение по любому из пп. 1-116, отличающееся тем, что R^{1B} не замещен R^{7B} и/или R^{8B} , если R^{1B} представляет собой метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил.

15 118. Соединение по любому из пп. 1-116, отличающееся тем, что R^{1B} замещен R^{7B} и/или R^{8B} , если R^{1B} представляет собой метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил.

119. Соединение по п. 118, отличающееся тем, что R^{1B} замещен R^{7B} и R^{8B} .

20 120. Соединение по п. 118, отличающееся тем, что R^{1B} замещен R^{7B} или R^{8B} .

121. Соединение по любому из пп. 1-120, отличающееся тем, что R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, метила, этила, метокси, гидроксид, CO_2H , $CO_2(C_{1-2}$ алкила), циано, метансульфонила и галогена (например, фтора).

25 122. Соединение по любому из пп. 1-116, отличающееся тем, что R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо.

30 123. Соединение по любому из пп. 1-122, отличающееся тем, что R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, трет-бутила и фенила.

124. Соединение по любому из пп. 1-123, отличающееся тем, что R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H , C_{1-4} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил.

35 125. Соединение по любому из пп. 1-123, отличающееся тем, что R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо.

126. Соединение по п. 125, отличающееся тем, что R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более оксо-заместителями; например, R^{2B} и R^{3B} вместе образуют пирролидин.

5 127. Соединение по п. 124, отличающееся тем, что R^{2B} представляет собой метил или фенил.

128. Соединение по любому из пп. 124-127, отличающееся тем, что R^{2B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора и оксо; и, в частности, необязательно замещен одним или
10 более заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила или фтора.

129. Соединение по п. 124, отличающееся тем, что R^{3B} представляет собой метил.

15 130. Соединение по любому из пп. 1-129, отличающееся тем, что R^{9B} представляет собой C_{1-4} алкил или фенил, например, представляет собой метил или фенил.

131. Соединение по любому из пп. 1-130, отличающееся тем, что W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила и фенила.

20 132. Соединение по любому из пп. 1-131, отличающееся тем, что если R^B содержит 2 или более атомов углерода и 4 или более гетероатомов, то R^A должен содержать 6 или более атомов углерода, и количество атомов углерода в R^A должно превышать количество гетероатомов в R^A на по меньшей мере 3 атома.

25 133. Соединение по любому из пп. 1-132, отличающееся тем, что R^A представляет собой C_{6-10} алкил или C_{6-10} циклоалкил, и R^B представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный по меньшей мере одной группой R^{1B} .

30 134. Соединение по п. 133, отличающееся тем, что R^A представляет собой C_{6-10} алкил.

135. Соединение по п. 133, отличающееся тем, что R^A представляет собой C_{6-10} циклоалкил.

35 136. Соединение по любому из пп. 133-135, отличающееся тем, что R^B представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный по меньшей мере одной группой R^{1B} .

137. Соединение по п. 136, отличающееся тем, что по меньшей мере одна группа R^{1B}

представляет собой COOH.

138. Соединение по п. 137, отличающееся тем, что R^B дополнительно замещен дополнительной группой R^{1B} , такой как трифторметил или метил, в частности, трифторметил.

139. Соединение по п. 138, отличающееся тем, что трифторметильная группа присоединена к тому атому углерода в R^B , который является смежным со сложнэфирным атомом кислорода.

140. Соединение по любому из пп. 1-139, отличающееся тем, что R^C представляет собой H.

141. Соединение по любому из пп. 1-139, отличающееся тем, что R^C представляет собой C_{1-2} алкил, в частности, метил.

142. Соединение по любому из пп. 1-139, отличающееся тем, что R^C представляет собой гидроксигруппу.

143. Соединение по любому из пп. 1-139, отличающееся тем, что R^C представляет собой фтор.

144. Соединение по любому из пп. 1-139, отличающееся тем, что R^C представляет собой метокси.

145. Соединение по любому из пп. 1-144, отличающееся тем, что R^D представляет собой H.

146. Соединение по любому из пп. 1-144, отличающееся тем, что R^D представляет собой C_{1-2} алкил, в частности, метил.

147. Соединение по любому из пп. 1-144, отличающееся тем, что R^D представляет собой гидроксигруппу.

148. Соединение по любому из пп. 1-144, отличающееся тем, что R^D представляет собой фтор.

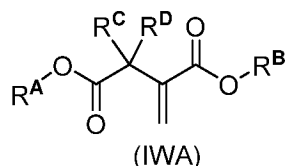
149. Соединение по любому из пп. 1-144, отличающееся тем, что R^D представляет собой

метокси.

150. Соединение по любому из пп. 1-139, отличающееся тем, что R^C и R^D независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-2} алкила, гидрокси и фтора.

5

151. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы (IWA),



где

R^A , R^C и R^D являются такими, как определено в любом из предшествующих пунктов; и

10 R^B представляет собой C_{1-2} алкил, который замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$, $C(O)NHSO_2R^{9B}$ и $C(O)NHSO_2NR^{2B}R^{3B}$; или R^B представляет собой 4–7-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$, $C(O)NHSO_2R^{9B}$ и $C(O)NHSO_2NR^{2B}R^{3B}$;

15 R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

20 R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

25 R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ алкила), циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

30 R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2B} и R^{3B} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

35 или R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями,

выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, галогена, CO_2H , гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

5 qB равен 0 или 1;

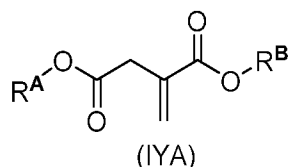
W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

10 и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

15 152. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы (IYA),



где

R^A является таким, как определено в любом из предшествующих пунктов; и

20 R^B представляет собой C_{1-2} алкил, который замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$; или

R^B представляет собой 4–7-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$;

25 R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

30 R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

35 или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное

гетероциклическое кольцо;

R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H , C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2B} и R^{3B} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

или R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

qB равен 0 или 1;

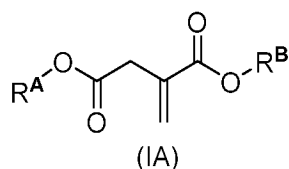
W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

153. Соединение по п. 152, отличающееся тем, что соединение формулы (IYA) представляет собой соединение формулы (IA),



где

R^A является таким, как определено в любом из предшествующих пунктов; и

R^B представляет собой C_{1-2} алкил, который замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$; или

R^B представляет собой 4–7-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и

5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена; или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2B} и R^{3B} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

или R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

qB равен 0 или 1;

W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

154. Соединение по любому из пп. 151-153, отличающееся тем, что R^B представляет собой метил.

155. Соединение по любому из пп. 151-153, отличающееся тем, что R^B представляет собой этил.

156. Соединение по любому из пп. 151-153, отличающееся тем, что R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиепанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила, тиоморфолинила и морфолинила.

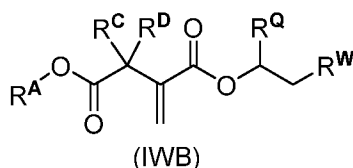
157. Соединение по п. 156, отличающееся тем, что R^B выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила.

5

158. Соединение по п. 157, отличающееся тем, что тиетанил замещен одной или более оксо-группами.

159. Соединение по п. 151, отличающееся тем, что соединение формулы (IWA) представляет собой соединение формулы (IWB),

10



где

R^A , R^C и R^D являются такими, как определено в любом из предшествующих пунктов;

R^Q представляет собой H или C_{1-2} алкил;

15 R^W выбран из группы, состоящей из R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$, $C(O)NHSO_2R^{9B}$ и $C(O)NHSO_2NR^{2B}R^{3B}$; или

R^W представляет собой 4–7-членный гетероцикл, который необязательно замещен R^{7B} и/или R^{8B} ;

20 R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероцикла, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

25 R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ алкила), циано, метансульфонила и галогена;

30 или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2B} и R^{3B} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

35

или R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, галогена, CO_2H , гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

qB равен 0 или 1;

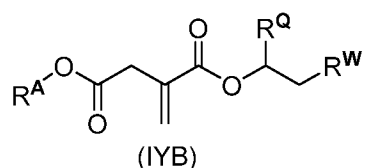
W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

и при этом

если ни R^A , ни R^Q , ни R^W не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A , R^Q и R^W в сумме составляет по меньшей мере 4;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

160. Соединение по п. 152, отличающееся тем, что соединение формулы (IYA) представляет собой соединение формулы (IYB),



где

R^A является таким, как определено в любом из предшествующих пунктов;

R^Q представляет собой H или C_{1-2} алкил;

R^W выбран из группы, состоящей из R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SR^{2B} , SOR^{9B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$; или

R^W представляет собой 4–7-членный гетероциклил, который необязательно замещен R^{7B} и/или R^{8B} ;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4}

алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;
или $\text{R}^{7\text{B}}$ и $\text{R}^{8\text{B}}$ вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

$\text{R}^{2\text{B}}$ и $\text{R}^{3\text{B}}$ независимо представляют собой H , C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил;
причем $\text{R}^{2\text{B}}$ и $\text{R}^{3\text{B}}$ независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(\text{CH}_2)_{q\text{B}}\text{W}^{\text{B}}$;

или $\text{R}^{2\text{B}}$ и $\text{R}^{3\text{B}}$ вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо;

$\text{R}^{9\text{B}}$ представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем $\text{R}^{9\text{B}}$ необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(\text{CH}_2)_{q\text{B}}\text{W}^{\text{B}}$;

$q\text{B}$ равен 0 или 1;

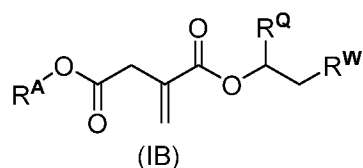
W^{B} выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^{B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

и при этом

если ни R^{A} , ни R^{Q} , ни R^{W} не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^{A} , R^{Q} и R^{W} в сумме составляет по меньшей мере 4;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

161. Соединение по п. 160, отличающееся тем, что соединение формулы (IYB) представляет собой соединение формулы (IB),



где

R^{A} является таким, как определено в любом из предшествующих пунктов;

R^{Q} представляет собой H или C_{1-2} алкил;

R^{W} выбран из группы, состоящей из $\text{R}^{1\text{B}}$, $\text{OR}^{2\text{B}}$, $\text{NR}^{2\text{B}}\text{R}^{3\text{B}}$, $\text{SR}^{2\text{B}}$, $\text{SOR}^{9\text{B}}$, $\text{SO}_2\text{R}^{9\text{B}}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{2\text{B}}\text{R}^{3\text{B}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2\text{B}}$ и $\text{CONR}^{2\text{B}}\text{R}^{3\text{B}}$; или

R^{W} представляет собой 4–7-членный гетероцикл, который необязательно замещен $\text{R}^{7\text{B}}$ и/или $\text{R}^{8\text{B}}$;

$\text{R}^{1\text{B}}$ выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, $\text{SiR}^{4\text{B}}\text{R}^{5\text{B}}\text{R}^{6\text{B}}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероцикла, фенила и 5-6-членного

гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2B} и R^{3B} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

или R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

qB равен 0 или 1;

W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

и при этом

если ни R^A , ни R^Q , ни R^W не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A , R^Q и R^W в сумме составляет по меньшей мере 4;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

162. Соединение по любому из пп. 159-161, отличающееся тем, что R^Q представляет собой H или метил, в частности, H.

163. Соединение по любому из пп. 159-162, отличающееся тем, что R^W выбран из группы, состоящей из R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $NR^{2B}SO_2R^{9B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$.

164. Соединение по п. 163, отличающееся тем, что R^W выбран из группы, состоящей из R^{1B} , OR^{2B} , $NR^{2B}R^{3B}$, SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$.

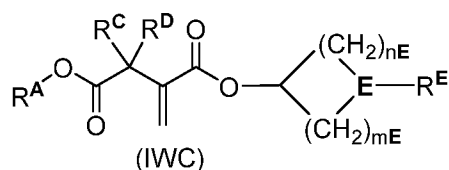
165. Соединение по любому из пп. 159-162, отличающееся тем, что R^W представляет собой 4–7-членный гетероцикл.

5 166. Соединение по п. 165, отличающееся тем, что R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила, тиоморфолинила и морфолинила.

10 167. Соединение по п. 166, отличающееся тем, что R^W выбран из группы, состоящей из оксетанила, тиетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила и морфолинила.

168. Соединение по п. 167, отличающееся тем, что тиетанил замещен одной или более оксо-группами.

15 169. Соединение по п. 151, отличающееся тем, что соединение формулы (IWA) представляет собой соединение формулы (IWC),



R^A , R^C и R^D являются такими, как определено в любом из предшествующих пунктов; и

20 где

E выбран из группы, состоящей из N, O, S, S=O и S(=O)₂;

R^E отсутствует или выбран из группы, состоящей из H, R^{1B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$;

25 R^{1B} выбран из группы, состоящей из метила, циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

30 R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ алкила), циано, метансульфонила и галогена;

35 или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное

гетероциклическое кольцо;

R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2B} и R^{3B} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

или R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, галогена, CO_2H , гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

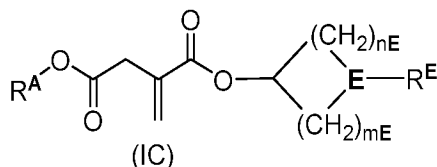
qB равен 0 или 1;

W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

nE и mE независимо равны 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

170. Соединение по п. 152, отличающееся тем, что соединение формулы (IYA) представляет собой соединение формулы (IC),



где

R^A является таким, как определено в любом из предшествующих пунктов;

E выбран из группы, состоящей из N, O, S, S=O и S(=O)₂;

R^E отсутствует или выбран из группы, состоящей из H, R^{1B} , SO_2R^{9B} , $SO_2NR^{2B}R^{3B}$, $C(O)R^{2B}$ и $CONR^{2B}R^{3B}$;

R^{1B} выбран из группы, состоящей из метила, циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;
или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

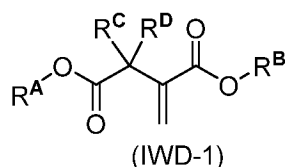
- 5 R^{2B} и R^{3B} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2B} и R^{3B} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;
или R^{2B} и R^{3B} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо,
10 необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;
 R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;
15 qB равен 0 или 1;
 W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;
20 nE и mE независимо равны 1 или 2;
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

171. Соединение по п. 169 или п. 170, отличающееся тем, что E выбран из группы, состоящей из N, O и $S(=O)_2$.
25
172. Соединение по п. 171, отличающееся тем, что E представляет собой O или S, и R^E отсутствует.

173. Соединение по любому из пп. 169-172, отличающееся тем, что nE равен 1, и mE
30 равен 1.

174. Соединение по любому из пп. 169-172, отличающееся тем, что один из nE и mE равен 2, а другой равен 1.

35 175. Соединение по любому из предшествующих пунктов, представляющее собой соединение формулы (IWD-1),



где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила и C_{2-10} алкенила; причем R^A замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, циано и $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$;

R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;

R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9A} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

qA равен 0 или 1;

W^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

где

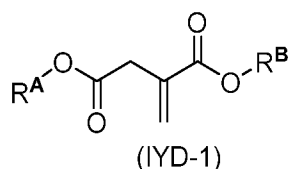
R^B , R^C и R^D являются такими, как определено в любом из предшествующих пунктов;

и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

176. Соединение по любому из предшествующих пунктов, представляющее собой соединение формулы (IYD-1),



где

R^A представляет собой C_{1-10} алкил; причем R^A замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$,

5 $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, циано и $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$;

R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

10 R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

15 или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;

R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9A} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

20 qA равен 0 или 1;

W^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-

членного гетероарила; причем W^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

25 где

где

R^B является таким, как определено в любом из предшествующих пунктов;

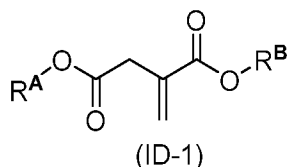
и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

30 или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

177. Соединение по любому из предшествующих пунктов, представляющее собой соединение формулы (ID-1),

35



где

R^A представляет собой C_{1-10} алкил; причем R^A замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, циано и $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$;

R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидрокси и оксо;

R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9A} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

qA равен 0 или 1;

W^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

где

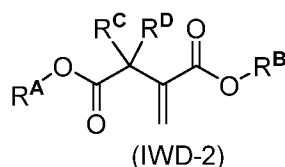
R^B является таким, как определено в любом из предшествующих пунктов;

и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

178. Соединение по любому из предшествующих пунктов, представляющее собой соединение формулы (IWD-2),



где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила, 6–10-членного гетероспироциклила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , $NR^{2A}R^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7A} и/или R^{8A} ;

R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена; или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо;

R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9A} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

qA равен 0 или 1;

W^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

где

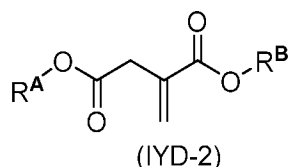
R^B , R^C и R^D являются такими, как определено в любом из предшествующих пунктов;

и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

5

179. Соединение по любому из предшествующих пунктов, представляющее собой соединение формулы (IYD-2):



10 где

R^A выбран из группы, состоящей из C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4–10-членного гетероциклила; причем R^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , $NR^{2A}R^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

15 R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7A} и/или R^{8A} ;

20 R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

25 или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

30 или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо;

R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9A} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы,

35

состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидрокси, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

qA равен 0 или 1;

W^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем W^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

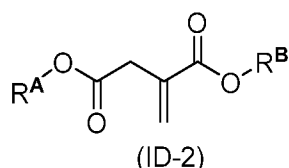
где

R^B является таким, как определено в любом из предшествующих пунктов;

и при этом

- 10 если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;
- или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

180. Соединение по любому из предшествующих пунктов, представляющее собой
- 15 соединение формулы (ID-2),



где

- 20 R^A выбран из группы, состоящей из C_{3-10} циклоалкила, C_{5-10} спироциклоалкила и 4-10-членного гетероциклила; причем R^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, R^{1A} , OR^{2A} , $NR^{2A}R^{3A}$, SR^{2A} , SOR^{9A} , SO_2R^{9A} , $SO_2NR^{2A}R^{3A}$, $C(O)R^{2A}$ и $CONR^{2A}R^{3A}$;

- 25 R^{1A} выбран из группы, состоящей из фтора, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4A}R^{5A}R^{6A}$, C_{3-8} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7A} и/или R^{8A} ;

- 30 R^{4A} , R^{5A} и R^{6A} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;
- R^{7A} и R^{8A} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;
- или R^{7A} и R^{8A} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4-7-членное гетероциклическое кольцо;

- 35 R^{2A} и R^{3A} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил;

причем R^{2A} и R^{3A} независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

или R^{2A} и R^{3A} вместе образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, гидроксид и оксо;

R^{9A} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9A} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qA}W^A$;

qA равен 0 или 1;

W^A выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^A необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонил и галогена;

где

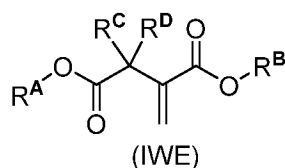
R^B является таким, как определено в любом из предшествующих пунктов;

и при этом

если ни R^A , ни R^B не содержит гетероатомы, то общее количество атомов углерода в группах R^A и R^B в сумме составляет по меньшей мере 6;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

181. Соединение по любому из предшествующих пунктов, представляющее собой соединение формулы (IWE):



где

R^A , R^C и R^D являются такими, как определено в любом из предшествующих пунктов; и

R^B выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила или C_{5-10} спироциклоалкила; причем C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{3-10} циклоалкил или C_{5-10} спироциклоалкил необязательно замещены группой SO_2R^{9B} , CO_2H или тетразолилом; или R^B представляет собой 4–10-членный гетероцикл, который замещен группой SO_2R^{9B} или CO_2H ;

причем R^B необязательно замещен одним или более R^{1B} ;

где R^{1B} выбран из группы, состоящей из трифторметила, метила, CO_2H , циано, $SiR^{4B}R^{5B}R^{6B}$, C_{3-8} циклоалкила, 4–7-членного гетероцикла, фенила и 5-6-членного

гетероарила; причем метил, C_{3-8} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены R^{7B} и/или R^{8B} ;

R^{4B} , R^{5B} и R^{6B} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и фенила; причем фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

R^{7B} и R^{8B} независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ алкила), циано, метансульфонила и галогена;

или R^{7B} и R^{8B} вместе образуют C_{3-8} циклоалкил или 4–7-членное гетероциклическое кольцо;

R^{9B} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; причем R^{9B} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкокси, галогена, CO_2H , гидроксид, оксо и $-(CH_2)_{qB}W^B$;

qB равен 0 или 1;

W^B выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; причем W^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксид, CO_2H , циано, метансульфонила и галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

182. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:

1-(2-цианоэтил)-4-октил-2-метиленсукцината;

1-(2-(метилсульфонил)этил)-4-октил-2-метиленсукцината;

4-октил-1-(3,3,3-трифторпропил)-2-метиленсукцината;

4-октил-1-(оксетан-3-ил)-2-метиленсукцината;

4-октил-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцината;

1-(3-(диметиламино)-3-оксипропил)-4-октил-2-метиленсукцината;

4-бутил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцината;

1-(2-цианоэтил)-4-бутил-2-метиленсукцината;

1-(2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил)-4-октил-2-метиленсукцината;

1-(2-цианоэтил)-4-метил-2-метиленсукцината;

1-(2-цианоэтил)-4-гексил-2-метиленсукцината;

4-метил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцината;

4-октил-1-(2-(трифторметокси)этил)-2-метиленсукцината;

4-гексил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцината;

4-метил-1-(оксетан-3-ил)-2-метиленсукцината;

- 1-(2-(N,N-диметилсульфамоил)этил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-(диметиламино)этил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(3-(метилсульфонил)пропил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 5 1-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(3-феноксипропил)-2-метиленсукцината;
 1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 4-изопропил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцината;
 (S)-4-октил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-2-метиленсукцината;
 (R)-4-октил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-2-метиленсукцината;
 10 4-циклооктил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцината;
 4-октил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метиленсукцината;
 1-(1-цианопропан-2-ил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-метоксиэтил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 15 1-(2-циано-2-метилпропил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(1-метоксипропан-2-ил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-метоксипропил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-метокси-2-метилпропил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 20 1-(2-морфолиноэтил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 4-(2-(2-этоксизтокси)этил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцината;
 4-бутил-1-(оксетан-3-ил)-2-метиленсукцината;
 4-гексил-1-(оксетан-3-ил)-2-метиленсукцината;
 4-бутил-1-(2-тозилэтил)-2-метиленсукцината;
 25 4-октил-1-(2-тозилэтил)-2-метиленсукцината;
 4-циклооктил-1-метил-2-метиленсукцината;
 1-метил-4-октил-2-метиленсукцината;
 дициклобутил-2-метиленсукцината;
 ди(оксетан-3-ил)-2-метиленсукцината;
 30 1-циклобутил-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(1-ацетоксиэтил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 2-((2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 35 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 1-(2-(метилсульфонамидо)этил)-4-октил-2-метиленсукцината;

- 4-циклооктил-1-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-метиленсукцината;
 (R)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-4-((R)-октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 (R)-1-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 5 (R)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 4-циклогексил-1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 4-циклогексил-1-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-метиленсукцината;
 4-циклогексил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-метиленсукцината;
 4-циклооктил-1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 10 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-циклооктил-2-метиленсукцината;
 4-циклогексил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метиленсукцината;
 4-циклогексил-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцината;
 (S)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 (S)-1-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 15 1-(3-метилоксетан-3-ил)-4-октил-2-метиленсукцината;
 4-циклооктил-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-метиленсукцината;
 4-циклооктил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метиленсукцината;
 4-циклооктил-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцината;
 (R)-4-(октан-2-ил)-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцината;
 20 (R)-4-(октан-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метиленсукцината;
 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-циклогексил-2-метиленсукцината;
 4-циклогексил-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-метиленсукцината;
 4-гексил-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-метиленсукцината;
 4-гексил-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-2-метиленсукцината;
 25 1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-гексил-2-метиленсукцината;
 2-((2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 3-((2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 3-((4-((4-фторбензил)окси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 3-((4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 30 3-((2-метилен-4-(неопентилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 (S)-3-((2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 3-((4-(гексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 3-((2-метилен-4-оксо-4-(3-феноксипропокси)бутаноил)окси)пропановой кислоты;
 3-((4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 35 (R)-3-((2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
 (S)-2-((2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;

- 2-((2-метилден-4-(неопентилокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((4-((4-фторбензил)окси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((4-(гексилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((2-метилден-4-оксо-4-(3-феноксипропокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 5 2-((2-метилден-4-оксо-4-(спиро[3.3]гептан-2-илокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((2-метилден-4-оксо-4-(2-тозилэтокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-(N-метил-2-((2-метилден-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)ацетамидо)уксусной кислоты;
- (2-((2-метилден-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)ацетил)-L-пролина;
- 10 N-метил-N-(2-((2-метилден-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропаноил)глицина;
- (2-((2-метилден-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропаноил)-L-пролина;
- (2-((2-метилден-4-(октилокси)-4-оксобутаноил)окси)пропаноил)глицина;
- N-(2-((4-(циклооктилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)ацетил)-N-метилглицина;
- (2-((4-(циклооктилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)ацетил)-L-пролина;
- 15 (S)-N-метил-N-(2-((2-метилден-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)ацетил)глицина;
- (S)-(2-((2-метилден-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)ацетил)глицина;
- 1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-октил-2-метилденсукцината;
- 1-(3-морфолино-3-оксопропил)-4-октил-2-метилденсукцината;
- 1-(3-(диэтиламино)-3-оксопропил)-4-октил-2-метилденсукцината;
- 20 1-(3-(метиламино)-3-оксопропил)-4-октил-2-метилденсукцината;
- 2-((4-(циклогексилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)пропановой кислоты;
- (R)-2-((2-метилден-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((4-((4,4-дифторциклогексил)метокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((4-(3-этоксипропокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 25 2-((4-(бицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((4-циклобутокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 3-((4-(циклогексилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)-2,2-диметилпропановой кислоты;
- 1-(2-((N,N-диметилсульфамоил)амино)-2-оксоэтил)-4-гексил-2-метилденсукцината;
- 4-гексил-1-(2-(метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)-2-метилденсукцината;
- 30 4-гексил-1-(3-(метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)-2-метилденсукцината;
- 2-((4-(циклогексилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)-3,3,3-трифторпропановой кислоты;
- 2-((4-(циклооктилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)-3,3,3-трифторпропановой кислоты;
- 35 (E)-4-((4-(циклогексилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)бут-2-еновой кислоты;
- 3-((2-((4-(циклогексилокси)-2-метилден-4-оксобутаноил)окси)этил)сульфонил)пропановой кислоты;
- 1-((2H-тетразол-5-ил)метил)-4-циклогексил-2-метилденсукцината;

- 2-((3-((2-((3-хлорфенил)сульфонил)этокси)карбонил)бут-3-еноил)окси)уксусной кислоты;
 (R)-2-((4-(циклогексилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)-2-фенилуксусной кислоты;
 1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-циклогексил-2-метиленсукцината;
 (S)-1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-октан-2-ил-2-метиленсукцината;
- 5 1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-циклооктил-2-метиленсукцината;
 1-(2-((3-хлорфенил)сульфонил)-2-метилпропил)-4-циклооктил-2-метиленсукцината;
 4-циклооктил-1-(2-метил-2-(метилсульфонил)пропил)-2-метиленсукцината;
 1-(1-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-циклооктил-2-метиленсукцината;
 1-((1H-тетразол-5-ил)метил)-4-циклооктил-2-метиленсукцината;
- 10 (R)-1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-4-октан-2-ил-2-метиленсукцината;
 (2R,3S)-2-ацетамидо-3-((4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)бутановой кислоты;
 4-циклооктил-1-(3-(2-этокси-2-оксоэтил)оксетан-3-ил)-2-метиленсукцината;
 4-(2-(метилсульфонил)этил)-1-октил-2-метил-3-метиленсукцината;
- 15 1-октил-4-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2-метил-3-метиленсукцината;
 1-(1-(1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-4-((R)-октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 1-(1-(1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-4-((S)-октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
 4-циклогексил-1-((2-метил-2H-тетразол-5-ил)метил)-2-метиленсукцината;
 4-циклогексил-1-((1-метил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-метиленсукцината;
- 20 3-((4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)-4,4,4-трифторбутановой кислоты;
 2-(4-(циклогептилокси)-2-метилен-4-оксобутаноилокси)уксусной кислоты;
 2-(2-метилен-4-(октан-3-илокси)-4-оксобутаноилокси)уксусной кислоты;
 2-(2-метилен-4-(октан-4-илокси)-4-оксобутаноилокси)уксусной кислоты;
 2-((4-(гептан-4-илокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 25 2-((4-((адамантан-2-ил)окси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((4-(1-циклогексилэтокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((4-(1-циклогептилэтокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-(2-метилен-4-оксо-4-(спиро[3.4]октан-2-илокси)бутаноилокси)уксусной кислоты;
 2-(2-метилен-4-оксо-4-(спиро[3.5]нонан-2-илокси)бутаноилокси)уксусной кислоты;
- 30 2-(2-метилен-4-оксо-4-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)бутаноилокси)уксусной кислоты;
 2-((4-((2,2-диметилциклогексил)окси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 бис((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метиленсукцината;
 1-((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-метиленсукцината;
- 35 1-((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-(оксепан-4-ил)-2-метиленсукцината;
 4-(1-бутоксипропан-2-ил)-1-((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метиленсукцината;

- 4-спиро[3.3]гептан-2-ил-1-(3,3,3-трифтор-2,2-дигидроксипропил)-2-метиленсукцината гидрата;
- (*R*)-1-((2Н-тетразол-5-ил)метил)-4-(октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
- 1-(2Н-тетразол-5-ил)метил-4-циклогептил-2-метиленсукцината;
- 5 1-(2Н-тетразол-5-ил)метил-4-спиро[3.3]гептан-2-ил-2-метиленсукцината;
- (*S*)-1-(2Н-тетразол-5-ил)метил-4-октан-2-ил-2-метиленсукцината;
- 1-(1-(1Н-тетразол-5-ил)этил)-4-((*S*)-октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
- 1-(циклопропил(1Н-тетразол-5-ил)метил)-4-((*S*)-октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
- дициклогексил-2-метиленсукцината;
- 10 2-((4-(циклооктилокси)-3-метил-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((2-метилен-4-оксо-4-(2,2,4,4-тетраметилциклобутокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;
- (*S*)-2-(2-метилен-4-(октан-3-илокси)-4-оксобутаноилокси)уксусной кислоты;
- 2-((4-(циклооктилокси)-3-метокси-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты; и
- 2-((4-((-адамантан-1-ил)окси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 15 (*R*)-2-((4-(гептан-2-илокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((2-метилен-4-(нонан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((2-метилен-4-(нонан-5-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((4-(1-(3,5-дихлорфенил)этокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((4-((1-(3,5-дихлорфенил)пропан-2-ил)окси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной
- 20 кислоты;
- (*R*)-2-(2-метилен-4-(октан-3-илокси)-4-оксобутаноилокси)уксусной кислоты;
- 2-((2-метилен-4-оксо-4-(((1*R*,2*S*,4*R*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-((4-(1-циклогексил-2,2,2-трифторэтокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной
- 25 кислоты;
- 2-((4-(бицикло[3.3.1]нонан-9-илокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- (*S*)-2-((2-метилен-4-оксо-4-((1,1,1-трифтороктан-2-ил)окси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;
- (*R*)-2-((2-метилен-4-(нонан-2-илокси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 30 (*R*)-2-((4-(1-циклогексилэтокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 1-(3,3-дифторциклобутил)-4-октил-2-метиленсукцината;
- 1-((эндо)-3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-((*R*)-октан-2-ил)-2-метиленсукцината;
- (*R*)-4-(октан-2-ил)-1-((3-оксо-2,3-дигидроизоксазол-5-ил)метил)-2-метиленсукцината;
- 35 (*R*)-4,4,4-трифтор-3-((2-метилен-4-(((*R*)-октан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)бутановой кислоты;
- 2-((4-(циклооктилокси)-3-гидрокси-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
- 2-(3-метилен-5-(4-метилгептан-4-илокси)-5-оксопент-1-ен-2-илокси)уксусной кислоты;

- 2-((4-(1-циклогексилциклобутокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((2-метилен-4-((2-метилоктан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((2-метилен-4-((2-метилгептан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((2-метилен-4-оксо-4-(1-пентилциклобутокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;
 5 2-((2-метилен-4-((2-метилспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((2-метилен-4-оксо-4-(((экзо)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((2-метилен-4-оксо-4-((2,2,6,6-тетраметилциклогексил)окси)бутаноил)окси)уксусной
 10 кислоты;
 2-((4-(1-(3,5-дихлорфенил)этокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты
 (изомер 1);
 2-((4-(1-(3,5-дихлорфенил)этокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты
 (изомер 2);
 15 (R)-2-((2-метилен-4-оксо-4-(1-(4-(трифторметил)фенил)этокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты);
 (S)-2-((2-метилен-4-оксо-4-(1-(4-(трифторметил)фенил)этокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты);
 2-((4-(1-циклогексилциклопропокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 20 (S)-2-((4-(1-циклогексилэтокси)-2-метилен-4-оксобутаноил)окси)уксусной кислоты;
 2-((2-метилен-4-оксо-4-((2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ил)окси)бутаноил)окси)уксусной кислоты;
 (S)-4,4,4-трифтор-3-((2-метилен-4-(((R)-октан-2-ил)окси)-4-оксобутаноил)окси)бутановой кислоты;
 25 2-((2-метилен-4-оксо-4-(1-пентилциклопропокси)бутаноил)окси)уксусной кислоты; и
 3-((2-метилен-4-оксо-4-(2,2,4,4-тетраметилциклобутокси)бутаноил)окси)пропановой кислоты;
 или фармацевтически приемлемая соль и/или сольват любого из них.
- 30 183. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-182.
184. Соединение по любому из пп. 1-182 или фармацевтическая композиция по п. 183 для применения в качестве лекарственного средства.
- 35 185. Соединение по любому из пп. 1-182 или фармацевтическая композиция по п. 183 для применения для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

186. Применение соединения по любому из пп. 1-182 или фармацевтической композиции по п. 183 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

5

187. Способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения по любому из пп. 1-182 или фармацевтической композиции по п. 183.

10 188. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 1-187 для лечения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

15 189. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 1-187 для предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

20 190. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 1-187 для лечения или предотвращения воспалительного заболевания.

191. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 1-187 для лечения или предотвращения заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

25

192. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 1-187, отличающиеся тем, что воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из группы, состоящей из:

30 псориаза (включая вариант с хроническими бляшками, эритродермический, пустулезный, каплевидный, обратный и ногтевой варианты), астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему), сердечной недостаточности (включая левожелудочковую недостаточность), инфаркта миокарда, стенокардии, других заболеваний, связанных с атеросклерозом и/или атеротромбозом (включая заболевание

35 периферических сосудов и ишемический инсульт), митохондриальных и нейродегенеративных заболеваний (таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, пигментный ретинит или митохондриальная энцефаломиопатия), аутоиммунной паранеопластической

ретинопатии, отторжения трансплантата (включая формы, опосредованные антителами и опосредованные Т-клетками), рассеянного склероза, поперечного миелита, ишемии-реперфузионного повреждения (например, во время элективной операции, такой как сердечно-легочное шунтирование для аорто-коронарного шунта, или другой кардиохирургии, после чрескожного коронарного вмешательства, после лечения острого инфаркта миокарда с подъемом ST или ишемического инсульта, трансплантации органов или острого компартментального синдрома), AGE-индуцированного повреждения генома, воспалительного заболевания кишечника (например, болезни Крона или язвенного колита), первичного склерозирующего холангита (PSC), синдрома аутоиммунного гепатита на фоне PSC, неалкогольной жировой болезни печени (неалкогольного стеатогепатита), ревматической болезни, кольцевидной гранулемы, кожной красной волчанки (CLE), системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита, медикаментозной волчанки, аутоиммунного миокардита или миоперикардита, синдрома Дресслера, гигантоклеточного миокардита, постперикардитомического синдрома, синдромов медикаментозной гиперчувствительности (включая миокардит, связанный с реакцией гиперчувствительности), экземы, саркоидоза, узловатой эритемы, острого диссеминированного энцефаломиелимита (ADEM), заболевания спектра оптиконевромиелита, расстройств, связанных с антителами MOG (миелинолигодендроцитарного гликопротеина) (включая MOG-EM), неврита зрительного нерва, CLIPPERS (хронического лимфоцитарного воспаления с поражением моста, контрастным усилением периваскулярных пространств в мосту, отвечающее на терапию стероидными препаратами), диффузного миелинокластического склероза, болезни Аддисона, гнездовой алопеции, анкилозирующего спондилита, других спондилоартритов (включая периферический спондилоартрит, который связан с псориазом, воспалительной болезнью кишечника, реактивным артритом, или формы с началом в подростковом возрасте), синдрома антифосфолипидных антител, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного заболевания внутреннего уха, пемфигоида (включая буллезный пемфигоид, пемфигоид слизистой оболочки, рубцующийся пемфигоид, гестационный герпес или гестационный пемфигоид, глазной рубцующийся пемфигоид), IgA-зависимого линейного дерматоза, болезни Бехчета, целиакии, болезни Шагаса, дерматомиозита, сахарного диабета I типа, эндометриоза, синдрома Гудпасчера, болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре и его подтипов (включая острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, AIDP, острую моторную аксональную нейропатию (AMAN), острую моторную и сенсорную аксональную нейропатию (AMSAN), глоточно-шейно-плечевой вариант, вариант Миллера-Фишера и энцефалит ствола головного мозга Бикерстаффа), прогрессирующей воспалительной нейропатии, болезни Хашимото, гнойного гидраденита, миозита с тельцами включения, некротизирующей миопатии, болезни Кавасаки, нефропатии IgA, пурпury Геноха-

Шенлейна, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), синдрома Эванса, интерстициального цистита, смешанного заболевания соединительной ткани, недифференцированного заболевания соединительной ткани, очаговой склеродермии, миастении гравис (включая 5 положительные и серонегативные варианты на антитела к MuSK), нарколепсии, нейромииотонии, обыкновенной пузырчатки, пернициозной анемии, псориазического артрита, полимиозита, первичного билиарного холангита (также известного как первичный билиарный цирроз), ревматоидного артрита, палиндромного ревматизма, шизофрении, синдромов аутоиммунного (менинго-) энцефалита, склеродермии, синдрома Шегрена, 10 синдрома скованного человека, ревматической полимиалгии, гигантоклеточного артериита (височного артериита), артериита Такаясу, нодозного полиартериита, болезни Кавасаки, гранулематоза с полиангиитом (GPA; ранее известного как гранулематоз Вегенера), эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (EGPA; ранее известного как синдром Черджа-Стросса), микроскопического полиартериита/полиангиита, 15 гипокплементемического уртикарного васкулита, лейкоцитокластического васкулита, криоглобулинемии, облитерирующего тромбангиита (болезни Бюргера), васкулита, лейкоцитокластического васкулита, витилиго, острого диссеминированного энцефаломиелиита, адренолейкодистрофии, болезни Александера, болезни Альпера, концентрической болезни Бало или марбургской болезни, криптогенной организирующейся 20 пневмонии (ранее известной как организирующаяся пневмония на фоне облитерирующего бронхиолита), болезни Канавана, васкулитного синдрома центральной нервной системы, болезни Шарко-Мари-Тута, детской атаксии с гипомиелинизацией центральной нервной системы, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), диабетической ретинопатии, лейкодистрофии глобоидных клеток (болезни Краббе), 25 болезни «трансплантат против хозяина» (GVHD) (включая острые и хронические формы, а также кишечную GVHD), инфекции или осложнения гепатита С (HCV), вирусной инфекции или осложнения простого герпеса, инфекции или осложнения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), красного плоского лишая, амиотрофии одной конечности, муковисцидоза, легочной артериальной гипертензии (РАН, включая идиопатическую РАН), саркоидоза 30 легких, идиопатического легочного фиброза, детской астмы, атопического дерматита, аллергического дерматита, контактного дерматита, аллергического ринита, ринита, синусита, конъюнктивита, аллергического конъюнктивита, сухого кератоконъюнктивита, сухости глаз, ксерофтальмии, глаукомы, отека желтого пятна, диабетического отека желтого пятна, окклюзии центральной вены сетчатки (CRVO), дегенерации желтого пятна 35 (включая сухую и/или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна, AMD), послеоперационного воспаления катаракты, увеита (включая задний, передний, промежуточный и панuveит), иридоциклита, склерита, отторжения трансплантата роговицы и лимбальных клеток, глютензависимой энтеропатии (глютеновой болезни),

герпетиформного дерматита, эозинофильного эзофагита, ахалазии, аутоиммунной дизавтономии, аутоиммунного энцефаломиеелита, аутоиммунного оофорита, аутоиммунного орхита, аутоиммунного панкреатита, аортита и периаортита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной уртикарии, болезни Бехчета, (идиопатической) болезни Кастлемена, синдрома Когана, заболевания, связанного с IgG4, забрюшинного фиброза, ювенильного идиопатического артрита, включая системный ювенильный идиопатический артрит (болезнь Стилла), болезни Стилла с началом во взрослом возрасте, деревянистого конъюнктивита, язвы Мурена, острого лихеноидного и вариолиформного парапсориаза (PLEVA, также известного как болезнь Мухи-Габерманна), мультифокальной двигательной

10 нейропатии (MMN), детского нейropsychиатрического синдрома с острым началом (PANS) (включая детские аутоиммунные психоневрологические расстройства, связанные со стрептококковыми инфекциями (PANDAS)), паранеопластических синдромов (включая паранеопластическую дегенерацию мозжечка, миастенический синдром Ламберта-Итона, лимбический энцефалит, энцефалит ствола головного мозга, синдром опсоклонической

15 миоклонической атаксии, анти-NDMA-рецепторный энцефалит, полиорганный аутоиммунитет, связанный с тимомой), перивенозного энцефаломиеелита, симпатической рефлекторной дистрофии, рецидивирующего полихондрита, аутоиммунных реакций против спермы и тестикулярной жидкости, синдрома Сусака, синдрома Толоса-Ханта, болезни Фогта-Коянаги-Харада, антисинтетазного синдрома, аутоиммунной энтеропатии,

20 X-сцепленного синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX), микроскопического колита, аутоиммунного лимфопрлиферативного синдрома (ALPS), синдром аутоиммунной полиэндокринопатии-кандидоза-эктодермальной дистрофии (APEX), подагры, псевдоподагры, амилоида (включая AA или вторичный амилоидоз), эозинофильного фасциита (синдрома Шульмана), гиперчувствительности к

25 прогестерону (включая прогестероновый дерматит), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), синдром периодической лихорадки, связанный с рецептором фактора некроза опухоли (TNF) (TRAPS), гипериммуноглобулинемии D с синдромом периодической лихорадки (HIDS), синдром PAPA (гнойного артрита, гангренозной пиодермии, тяжелых кистозных угрей), дефицита антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дефицита

30 антагониста рецептора интерлейкина-36 (DITRA), криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS) (включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром [FCAS], синдром Макла-Уэльса, мультисистемное воспалительное заболевание с началом в неонатальном периоде [NOMID]), NLRP12-ассоциированных аутовоспалительных расстройств (NLRP12AD), афтозного стоматита с периодической

35 лихорадкой (PFAPA), хронического атипичного нейтрофильной дерматоза с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), синдрома Маджида, синдрома Блау (также известного как ювенильный системный гранулематоз), синдрома активации макрофагов, хронического рецидивирующего множественного остеомиелита (CRMO),

семейного холодового аутовоспалительного синдрома, синдрома мутантной аденозиндезаминазы 2 и моногенных интерферонопатий (включая синдром Айкарди-Гутьера, васкулопатию сетчатки с церебральной лейкодистрофией, спондилоэнхондродисплазию, STING [стимулятор генов интерферона]-ассоциированную

5 васкулопатию с началом в младенчестве, ассоциированные с протеасомами аутовоспалительные синдромы, семейную волчанку при обморожении, симметричный наследственный дисхроматоз), синдрома Шницлера; семейного цилиндроматоза, врожденного В-клеточного лимфоцитоза, OTULIN-ассоциированного аутовоспалительного синдрома, сахарного диабета 2 типа, инсулинорезистентности и метаболического

10 синдрома (включая воспаление, связанное с ожирением), атеросклеротических расстройств (например, инфаркта миокарда, стенокардии, ишемической сердечной недостаточности, ишемической нефропатии, ишемического инсульта, заболевания периферических сосудов, аневризмы аорты), воспалительных заболеваний почек (например, диабетической нефропатии, мембранозной нефропатии, заболевания с

15 минимальными изменениями, серповидного гломерулонефрита, острого почечного повреждения, трансплантации почки).

193. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по п. 192, отличающиеся тем, что воспалительное заболевание

20 или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, системной красной волчанки, рассеянного склероза, псориаза, болезни Крона, язвенного колита, увеита, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Макла-Уэльса, ювенильного идиопатического артрита и хронической

25 обструктивной болезни легких.

194. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по п. 193, отличающиеся тем, что воспалительное заболевание

или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой

30 рассеянный склероз.

195. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по п. 193, отличающиеся тем, что воспалительное заболевание

или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой

35 псориаз.

196. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 1-195, отличающиеся тем, что указанное

соединение предназначено для введения субъекту-человеку.

197. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 1-196 для применения в комбинации с

5 дополнительным терапевтическим агентом, таким как кортикостероид (глюкокортикоид), ретиноид (например, ацитретин, изотретиноин, тазаротен), антралин, аналог витамина D (например, кальцитриол, кальципотриол), ингибиторы кальциневрина (например, такролимус, пимекролимус), фототерапия или фотохимиотерапия (например, псорален с ультрафиолетовым излучением, PUVA) или другая форма терапии с применением

10 ультрафиолетового излучения, циклоспорин, тиопурин (например, азатиоприн, 6-меркаптопурин), метотрексат, анти-TNF α агенты (например, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб или биоаналог), ингибирование фосфодиэстеразы-4 (PDE4) (например, апремиласт, кризаборол), анти-IL-17 агент (например, бродалумаб, иксекизумаб, секукинумаб), анти-IL12/IL-23 агент (например,

15 устекинумаб, бриакинумаб), анти-IL-23 агент (например, гуселькумаб, тилдракизумаб), ингибитор JAK (Янус-киназы) (например, тофацитиниб, руксолитиниб, барицитиниб, филготиниб, упадацитиниб), плазмообмен, внутривенный иммуноглобулин (IVIG), циклофосфамид, анти-CD20 агент, истощающий В-клетки (например, ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб, обинутузумаб), аналог антрациклина (например,

20 митоксантрон), кладрибин, модулятор рецептора сфинозин-1-фосфата или аналог сфингозина (например, финголимод, сипонимод, озанимод, этразимод), препарат интерферона-бета (включая интерферон-бета 1b/1a), глатирамер, анти-CD3 терапия (например, ОКТ3), анти-CD52 нацеливающий агент (например, алемтузумаб), лефлуномид, терифлуномид, соединение золота, лаквинимод, блокатор калиевого канала

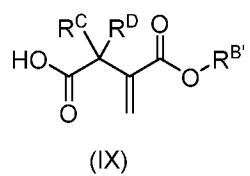
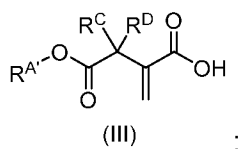
25 (например, далфампридин/4-аминопиридин), микофеноловая кислота, микофенолят мофетил, аналог пурина (например, пентостатин), ингибитор пути mTOR (механистической мишени рапамицина) (например, сиролимус, эверолимус), антитимоцитарный глобулин (ATG), ингибитор рецептора IL-2 (CD25) (например, базиликсимаб, даклизумаб), агент против рецептора IL-6 или анти-IL-6 агент (например, тоцилизумаб, силтуксимаб),

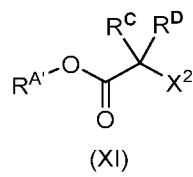
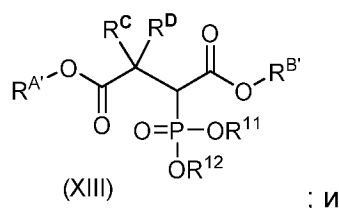
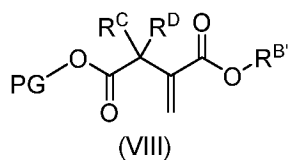
30 ингибитор тирозинкиназы Брутона (BTK) (например, ибрутиниб), ингибитор тирозинкиназы (например, иматиниб), урсодезоксихолевая кислота, гидроксихлорохин, хлорохин, ингибитор фактора активации В-клеток (BAFF, также известного как BLyS, стимулятор В-лимфоцитов) (например, белимумаб, близибимод), другая терапия, направленная на В-клетки, включая гибридные белки, нацеленные и на APRIL (лиганд, индуцирующий

35 пролиферацию), и на BLyS (например, атацицепт), ингибитор PI3K, включая пан-ингибитор или ингибитор, нацеленный на изоформы, содержащие p110 δ и/или p110 γ (например, идемалисиб, копанлисиб, дувелисиб), ингибиторы рецептора интерферона α (например, антифролумаб, сифалимумаб), блокатор костимуляции Т-клеток (например, абатацепт,

белатацепт), талидомид и его производные (например, леналидомид), дапсон, клофазимин, антагонист лейкотриена (например, монтелукаст), теофиллин, анти-IgE терапия (например, омализумаб), анти-IL-5 агент (например, меполизумаб, реслизумаб), долгодействующий мускариновый агент (например, тиотропий, аклидиний, умеклидиний), ингибитор PDE4 (например, рофлумиласт), рилузол, поглотитель свободных радикалов (например, эдаравон), ингибитор протеасом (например, бортезомиб), ингибитор каскада реакций комплемента, включая агент, направленный против C5 (например, экулизумаб), иммуноадсорбент, антитимоцитарный глобулин, 5-аминосалицилаты и их производные (например, сульфасалазин, балсалазид, месаламин), анти-интегриновый агент, включая агент, нацеленный на интегрины $\alpha 4\beta 1$ и/или $\alpha 4\beta 7$ (например, натализумаб, ведолизумаб), анти-CD11- α агент (например, эфализумаб), нестероидный противовоспалительный препарат (НСПВП), включая салицилат (например, аспирин), пропионовая кислота (например, ибупрофен, напроксен), уксусная кислота (например, индометацин, диклофенак, этодолак), оксикам (например, мелоксикам) и фенамат (например, мефенаминовая кислота), селективный или относительно селективный ингибитор COX-2 (например, целекоксиб, этроксикоксиб, валдекоксиб и этодолак, мелоксикам, набуметон), колхицин, ингибитор рецептора IL-4 (например, дупилумаб), местная/контактная иммунотерапия (например, дифенилциклопропенон, дибутиловый эфир сквариновой кислоты), терапия против рецептора IL-1 (например, анакинра), ингибитор IL-1 β (например, канакинумаб), IL-1-нейтрализующая терапия (например, рилонацепт), хлорамбуцил, специфический антибиотик с иммуномодулирующими свойствами и/или способностью модулировать NRF2 (например, тетрациклины, включая миноциклин, клиндамицин, макролидные антибиотики), анти-андрогенная терапия (например, ципротерон, спиронолактон, финастерид), пентоксифиллин, урсодезоксихолевая кислота, обетихолевая кислота, фибрат, модулятор регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), ингибиторы VEGF (фактора роста сосудистого эндотелия) (например, бевацизумаб, ранибизумаб, раниблизумаб, пегаптаниб, афлиберцепт), пирфенидон или мизорибин.

198. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:





где:

- 5 R^A представляет собой R^A или его защищенное производное;
где R^A является таким, как определено в любом из пп. 1-182;
 R^B представляет собой R^B или его защищенное производное;
где R^B является таким, как определено в любом из пп. 1-182;
 R^C и R^D являются такими, как определено в любом из пп. 1-182; и
10 PG представляет собой защитную группу для атома кислорода;
 R^{11} представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный галогеном;
 R^{12} представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный галогеном; и
 X^2 представляет собой уходящую группу, такую как галоген, например, хлор, бром
или йод;
15 или его соль.

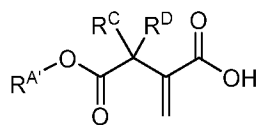
199. Соединение по п. 198, выбранное из группы, состоящей из:

- 4-(циклооктилокси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты;
2-метилен-4-оксо-4-(3-феноксипропокси)бутановой кислоты;
20 4-(2-(2-этоксизетокси)этоксизетокси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты;
4-((4-фторбензил)окси)-2-метилен-4-оксобутановой кислоты;
(*R*)-2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановой кислоты;
(*S*)-2-метилен-4-(октан-2-илокси)-4-оксобутановой кислоты;
2-метилен-4-(неопентилокси)-4-оксобутановой кислоты;
25 3-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтоксизетокси)карбонил)бут-3-еновой кислоты; и
3-метил-2-метилен-4-(октилокси)-4-оксобутановой кислоты,
или его соли.

200. Способ получения соединения по любому из пп. 1-182 или его соли, такой как

фармацевтически приемлемая соль, который включает:

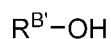
(a) приведение во взаимодействие соединения формулы (III):



(III)

или его соли

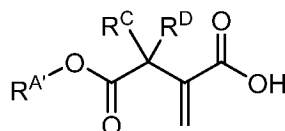
с соединением формулы (II):



(II)

или его солью;

(b) приведение во взаимодействие соединения формулы (III):



(III)

или его соли

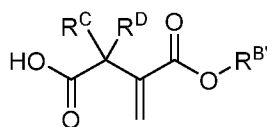
с соединением формулы (II'):



(II')

или его солью;

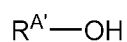
(c) приведение во взаимодействие соединения формулы (IX):



(IX)

или его соли

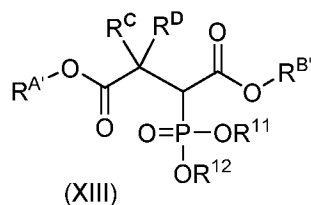
с соединением формулы (IV)



(IV)

или его солью; или

(d) приведение во взаимодействие соединения формулы (XIII):



или его соли

с формальдегидом или его эквивалентом;

5 где:

R^A представляет собой R^A или его защищенное производное;

где R^A является таким, как определено в любом из пп. 1-182;

R^B представляет собой R^B или его защищенное производное;

где R^B является таким, как определено в любом из пп. 1-182;

10 R^C и R^D являются такими, как определено в любом из пп. 1-182;

X представляет собой уходящую группу;

R^{11} представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный галогеном; и

R^{12} представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный галогеном.

15